

PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI KETOROLAC INTRAPERITONEAL TERHADAP PENYEMBUHAN FRAKTUR KRURIS TIKUS WISTAR DEWASAIvandy Fam¹, Yan Wisnu Prajoko², Ani Margawati³¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro² Staf Pengajar Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro³ Staf Pengajar Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang - Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Obat anti inflamasi non-steroidal (NSAID) terbukti efektif dalam menangani nyeri fraktur. Namun, berbagai penelitian telah membuktikan bahwa pemberian NSAID jangka panjang dapat menghambat penyembuhan fraktur. Ketorolac, NSAID non-spesifik, merupakan salah satu obat yang paling banyak digunakan pada kasus fraktur. Durasi penggunaan ketorolac dianjurkan maksimal 5 hari, karena penggunaan lebih lama diasosiasikan dengan efek samping berat. Belum diketahui apakah penggunaan ketorolac dalam 5 hari dapat menghambat penyembuhan fraktur.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian injeksi ketorolac intraperitoneal terhadap penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Sampel tikus wistar dewasa sejumlah 20 ekor dibagi acak menjadi kelompok kontrol dan perlakuan. Dilakukan frakturisasi tertutup pada kruris kanan tikus, dan difiksasi dengan bidai gips. Kelompok kontrol diberikan pakan dan minum standar selama 21 hari, sedangkan kelompok perlakuan diberikan injeksi ketorolac 5mg/kgBB selama 5 hari pertama, kemudian dilanjutkan dengan pakan dan minum standar sampai hari yang ke 21. Pada hari ke 22 tikus diterminasi dengan overdosis chloroform, dan tulang kruris kanan di diseksi. Kalus fraktur kemudian dibuat preparat histologi menggunakan pengecatan HE, dan dibaca menggunakan mikroskop cahaya. Penilaian maturasi kalus fraktur menggunakan scoring Allen yang telah dimodifikasi.

Hasil: Kelompok perlakuan menunjukkan penghambatan penyembuhan fraktur yang signifikan, dengan rerata skor maturasi kalus 3.67 ± 0.27 , dibanding dengan kelompok kontrol dengan rerata skor 44.38 ± 0.302 . Hasil uji independent t-test menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan $p=0.001$.

Simpulan: Pemberian injeksi ketorolac intraperitoneal selama 5 hari dapat menghambat penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa.

Kata kunci: Penyembuhan fraktur, ketorolac, kalus

ABSTRACT**THE EFFECTS OF KETOROLAC INTRAPERITONEAL INJECTION ON FRACTURE HEALING IN ADULT WISTAR RATS**

Background: Non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) have been proven effective for pain management in fracture cases. However, studies had shown that long term usage of NSAID could retard bone healing. Ketorolac, a non-specific NSAID, is one of the most used for analgesic in fracture cases. The recommended maximum duration of its use is 5 days, since usage beyond that is associated with detrimental side effects. It is not yet known whether ketorolac usage for 5 days could impede fracture healing.

Objective: To investigate the effects of ketorolac intraperitoneal injection on fracture healing in adult wistar rats

Methods: This experiment used post-test only control group design. A sample of 20 adult wistar rats are randomly divided into 2 groups, control and intervention. The subjects had their right cruris fractured using closed fracturisation technique and given gypsum spalk for external fixation. The control group were fed ad libitum food and water for 21 days. The intervention group were given 5mg/kgBB ketorolac intraperitoneal injection daily for the first 5 days, and fed ad libitum food and water for 21 days. On the 22nd day subjects were terminated with ether-choloform overdose, and the right tibias were harvested for histological assessment, using a modified Allen fracture healing scoring system.

Results: The intervention group showed a significant delay in fracture healing with mean callus score of 3.67 ± 0.274 , as compared to the control group with mean callus score of 4.38 ± 0.302 . Independent t-test showed a significant difference between the 2 groups with $p=0.0001$.

Conclusion: Ketorolac intraperitoneal injection for 5 days could delay fracture healing in adult wistar rats.

Keywords: Fracture healing, ketorolac, callus

PENDAHULUAN

Fraktur adalah hilangnya kontinuitas tulang, tulang rawan sendi, tulang rawan epifisis, baik yang bersifat partial ataupun total. Prinsip penanganan fraktur meliputi manajemen nyeri, mempertahankan posisi ideal, membuat tulang kembali menyatu, dan mengembalikan fungsi semula.¹ Dalam manajemen nyeri fraktur obat yang sering digunakan adalah obat golongan opioid dan *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID).

Berbagai penelitian telah menemukan bahwa penggunaan NSAID jangka panjang dapat menghambat penyembuhan fraktur,^{2,3,4} karena kemampuannya menghambat produksi prostaglandin dengan cara menginhibisi enzim cyclooxygenase (COX). Prostaglandin mempunyai peran penting dalam fase inflamasi dari penyembuhan fraktur.

Di Indonesia, NSAID masih paling banyak digunakan untuk analgesik fraktur, dengan obat pilihan *ketorolac IV*.⁵ *Ketorolac* mempunyai batas penggunaan aman 5 hari, dimana penggunaan diatas 5 hari diasosiasikan dengan meningkat drastisnya kejadian efek samping berat seperti perdarahan traktus digestivus dan gagal ginjal akut.^{6,7} Namun, belum diketahui apakah penggunaan dalam batas 5 hari tersebut juga aman terhadap penyembuhan fraktur. Penelitian ini bertujuan menginvestigasi efek pemberian *ketorolac* terhadap penyembuhan fraktur dengan menggunakan tikus wistar jantan yang difrakturisasi yang diinjeksi *ketorolac* intraperitoneal selama 5 hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Besar sampel menggunakan acuan IACUC dan WHO yaitu minimal 5 ekor tiap kelompok, untuk memberi cadangan adanya kriteria dropout selama penelitian, maka digunakan 10 ekor tikus masing-masing kelompok dengan total 20 ekor tikus *Wistar*. Kemudian diadaptasi terlebih dahulu selama 7 hari dengan diberi pakan standar secara *ad libitum*. Pertama dilakukan prosedur frakturisasi tertutup pada kruris sisi kanan masing-masing tikus dibawah kondisi anestesi. Selanjutnya tikus dibagi langsung menjadi 2 kelompok secara acak, masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan berisi 10 ekor tikus. Kelompok kontrol hanya mendapat pakan dan minum standar selama 21 hari, sedangkan kelompok perlakuan mendapat injeksi ketorolac tromethamine intraperitoneal dengan dosis 5mg/kgBB untuk tiap injeksinya yang diberikan tiap siang hari selama 5 hari awal sejak penelitian dimulai serta mendapat pakan dan minum standar selama 21 hari. Dilakukan terminasi pada hari ke-22 dengan menggunakan chloroform secara *overdose*. Kemudian dilakukan pembedahan untuk pengambilan tulang kruris kanan. Setelah itu dilakukan proses pembuatan preparat mikroskopis kalus fraktur, diamati dan dinilai derajat penyembuhan fraktur secara mikroskopis menggunakan skor *Allen* yang telah dimodifikasi.

Tabel 1. Kriteria Penyembuhan Fraktur Allen⁸

Nilai	Keterangan
0	<i>non union</i>
1	<i>union cartilago yang inkomplit</i>
2	<i>union cartilago yang komplit</i>
3	<i>union tulang yang inkomplit dengan fase ossifikasi awal</i>
4	<i>union tulang yang inkomplit dengan fase ossifikasi menengah</i>
5	<i>union tulang yang inkomplit dengan fase ossifikasi lanjut</i>
6	<i>union tulang yang komplit</i>

Pemeriksaan dan penilaian dilakukan dengan cara preparat kalus fraktur diamati dengan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x pada 3 potongan kalus, dan dinilai derajat penyembuhannya pada tiap potongan dan kemudian dirata-rata. Setelah didapatkan skor untuk masing-masing tikus, sebagai deskriptif data pada penelitian ini diolah dengan menggunakan

SPSS. Normalitas data diuji dengan menggunakan *Saphiro-Wilk*. Dengan hasil yang didapat berskala ordinal, maka data dianggap non-parametric, sehingga diuji beda dengan *non-parametric Mann Whitney test*.

Tabel 2. Analisis deskriptif mikroskopis kalus

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	7	4.38	0.302	4.33	4.00	4.67
Perlakuan	7	3.67	0.274	3.67	3.33	4.00

Tabel 2 menunjukkan bahwa baik rerata dan median skor derajat penyembuhan fraktur kelompok kontrol mempunyai nilai yang lebih tinggi dibanding kelompok perlakuan.

Tabel 3. Uji normalitas Saphiro-Wilk

Kelompok	Shapiro-Wilk	Keterangan
Kontrol	0.062	Normal($p>0.05$)
Perlakuan	0.144	Normal($p>0.05$)

Tabel 3 menunjukkan bahwa baik kelompok kontrol yang memiliki nilai $p=0.062$ dan kelompok perlakuan dengan $p=0.144$ memiliki distribusi yang normal.

Data kemudian diuji dengan uji *non-parametric Mann-Whitney test*.

Tabel 4. Uji *non-parametric Mann-Whitney test*

Kelompok	Median	Min – maks	p
Kontrol	4.33	4.00-4.67	0.002*
Perlakuan	3.67	3.33-4.00	

Keterangan : *Signifikan $p<0,05$

Tabel uji *non-parametric Mann-Whitney test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada derajat penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa antara kelompok kontrol dan perlakuan ($p<0.05$).

PEMBAHASAN

Fase penyembuhan fraktur dibagi menjadi tiga: inflamasi, reparasi dan remodelling. Pada fase inflamasi, hematoma fraktur mengeluarkan signal kemotaksik berupa prostaglandin (PGE-2). Sel-sel inflamasi kemudian membentuk jaringan granulasi antar segmen fraktur.¹ Pemberian NSAID pada fase inflamasi dapat menghambat pembentukan granulasi fraktur yang berfungsi untuk memvaskularisasi hematoma fraktur.

Dalam penelitian ini, untuk meminimalkan bias digunakan hewan coba dengan berat dan usia yang homogen. Frakturisasi dan immobilisasi dengan bidai gips dilakukan dengan teknik dan operator yang sama. Pada kelompok kontrol, tidak diberikan analgesik tambahan selain Ketamine IM sebagai *pre-emptive analgesic* sebelum frakturisasi. Sebuah sistem skoring 7 titik (skoring Allen yang telah dimodifikasi) digunakan untuk menilai derajat penyembuhan fraktur secara mikroskopis.

Hasil dari eksperimen ini membenarkan hipotesis bahwa pemberian ketorolac dalam 5 hari dapat menghambat penyembuhan fraktur pada tikus wistar dewasa. Skor potongan kalus fraktur pada kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol. Skor penyembuhan fraktur yang lebih rendah, yang terlihat dari lebih banyaknya kartilago di kalus, menunjukkan bahwa fase reparasi yang sedang berjalan masih dalam tahap yang lebih awal, dibandingkan dengan skor pada kelompok kontrol.

Potongan kalus fraktur pada kelompok perlakuan secara mikroskopis menunjukkan banyaknya kartilago hyaline (*soft callus*), menunjukkan tahap awal dari ossifikasi endochondral. Kalus fraktur pada kelompok kontrol mayoritas terbentuk oleh *woven bone* dimana mayoritas *soft callus* telah digantikan oleh *hard callus* melalui proses ossifikasi endochondral. Bersamaan dengan itu, terdapat juga area area kecil yang terisi *lamellar bone* diantara *woven bone*, yang menandakan fase akhir proses *reparative*.

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Pertama, jumlah sampel yang digunakan menggunakan peraturan WHO dimana minimal 5 tikus dalam satu kelompok. Kecilnya jumlah sampel menyebabkan masih adanya faktor peluang. Penelitian selanjutnya bisa dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih besar untuk menghilangkan faktor peluang.

Kedua, teknik frakturisasi tertutup yang digunakan dapat menyebabkan garis fraktur yang bervariasi. Foto rongent untuk memastikan homogenitas dari fraktur juga tidak dilakukan karena keterbatasan biaya, sehingga jenis fraktur dalam penelitian ini tidak dapat dikelompokkan. Upaya telah dilakukan untuk memberikan fraktur yang homogen dengan memposisikan kruris tikus pada posisi yang sama sebelum frakturisasi. Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan teknik frakturisasi terbuka yang dapat memberikan garis fraktur yang linear. Disamping itu, penggunaan bidai gips untuk immobilisasi kurang efektif sehingga pada beberapa hewan coba harus diganti karena rusak. Ini menyebabkan ada fase dimana fragmen fraktur tidak mendapatkan immobilisasi yang sempurna. Penelitian

selanjutnya dengan menggunakan teknik fixasi internal menggunakan Kirschner wire dapat memberikan hasil penyembuhan tulang yang lebih baik.

Ketiga, dalam pembuatan preparat mikroskopis telah digunakan TBD-1 rapid decalcifier pada proses dekalsifikasinya. Faktor yang dipertimbangkan dalam pemilihan larutan dekalsifier adalah waktu, dimana keterbatasan waktu dalam penelitian ini tidak memungkinkan penggunaan decalcifier yang lama. Akibatnya, preparat mikroskopis kalus fraktur mengalami banyak kehilangan jaringan, meskipun hanya direndam dalam waktu 24 jam agar tulang cukup lunak untuk dipotong. Ini menyebabkan keterbatasan dalam pembacaan preparat dalam menentukan derajat penyembuhan fraktur. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan EDTA sebagai *decalcifier* yang lambat karena EDTA dapat mempreservasi jaringan tulang lebih baik agar dapat mendapat preparat histologis tulang yang lebih baik.⁸

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Setelah pemberian ketorolac intraperitoneal dengan dosis 5 mg/KgBB selama 5 hari awal penelitian, didapatkan adanya perbedaan tingkat penyembuhan fraktur kruris pada kelompok tikus wistar dewasa yang diberi ketorolac dibanding kelompok kontrol yang signifikan ($p = 0,002$). Gambaran mikroskopis kalus pada kelompok perlakuan menunjukkan banyak kartilago hyalin, tahap awal pada proses ossifikasi endokondral, sedangkan pada kelompok kontrol telah didominasi oleh *woven bone* dan hasil remodellingnya menjadi *lamellar bone*, yang merupakan tahap akhir dari proses reparatif. Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian injeksi ketorolac intraperitoneal dapat menghambat penyembuhan fraktur tikus wistar dewasa.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai durasi maksimal penggunaan ketorolac yang tidak menghambat penyembuhan fraktur, dan juga mengenai obat analgesik alternatif untuk mengurangi penggunaan NSAID dalam kasus fraktur. Penggunaan NSAID dalam kasus fraktur harus dihindarkan apabila memungkinkan atau digunakan dalam durasi yang lebih singkat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada DR. dr. Yan Wisnu Prajoko Sp.B (K) Onk, M.Kes. selaku dosen pembimbing pertama, Dra. Ani Margawati, M.Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing kedua, dr. Eka Yudhanto Msi. Med., Sp.B (K) Onk selaku ketua penguji dan dr. Fathur Nur Kholis Sp.PD selaku penguji karya tulis ilmiah, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prof. Chairuddin Rasjad, MD. P. Pengantar Ilmu Bedah Ortopedi. 2012.
2. Beck A, Krischak G, Sorg T, Augat P, Farker K, Merkel U, et al. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2003;123(7):327–32.
3. Cottrell J, O'Connor JP. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing. *Pharmaceuticals.* 2010;3(5):1668–93.
4. Krischak GD, Augat P, Sorg T, Blakytyn R, Kinzl L, Claes L, et al. Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2007;127(1):3–9.
5. Permata VA. Penggunaan analgesik pasca operasi orthopedi di RSUP dr. Kariadi semarang. 2014
6. Tooley A, Vickers H. The adverse effects of intravenous ketorolac related to postoperative hemorrhage and hematoma in adults aged 18 years and older: a systematic review protocol. *JB I Database Syst Rev Implement Reports .* 2014;12(6):3.
7. Reinhart DJ. Minimising the adverse effects of ketorolac. *Drug Saf .* 2000;22(6):487–97
8. Estai MA, Soelaiman NI, Shuid AN, Das S, Ali AM, Suhaimi FH. Histological changes in the fracture callus following the administration of water extract of Piper sarmentosum (Daun Kadok) in estrogen-deficient rats. *Iran J Med Sci.* 2011;36(4):281–8.