

STUDI EFEKTIVITAS KETOROLAK VERSUS METAMIZOL UNTUK NYERI PASKA OPERASI TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE (TURP)

Ita Octafia¹⁾, Riza Mazidu Sholihin²⁾, Yosi Irawati Wibowo^{3*)}, Adji Prayitno Setiadi⁴⁾

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, & Akademisi Analisis Farmasi dan Makanan Sunan Giri, Ponorogo, Indonesia

² RSUD dr. Harjono, Ponorogo, & Akademisi Analisis Farmasi dan Makanan Sunan Giri, Ponorogo, Indonesia

^{3,4} Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasanian (PIOLK) & Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

*Email: yosi_wibowo@staff.ubaya.ac.id

Received: 27-07-2024

Accepted: 22-07-2024

Published: 20-08-2024

INTISARI

Penggunaan analgesik paska operasi *transurethral resection of the prostate* (TURP) pada pasien *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH) belum banyak diteliti. Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Harjono Ponorogo pada bulan September–November 2021. Total 90 pasien BPH dibagi secara random untuk mendapatkan injeksi Ketorolak 30 mg (n=45) atau injeksi Metamizol 1000 mg (n=45) paska operasi TURP. *Numeric Rating Scale* (NRS) digunakan untuk mengukur tingkat nyeri sebelum operasi (T0); dan 30 menit (T1), 1 jam (T2), 2 jam (T3), 4 (T4) dan 6 jam (T5) setelah operasi. Selain itu, dilakukan pengamatan nilai haemoglobin (Hb) maupun efek yang tidak diharapkan. Uji statistik inferensial digunakan untuk menganalisis perbedaan antar kedua kelompok. Nilai skala nyeri paska operasi TURP pada kelompok Metamizol lebih rendah dibandingkan Ketorolak pada T1 dan T2 ($2,71$ versus $2,18$, $p=0,001$; dan $2,51$ versus $2,11$, $p=0,000$; secara berurutan), namun tidak ada perbedaan pada T3 dan seterusnya. Nilai AUC (T1 sampai dengan T5) pada kelompok Ketorolak dan Metamizol menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,02$). Terdapat perbedaan bermakna pada nilai Hb sebelum dan sesudah terapi pada kelompok Metamizol maupun Ketorolak (semua $p=0,001$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok. Metamizol injeksi dapat dipertimbangkan sebagai analgesik alternatif paska operasi TURP mengingat ketersediaan dan biayanya yang lebih murah.

Kata kunci: Analgesik, *Benign Prostate Hyperplasia*, Ketorolak, Metamizol, *Transurethral resection of the prostate*

ABSTRACT

Limited evidence was available on the use of analgesic post-transurethral resection among patients with Benign Prostate Hyperplasia (BPH). This research was conducted at dr. Harjono Ponorogo Regional Public Hospital in September – November 2021. A total of 90 patients with BPH was randomly assigned to receive Ketorolac injection 30 mg (n=45) and Metamizole 1000 mg injection (n=45) post-TURP. Numeric Rating Scale (NRS) was used to measure the level of

pain before surgery (T0); and 30 minutes (T1), 1 hour (T2), 2 hours (T3), 4 (T4) and 6 hours (T5) after surgery. In addition, haemoglobin (Hb) values and adverse events were observed. Inferential statistical tests were used to analyze differences between the two groups. The level of pain in the Metamizole group was lower than Ketorolac group at T1 and T2 (2.71 versus 2.18, $p=0.001$; and 2.51 versus 2.11, $p=0.000$; respectively). The AUC values between the two groups showed a statistical difference ($p=0.02$). The Hb values pre- and post-TURP were significantly different in Metamizole as well as Ketorolac groups (all $p=0.001$), but there was no difference between groups. This finding indicates that Metamizole injection can be considered as an alternative for post-TURP analgesic with better availability and lower cost.

Keywords: Analgesic, BPH, Ketorolac, Metamizole, TURP

Corresponding Author:

Nama : Yosi Irawati Wibowo
Institusi : Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) &
Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi,
Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia
Alamat institusi : Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya 60293
E-mail : yosi_wibowo@staff.ubaya.ac.id

PENDAHULUAN

Benign Prostate Hyperplasia (BPH) merupakan salah satu penyakit yg banyak ditemui. Meskipun tidak mengancam jiwa, BPH memberikan keluhan yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Prevalensi BPH meningkat tajam seiring dengan bertambahnya usia seseorang (Lim, 2017). BPH terjadi pada sekitar 70% pria di atas usia 60 tahun. Angka ini akan meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun (Tjahjodjati dkk., 2017). Pada pria dewasa volume prostat sendiri akan mengalami pembesaran 2% - 2,5% per tahun (Ye dkk., 2020). Semakin tua usia seseorang maka perbandingan estrogen dan testosteron relatif meningkat, hal ini akan mempengaruhi proliferasi sel prostat dan kematian sel terprogram (*apoptosis*) (Purnomo, 2003).

Penanganan pasien BPH dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain: konservatif (*watchful waiting*), medikamentosa, dan pembedahan. Tindakan pembedahan salah satunya adalah dengan *Transurethral resection of the prostate* (TURP) yang merupakan tindakan invasif minimal. Pada Pedoman Pelaksanaan Pembesaran Prostat di Indonesia (2017), operasi TURP merupakan tindakan baku emas operasi untuk BPH dengan volume prostat 30 - 80 ml disertai gejala sedang sampai berat. TURP dapat memperbaiki pancaran gejala BPH hingga 90% dan meningkatkan laju pancaran urin hingga 100% (Tjahjodjati dkk., 2017).

Hal yang sering ditemui paska operasi adalah rasa nyeri. Sekitar 80% pasien paska operasi mengalami nyeri dan sekitar 75% pasien mengalami nyeri sedang sampai hebat (Chou dkk, 2016). Nyeri sesudah operasi TURP umumnya disebabkan oleh spasme kandung kemih dan kateter (Kara dkk., 2010). Penanganan nyeri secara efektif melibatkan pemberian analgesik dan penilaian nyeri dari pasien yang dilakukan secara rutin setelah operasi (Mama and Contino, 2015) (Von Korff dkk., 2000). Ada beberapa alat yang dikembangkan untuk menilai nyeri, seperti *Visual Analog Scale* (VAS), *Numeric Rating Scale* (NRS), *Verbal Rating Scale* (VRS), dan *Face Rating Scale/Wong-Baker Scale*. NRS sering digunakan karena tingkat kepatuhan yang lebih tinggi, lebih responsif, mudah digunakan dan penerapannya relatif baik pada lansia (Von Korff dkk., 2000).

Beberapa alternatif analgesik yang dapat diberikan paska operasi TURP, meliputi: Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) – seperti Diklofenak intramuskular (IM) atau Ketorolak intravena (IV); kombinasi Parasetamol dan Kodein per oral (PO); Metamizol IV atau PO;

Petidin IV; atau Piritramid IV (Francesca dkk., 2003) (Bader dkk., 2012). Ketorolak dan Metamizol IV merupakan analgesik yang banyak tersedia di rumah sakit umum daerah di Indonesia, dan juga masuk dalam Formularium Nasional (Kemenkes RI, 2016).

Sampai saat ini, penelitian terkait efektivitas analgesik Metamizol dan Ketorolak paska operasi TURP masih sangat terbatas, terlebih di Indonesia. Penelitian sebelumnya lebih banyak melihat efektivitas Parasetamol atau OAINS yang lain. Kara dkk. (2010) mengamati efek analgesik Diklofenak IM 2 x 75mg atau 150mg dalam 24 jam versus Parasetamol IV infus 1gram dalam 100 ml sehari dua kali pada pasien yang menjalani operasi TURP. Hasilnya menunjukkan bahwa skor nyeri pada pemberian Parasetamol secara signifikan lebih tinggi dibandingkan Diklofenak dilihat menggunakan *visual analog scale* (VAS) skor pada jam ke - 6 paska operasi ($p < 0,05$) (Kara dkk., 2010).

Oleh karena latar belakang tersebut, penelitian ini dilakukan untuk melihat efektivitas Ketorolak dan Metamizol pada pasien paska operasi TURP.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian pre-eksperimental untuk mengetahui efektivitas analgesik dari Ketorolak atau Metamizol pada pasien BPH paska operasi TURP. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari RSUD dr. Harjono Ponorogo dengan nomor 3502021K121142021081200002/IX/KEPK/2021.

Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Harjono Ponorogo selama 3 bulan yaitu bulan September – November 2021.

Teknik Pengambilan Sampel

Pasien BPH yang masuk RSUD dr. Harjono Ponorogo mulai bulan September 2021 diskirining terhadap kriteria inklusi yang meliputi: mendapatkan anaestesi spinal, dan mendapatkan terapi Ketorolak atau Metamizol. Selanjutnya pasien dirandom secara ganjil-genap untuk masuk kelompok Metamizol (nomor ganjil) dan kelompok Ketorolak (nomor genap). Rekrutmen dilakukan sampai pada masing-masing kelompok didapatkan $n=45$. Perhitungan jumlah minimal sampel pada penelitian ini menggunakan rumus Slovin, yaitu:

$$\begin{aligned} n &= \frac{N}{1 + Ne^2} \\ n &= \frac{80}{1 + 80 \times (0,10)^2} \\ n &= \frac{80}{1,8} \\ n &= 44,44 \approx 45 \text{ pasien} \end{aligned}$$

sehingga diperlukan jumlah sampel sebanyak 90 sampel (Sastroasmoro, 2011). Rekrutmen sampel berakhir pada November 2021.

Pengambilan Data

Kelompok Metamizol mendapatkan terapi Metamizol 1000 mg IV, sedangkan kelompok Ketorolak mendapatkan Ketorolak 30 mg IV yang diberikan setelah operasi TURP tepatnya setelah pemasangan kateter. Setelah itu, efektivitas analgesik dari Ketorolak maupun Metamizol diamati dengan mengukur skala nyeri menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) pada sebelum operasi (T0), dan 30 menit (T1), 1 jam (T2), 2 jam (T3), 4 jam (T4) dan 6 jam (T5) setelah menerima terapi obat tersebut. NRS bersama dengan *Wong-Baker Scale* dan *Color-Circle Pain Scale* sudah divalidasi pada penelitian Aziato dkk. (2015), dimana validitasnya terbukti baik (0,7 - 0,75) dan dengan reliabilitas yang tinggi (0,923 - 0,928) (Aziato dkk., 2015).

Lebih lanjut, penelitian Gerbershagen dkk., (2011) memberikan nilai *cut-off* NRS sebesar ≥ 4 dimana, dapat disimpulkan bahwa terapi analgesik dikatakan berhasil jika nilai NRS sama dengan 3 atau dibawahnya (Gerbershagen dkk., 2011).

Selain itu, pada kedua kelompok tersebut dilakukan pengamatan kadar hemoglobin (Hb) sebelum dan sesudah operasi. Demikian juga dilakukan pengamatan pada efek obat yang tidak diharapkan, seperti mual, muntah, sakit kepala, dispepsia, dan diare, yang terjadi setelah pemberian terapi Ketorolak atau Metamizol. Pengamatan dilakukan oleh dokter yang merawat dan terekam dalam rekam medis.

Analisis data

Data karakteristik dari masing-masing kelompok terlebih dahulu dianalisis secara deskriptif – *mean* (atau *median*) untuk data kontinu dan n (%) untuk data kategori; uji beda dilakukan untuk melihat kesetaraan karakteristik antar kedua kelompok tersebut. Terkait efektivitas, dilakukan uji beda nilai skala nyeri NRS antar kelompok Ketorolak versus kelompok Metamizol pada waktu pengamatan T0 sampai dengan T5. Selanjutnya, dilakukan uji beda luas *Area under the curve* (AUC) nilai NRS setiap pasien dari T0 sampai dengan T5 pada masing-masing kelompok.

Selain itu, dilakukan uji beda terkait nilai Hb (sebelum dan sesudah operasi) maupun perbedaan efek obat yang tidak diharapkan antar kedua kelompok tersebut. Uji beda dilakukan menggunakan *independent t-test* untuk data kontinu (atau *Mann-Whitney U-test* jika data tidak terdistribusi normal), dan *Pearson's chi-square* untuk data kategori (atau *Fischer exact test* jika data tidak terdistribusi normal.) Nilai $p < 0,05$ disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan. Analisis dilakukan dengan bantuan *software SPSS version 25 (International Business Machines Corp. (IBM), Amerika Serikat)*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik pasien pada kelompok Ketorolak (n=45) dan kelompok Metamizol (n=45) dapat dilihat pada Tabel I. Keseluruhan pasien merupakan laki-laki dewasa dengan rata-rata usia 62,82 tahun pada kelompok Ketorolak dan kelompok Metamizol, secara berurutan. Tidak terdapat perbedaan karakteristik pasien yang bermakna pada kedua kelompok tersebut. Hal ini sejalan dengan data Ikatan Ahli Urologi Indonesia, dimana BPH terjadi pada sekitar 70% pria di atas usia 60 tahun. Angka ini akan meningkat hingga 90% pada pria berusia di atas 80 tahun (Tjahjodjati dkk., 2017). Pada penelitian ini, median lama perawatan pada kedua kelompok adalah 4 hari. Hasil yang serupa diperoleh pada Penelitian Mahendrakrisna dkk., (2016) yang dilakukan di RS Bayangkara Mataram, dimana lama rawat inap paska operasi TURP adalah $3,73 \pm 1,331$ (Mahendrakrisna dkk., 2016). Bhatta dkk. (2021) yang melibatkan sebanyak 150 partisipan juga mendapatkan median lama rawat 3 hari (rentang 2-4 hari). Lama rawat inap paska operasi tergantung dari beberapa faktor, antara lain komplikasi paska operasi, waktu melepaskan kateter paska operasi, serta seberapa besar reseksi dilakukan (Bhatta dkk., 2021).

Hasil pengamatan efektivitas analgesik pada kelompok Ketorolak dan kelompok Metamizol dengan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) pada T0 hingga T5 dapat dilihat pada Tabel II. Terdapat perbedaan yang signifikan pada T1 dan T2, dimana kelompok Metamizol memberikan kontrol nyeri yang lebih baik ($p=0,001$ dan $p=0,000$, secara berurutan). Namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada T3 sampai dengan T5 (semua nilai $p>0,05$).

Tabel I. Profil Demografi Pasien

	Kelompok Ketorolak (N= 45) n (%)	Kelompok Metamizol (N= 45) n (%)	Nilai p*
Usia			
50-59 tahun	16 (35,56)	14 (31,11)	0,448
60-69 tahun	22 (48,88)	25 (55,56)	
70-79 tahun	7 (15,56)	6 (13,33)	
<i>Mean ± SD</i> (tahun)	$62,82 \pm 7,49$	$62,28 \pm 5,66$	0,891
Tingkat Pendidikan			
Tidak bersekolah	7 (15,56)	5 (11,11)	0,273
SD/MI	15 (33,3)	11 (24,44)	
SMP	8 (17,78)	10 (22,22)	
SMA	9 (20,00)	12 (26,67)	
Sarjana	6 (13,33)	7 (15,56)	
Lama Perawatan di RS			
3 hari	20 (44,45)	14 (31,11)	
4 hari	19 (42,22)	22 (48,89)	
5 hari	6 (13,33)	9 (20,00)	
Median (rentang) (hari)	4 (3 – 5)	4 (3 – 5)	0,176
<i>Mean ± SD</i> (hari)	$3,69 \pm 0,701$	$3,89 \pm 0,714$	0,184

Keterangan singkatan: SD = Sekolah Dasar; MI = Madrasah Ibtidaiyah; SMP = Sekolah Menengah Pertama; SMA = Sekolah Menengah Atas; RS = Rumah Sakit; SD = *standard deviation*

*nilai p dihitung menggunakan Uji Mann-Whitney (untuk data kontinu) atau Fischer exact (untuk data kategori)

Tabel II. Efektivitas Analgesik (Nilai NRS) Paska Operasi TURP

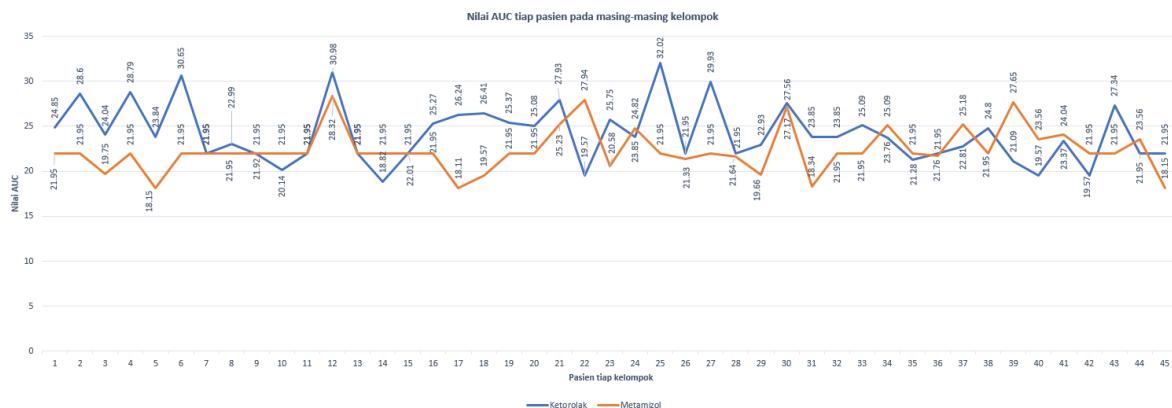
Waktu pengamatan	Nilai NRS (<i>mean ± SD</i>)		
	Kelompok Ketorolak (n = 45)	Kelompok Metamizol (n = 45)	Nilai p*
T0	$4,62 \pm 1,05$	$4,56 \pm 0,81$	0,96
T1	$2,71 \pm 0,89$	$2,18 \pm 0,39$	0,001
T2	$2,51 \pm 0,63$	$2,11 \pm 0,32$	0,000
T3	$2,47 \pm 0,69$	$2,31 \pm 0,60$	0,245
T4	$2,33 \pm 0,60$	$2,29 \pm 0,55$	0,775
T5	$2,22 \pm 0,47$	$2,14 \pm 0,44$	0,593
T0 – T5	$24,17 \pm 3,22$	$22,32 \pm 2,40$	0,003

Keterangan: T = waktu pengambilan data; SD = *standard deviation*; NRS = *Numeric Rating Scale*

*nilai p dihitung menggunakan Uji Mann-Whitney

Perbandingan nilai AUC masing-masing pasien pada kelompok Metamizol dan kelompok Ketorolak dapat dilihat pada Gambar 1. Terdapat perbedaan yang bermakna pada rata-rata AUC kelompok Ketorolak dibandingkan kelompok Metamizol (24,17 versus 22,32, secara berurutan; $p=0,02$). Sehingga secara keseluruhan, kelompok Metamizol menunjukkan kontrol nyeri yang lebih baik (AUC yang lebih rendah) dibandingkan Ketorolak. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Kara dkk. (2010) untuk menilai efektivitas Paracetamol infus dibandingkan NSAID (yaitu Na Diklofenak) IM pada operasi TURP menunjukkan efek

analgesik (VAS score) yang lebih baik pada kelompok Na Diklofenak setelah jam ke-6 ($p < 0,05$). Golongan NSAID selain memberikan efek anti-nyeri melalui penghambatan jalur siklooksigenasi, juga dapat menurunkan *bladder* spasme sehingga memberikan manfaat tambahan pada operasi TURP (Kara dkk., 2010).



Gambar 1. Nilai AUC tiap pasien pada masing-masing kelompok

Nilai Hb sebelum operasi pada kedua kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,071$), demikian juga setelah operasi ($p=0,123$) (Tabel III). Pada masing-masing kelompok, terlihat adanya penurunan Hb yang signifikan secara statistik sebelum dan setelah operasi ($p=0,000$ dan $p=0,000$, secara berurutan). Namun berdasarkan pengamatan setelah operasi, pasien secara klinis juga tidak mengalami tanda-tanda anemia (seperti pusing), dan tidak ada pasien yang mendapatkan transfusi darah. Nilai Hb perlu di cek sebelum tindakan operasi yang merupakan skrining awal sehingga mencegah resiko transfusi darah. Tindakan operasi, termasuk TURP, merupakan tindakan yang meningkatkan resiko kehilangan banyak darah yang menyebabkan mortalitas dan morbiditas. O'Donnell dkk. (2009) melaporkan pasien bisa kehilangan darah antara 2,4 sampai 6,4 ml per menit pada operasi TURP, sehingga evaluasi Hb diperlukan untuk mencegah komplikasi setelah operasi.

Tabel III. Nilai Hb sebelum dan sesudah operasi TURP

	Kadar Hb			Nilai p^*	
	Kelompok Ketorolak (n = 45)	Kelompok Metamizol (n = 45)			
		Sebelum operasi	Sesudah operasi		
	12,53 ± 1,09	12,14 ± 1,07	0,071		
	12,23 ± 0,98	11,95 ± 1,00	0,123		

Keterangan singkatan: Hb = Hemoglobin

* nilai p dihitung menggunakan uji Mann-Whitney

Pemberian obat-obatan dapat menimbulkan efek obat yang tidak diharapkan. Pada penelitian ini, hasil pengamatan efek obat yang tidak diharapkan pada pemberian Ketorolak dan Metamizol dapat dilihat pada Tabel IV. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna terkait kejadian mual, muntah, sakit kepala dan dispepsia pada kedua kelompok tersebut (nilai $p > 0,05$), serta tidak ada pasien yang mengalami diare.

Tabel IV. Efek obat yang tidak diharapkan

Efek Obat yang Tidak Diharapkan	Kelompok Ketonolak (n = 45)	Kelompok Metamizol (n = 45)	Nilai p*
Mual	5 (11,11%)	5 (11,11%)	1,000
Muntah	1 (2,22%)	0 (0%)	1,000
Sakit kepala	4 (8,89%)	1 (2,22%)	0,361
Dispepsia	6 (13,11%)	5 (11,11%)	0,384
Diare	0 (0%)	0 (0%)	-

*nilai p dihitung menggunakan uji Fisher exact

Berdasarkan *Drug Information Handbook* (DIH), dilaporkan efek samping ketorolak yang paling sering adalah sakit kepala maupun nyeri pada saluran pencernaan, dispepsia dan mual (Lacy dkk., 2009); sedangkan efek samping Metamizol umumnya adalah gangguan saluran pencernaan seperti mual, dispepsia dan nyeri abdominal (19) (Bader dkk., 2012). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang saat ini dilakukan, dimana pemberian Ketonolak terkait dengan efek yang tidak diharapkan seperti mual dan dispepsia (lebih dari 10%). Sedangkan efek tidak diharapkan yang sering dijumpai terkait pemberian Metamizol adalah mual (11,11%) dan dispepsia (11,11%) (Tabel 4). Pada penelitian RCT yang dilakukan Chaves dkk. (2009), pasien yang mendapatkan Ketonolak lebih banyak yang mengalami mual dibanding Metamizol, walaupun tidak berbeda secara statistik ($p=0,06$).

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Metamizol injeksi kepada pasien BPH pasca operasi TURP memberikan kontrol nyeri yang lebih baik dibandingkan Ketonolak injeksi pada saat awal pemberian, namun secara keseluruhan Ketonolak injeksi masih menunjukkan efektivitas yang lebih baik. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok terkait dengan kejadian efek samping. Oleh karenanya, Metamizol bisa dipertimbangkan sebagai alternatif analgesik untuk TURP mengingat ketersediaan dan biayanya yang lebih murah berdasarkan data yang ada di RSUD dr. Harjono Ponorogo.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh staf RSUD dr. Harjono Ponorogo yang membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. and Lanco, L.L. (2009) *Drug Information Handbook*, edisi 17, Ohio, Lexi-Comp.
- Aziato, L., Dedey, F., Marfo, K., et al. (2015) Validation of three pain scales among adult postoperative patients in Ghana, *BMC Nursing*, 14(1), pp. 1–9. doi:10.1186/s12912-015-0094-6.
- Bader, P., Echtle, D. and Fonteyne, F., et al. (2012) *Guidelines on pain management*, European Association of Urology, pp. 65.
- Bhatta, P., Raya, A., Yadav, U.K., Kumar, V., Shahi, S. and Sing, A. (2021) Median duration of hospital stay after early removal of foley's catheter among patients undergoing transurethral resection of prostate: A descriptive cross-sectional study, *Journal of the Nepal Medical Association*, 59(239), pp. 688–691. doi:10.31729/jnma.6384.
- Chavez-Tapia, N.C., et al. (2010) Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper

- gastrointestinal bleeding, *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Preprint], 9. doi:10.1002/14651858.cd002907.pub2.
- Chou, R., et al. (2016) Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive commi', *Journal of Pain*, 17(2), pp. 131–157. doi:10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Francesca, F., Bader P., Echtle, D., Giunta, F. and Williams, J. (2003) EAU guidelines on pain management, *Eur Urol*, 44(4), pp.383-389.
- Gerbershagen, H.J., et al. (2011) Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: A cut-off point analysis applying four different methods, *British Journal of Anaesthesia*, 107(4), pp. 619–626. doi:10.1093/bja/aer195.
- Jasiecka, A., Maślanka, T. and Jaroszewski, J.J. (2014) Pharmacological characteristics of metamizole, *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(1), pp. 207–214. doi:10.2478/pjvs-2014-0030.
- Kara, C., et al. (2010) Analgesic efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after transurethral resection of prostate, *International Braz J Urol*, 36(1), pp. 49–54. doi:10.1590/S1677-55382010000100008.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) (2016) *Pedoman Formularium Nasional*, Jakarta, Kemenkes RI.
- Von Korff, M., Jensen, M.P. and Karoly, P. (2000) Assessing global pain severity by self-report in clinical and health services research, *Spine*, 25(24), pp. 3140–3151. doi:10.1097/00007632-200012150-00009.
- Lim, K. B. (2017) Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia, *Asian Journal of Urology*, 4(3), pp. 148–151. doi:10.1016/j.ajur.2017.06.004.
- Mahendrakrisna, D., Maulana, A. and Erwin, K. (2016) Factors associated with the duration of hospitalization in patients in Mataram', *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 1(2), pp. 102–108.
- Mama, K.R. and Contino, E.K. (2015) Postoperative pain control, In: *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine*, Edisi 7, Amsterdam, Elsevier Inc., pp. 60–62. doi:10.1016/B978-1-4557-4555-5.00015-7.
- O'Donnell, A.M. and Foo, I.T.H. (2009) Anaesthesia for transurethral resection of the prostate, *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 9(3), pp. 92–96. doi:10.1093/bjaceaccp/mkp012.
- Purnomo, B.B. (2003) *Dasar-dasar urologi*, Edisi 2, Jakarta, Fakultas Kedokteran UI. doi:10.1016/b978-343741510-4.50023-7.
- Sastroasmoro, S. (2011) Perkiraan besar sampel dalam penelitian klinis, In: *Dasar-dasar Metodologi Penelitian*, Jakarta, Sagung Seto, pp. 359.
- Tjahjodjati, et al. (2017) *Panduan penatalaksanaan klinik pembesaran prostat jinak (Benign Prostatic Hyperplasia / BPH)*, Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI).
- Ye, Z., et al. (2020) Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: A clinical practice guideline, *British Medical Journal*, 368 (January), pp. 1–9. doi:10.1136/bmj.l6722.