

Rasionalitas Pendosisan Ketorolak pada Pasien Geriatri Dengan Penurunan Fungsi Ginjal Rawat Inap di RSUD Benyamin Guluh Kabupaten Kolaka Sulawesi Tenggara

Rationality of Dosing Ketorolac in Hospitalized Geriatric Patients with Decreased Kidney Function at Benyamin Guluh Hospital of Kolaka, Southeast Sulawesi

Syaifullah Saputro, Djoko Wahyono*, Nanang Munif Yasin

Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Djoko Wahyono; Email: wahyono_djoko@yahoo.com

Submitted: 26-01-2021

Revised: 16-02-2021

Accepted: 23-02-2021

ABSTRAK

Ketorolak merupakan NSAID yang utamanya dieliminasi melalui ginjal yang membutuhkan penyesuaian dosis pada pasien geriatri dengan penurunan fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil rasionalitas pendosisan ketorolak, menganalisis hubungan antara rasionalitas pendosisan dengan efektivitas terapi serta kejadian efek samping pada pasien geriatri rawat inap dengan penurunan fungsi ginjal. Penelitian dilakukan dengan rancangan *cross-sectional*. Pengambilan data secara retrospektif melalui penelusuran rekam medis pasien geriatri rawat inap RSUD Benyamin Guluh periode 2015-2020. Data yang diamati berupa regimen pengobatan, serum kreatinin, efektivitas terapi dan efek samping. Rasionalitas pendosisan dinilai berdasarkan kesesuaian dosis dengan referensi/formula *Guisti Hayton*. Efektivitas terapi tercapai jika penurunan VAS <50% dan kejadian efek samping dapat diamati pada catatan perkembangan pasien pada rekam medis. Uji statistik *Chi Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara rasionalitas pendosisan dengan efektivitas terapi dan efek samping. Dari 100 kasus sebanyak 35 kasus mendapatkan pendosisan yang rasional dan 65 kasus pengobatan yang tidak rasional. Pendosisan rasional dengan efektivitas tercapai sebesar 85.7% dan tidak tercapai 14.3%, pendosisan tidak rasional dengan efektivitas tercapai sebesar 83.1% dan tidak tercapai sebesar 16.9%. Sedangkan efek samping tidak ditemukan pada kelompok rasional ataupun tidak rasional. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas dosis dengan efektivitas ($p > 0,05$) maupun kejadian efek samping.

Kata kunci: geriatri; gangguan ginjal; ketorolak; penyesuaian dosis

ABSTRACT

Ketorolac is NSAID drug that mainly eliminated in renal, which requires dose adjustment in geriatric patients with decreased renal function. This study aims to determine the rationality profile of ketorolac dosing and analyze the association of dosing rationality with therapeutic effectiveness and incidence of side effects in hospitalized geriatric patients with decreased kidney function. This research was conducted using cross-sectional design. Data were collected retrospectively through tracing the medical records of hospitalized geriatric patients at Benyamin Guluh Hospital, period 2015-2020. The data observed were therapeutics regimen, serum creatinine, therapeutic effectiveness and side effects. Rationality of dosing is based on the suitability of the dosage with reference/ Guisti-Hayton's formula. Therapeutic effectiveness is achieved if the VAS decreases <50% and adverse events can be observed in the patient's progress in the medical record. Chi Square statistical test was carried out to determine the relationship between the rationality of dosing with therapeutic effectiveness and side effects. The results showed that from 100 patient medical records, 35 of them received rational dosing, while the 65 received irrational dosing. Rational dosing with effectiveness was achieved at 85.7% and 14.3% was not achieved, irrational dosing with effectiveness was achieved at 83.1% and not achieved at 16.9%. Meanwhile, side effects were not found in rational or irrational groups. There was no association between dose rationality and effectiveness ($p = 0.954$) as well as incidence of side effects.

Keywords: Geriatric; Renal failure; ketorolac; dose adjustment

PENDAHULUAN

Populasi geriatri di dunia mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir. Data yang dilaporkan oleh National Institute of Health pada tahun 2016 menyatakan bahwa 8,5 persen manusia di seluruh dunia (617 juta) berusia 65 tahun keatas. Di Indonesia, data

menurut Badan Pusat Statistik 2019 menyebutkan bahwa prevalensi geriatri meningkat 2 kali lipat dalam kurung waktu lima dekade terakhir menjadi 9,6% dari total penduduk atau sekitar 25 juta penduduk. Salah satu aspek penting yang menjadi perhatian dari peningkatan populasi geriatri adalah aspek

kesehatan. Penurunan beberapa fungsi biologis pada geriatri menyebabkan populasi ini lebih rentan terhadap penyakit (BPS, 2019).

Penurunan fungsi biologis salah satunya terjadi pada organ ginjal baik secara struktural ataupun fungsional. Elminasi melalui ginjal secara normal menurun pada geriatri akibat penurunan aliran darah dan filtrasi glomerulus pada renal. Selain itu beberapa penyakit penyerta yang sering terjadi pada geriatri seperti hipertensi, diabetes dan aterosklerosis juga berkontribusi pada penurunan fungsi ginjal pada geriatri (Modig dan Elmståhl, 2018). Hasil penelitian oleh Christensson dan Elmståhl (2010) menyatakan bahwa lebih dari 25% geriatri memiliki nilai filtrasi glomerular (GFR) dibawah 30 ml/min/1.73 m² (Christensson dan Elmståhl, 2010).

Pasien dengan penurunan fungsi ginjal seringkali mengalami perubahan pada parameter farmakokinetik meliputi absorpsi, distribusi, ikatan protein, biotransformasi serta ekskresi obat yang utamanya melalui ginjal (Kappel dan Calissi, 2002). Pengeluaran beberapa obat dari dalam tubuh tergantung pada kemampuan filtrasi, sekresi dan reabsorpsi dari ginjal. Sehingga untuk obat-obat yang eliminasinya melalui ginjal perlu diberikan secara hati-hati ketika diresepkan. Penyesuaian dosis dapat dilakukan untuk menghindari akumulasi obat, efek samping serta fungsi ginjal yang lebih rendah (Hassan dkk., 2009; Modig dan Elmståhl, 2018).

Ketorolak merupakan *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang memiliki efek analgesik yang kuat dan efek sedang sebagai obat antiinflamasi. Ketorolak utamanya diekskresikan utamanya melalui ginjal sekitar 92% dengan 60% dalam bentuk utuh/ *unchanged*. Berdasarkan data dari *Food and Drug Administration* (FDA) waktu paruh dari ketorolak meningkat 5 sampai 7 jam pada papoulasi geriatri (65-78 tahun) jika dibandingkan dengan populasi dewasa. Hal ini mengakibatkan pasien geriatri dengan penurunan fungsi ginjal memiliki resiko tinggi mengalami efek samping berupa ulser, pendarahan pada saluran pencernaan dan gagal ginjal akut (Lacy dkk,2017; Chan, 2014). Sehingga pemberian/ penyesuaian dosis yang tepat perlu dilakukan untuk menghindari efek samping dan atau pemburukan renal yang

dapat terjadi karena penggunaan ketorolak (Chan, 2014).

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui profil rasionalitas pendosisan ketorolak dan menganalisis hubungan antara rasionalitas pendosisan dengan efektivitas terapi serta tingkat kejadian efek samping pada pasien geriatri rawat inap dengan penurunan fungsi ginjal

METODOLOGI

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Penelitian dimulai dengan melakukan penelusuran data rekam medis secara retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Data yang diamati berupa regimen pengobatan, serum kreatinin, estimasi klirens kreatinin, efektivitas terapi dan efek samping. Rasionalitas pendosisan dinilai berdasarkan kesesuaian dosis dengan referensi *Drug Information Handbook /formula Guisti-Hayton*. Selanjutnya dilakukan pengamatan terhadap ketercapaian *clinical outcome* pasien setelah terapi ketorolak berupa data efektivitas terapi ketorolak (nilai VAS) dan kejadian efek samping. Ketercapaian terapi dari ketorolak dinilai dengan nilai *Visual Analog Score* (VAS) yang berkurang $\geq 50\%$ atau dinyatakan membaik/tidak membaik oleh klinisi. Efek samping / toksisitas terapi adalah efek merugikan yang muncul karena terapi obat yang digunakan berupa pendarahan pada saluran cerna dan gangguan ginjal akut yang dinilai berdasarkan catatan perkembangan pasien pada rekam medis

Penelitian ini telah disetujui pelaksanaannya oleh Komite Etik Penelitian Komisi Etik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dengan nomor KE/FK/1389/EC/2020.

Subyek Penelitian

Semua pasien pasien geriatri rawat inap dengan penurunan fungsi ginjal yang mendapatkan terapi ketorolak yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian meliputi pasien geriatri rawat inap RSUD Benyamin Guluh Kolaka periode 2015-2020 yang mengalami penurunan fungsi ginjal, berusia ≥ 60 tahun, mendapatkan terapi obat

ketorolak. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang menggunakan kombinasi analgesik, pasien dengan hemodialisa, data rekam medis yang tidak lengkap atau tidak jelas, berkaitan dengan data yang dibutuhkan pada penelitian ini.

Perhitungan besarnya sampel menggunakan rumus besar sampel untuk rancangan penelitian *cross sectional*. Rumus yang digunakan adalah sebagai berikut (Lemeshow dkk., 1997) :

$$n = \frac{\left(\frac{Z\alpha}{2}\right)^2 \times P \times Q}{d^2}$$

Jumlah sampel minimal yang harus diambil pada penelitian ini berdasarkan rumus diatas adalah 96,04 (97) kasus rekam medis pasien. Pada penelitian ini diperoleh 117 rekam medis, namun yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sejumlah 100 rekam medis.

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November-September 2020. Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan di RSUD Benyamin Guluh kabupaten Kolaka, Sulawesi Tenggara menggunakan rekam medis pasien geriatri rawat inap.

Analisis Data

Analisis univariat ditujukan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian. Data karakteristik selanjutnya disusun dalam tabel deskriptif yang memuat usia, jenis kelamin, berat badan, riwayat merokok, status pendidikan, dan penyakit penyerta. Data-data tersebut, nantinya akan disajikan dalam bentuk jumlah (n) dan persentase.

Analisis bivariat berupa *Chi square* digunakan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara ketepatan pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi ketorolak dan kejadian efek samping. Apabila nilai $p < 0,05$ maka terdapat hubungan antara ketepatan pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi ketorolak ataupun kejadian efek samping. Sedangkan jika $p > 0,05$ maka tidak terdapat hubungan antara ketepatan pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi ketorolak ataupun kejadian efek samping.

Analisis multivariat digunakan untuk mengetahui signifikansi pengaruh masing - masing faktor terhadap *outcome* penelitian dengan menggunakan regresi logistik berganda.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek

Berdasarkan karakteristik jenis kelamin pasien geriatri yang mengalami nyeri dan mendapatkan terapi ketorolak terdiri dari 62 pasien laki-laki (62%) dan 38 pasien perempuan (38%). Penelitian lain menyebutkan bahwa perbedaan jenis kelamin terhadap respon terhadap nyeri tidak konsisten disemua studi (Racine dkk., 2012). Perbedaan pada respon/ sensitivitas terhadap nyeri antara laki-laki dan perempuan dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, sehingga hasil di beberapa penelitian seringkali berbeda (Eltumi dan Tashani, 2017). Karakteristik demografi pasien dapat dilihat pada tabel I.

Usia pasien geriatri pada penelitian ini dikelompokkan menjadi 3 yaitu usia 60-69 tahun sebanyak 61 pasien (61%), 70-79 tahun sebanyak 30 pasien (30%) dan usia ≥ 80 tahun sebanyak 9 pasien (9%). Walaupun nyeri dapat dialami di segala usia, namun usia merupakan salah satu variabel yang dapat mempengaruhi persepsi seseorang terhadap nyeri. Seiring dengan bertambahnya usia maka bertambah pula kasus nyeri, hal ini dipengaruhi terkait perubahan degeneratif yang terjadi pada usia lanjut seperti degenerasi pada tulang, kerusakan jaringan, penggantian jaringan menjadi jaringan parut (Andini, 2015). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang linear antara usia dan nyeri, dimana frekuensi, keparahan, serta nyeri persisten meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Eltumi dan Tashani, 2017).

Penilaian fungsi ginjal menggunakan formula *Cockcroft-Gault* pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat 54% pasien dengan kategori penurunan ringan - sedang (CrCl 45-59 ml/menit), 32% pasien dengan kategori penurunan sedang - berat (CrCl 30-44 ml/menit), 11% pasien kategori penurunan berat (CrCl 15-29 ml/menit), dan 3% pasien dengan kategori gagal ginjal (CrCl <15 ml/menit). Penurunan ini terkait hilangnya glomeruli secara progresif akibat dari glomerulosklerosis dan perubahan pada vaskularisasi ginjal. Pada tubulus ginjal juga terjadi perubahan fungsional. (Abdulla dkk., 2017). Beberapa penyakit penyerta pada geriatri juga berkontribusi pada penurunan fungsi ginjal seperti hipertensi, diabetes dan aterosklerosis (Modig dan Elmståhl, 2018).

Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien

Karakteristik	Jumlah (n=100)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	62	42
Perempuan	38	38
Usia (Tahun)		
60-69	61	61
70-79	30	30
>80	9	9
Nilai Klirens Kreatinin (CrCl = ml/menit)		
45-59	54	54
30-44	32	32
15-29	11	11
< 15	3	3
Penyakit Penyerta		
Ada	56	56
Tidak ada	44	44
Jumlah obat perpasien		
<5	70	70
≥5	30	30

Tabel II.1. Penyakit Penyerta Pasien Geriatri dengan Penurunan Fungsi Ginjal di Rawat Inap RSUD Benyamin Guluh Kab. Kolaka

Penyakit Penyerta	Jumlah pasien	
	N	%
Diabetes mellitus	25	45
Hipertensi	20	35
Penyakit Kardiovaskular	7	13
Dispepsia	3	5
Ulkus Peptikum	1	2

Berdasarkan ada tidaknya penyakit penyerta yang dialami pasien. Pada penelitian ini, dari total 100 pasien terdapat 56% pasien dengan penyakit penyerta dan 44% pasien tanpa penyakit penyerta. Tabel II menunjukkan jenis penyakit penyerta pasien pada penelitian ini, dimana diabetes mellitus tipe 2 merupakan penyakit paling banyak dialami dengan persentase sebesar 45%. Hasil penelitian lain menyebutkan bahwa adanya penyakit penyerta/komorbid dapat meningkatkan pelaporan nyeri dari pasien, dampak fisik akibat nyeri serta level depresi yang lebih besar pada pasien usia lanjut yang menderita nyeri. Komorbid/ penyakit penyerta harus dipertimbangkan dalam penilaian dan manajemen nyeri pada pasien usia lanjut (Leong dkk., 2007). Banyaknya jumlah obat yang seringkali dikonsumsi oleh pasien geriatri

meningkatkan resiko terjadinya interaksi obat yang mungkin terjadi. Jika dua obat dikonsumsi secara bersamaan maka kemungkinan terjadinya interaksi sekitar 6%, jika lima obat dikonsumsi secara bersamaan maka kemungkinannya naik hingga 50% dan jika delapan atau lebih obat dikonsumsi secara bersamaan maka kemungkinan terjadinya interaksi sekitar 100% (Durakovic dan Vitezi, 2013.)

Rasionalitas Pendosisan Ketorolak

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dari 100 sampel pasien geriatri rawat inap yang diterapi menggunakan ketorolak, terdapat 65 sampel pasien yang memerlukan penyesuaian dosis ketorolak dikarenakan memiliki nilai laju filtrasi glomerulus >10-50 ml/menit. Sedangkan 35 sampel pasien dengan

Tabel III. Persentase Rasionalitas Dosis Ketorolak pada Pasien Geriatri dengan Penurunan Fungsi Ginjal di Rawat Inap RSUD Benyamin Guluh Kab. Kolaka

Rasionalitas	Jumlah pasien	
	N	%
Rasional	35	35
Tidak Rasional	65	65
Total	100	100

nilai laju filtrasi glomerulus >50-59 ml/menit tidak memerlukan penyesuaian dosis ketorolak. Berdasarkan penelitian Haryati (2019) bahwa terdapat 44,97% obat pada pasien geriatri rawat inap yang tidak rasional, dan ketorolak merupakan salah obat yang sering kali diberikan pada pasien geriatri dan memerlukan penyesuaian dosis yang didasarkan pada nilai laju filtrasi glomerulus pasien (Haryati 2019). Persentase rasionalitas pendosisan ketorolak pada pasien geriatri dengan penurunan fungsi ginjal dapat dilihat pada tabel III.

Pada penelitian ini dosis intravena ketorolak yang diberikan ialah 30 mg dengan interval/frekuensi pemberian yang bervariasi. Rata-rata durasi pemberian obat ketorolak selama 3 hari. Dosis yang direkomendasikan berdasarkan pustaka *Drug Information Handbook* untuk pasien dengan CrCl 10-50 mL/menit adalah 7,5 -15 mg IM atau IV setiap 6 jam dan durasi tidak melebihi 5 hari. Dosis penyesuaian berdasarkan perhitungan manual menggunakan formula *Giusti Hayton* adalah 7,5-20 mg/6 jam. Namun pada penelitian ini ditemukan ketidakrasionalan dosis dan durasi dimana dosis yang diberikan yaitu 30 mg/8 jam dan beberapa pasien diterapi melebihi 5 hari.

Hubungan Rasionalitas dengan efektivitas terapi

Kategori pendosisan ketorolak yang rasional dengan efektivitas tercapai sebesar 85.7% atau sebanyak 30 pasien, sedangkan untuk efektivitas tidak tercapai adalah 14.3% atau sebanyak 5 pasien. Persentase kategori pendosisan ketorolak yang tidak rasional dengan efektivitas tercapai adalah 83.1% atau sebanyak 54 pasien, sedangkan untuk efektivitas tidak tercapai adalah 16.9% atau sebanyak 11 pasien. Data terkait hubungan rasionalitas pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi dapat dilihat di tabel IV. Analisis hubungan hubungan rasionalitas pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi

menggunakan uji statistic *Chi-square* diperoleh nilai $p = 0,954$. Sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas pendosisan ketorolak dengan efektivitas terapi ketorolak pada pasien geriatri rawat inap. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Haryati (2019) terkait rasionalitas bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas dosis dengan efektivitas terapi pada pasien geriatri rawat inap ($p >0,05$). Hal tersebut disebabkan kategori ketidakrasionalan pada penelitian ini adalah dosis berlebih dimana dosis yang didapatkan adalah 30 mg diberikan secara intravena sehingga efek analgesik dapat tercapai. Berdasarkan penelitian *randomized double-blind trial* menyebutkan pemberian ketorolak dengan dosis 10 mg secara intrvena dapat memberikan efek analgesik yang efektif. Pemberian ketorolak secara intravena dengan dosis 10,15 dan 30 mg memiliki profil analgesik yang sama pada pemberian singkat untuk nyeri sedang sampai berat (Motov dkk., 2017).

Hubungan Rasionalitas Pendosisan dengan Kejadian Efek samping obat

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan baik kelompok yang rasional dan tidak rasional tidak ditemukan adanya efek samping yang terjadi akibat penggunaan obat. Hubungan rasionalitas pendosisan ketorolak dengan kejadian efek samping dapat dilihat pada tabel IV.

Efek samping pada penggunaan ketorolak terutama pendarahan pada saluran pencernaan tidak terjadi karena penggunaan ketorolak pada pasien geriatri diberikan bersama omeprazole ataupun ranitidin injeksi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Haryati (2019) bahwa pada pasien geriatri yang menerima ketorolak bersama dengan ranitidine tidak ditemukan efek samping pada gastrointestinal. Omeprazole merupakan obat golongan penghambat pompa proton yang

Tabel IV2. Hubungan Rasionalitas Pendosisan Ketorolak dengan Efektivitas Terapi pada pasien Geriatri dengan Penurunan Fungsi Ginjal di Rawat Inap RSUD Benyamin Guluh Kab. Kolaka

Rasionalitas	Efektivitas Terapi		p
	Tercapai n (%)	Tidak Tercapai n (%)	
Rasional	30 (85,7%)	5 (14,3%)	0,954
Tidak Rasional	54 (83,1)	11 (16,9)	

Tabel V3. Hasil Analisis Multivariat Variabel Perancu

Variabel	Tidak Tercapai	Tercapai	p-value
Usia (tahun)	60-69 tahun	52	9
	70-79 tahun	23	7
	>80 tahun	9	0

*Uji Multivariat, tingkat probabilitas 95% ($\alpha < 0,05$)

dapat mengurangi sekresi asam pada lambung. PPI efektif dalam mengurangi kejadian ulkus peptikum dan kerusakan pada mukosa yang diakibatkan oleh penggunaan NSAID (Gwee dkk., 2018). Sedangkan efek samping gagal ginjal akut kemungkinan terkait durasi pemberian ketorolak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketika digunakan selama 5 hari atau lebih singkat (berdasarkan rekomendasi label obat), ketorolak tidak meningkatkan resiko terjadinya gagal ginjal akut (Feldman, 1997).

Hubungan variabel pengganggu dengan efektivitas terapi

Berdasarkan tabel V yang menunjukkan data hasil analisis multivariat variabel pengganggu, didapatkan bahwa nilai p atau signifikansi dari variabel usia $p > 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa *outcome* pengobatan ketorolak pada pasien geriatri dengan penurunan fungsi ginjal tidak dipengaruhi oleh usia. Walaupun usia merupakan salah satu variabel yang dapat mempengaruhi persepsi seseorang terhadap nyeri dimana terdapat hubungan yang linear antara usia dan nyeri, dimana frekuensi, keparahan, serta nyeri persisten meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Eltumi dan Tashani, 2017). Namun pada penelitian ini ditemukan bahwa usia tidak mempengaruhi ketercapaian *outcome* pada pengobatan nyeri. Hal ini sejalan dengan penelitian Dirga pada tahun 2019 menyebutkan bahwa usia bukan merupakan faktor yang dapat mempengaruhi *outcome* pengobatan nyeri (Dirga dkk., 2019).

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan dari 100 sampel pasien geriatri rawat inap yang mendapatkan ketorolak pada penelitian ini terdapat sebanyak 35 sampel pasien (35%) yang mendapatkan ketorolak dengan pendosisan yang rasional dan 65 sampel pasien (65%) mendapatkan pendosisan yang tidak rasional. Pendosisan rasional dengan efektivitas tercapai sebesar 85.7% dan tidak tercapai 14.3%, pendosisan tidak rasional dengan efektivitas tercapai sebesar 83.1% dan tidak tercapai sebesar 16.9%. Namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara rasionalitas dosis dengan efektivitas ($p > 0,05$) maupun kejadian efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulla, A., Wright, P.N., Ross, L.E., Gallagher, H., Iyasere, O., Ma, N., dkk., 2017. Proceedings from the Symposium on Kidney Disease in Older People: Royal Society of Medicine, London, January 19, 2017. *Gerontology and Geriatric Medicine*, **3**: 233372141773685.
- Andini, F., 2015. Risk factors of low back pain in workers. *4*(1), pp. 13–15
- Chan, 2014. Ketorolac Prescribing Practices in an Acute Care Hospital and the Incidence of Acute Renal Failure. *World Journal of Nephrology and Urology*.
- Christensson, A. dan Elmståhl, S., 2011. Estimation of the Age-Dependent Decline of Glomerular Filtration Rate from Formulas Based on Creatinine and Cystatin C in the General Elderly

- Population. *Nephron Clinical Practice*, **117**: c40–c50.
- Dirga, D., Nugroho, A.E., dan Pramantara, D.P., 2019. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Clinical Outcome Nyeri pada Pasien Diabetes Neuropati di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Kota Yogyakarta. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 106–113.
- Durakovi, Z. dan Vitezi, D., 2013. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Periodic Biol*, **115**: 4.
- Eltumi, H.G. dan Tashani, O.A., 2017. Effect of Age, Sex and Gender on Pain Sensitivity: A Narrative Review 12.
- Feldman, H.I., 1997. Parenteral Ketorolac: The Risk for Acute Renal Failure. *Annals of Internal Medicine*, **126**: 193.
- Gwee, K.-A., Goh, V., Lima, G., dan Setia, S., 2018. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of Pain Research*, **Volume 11**: 361–374.
- Hassan, Y., Al-Ramahi, R., Aziz, N.A., dan Ghazali, R., 2009. Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease **38**: 9.
- Kappel, J. dan Calissi, P., n.d. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency 5.
- Leong, I.Y., Farrell, M.J., Helme, R.D., dan Gibson, S.J., 2007. The Relationship Between Medical Comorbidity and Self-Rated Pain, Mood Disturbance, and Function in Older People with Chronic Pain 6.
- Modig, S. dan Elmståhl, S., 2018. Kidney function and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population. *International Journal of Clinical Pharmacy*, **40**: 870–877.
- Motov, S., Yasavolian, M., Likourezos, A., Pushkar, I., Hossain, R., Drapkin, J., dkk., 2017. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine*, **70**: 177–184.
- Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L.A., Dion, D., Dupuis, G., dan Choinière, M., 2012. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception – Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men?: *Pain*, **153**: 619–635.