

PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI KETOROLAC TROMETHAMINE INTRAPERITONEAL TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GASTER TIKUS *WISTAR* DEWASA DENGAN FRAKTUR KRURIS

Rifqi Raihan Haris¹, Ani Margawati², Abdul Mughni³

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

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

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit dan kondisi abnormal dapat menimbulkan nyeri yang kuat, misalnya patah tulang. Diperlukan penatalaksanaan yang tepat, dimana opioid merupakan pilihan terbaik. Tetapi opioid memiliki efek ketagihan dan efek sentral merugikan, karenanya digunakan ketorolac tromethamine golongan OAINS, dengan efek analgesik yang cukup kuat. Namun OAINS memiliki efek samping menimbulkan lesi histopatologis pada gaster.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian injeksi ketorolac tromethamine intraperitoneal terhadap gambaran mikroskopis gaster tikus *Wistar* dewasa dengan fraktur kruris.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel tikus *Wistar* 20 ekor dibagi menjadi 2 kelompok, kemudian difrakturisasi pada kruris kanan. Dimana 2 kelompok tersebut yaitu kelompok kontrol yang mendapat makanan dan minuman standar sejumlah 10 ekor, dan kelompok perlakuan yang diberi ketorolac tromethamine 5 mg/KgBB sejumlah 10 ekor. Ketorolac tromethamine diberikan secara injeksi intraperitoneal selama 5 hari awal penelitian. Pada hari ke-8, dilakukan terminasi pada tikus *Wistar* dengan pemberian choloroform *overdose*. Dilakukan pengambilan organ gaster dan dilakukan pembuatan preparat histologi menggunakan pengecatan HE. Setiap preparat dibaca pada 5 lapangan pandang dan dinilai integritas epitel mukosanya menggunakan mikroskop cahaya.

Hasil : Rerata integritas epitel mukosa gaster kelompok kontrol adalah $0,50 \pm 0,170$, rerata integritas epitel mukosa gaster kelompok perlakuan adalah $1,240 \pm 0,158$. Pada uji *Mann Whitney* didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p=0,00012$.

Simpulan : Terdapat pengaruh pemberian injeksi ketorolac tromethamine intraperitoneal terhadap gambaran mikroskopis gaster tikus *Wistar* dewasa dengan fraktur kruris.

Kata kunci : Fraktur, Ketorolac Tromethamine, Mikroskopis gaster

ABSTRACT

THE EFFECT OF KETOROLAC TROMETHAMINE INTRAPERITONEAL INEJCTION ON THE MICROSCOPIC PICTURE OF ADULT *WISTAR* RATS WITH CRURIS FRACTURE'S STOMACH

Background: Diseases and abnormal conditions may cause severe pain, such as bone fracture. An accurate pain management is needed, in which opioid analgesic is the best choice. However, opioid is associated with addiction and side effects that affect the central nervous system. Therefore, ketorolac tromethamine, an NSAID, is used. However, NSAID has side effects that could cause a histopathological lesion in gaster.

Objective: To investigate the effects of ketorolac tromethamine intraperitoneal injection on the histology of gaster in adult *Wistar* rats with crural fracture.

Methods: An experimental study with post test only control group design. A sample of 20 *Wistar* rats divided into 2 groups, and had their right cruris fractured. The 10 in control group are fed with standard food and water, while the 10 in intervention group are given ketorolac tromethamine 5mg/kgBB. Ketorolac tromethamine is given by intraperitoneal injection for 5 days at the start of the experiment. On the 8th day the rats are terminated with choloform overdose. The gasters were then harvested and made into microscopic sections with HE staining, and had their epithelial integrity evaluated with light microscope.

Results: Mean gaster epithelial integrity score for the control group is 0.50 ± 0.170 , while the score for the intervention group is 1.240 ± 0.158 . *Mann Whitney* test showed a significant difference of $p=0.00012$

Conclusion: Ketorolac tromethamine intraperitoneal injections had effects on the histology of gaster in adult *Wistar* rats with crural fracture

Key words: Fracture, Ketorolac tromethamine, Microscopic picture of stomach.

PENDAHULUAN

Cedera patah tulang atau yang lebih kita kenal dengan istilah fraktur memerlukan penanganan medis untuk proses penyembuhannya, antara lain imobilisasi dan tindakan bedah.^{1,2} Disamping itu, patah tulang juga memerlukan penanganan rasa nyeri dikarenakan kejadian fraktur ini menimbulkan rasa nyeri yang hebat.^{1,3}

Obat yang digunakan untuk menghilangkan rasa nyeri dikenal dengan istilah obat analgesik. Terdapat beberapa macam obat yang dikenal memiliki efek analgesik diantaranya adalah paracetamol atau yang dikenal pula dengan istilah acetaminophen, *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)*, obat golongan kortikosteroid sintetik, dan obat golongan opioid. Dari beberapa obat di atas yang memiliki efek anti nyeri terkuat adalah obat golongan opioid.⁴

Di RSUP Dr. Kariadi Semarang, digunakan dua jenis analgesik untuk *pain management*. Obat yang digunakan adalah tramadol yang tergolong dalam opioid dan ketorolac tromethamine yang tergolong dalam NSAID.⁵ Obat ini digunakan sebagai pengurang rasa nyeri dalam kasus patah tulang karena pengaruh analgesiknya yang cukup kuat. Tramadol sebagai obat golongan opioid memiliki efek samping antara lain sedasi, *dizziness*, mual, muntah, konstipasi, toleransi, dan depresi pernafasan, serta ketergantungan pemakaian obat secara psikologis dan fisik yang menjadi masalah penting dalam dunia medis.⁴ Oleh karena itu ketorolac tromethamine lebih sering digunakan di Kariadi sebagai pengganti tramadol.⁵

Namun dalam praktek pemakaiannya NSAID juga memiliki efek samping yang memerlukan perhatian khusus, yaitu dispepsia, perdarahan submukosa, erosi dan ulkus, serta komplikasi yang lebih parah dari ulkus yaitu terjadinya perforasi saluran cerna. NSAID dapat merusak saluran cerna atas, salah satunya adalah gaster dengan cara menghambat sintesis prostaglandin yang berfungsi sebagai pelindung mukosa gaster dari keasaman asam gaster. Hal ini dapat menimbulkan terjadinya ulkus gaster.^{6,7}

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, masing-masing kelompok kontrol dan perlakuan berisi 10 ekor tikus. Kelompok kontrol hanya mendapat pakan dan minum standar selama 7 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 7 hari. Dilakukan terminasi pada hari ke-8 dengan menggunakan chloroform secara *overdose*. Kemudian dilakukan pembedahan untuk diambil organ gasternya. Setelah itu dilakukan proses pembuatan preparat mikroskopis gaster, diamati dan dinilai gambaran mikroskopis gaster tersebut menggunakan skor *Barthel Manja* yang telah dimodifikasi.

Tabel 1. Skor *Barthel Manja* yang telah dimodifikasi

Skor	Integritas Epitel Mukosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel
2	Erosi permukaan epitel (1-10 sel epitel/lesi)
3	Ulserasi epitel (>10 sel epitel/lesi)

Pemeriksaan dan penilaian dilakukan dengan cara preparat gaster diamati menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x. Dinilai pada 5 lapangan pandang. Skor dari 5 lapangan pandang dirata-rata, sehingga didapatkan skor untuk masing-masing tikus, sebagai deskriptif data pada penelitian ini. Kemudian diolah data dengan menggunakan SPSS. Lalu normalitas data diuji dengan menggunakan *Saphiro-Wilk*. Nilai median dari rerata masing-masing tikus menjadi skor kelompok, yang kemudian dilakukan uji beda *non-parametric Mann Whitney*

HASIL

Tabel 2. Analisis deskriptif epitel permukaan gaster tikus *Wistar* dewasa.

Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	10	500	1700	500	2	8
Perlakuan	10	1.240	1578	1.200	1.0	1.4
Total	20	870	4778	900	2	1.4

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata dan median perubahan gambaran mikroskopis gaster tikus *Wistar* pada kelompok perlakuan yaitu kelompok yang mendapatkan injeksi ketorolac tromethamine intraperitoneal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa epitel permukaan gaster tikus *Wistar* pada kelompok perlakuan mengalami kerusakan yang lebih parah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Data hasil yang didapatkan dari skoring mikroskopis gaster tikus *Wistar* diuji normalitasnya menggunakan *Saphiro-Wilk* karena jumlah sampel yang digunakan kurang dari 50 dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Uji normalitas *Saphiro-Wilk*

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>	Keterangan
Kontrol	0,258	Normal
Perlakuan	0,025	Tidak normal

Keterangan: Signifikan $p > 0.05$

Tabel 3 menunjukkan bahwa uji normalitas pada kelompok kontrol $p = 0,258$ dan pada kelompok perlakuan $p = 0,025$. Hal ini dapat disimpulkan bahwa distribusi data dari kelompok kontrol normal dan kelompok perlakuan tidak normal, karena dapat dikatakan normal apabila $p > 0.05$. Data kemudian diuji dengan uji *non-parametric Mann Whitney* karena syarat uji *parametric* tidak terpenuhi.

Tabel 4. Uji Beda *Mann Whitney*

Kelompok	Median	Min – maks	p
Kontrol	0,5	0,2 – 0,8	0,00012*
Perlakuan	1,2	1 – 1,4	

* Signifikan $p < 0.05$

Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna atau signifikan dengan $p = 0,00012$ pada gambaran mikroskopis gaster tikus *Wistar* pada kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Terdapat 2 faktor perusak yang dapat menyebabkan epitel gaster mengalami iritasi secara terus menerus, yaitu perusak endogen (HCl, pepsin, garam empedu) dan perusak eksogen (obat-obatan, alkohol, bakteri). Iritasi mukosa gaster juga dapat disebabkan karena terjadinya destruksi sawar mukosa gaster.^{1,3} Menurut teori "dua komponen sawar mucus" dari *Hollander*, lapisan mukosa gaster yang tebal dan liat merupakan garis depan pertahanan terhadap terjadinya proses autodigesti. Lapisan ini memberikan perlindungan terhadap trauma baik secara mekanis maupun kimiawi.⁸

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa pada pemberian ketorolac tromethamine intraperitoneal dengan dosis 5mg/kgBB selama 5 hari pertama penelitian menyebabkan terjadinya kerusakan mukosa gaster tikus *Wistar* jantan dewasa. Kerusakan mukosa gaster tikus *Wistar* meliputi terjadinya deskuamasi epitel dan erosi permukaan epitel. Deskuamasi merupakan pengelupasan sel epitel permukaan. Sedangkan erosi permukaan epitel adalah terjadinya kerusakan pada permukaan mukosa gaster. Kerusakan mukosa gaster tersebut dapat disebabkan karena ketorolac tromethamine yang termasuk golongan NSAID menghambat biosintesis prostaglandin. Obat golongan NSAID bekerja menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ terganggu.⁴ Prostaglandin yang banyak ditemukan pada mukosa gaster memiliki peran utama dalam pertahanan sel epitel gaster dengan cara menghasilkan mukosa dan bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa gaster.^{3,4}

Sel parietal pada gaster mensekresikan sekitar 2000 mL asam gaster (HCl) setiap hari. Asam gaster ini mengandung Na^+ , K^+ , Mg^{2-} , H^+ , Cl^- , PO_4^{2-} , SO_4^{2-} , pepsin, lipase, mukosa, dan faktor intrinsik. Asam gaster (HCl) yang dihasilkan oleh sel parietal yang terdapat di korpus

gaster berperan membunuh bakteri yang masuk, membantu pencernaan protein, serta menghasilkan pH yang diperlukan pepsin untuk mencerna protein. Asam ini cukup pekat untuk dapat menyebabkan kerusakan jaringan, tetapi pada orang normal mukosa gaster tidak mengalami iritasi atau tercerna. Dengan adanya penurunan pertahanan mukosa gaster, maka kerusakan epitel gaster dapat terjadi baik karena faktor endogen seperti HCl, pepsin, dan asam empedu, maupun disebabkan oleh karena faktor eksogen.³

Hasil uji beda kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,00012$). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian ketorolac tromethamine akan memberikan efek pada epitel gaster dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi ketorolac tromethamine.

Gambaran histologis gaster kelompok kontrol pada penelitian ini didapatkan adanya gambaran gaster normal dan deskuamasi epitel dengan rerata 0,50. Hal ini dapat disebabkan karena tidak dilakukannya pemeriksaan terhadap gaster tikus sebelum penelitian sehingga dapat dimungkinkan bahwa gaster tikus telah mengalami kerusakan sebelum dilakukan penelitian.

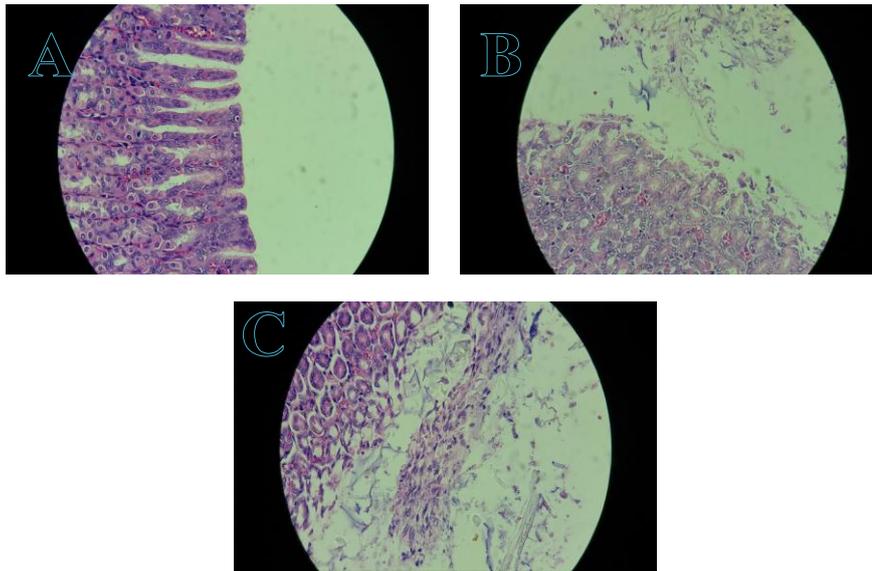
SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Setelah pemberian ketorolac tromethamine intraperitoneal dengan dosis 5 mg/KgBB selama 5 hari awal penelitian, didapatkan adanya perbedaan tingkat kerusakan epitel gaster pada kelompok yang diberi ketorolac tromethamine dibanding kelompok kontrol dimana didapatkan nilai signifikansi $p=0,00012$. Hal tersebut menunjukkan terdapat pengaruh pemberian injeksi ketorolac tromethamine intraperitoneal terhadap gambaran mikroskopis gaster tikus *Wistar* dewasa dengan fraktur kruris

Saran

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dosis minimal dan durasi pemberian yang lebih singkat yang dapat menimbulkan kerusakan pada gaster, jumlah sampel, serta prosedur pengambilan jaringan dan pembuatan jaringan gaster untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Diperlukannya obat pengganti yang dapat meminimalisir terjadinya kerusakan pada saluran cerna misalnya menggunakan obat yang cara kerjanya lebih selektif, yaitu obat golongan COX-2 inhibitor.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis gaster perbesaran 400x dengan pengecatan HE. Skor 0 (A), skor 1 (B), dan skor 2 (C) *Barthel Manja* yang telah dimodifikasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Abdul Mughni, M.Si.Med, Sp.B-KBD selaku dosen pembimbing pertama, Dra. Ani Margawati, M.Kes., Ph.D selaku dosen pembimbing kedua, dr. B. Parish Budiono, M.Si.Med, Sp.B-KBD selaku ketua penguji dan dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An. 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. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Ed 4. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.
2. Health Q. Fracture Guidelines for Conservative Treatment | A GP Guide | Cairns and Hinterland Hospital and Health Service. https://www.health.qld.gov.au/cairns_hinterland/html/ortho_fracture.asp. Accessed November 29, 2015.

3. Guyton A, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Singapore: Saunders Elsevier; 2011.
4. Katzung BG, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13th ed. United States: McGraw-Hill Education; 2015.
5. Permata VA, Nurcahyo WI, Supatmo Y. PENGGUNAAN ANALGESIK PASCA OPERASI ORTHOPEDIDI RSUP DR. KARIADI SEMARANG. December 2014. http://eprints.undip.ac.id/44897/9/Veryne_Ayu_Permata_22010110130182_Bab8KTI.pdf . Accessed November 25, 2015.
6. Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(5):705-722. doi:10.1053/bega.2001.0230.
7. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:31-41. doi:10.2147/DHPS.S71976.
8. Price A, Wilson M. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Ed 6. (Hartanto H, Susi N, eds.). Jakarta: EGC; 2005.