

ORIGINAL ARTIKEL

Open Access

## Perbandingan antara Ibuprofen dengan Ketorolak Intravena terhadap Kadar Neutrofil Pascabedah Laparotomi Ginekologi

Muh. Wirawan Harahap<sup>1\*</sup>, Fendy Dwimartyono<sup>1</sup>, Wawan Susilo<sup>1</sup>, Farah Ekawati Mulyadi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: [wirawan\\_harahap@yahoo.com](mailto:wirawan_harahap@yahoo.com), Mobile number: +62 85242480608

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Nyeri akibat pembedahan ditimbulkan oleh kerusakan jaringan dan respon inflamasi akibat trauma jaringan. Neutrofil merupakan salah satu penanda adanya inflamasi yang mudah diukur. Tujuan dari penelitian ini membandingkan efek pemberian ibuprofen dan ketorolak intravena terhadap kadar neutrofil pascabedah laparotomi ginekologi.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni K1 (kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg intravena 1 jam prabedah) dan K2 (kelompok yang mendapatkan ketorolak 30 mg intravena 1 jam prabedah) dengan jumlah sampel masing-masing 16 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistic *paired t-test* dan *Mann-whitney U test* dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=0,05$ .

**Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna peningkatan kadar neutrofil antara kelompok ibuprofen dengan kelompok ketorolak pascabedah ( $18,35 \pm 7,86$  vs  $32,94 \pm 16,03$ ) dengan nilai  $p<0,05$ .

**Kesimpulan:** Peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian ibuprofen dibandingkan ketorolak pascabedah laparotomi ginekologi.

**Kata kunci:** Ibuprofen; ketorolak; laparotomi; neutrofil



**Published by :**  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Muslim Indonesia  
**Phone:**  
+62822 9333 0002

**Address:**  
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)  
Makassar, Sulawesi Selatan.  
**Email:**  
[medicaljournal@umi.ac.id](mailto:medicaljournal@umi.ac.id)

### Article history:

Received: 1 November 2023  
Accepted: 12 November 2023  
Published: 15 Desember 2023

## ABSTRACT

**Background:** Surgical pain is caused by tissue damage and inflammatory response due to tissue trauma. Neutrophil is one of the inflammatory markers which is easy to measure. This study aimed to compare the effect of ibuprofen and ketorolac on neutrophil levels after gynecology laparotomy

**Methods:** This study used a double-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely K1 (the group that received ibuprofen 400 mg intravenously 1 hour preoperatively) and K2 (the group that received ketorolac 30 mg intravenously 1 hour preoperatively) with 16 samples each. Data were analyzed using statistical paired t-test and Mann Whitney U-test with a significance level of  $\alpha=0.05$ .

**Results:** There was a significant difference in increase neutrophil levels between the ibuprofen group and the ketorolac group after gynecology laparotomy ( $18,35 \pm 7,86$  vs  $32,94 \pm 16,03$ ) with  $p < 0.05$ .

**Conclusion:** The increase in neutrophil levels was lower as ibuprofen was given than ketorolac after caesarean section.

**Keywords:** Ibuprofen; ketorolac; laparotomy; neutrophil

## PENDAHULUAN

Nyeri pascabedah sebagian besar merupakan nyeri nosiseptif akut akibat cedera jaringan. Tubuh rentan terhadap banyak perubahan fisiologis dan patologis, yang mempengaruhi pemulihan pascabedah. Selain nyeri inflamasi lokal pada sayatan, juga terdapat nyeri kontraksi pada rahim selama pemulihan. Analgesia preemtif mengacu pada penggunaan tindakan terkait untuk mencegah nyeri, aferen sensorik dan sensitisasi saraf pusat sebelum stimulasi nosiseptif, dan kemudian untuk mengurangi efek nyeri.<sup>1,2</sup>

Nyeri pascabedah mempunyai karakteristik berupa sensitisasi perifer dan sentral dari susunan saraf. Sekali terjadi sensitisasi sistem saraf, maka suatu stimulus lemah yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri akan terasa nyeri (*allodynia*), sedangkan stimulus kuat yang cukup untuk menimbulkan nyeri terasa amat nyeri (*hyperalgesia*). Sensitisasi pascabedah akan mengakibatkan penderitaan bagi pasien oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah harus ditujukan ke arah pencegahan dan juga meminimalkan terjadinya proses sensitisasi.<sup>1,3</sup>

Terjadinya inflamasi setelah insisi pembedahan diawali dengan adanya produksi prostaglandin, prostasiklin dan leukotrien. Leukotrien memicu datangnya sel-sel leukosit seperti neutrofil, basofil dan sel mast yang melepaskan mediator inflamasi terutama yang diperankan oleh sel mast, sehingga proses inflamasi yang terjadi bertambah hebat.<sup>3</sup> Beberapa mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, telah diketahui menghasilkan nosisepsi selama periode pasca operasi.<sup>4,5</sup>

Ibuprofen telah digunakan secara luas ditoleransi dengan baik dan merupakan OAINS yang mempunyai efek analgesik, anti piretik, dan antiinflamasi. Thybo dkk tahun 2019 melakukan penelitian klinis secara acak pada pasien artroplasti panggul total dengan membandingkan kombinasi parasetamol

dan ibuprofen, parasetamol dan plasebo serta ibuprofen dan plasebo. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kombinasi parasetamol dan ibuprofen menunjukkan penurunan konsumsi morfin secara bermakna dibandingkan parasetamol tunggal. Dari kedua penelitian tersebut di atas menunjukkan bahwa ibuprofen adalah suatu pilihan yang layak digunakan untuk analgesia pascabedah dini.<sup>2,4,5</sup>

Ketorolak tromethamine merupakan suatu analgesik non-narkotik. Obat ini merupakan obat anti-inflamasi nonsteroid yang menunjukkan aktivitas antipiretik yang lemah dan anti-inflamasi cukup kuat. Ketorolak menghambat sintesis prostaglandin pada jalur siklooksigenase yaitu dengan cara hambatan pada enzim siklooksigenase. Hambatan pada enzim ini menyebabkan asam arakhidonat hanya dimetabolisme melalui jalur. Leukotrien masih diproduksi dan migrasi neutrofil oleh LTB<sub>4</sub> tetap terjadi, sehingga proses inflamasi pada jalur ini terus berlangsung.<sup>6,7</sup>

Insisi pembedahan dapat mengaktivasi jalur siklooksigenase sehingga kadar leukotrien meningkat dan terjadi migrasi neutrofil, sehingga jumlah neutrofil pun meningkat mengakibatkan nyeri dan inflamasi pascabedah meningkat. Penelitian ini bertujuan membandingkan pengaruh pemberian ibuprofen dan ketorolak sebelum pembedahan dalam mengurangi reaksi inflamasi yang berlebihan dengan melihat perbandingan kadar neutrofil dalam darah pascabedah, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif atau terapi tambahan dalam pencegahan terjadinya proses inflamasi untuk mengurangi nyeri pascabedah.

## METODE

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RS Ibnu Sina Makassar bulan Agustus- Oktober 2023. Kriteria inklusi: pasien yang menjalani laparotomi ginekologi elektif setuju dilakukan teknik anestesi spinal, status fisik ASA I-II, usia 20 - 40 tahun, Indeks Massa Tubuh (IMT) 18,5 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Kriteria eksklusi: kontraindikasi dilakukan anestesi spinal, dengan riwayat penyakit asma, riwayat hipertensi, penyakit jantung dan kardiovaskuler, gangguan kejiwaan, riwayat DM, gangguan fungsi ginjal atau hati, pengguna alkohol, mendapat terapi opioid, obat analgesik neuropatik, dan obat antiinflamasi sebelumnya, mendapatkan kemoterapi, dan riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out*; terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama operasi, pasien mengundurkan diri dari penelitian.

Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok K1 yang mendapatkan ibuprofen 400 mg intravena 1 jam prabedah. Kelompok K2 adalah kelompok yang mendapatkan ketorolak 30 mg intravena 1 jam prabedah pada laparotomi ginekologi dengan anestesi spinal. Jumlah sampel total 32 pasien, masing-masing kelompok 16 pasien.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan kadar neutrofil selanjutnya dialokasikan ke dalam kelompok K1 dan K2 menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku. Obat penelitian diberikan satu jam sebelum waktu yang diharapkan dari sayatan bedah. Tidak ada

premedikasi lain yang diberikan saat ini. Sebelum dilakukan anestesi spinal dilakukan loading cairan koloid dengan HES 6% 250 cc. Anestesi spinal dilakukan dengan posisi dekubitus lateral kiri pada celah sendi vertebra L3-L4. Kedua kelompok dilakukan anestesi spinal dengan jarum spinal Spinocan® 25G, bupivakain hiperbarik 0,5% (Regivell) 10 mg dengan adjuvan fentanyl 25 µg dengan kecepatan penyuntikan 3 detik/cc. Pasien diposisikan supine. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan *cold test*, blok sensorik dengan *pin prick test*, dan blok motorik dengan skor *Bromage*. Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi Th.6. Pemeliharaan dengan O<sub>2</sub> 2-4 liter/menit. Bila TAR < 25% nilai basal, diberikan efedrin 5–10 mg/intravena.

Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke PACU. Penilaian kadar neutrofil diukur 2 jam pascabedah. Apabila terdapat keluhan nyeri dengan nilai NRS lebih atau sama dengan 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa fentanyl 0,5-1 mcg/kgBB/intravena. Apabila efek samping obat mual dan muntah terjadi, maka dapat diberikan obat ondansentron 4 mg/intravena.

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, grafik berupa rata-rata, standar deviasi, frekuensi, dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25.0 untuk Windows. Data ditunjukkan dengan rata-rata dan frekuensi dari umur, BB, TB, IMT, dan intensitas nyeri pada masing-masing kelompok. Berdasarkan jenis dan bentuk data yang didapatkan kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dengan nilai kemaknaan  $p > 0,05$  mengindikasikan data terdistribusi normal. Jika didapatkan data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) digunakan uji paired t-test untuk menilai kadar neutrofil masing-masing kelompok dan uji Wilcoxon bila data tidak berdistribusi normal dan uji *Mann-Whitney U* untuk membandingkan kadar neutrofil antara kedua kelompok.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian RS Ibnu Sina Makassar dengan nomor 543A.1/KEP-UMI/XI/2023. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

## HASIL

Hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada umur, berat badan, tinggi badan dan IMT ( $p > 0,05$ ) antara kelompok ibuprofen dan ketorolak yang menjalani laparotomi ginekologi sehingga data dapat dikatakan homogen.

**Tabel 1. Karakteristik sampel**

Karakteristik	Ibuprofen	Ketorolak	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur (tahun)	23,75,20 ± 4,04	25,88 ± 4,93	0,112 <sup>ns</sup>
BB (kg)	62,88 ± 6,17	68,06 ± 6,02	0,096 <sup>ns</sup>
TB (cm)	156,07 ± 7,17	155,73 ± 6,15	0,947 <sup>ns</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	26,08 ± 1,59	26,22 ± 1,62	0,467 <sup>ns</sup>

Data ditampilkan dengan mean±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Independent t-test*. ns: *not significant different*

### Kadar Neutrofil

Hasil analisis pada tabel 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kadar neutrofil prabedah dan pascabedah pada kelompok ibuprofen dan ketorolak menunjukkan bahwa luka operasi selalu diikuti proses inflamasi (bifasik).

**Tabel 2. Perbandingan kadar neutrofil prabedah dan pascabedah pada kelompok ibuprofen dan ketorolak**

Kelompok	Waktu Pengukuran	Mean ± SD	p
Ibuprofen	Prabedah	57,58 ± 5,52	0,000*
	Pascabedah	75,93 ± 6,96	
Ketorolak	Prabedah	55,15 ± 16,32	0,000*
	Pascabedah	88,09 ± 5,67	

Data ditampilkan dengan mean±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Paired t-test*. \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna

Hasil analisis pada tabel 3 menunjukkan perbandingan kadar neutrofil antara kelompok ibuprofen dan ketorolak pascabedah laparotomi ginekologi yang berbeda bermakna.

**Tabel 3. Perbandingan rerata perubahan kadar neutrofil antara kelompok ibuprofen dan ketorolak**

Kelompok	Rerata Perubahan Kadar Neutrofil	p
	Mean ± SD	
Ibuprofen	18,35 ± 7,86	0,001*
Ketorolak	32,94 ± 16,03	

Data ditampilkan dengan mean±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Mann-Whitney*. \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna.

## PEMBAHASAN

Terjadinya inflamasi setelah pembedahan diawali dengan adanya produksi prostaglandin, prostasiklin dan leukotrien. Leukotrien memicu datangnya sel-sel leukosit seperti neutrofil, basofil dan sel mast yang melepaskan mediator inflamasi terutama yang diperankan oleh sel mast, sehingga proses inflamasi yang terjadi bertambah hebat. Beberapa mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, telah diketahui menghasilkan nosisepsi selama periode pascabedah.<sup>8,9</sup>

Analisis tabel 2 menunjukkan peningkatan kadar neutrofil pada kelompok ibuprofen dan ketorolak yang signifikan meningkat pascabedah (nilai  $p < 0,05$ ). Namun pada tabel 3 bila dibandingkan antara kedua kelompok didapatkan perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ ) pada kadar neutrofil prabedah dan pascabedah dimana peningkatan kadar neutrofil pada kelompok ketorolak lebih tinggi daripada kelompok ibuprofen.

Ibuprofen secara umum sampai sekarang digunakan sebagai penatalaksanaan nyeri pascabedah dan antipiretik. Penelitian mengenai efektivitas dan keamanan obat ibuprofen sebagai penatalaksanaan nyeri pascabedah telah di publikasikan saat ini. Dari hasil penelitian-penelitian tersebut, dosis ibuprofen intravena yang dianjurkan sebagai analgetik adalah 400 sampai 800 mg setiap 6 jam, dengan dosis maksimum 3200 mg per hari. Sedangkan sebagai anti piretik dosisnya adalah 400 mg.<sup>10,11</sup>

Ibuprofen intravena bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dalam mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang termasuk juga didalamnya tromboksan dan prostasiklin sedangkan mekanisme kerja utama dari parasetamol adalah menghambat siklooksigenase (COX) dan selektif terhadap COX-2. Analgetik dan antipiretik dari parasetamol sebanding dengan aspirin dan obat AINS lainnya, akan tetapi aktifitas anti inflamasi perifernya dibatasi oleh beberapa faktor, dimana diantaranya terdapat kadar peroksida yang tinggi di lesi inflamasi. Oleh karena itu selektifitas akan COX-2 tidak secara signifikan menghambat produksi *pro-clotting thromboxane*.<sup>8,12</sup>

Ketorolak bekerja dengan cara mempengaruhi enzim siklooksigenase yaitu terjadinya hambatan enzim siklooksigenase sehingga produk endoperoksidasi tidak terbentuk. Pemberian ketorolak atau OAINS secara tunggal tanpa pemberian obat yang mempengaruhi metabolisme asam arakhidonat pada jalur lipooksigenase akan memicu lebih banyak lagi metabolisme asam arakhidonat pada jalur ini, sehingga akan lebih banyak leukotrien dihasilkan. Peningkatan leukotrien tersebut akan berdampak pada peningkatan migrasi netrofil.<sup>13,14</sup>

Walaupun tidak dapat menekan jumlah neutrofil, ketorolak dapat menghambat adhesi neutrofil, degranulasi dan pelepasan anion superoksida sehingga dapat disimpulkan bahwa hubungan ibuprofen dan ketorolak terhadap neutrofil sebagai agen antiinflamasi serta analgetik terdapat pada mekanisme kerja kedua obat tersebut. Ketorolak bekerja menghambat enzim siklooksigenase saja, mediator inflamasi pada jalur siklooksigenase dapat dihambat, akan tetapi ketorolak tidak menghambat pada jalur lipooksigenase

sehingga kadar neutrofil akan tetap tinggi.<sup>15</sup> Ibuprofen dan NSAID lainnya telah ditemukan menghambat produksi prostaglandin dengan tindakan enzim siklooksigenase (COX) yang mengurangi proliferasi limfosit T manusia karena penghambatan pengikatan IL-2 ke reseptornya.<sup>13</sup>

Pada penelitian Forget et.al tahun 2013 menerangkan bahwa pemberian ketorolak intraoperatif memberikan hasil yang baik pada kanker payudara, paru, dan ginjal dengan memperbaiki survival rate dan memperbaiki rasio neutrofil: limfosit, tapi tidak spesifik menekan jumlah neutrofil.<sup>4</sup> Berbeda dengan penelitian lainnya seperti pada penelitian Yeon Hong mengenai efek pemberian ketorolak preoperatif terhadap respon sel darah putih dan nyeri pada 25 pasien dengan operasi laparotomi endometriosis yang diberi ketorolak 0.5 mg/kg sebelum induksi anestesi. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa ketorolak intravena pre-operasi mempengaruhi leukosit dengan peningkatan neutrofil, serta penurunan monosit dan eosinofil post operasi.<sup>16</sup>

## KESIMPULAN

Peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian ibuprofen intravena prabedah dibandingkan ketorolak intravena prabedah pada laparotomi ginekologi. Lebih disarankan untuk digunakan ibuprofen sebagai pilihan preemtif analgesia dalam mencegah inflamasi pascabedah.

## Konflik Kepentingan

-

## Sumber Dana

-

## Ucapan Terima Kasih

-

## DAFTAR PUSTAKA

1. Roofthoof E, Joshi G.P, Rawal N, Van de Velde M. PROSPECT guideline for elective caesarean section: update systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anesthesia* 2021. 2020 Nov. 76: 665-680.
2. Thybo K, Pederson D, Dahl J, Nersesjan M, Jakobsen J, Pedersos N, et all. Effect of Combination of Paracetamol (Achetaminophen) and Ibuprofen vs Either alone on Patient-Controlled Morphine Consumption in the First 24 Hours After Total Hip Arthroplasty The PANSALD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, Stainer A, Legrand C, Canon JL, Kremer Y, De Kock M. 2013. Neutrophile: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann surg oncol*. 2013. p 650-60. ; 321(6):562-571.

3. Konijnenbelt J, Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. M etamizole (Dipyrone) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *World Institute of Pain*. 2016. 1-7
4. Grosser T, Smyth EM, Fitzgerald GA. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain and, gout. In: Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 13th Ed. New York: McGraw Hill; 2018. p. 685-701
5. Fithri DY, Wijaya DW, Arifin H. perbedaan nilai agregasi trombosit akibat pengaruh penggunaan analgesia ketorolak dan ibuprofen intravena pascaoperasi di rsup haji adam malik medan. *JAP*.2017;5(3):141-148
6. Kim SY, Lee S, Lee Y, Kim H, Kim KM. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(5):409-421.
7. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, da Silva GB. Pathophysiological of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):124-30.
8. Yaksh T, Wallace M. Opioids, analgesia and, pain management. In: Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC, eds. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 13th Ed. New York: McGraw Hill; 2018. p. 355-85.
9. Goma S. Adverse effects induced by diclofenac, ibuprofen, and paracetamol toxicity on immunological and biochemical parameters in Swiss albino mice. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2018;79(1): 1-9
10. Joshi GP, Kehlet H. Postoperative pain management in the era of ERAS: an overview. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019;33:259–267
11. Barazanchi AWH, MacFater WS, Rahiri JL, Tutone S, Hill AG, Joshi GP. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *Br J Anaesth*. 2018;121:787–803.
12. Wladis EJ, Dennett KV, Chen VH, et al. Preoperative intravenous ketorolac safely reduces postoperative pain in levator advancement surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2019;35(4):357–359.
13. Howaidy A, Eldaly Z, Arafa M, et al. Adjuvant ketorolac to peribulbar anesthesia in cataract surgery: a comparative study. *Delta J Ophthalmol*. 2021;22(3):157–164.
14. Jahnavi K, Reddy PP, Vasudha B, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *J Drug Delivery Ther*. 2019;9(1-s):442–448.
15. Yeon Hong, Jeong. The effect of preoperative ketorolac on wbc response and pain in laparoscopic surgery for endometriosis. *Yonsei Medical Journal*. 2005; 46(6) : 12-17