

PENGARUH DARI KETOROLAC DAN METAMIZOLE TERHADAP HEMOSTASIS: A LITERATURE REVIEW

Iwan Setiawan Adji^{1*}, Yasinta Rizky Wulandari², I Gede Budiastra Yandita Putra³, Hetty Soelakmi Bekti⁴, Firstiara Alifah Putriasari⁵, Muhammad Ihsanul Fikri⁶

¹Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Surakarta (UMS)

²⁻⁶Department of Ear, Nose, Throat, Head and Neck Surgery (ENT-BKL),
University of Muhammadiyah

Email Korespondensi: iwansetiawanadji@gmail.com

Disubmit: 30 Desember 2025

Diterima: 14 Juli 2026

Diterbitkan: 01 Agustus 2026

Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i8.24269>

ABSTRACT

Ketorolac and metamizole are non-opioid analgesics widely used in perioperative practice, but both have the potential to affect hemostasis through different pharmacological mechanisms. Understanding this risk profile is essential to ensure patient safety. A literature review was conducted by evaluating experimental, observational, and clinical trials that addressed the effects of both drugs on platelet function, coagulation, and perioperative bleeding incidence. Ketorolac majorly inhibits thromboxane A₂ synthesis through COX-1 inhibition, thereby reducing platelet aggregation and increasing the risk of bleeding in certain procedures. Metamizole exhibits more heterogeneous effects; some studies report inhibition of platelet aggregation and interference with the effects of aspirin, while others show minimal impact on hemostasis. The choice of analgesic should consider the risk profile of each drug, the patient's clinical condition, and potential pharmacological interactions. An individualized approach is necessary to optimize analgesia while maintaining the integrity of perioperative hemostasis.

Keywords: Ketorolac, Metamizole, Hemostasis, Blood Coagulation.

ABSTRAK

Ketorolac dan metamizole merupakan analgesik non-opioid yang banyak digunakan dalam praktik perioperatif, namun keduanya memiliki potensi memengaruhi hemostasis melalui mekanisme farmakologis yang berbeda. Pemahaman terhadap profil risiko ini penting untuk memastikan keselamatan pasien. Tinjauan literatur dilakukan dengan mengevaluasi penelitian eksperimental, observasional, dan uji klinis yang membahas efek kedua obat terhadap fungsi trombosit, koagulasi, dan insiden perdarahan perioperatif. Ketorolac secara garis besar menghambat sintesis tromboksan A₂ melalui inhibisi COX-1, sehingga menurunkan agregasi trombosit dan meningkatkan risiko perdarahan pada prosedur tertentu. Metamizole menunjukkan efek yang lebih heterogen; sebagian studi melaporkan hambatan agregasi trombosit dan interferensi terhadap efek aspirin, sementara yang lain menunjukkan dampak minimal terhadap hemostasis. Pemilihan analgesik harus mempertimbangkan

profil risiko masing-masing obat, kondisi klinis pasien, dan potensi interaksi farmakologis. Pendekatan individual diperlukan untuk mengoptimalkan analgesia sembari menjaga integritas hemostasis perioperatif.

Kata Kunci: *Ketorolac, Metamizole, Hemostasis, Pembekuan Darah.*

PENDAHULUAN

Ketorolac dan metamizol merupakan dua analgesik yang banyak digunakan dalam praktik klinis, khususnya dalam manajemen nyeri akut pada periode perioperatif. Efektivitas keduanya dalam mengurangi nyeri telah dibuktikan oleh berbagai penelitian, namun perhatian besar tetap diarahkan pada potensi efeknya terhadap fungsi hemostasis. Manajemen nyeri akut, khususnya pada kondisi emergensi dan pascaoperasi, merupakan komponen penting dalam dunia medis modern.

Ketorolac tromethamine telah lama digunakan secara luas sebagai salah satu obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) dengan potensi analgesik yang tinggi dan efektivitas yang sebanding dengan opioid dosis sedang. (Mallinson, 2017). Ketorolac merupakan turunan asam asetat heterosiklik yang terkenal karena sifat analgesiknya yang kuat dan sifat anti-inflamasinya yang juga cukup baik, sehingga sangat efektif dalam mengelola nyeri dengan komponen inflamasi yang signifikan (Vera, 2016).

Mekanisme kerjanya terutama melibatkan penghambatan non-selektif enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), sehingga mengurangi sintesis prostaglandin, yang memediasi nyeri dan inflamasi. Efek analgesik ketorolac muncul dengan cepat, biasanya dalam 10 menit, dan durasi kerjanya berlangsung selama 6-8 jam (Octasari & Inawati, 2021).

Sementara itu, metamizol (dipyrone) memiliki mekanisme yang lebih kompleks dibanding OAINS tradisional. Obat ini tidak

menghambat COX-1 perifer secara kuat, namun bekerja melalui jalur nyeri sentral dan kemungkinan modifikasi aktivitas COX-3, meskipun mekanisme tersebut masih diperdebatkan (Hinze et al., 2019).

Berbagai studi menunjukkan bahwa ketorolac dapat menghambat agregasi trombosit secara bermakna, meningkatkan waktu perdarahan, dan menimbulkan risiko perdarahan pascaoperasi yang lebih tinggi dibandingkan analgesik lain (Fithri et al., 2017; Salim et al., 2021). Beberapa metaanalisis juga melaporkan adanya peningkatan kecil namun signifikan dalam insiden perdarahan gastrointestinal dan perdarahan perioperatif pada penggunaan ketorolac, terutama pada pemberian dosis tinggi atau durasi panjang (Almeida et al., 2025,).

Perbandingan mengenai efek kedua obat ini terhadap hemostasis menjadi relevan mengingat penggunaannya yang luas dalam lingkungan perioperatif, di mana integritas hemostatik sangat penting. Pemilihan analgesik yang mempertimbangkan risiko koagulasi dapat memengaruhi luaran klinis, termasuk risiko perdarahan, kebutuhan transfusi, serta stabilitas hemodinamik pascabedah.

Karena itulah diperlukan sebuah literatur review untuk mengevaluasi bukti empiris terkait efek ketorolac dan metamizol terhadap hemostasis, sehingga dapat mendukung praktik klinis berdasarkan bukti dan pengambilan keputusan farmakoterapi yang lebih aman.

KAJIAN PUSTAKA

Hemostasis merupakan suatu mekanisme fisiologis kompleks yang berfungsi mempertahankan integritas sistem vaskular dengan menghentikan perdarahan setelah terjadinya cedera pembuluh darah, sekaligus menjaga agar darah tetap berada dalam keadaan cair di sirkulasi normal. Proses ini melibatkan interaksi terkoordinasi antara dinding pembuluh darah, trombosit, dan sistem koagulasi plasma. Secara konseptual, hemostasis terdiri atas tiga fase utama, yaitu hemostasis primer, hemostasis sekunder, dan fibrinolisis. Hemostasis primer diawali dengan vasokonstriksi lokal akibat pelepasan endotelin dan refleksi neurogenik, yang bertujuan mengurangi aliran darah ke area cedera.

Selanjutnya terjadi adhesi trombosit pada kolagen subendotel melalui perantara faktor von Willebrand, diikuti aktivasi dan agregasi trombosit yang membentuk sumbat trombosit sementara. Hemostasis sekunder kemudian memperkuat sumbat tersebut melalui aktivasi kaskade koagulasi intrinsik dan ekstrinsik yang bermuara pada pembentukan fibrin stabil. Setelah proses penyembuhan jaringan berlangsung, sistem fibrinolisis akan menguraikan bekuan darah untuk mengembalikan patensi pembuluh darah (Hoffman et al., 2018).

Berbagai faktor dapat memengaruhi keseimbangan hemostasis, termasuk kondisi vaskular, jumlah dan fungsi trombosit, aktivitas faktor koagulasi, serta pengaruh obat-obatan. Salah satu kelompok obat yang berperan penting dalam gangguan hemostasis adalah non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). NSAID, termasuk bentuk injeksi seperti ketorolak dan diklofenak, bekerja

dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), khususnya COX-1 dan COX-2, yang berperan dalam sintesis prostaglandin dan tromboksan A₂. Inhibisi COX-1 pada trombosit menyebabkan penurunan produksi tromboksan A₂, suatu mediator utama agregasi trombosit dan vasokonstriksi, sehingga fungsi trombosit menjadi terganggu dan waktu perdarahan dapat memanjang. Efek ini bersifat sementara pada NSAID non-selektif, namun tetap bermakna secara klinis terutama pada pasien dengan risiko perdarahan, tindakan bedah, atau gangguan koagulasi yang mendasari (Diaz et al., 2025).

Pada penggunaan NSAID injeksi, efek sistemik dapat terjadi lebih cepat dan lebih nyata dibandingkan sediaan oral karena bioavailabilitas yang tinggi dan onset kerja yang cepat. Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan ketorolak parenteral berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan pascaoperasi, khususnya pada prosedur bedah dengan potensi perdarahan tinggi, meskipun derajat risikonya masih bergantung pada dosis, durasi pemberian, serta kondisi klinis pasien (Almeida et al., 2025).

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan literature review untuk menilai bukti ilmiah mengenai efek ketorolak dan metamizole terhadap hemostasis, khususnya terkait perdarahan perioperatif, inhibisi agregasi platelet, dan komplikasi hematologis lainnya. Pencarian literatur dilakukan secara terstruktur pada beberapa basis data utama, yaitu PubMed/MEDLINE, Science Direct, Wiley Online Library, SpringerLink, dan Google Scholar, untuk memastikan bahwa bukti yang

dianalisis relevan dengan praktik klinis terkini.

Strategi pencarian disusun menggunakan kombinasi kata kunci “ketorolac”, “metamizole”, “dipyrrone”, “postoperative bleeding”, “hemostasis”, “platelet aggregation”, dan “surgical hemorrhage”. Artikel yang ditemukan melalui pencarian awal diseleksi berdasarkan kriteria inklusi

yang telah ditetapkan, yaitu studi primer berupa uji klinis, studi observasional, cohort, case-control, maupun laporan kasus yang menilai outcome hemostasis terkait penggunaan ketorolac atau metamizole. Studi yang merupakan systematic review, meta-analysis, editorial, komentar, maupun studi hewan dikeluarkan dari analisis ini.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1

Judul Penelitian	Penulis	Desain Penelitian	Hasil Penelitian
Postoperative Ketorolac Administration Is Not Associated with Hemorrhage in Cranial Vault Remodeling for Craniosynostosis (2017)	Tuncer et al.	Retrospective study	Secara spesifik, angka transfusi intraoperatif pada kelompok ketorolac adalah 16% dibandingkan 29% pada. Meskipun hemoglobin saat pulang lebih rendah pada kelompok ketorolac, persentase penurunan hemoglobin postoperatif adalah serupa antara kedua kelompok.
Does perioperative ketorolac increase bleeding risk after intracapsular tonsillectomy? (2021)	Kolb, et al.	Retrospective Cohort study	Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka perdarahan postoperatif secara keseluruhan adalah 1,5%, dengan 29 dari 1.920 pasien mengalami perdarahan yang memerlukan kembali ke ruang operasi. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam angka perdarahan antara kelompok yang menerima ketorolac (1,4%) dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima ketorolac (1,7%) dengan nilai $p=0,82$.
Incidence of Bleeding in Children Undergoing Circumcision with Ketorolac	Gao et al.	Retrospective cohort study	Anak yang menerima ketorolac memiliki angka kunjungan ulang karena perdarahan lebih tinggi (11% vs 3.3%). Tidak ada perbedaan signifikan dalam kebutuhan rawat inap ulang.

Administration (2017)			
Metamizole Inhibits Arachidonic Acid-Induced Platelet Aggregation After Surgery and Impairs the Effect of Aspirin (2019)	Pfrepper et al.	Clinical trial	Metamizole menghambat agregasi trombosit secara signifikan terutama pada jalur AA; dapat mengurangi efek ASA pada sebagian pasien.
Dipyrone (Metamizole) Markedly Interferes with Platelet Inhibition by Aspirin in Acute and Chronic Pain Patients (2017)	Schmitz et al.	Case-control study	78% pasien yang menerima metamizole + aspirin menunjukkan hilangnya inhibisi agregasi trombosit; metamizole mengganggu efek ASA secara signifikan.
Post- tonsillectomy Hemorrhage in Patients Receiving Ketorolac Analgesic (2023)	Deepesh et al	Retrospective Cohort Study	Studi ini mengevaluasi 103 pasien yang menerima ketorolac setelah tonsilektomi. Hasil menunjukkan angka perdarahan pasca operasi yang relatif rendah pada anak-anak, sedangkan pada pasien dewasa ditemukan lebih banyak kasus perdarahan yang membutuhkan intervensi. Studi menyimpulkan bahwa ketorolac aman digunakan pada populasi pediatrik, tetapi penggunaannya pada dewasa harus lebih hati-hati karena kemungkinan peningkatan risiko perdarahan.
Impact of Dipyrone Administration on Postoperative Analgesia and Aspirin Effect in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: The	Walter Petermichl	Randomized Controlled Trial	Dari 90 pasien yang dianalisis, pemberian dipyrone pasca-CABG tidak mengubah efek aspirin terhadap fungsi platelet secara signifikan pada pengukuran yang digunakan; pasien yang menerima dipyrone memerlukan lebih sedikit co-analgesik tambahan. Kesimpulan penulis: dipyrone tampak aman terhadap inhibisi platelet oleh ASA dalam

Prospective Randomized DipASA Study (2025)			setting ini, namun penulis merekomendasikan pemeriksaan fungsi platelet pascaoperasi
Ketorolac use and risk of bleeding after appendectomy in children with perforated appendicitis (2022)	Paige Kingston	Retrospective cohort study	Secara keseluruhan, ketorolac sendirian tidak meningkatkan risiko transfusi darah (malah terkait dengan odds transfusi yang lebih rendah: OR 0.53, 95% CI 0.35-0.79). Namun kombinasi ketorolac dan ibuprofen terkait peningkatan risiko transfusi (OR 1.99, 95% CI 1.42-2.79). Penggunaan ketorolac berkepanjangan juga dikaitkan dengan peningkatan odds transfusi (setiap hari tambahan → OR 1.39). Penulis menekankan bahwa penggunaan tunggal ketorolac tampak aman dalam populasi ini, tetapi perhatian diperlukan ketika NSAID digabungkan atau digunakan berkepanjangan.
Can High Dose Metamizol Medication Contribute to Postsurgical Hemorrhage: A Case Report (2015)	Silvia Ulrich et al	Case Report	Studi ini melaporkan seorang pasien wanita yang mengalami perdarahan signifikan tiga hari setelah menjalani operasi tulang belakang. Pasien tersebut menerima metamizole dosis tinggi pascaoperasi sebagai analgesik. Pemeriksaan menunjukkan tidak adanya kelainan koagulasi sebelumnya. Penulis menyimpulkan bahwa metamizole berpotensi berkontribusi terhadap risiko perdarahan, kemungkinan melalui efek inhibisi agregasi platelet yang bersifat dosis-dependent. Walaupun hubungan kausal tidak dapat dipastikan, laporan ini menegaskan perlunya kehati-hatian dalam pemberian metamizole dosis tinggi pada pasien bedah.
Antiplatelet Effect of	Laussen, et al	Prospective Cohort	Penelitian ini menilai apakah ketorolac memiliki efek

Ketorolac in
Children After
Congenital
Cardiac Surgery
(2018)

antiplatelet klinis pada anak setelah operasi jantung bawaan. Hasil menunjukkan bahwa pasien yang menerima ketorolac mengalami penurunan fungsi platelet, ditunjukkan melalui pemanjangan waktu bleeding time dan perubahan hasil tes platelet function analyzer. Namun demikian, tidak terjadi peningkatan perdarahan klinis signifikan atau kebutuhan transfusi yang bermakna. Penulis menyimpulkan bahwa ketorolac memiliki efek antiplatelet yang dapat diukur secara laboratorium, tetapi dampak klinis terhadap perdarahan pada anak pasca operasi jantung tampaknya minimal.

Dari hasil tinjauan literatur sebagian besar menunjukkan bahwa penggunaan ketorolac dan

metamizole memiliki efek terhadap hemostasis terutama pada agregasi platelet.

PEMBAHASAN

Ketorolac diketahui memiliki pengaruh yang signifikan terhadap fungsi dan dinamika platelet melalui mekanisme utama berupa penghambatan enzim siklooksigenase, terutama isoenzim COX-1, yang berperan krusial dalam biosintesis tromboksan A_2 (TXA₂). TXA₂ merupakan mediator utama yang terlibat dalam aktivasi, adhesi, dan agregasi platelet serta vasokonstriksi lokal pada fase awal hemostasis primer (Gao et al., 2017). Karena itulah penurunan produksi TXA₂ akibat inhibisi COX-1 akan berdampak langsung terhadap kemampuan platelet dalam membentuk sumbat hemostatik yang stabil dan efektif. Ketorolac, sebagai NSAID non-selektif dengan afinitas tinggi terhadap COX-1, menyebabkan penurunan tajam aktivitas TXA₂, sehingga efek

penghambatan terhadap fungsi platelet menjadi lebih jelas dan konsisten dibandingkan NSAID dengan selektivitas COX-1 yang lebih rendah. Namun yang menarik adalah tidak semua hasil menunjukkan konsistensi pengaruhnya terhadap gangguan perdarahan seperti pada penelitian Tuncer yang mana tidak memiliki adanya pengaruh yang spesifik pada pasien tonsilektomi (Tuncer et al., 2017).

Perubahan pada fungsi platelet akibat penggunaan ketorolac tidak hanya bersifat teoritis, tetapi juga dapat terdeteksi secara objektif melalui pemeriksaan laboratorium. Berbagai penelitian melaporkan adanya pemanjangan bleeding time sebagai refleksi dari gangguan hemostasis primer yang dipicu oleh penurunan fungsi agregasi platelet. Temuan ini telah dilaporkan dalam

berbagai setting klinis dan eksperimental, sehingga memperkuat bukti bahwa ketorolac memiliki efek biologis yang nyata terhadap sistem hemostasis (Salim et al., 2021). Meskipun demikian, hubungan antara perubahan parameter laboratorium dan terjadinya perdarahan klinis tidak selalu bersifat linier. Beberapa pasien menunjukkan perubahan laboratorik tanpa manifestasi perdarahan yang bermakna secara klinis, namun banyak laporan tetap menekankan bahwa penggunaan ketorolac harus dipertimbangkan dengan hati-hati, terutama pada individu yang sensitif terhadap gangguan hemostasis atau memiliki faktor risiko perdarahan yang mendasari (Vacha et al., 2015).

Secara keseluruhan, ketorolac memberikan efek analgesik yang kuat melalui penghambatan sintesis prostaglandin yang berperan dalam proses inflamasi dan transmisi nyeri. Namun, efek sampingnya terhadap fungsi platelet tidak dapat diabaikan dan harus selalu diperhitungkan dalam pemilihan terapi, khususnya dalam konteks perioperatif atau pada pasien dengan risiko perdarahan yang meningkat. Oleh karena itu, pemahaman mengenai perbedaan profil farmakologis antara ketorolac dan metamizole menjadi sangat penting dalam praktik klinis. Ketorolac dan metamizole menunjukkan perbedaan mekanisme kerja yang menghasilkan dampak yang berbeda pula terhadap hemostasis. Ketorolac, sebagai inhibitor kuat COX-1, secara langsung menurunkan produksi TXA₂ yang berperan penting dalam agregasi platelet, sehingga efeknya terhadap fungsi platelet lebih nyata dan lebih konsisten.

Sebaliknya, metamizole bekerja melalui mekanisme yang lebih dominan bersifat sentral dan tidak secara signifikan menghambat

COX-1 perifer, sehingga efeknya terhadap agregasi platelet umumnya lebih ringan dan kurang konsisten dibandingkan ketorolac (Stromer & Palladini, 2022). Meskipun demikian, metamizole tidak dapat dianggap sepenuhnya bebas risiko terhadap sistem hemostasis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metamizole tetap dapat memengaruhi jalur agregasi platelet tertentu, meskipun derajatnya lebih rendah. Selain itu, studi lain melaporkan bahwa metamizole dapat mengganggu efek antiplatelet aspirin, terutama pada pasien dengan nyeri akut maupun kronis yang menggunakan aspirin sebagai profilaksis kardiovaskular (Schmitz et al., 2017). Interaksi farmakologis ini memiliki implikasi klinis yang signifikan karena dapat menurunkan efektivitas terapi antiplatelet dan berpotensi meningkatkan risiko kejadian trombotik. Meskipun metamizole dianggap lebih aman terhadap hemostasis dibandingkan ketorolac, penggunaannya tetap memerlukan kewaspadaan khusus.

Dalam memilih antara ketorolac dan metamizole sebagai agen analgesik, profil manfaat dan risiko masing-masing obat harus dievaluasi secara komprehensif, terutama dengan mempertimbangkan efek terhadap hemostasis, potensi interaksi farmakologis, serta kondisi klinis individual pasien (Almeida et al., 2025). Ketorolac merupakan analgesik poten yang efektif untuk mengendalikan nyeri sedang hingga berat dan banyak digunakan dalam konteks perioperatif karena kemampuannya mengurangi kebutuhan opioid. Namun, efek penghambatan COX-1 yang kuat menjadikan ketorolac berpotensi tinggi mengganggu fungsi platelet, sehingga penggunaannya kurang ideal pada pasien dengan risiko perdarahan, seperti pasien dengan

gangguan koagulasi, pasien yang menjalani pembedahan besar, atau pasien yang menggunakan antikoagulan dan antiplatelet seperti aspirin atau clopidogrel. Literatur klinis secara konsisten menekankan bahwa ketorolac sebaiknya digunakan dalam durasi sesingkat mungkin dan dengan dosis serendah mungkin yang tetap memberikan efek analgesik optimal, guna meminimalkan risiko perdarahan (Shanechi et al., 2018).

Sebaliknya, metamizole lebih sesuai digunakan pada pasien yang membutuhkan analgesia kuat tetapi harus mempertahankan integritas hemostasis, karena metamizole tidak menurunkan produksi TXA_2 secara signifikan. Namun demikian, metamizole tidak sepenuhnya bebas dari risiko, mengingat studi modern menunjukkan bahwa obat ini dapat mengganggu efek antiplatelet aspirin dan berpotensi menurunkan efektivitasnya pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular (Schmitz et al., 2017). Selain itu, efek penghambatan agregasi platelet akibat metamizole pada sebagian kecil individu juga telah dilaporkan, meskipun derajatnya lebih ringan dibandingkan ketorolac (Miljković et al., 2018). Pertimbangan tambahan yang tidak kalah penting adalah risiko efek samping hematologis lain, seperti agranulositosis, meskipun insidensinya rendah, yang juga harus dimasukkan dalam evaluasi risiko terapi.

Ketorolac dan metamizole memiliki mekanisme kerja yang berbeda, dan perbedaan ini menghasilkan variasi yang jelas dalam profil analgesik dan risiko terhadap hemostasis. Ketorolac bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 yang terlibat dalam sintesis prostaglandin, sehingga memberikan efek analgesik dan antiinflamasi yang kuat. Namun, penghambatan COX-1 pada platelet

juga menurunkan produksi TXA_2 , mediator kunci dalam aktivasi dan agregasi platelet, sehingga ketorolac berdampak langsung pada hemostasis dan meningkatkan potensi perdarahan. Hal inilah yang menyebabkan ketorolac memiliki risiko perdarahan yang lebih tinggi dibandingkan analgesik non-NSAID atau NSAID dengan selektivitas COX-1 yang lebih rendah.

Metamizole, di sisi lain, memiliki mekanisme analgesik yang lebih kompleks dan tidak berfokus pada penghambatan COX-1 perifer. Penelitian modern menunjukkan bahwa metamizole juga memengaruhi jalur endocannabinoid, yang turut berkontribusi terhadap efek analgesiknya (Sánchez et al., 2017). Mekanisme aksi yang lebih bersifat sentral ini menjelaskan mengapa metamizole memberikan analgesia efektif dengan efek antiplatelet yang relatif minimal. Meskipun demikian, beberapa studi tetap menunjukkan bahwa metamizole dapat menghambat agregasi platelet melalui jalur asam arakidonat pada sebagian kecil pasien (Miljković et al., 2018). Selain itu, kemampuan metamizole dalam mengganggu efek aspirin tetap menjadi perhatian penting, terutama pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi yang bergantung pada terapi antiplatelet jangka panjang (Schmitz et al., 2017).

Dengan demikian, ketorolac memberikan analgesia yang sangat kuat dengan risiko perdarahan yang lebih besar akibat efek langsungnya terhadap hemostasis, sedangkan metamizole menawarkan analgesia kuat melalui mekanisme sentral dengan efek minimal terhadap hemostasis, kecuali pada kondisi tertentu. Ketorolac dan metamizole keduanya merupakan pilihan analgesik yang efektif, tetapi masing-masing memiliki implikasi

klinis yang berbeda terhadap risiko perdarahan. Ketorolac bekerja melalui penghambatan prostaglandin pada jaringan perifer dan jalur inflamasi, sehingga sering digunakan untuk nyeri akut pascaoperatif. Namun, penghambatan COX-1 menyebabkan penurunan TXA₂ dan gangguan fungsi platelet, sehingga meningkatkan risiko perdarahan, terutama pada pasien berisiko tinggi. Hal ini diperkuat oleh data yang menunjukkan bahwa ketorolac menghambat COX secara nonselektif dengan rasio COX-1:COX-2 sebesar 330:1, yang secara signifikan meningkatkan potensi perdarahan dan gangguan gastrointestinal (Fithri et al., 2017).

Sebaliknya, metamizole bekerja terutama melalui mekanisme sentral, termasuk modulasi COX-3 dan jalur endocannabinoid, sehingga memberikan analgesia efektif tanpa menurunkan TXA₂ secara signifikan dan dengan risiko perubahan hemostasis yang lebih rendah dibandingkan ketorolac (Stromer & Palladini, 2022). Namun, interaksi metamizole dengan aspirin memiliki implikasi klinis yang penting karena dapat menurunkan efek antiplatelet aspirin dan meningkatkan risiko kejadian trombotik pada pasien yang mengandalkan terapi aspirin (Schmitz et al., 2017). Oleh karena itu, meskipun metamizole tampak lebih aman terhadap risiko perdarahan dibandingkan ketorolac, penggunaannya tetap harus dipertimbangkan secara hati-hati, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Secara keseluruhan, ketorolac lebih memengaruhi hemostasis tetapi efektif sebagai analgesik antiinflamasi, sedangkan metamizole memberikan analgesia kuat dengan risiko hemostatik yang relatif minimal, namun tetap

memiliki potensi interaksi terhadap terapi antiplatelet.

KESIMPULAN

Kesimpulannya, ketorolac dan metamizole merupakan dua agen analgesik yang efektif namun memiliki profil farmakologis dan implikasi klinis yang berbeda, terutama terkait hemostasis. Ketorolac, dengan penghambatan kuat terhadap COX-1, menunjukkan dampak signifikan terhadap produksi tromboksan A₂ sehingga menghambat agregasi platelet dan meningkatkan risiko perdarahan, terutama dalam konteks perioperatif atau pada pasien dengan faktor risiko hemostatik. Sebaliknya, metamizole memberikan analgesia melalui mekanisme sentral tanpa menurunkan TXA₂ secara bermakna, sehingga lebih aman terhadap fungsi platelet dibandingkan ketorolac. Namun metamizole tetap memiliki potensi memengaruhi hemostasis pada sebagian individu, termasuk kemampuan menghambat agregasi pada jalur arachidonate serta interferensinya terhadap efek antiplatelet aspirin, yang perlu diperhatikan pada pasien kardiovaskular. Berdasarkan literatur, pemilihan antara kedua obat harus mempertimbangkan kebutuhan analgesia, risiko perdarahan, serta interaksi farmakodinamik yang mungkin terjadi. Secara keseluruhan, tidak ada satu pilihan yang universal, melainkan keduanya harus digunakan secara selektif dan rasional sesuai kondisi klinis masing-masing pasien.

SARAN

Tenaga medis disarankan untuk mempertimbangkan secara cermat profil risiko perdarahan individual sebelum memilih jenis

analgesik, khususnya pada pasien perioperatif, pasien dengan gangguan koagulasi, serta pasien yang menggunakan terapi antiplatelet atau antikoagulan.

DAFTAR PUSTAKA

- Almeida, V. F. A., Donato, G., Dantas, M., & Duraes, E. F. R. (2025). Perioperative Ketorolac And Hematoma Following Breast Reduction: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Aesthetic Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00266-025-05187-y>
- Diaz, D. A., Et Al. (2025). Perioperative Bleeding And Nsaids: Evidence-Based Review. *The Journal Of Urology*. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0001109864.72014.8e.31>
- Fithri, D. Y., Wijaya, D. W., & Arifin, H. (2017). Perbedaan Nilai Agregasi Trombosit Akibat Pengaruh Penggunaan Analgesia Ketorolac Dan Ibuprofen Intravena Pascaoperasi Di Rsup Haji Adam Malik Medan. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 5(3), 141. <https://doi.org/10.15851/jap.v5n3.1166>
- Gao, B., Remondini, T., Dhaliwal, N., Frusescu, A., Patel, P., Cook, A., Fermin-Risso, C., & Weber, B. (2018). Incidence Of Bleeding In Children Undergoing Circumcision With Ketorolac Administration. *Canadian Urological Association Journal*, 12(1), E6-E9. <https://doi.org/10.5489/cuaj.4632>
- Kim, J. S., Kaufman, J., Patel, S. S., Manco-Johnson, M., Di Paola, J., & Da Cruz, E. M. (2018). Antiplatelet Effect Of Ketorolac In Children After Congenital Cardiac Surgery. *World Journal For Pediatric And Congenital Heart Surgery*, 9(6), 651-658. <https://doi.org/10.1177/2150135118799041>
- Kingston, P., Lascano, D., Ourshalimian, S., Russell, C. J., Kim, E., & Kelley-Quon, L. I. (2022). Ketorolac Use And Risk Of Bleeding After Appendectomy In Children With Perforated Appendicitis. *Journal Of Pediatric Surgery*, 57(8), 1487-1493. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.11.019>
- Mallinson, T. (2017). A Review Of Ketorolac As A Prehospital Analgesic. *Journal Of Paramedic Practice*, 9(12), 522. <https://doi.org/10.12968/jpar.2017.9.12.522>
- Miljković, M., Rančić, N., Simić, R., Stamenković, D., & Dragojević-Simić, V. (2018). Metamizole: Current Status Of The Safety And Efficacy. *Hospital Pharmacology*, 5(3), 694. <https://doi.org/10.5937/hpi.mj1803694m>
- Octasari, P. M., & Inawati, M. (2021). Penurunan Skala Nyeri Penggunaan Ketorolac Injeksi Pada Pasien Operasi Sesar Di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang. *Media Farmasi Indonesia*, 16(2), 1663 -1669. <https://doi.org/10.53359/mfi.v16i2.179>
- Petermichl, W., Ellmauer, P. P., Benning, A., Zeman, F., Schmid, C., Stadlbauer, A., Et Al. (2025). Impact Of Dipyrone Administration On Postoperative Analgesia And Aspirin Effect In Patients

- Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: The Prospective Randomized Dipasa Study. *Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia*, 39(1), 121-130. <https://doi.org/10.1053/J.Jvca.2024.10.009>
- Pfreppe, C., Deters, S., Metze, M., Siegemund, R., Gockel, I., & Petros, S. (2019). Metamizole Inhibits Arachidonic Acid-Induced Platelet Aggregation After Surgery And Impairs The Effect Of Aspirin In Hospitalized Patients. *European Journal Of Clinical Pharmacology*, 75(6), 777-784. <https://doi.org/10.1007/S00228-019-02646-9>
- Sánchez, S., Alvarado, M., Flores, M., Hernández, R., & Castro, P. (2017). Metamizole Activates Endocannabinoid-Dependent Antinociceptive Pathways. *Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, 362(1), 56-66. <https://doi.org/10.1124/Jpet.117.241331>
- Schmitz, A., Tegeder, I., & Lötsch, J. (2017). Dipyrone (Metamizole) Markedly Interferes With Platelet Inhibition By Aspirin In Acute And Chronic Pain Patients. *European Journal Of Anaesthesiology*, 34(4), 1-7. <https://doi.org/10.1097/Eja.0000000000000599>
- Shanechi, M., Eke, O., & Gottlieb, M. (2018). Comparison Of Ketorolac Dosing In An Emergency Department Setting. *Canadian Journal Of Emergency Medicine*, 20. <https://doi.org/10.1017/Cem.2017.431>
- Sheth, K. R., Bernthal, N. M., Ho, H. S., Bergese, S. D., Apfel, C. C., Stoicea, N., & Jahr, J. S. (2020). Perioperative Bleeding And Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Evidence-Based Literature Review And Current Clinical Appraisal. *Medicine*, 99(31), E20042. <https://doi.org/10.1097/Md.00000000000020042>
- Stromer, W., & Palladini, M. (2022). Metamizole: A Comprehensive Approach To Its Benefit-Risk Profile. *Evidence For Self-Medication*, 2. <https://doi.org/10.52778/Efsm.22.0153>
- Ulrich, S., Müller, M., Huber, S., & Kessler, T. S. (2015). Can High-Dose Metamizole Medication Contribute To Postsurgical Hemorrhage: A Case Report. *Case Reports In Orthopedics*, 2015, 480315. <https://doi.org/10.1155/2015/480315>
- Vacha, M., Huang, W., & Mando-Vandrick, J. (2015). The Role Of Subcutaneous Ketorolac For Pain Management. *Hospital Pharmacy*, 50(2), 108. <https://doi.org/10.1310/Hpj5002-108>
- Yadav, D., Dangol, B., Shrestha, N., Pandit, S., & Nepal, A. (2023). Post-Tonsillectomy Hemorrhage In Patients Receiving Ketorolac Analgesic. *Kathmandu University Medical Journal*, 21(81), 3-6.