



**PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI KETOROLAC
INTRAPERITONEAL TERHADAP PENYEMBUHAN
FRAKTUR KRURIS TIKUS WISTAR DEWASA**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa Program Strata-1 Kedokteran Umum**

**IVANDY FAM
22010112130089**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2016**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI KETOROLAC
INTRAPERITONEAL TERHADAP PENYEMBUHAN FRAKTUR
KRURIS TIKUS WISTAR DEWASA

Disusun oleh:

IVANDY FAM
22010112130089

Telah disetujui:
Semarang, 28 Juni 2016

Pembimbing I



Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B (Onk), M.Kes
NIP. 197501242008011006

Pembimbing II



Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D
NIP. 196505251993032001

Ketua Penguji



dr. Eka Yudhanto, MSi. Med, Sp. B(K)Onk
NIP. 196911292008011005

Penguji



dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD
NIP : 19691012 2008121002

Mengetahui,
a.n Dekan
Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad
NIP. 197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Ivandy Fam
NIM : 22010112130089
Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Injeksi Ketorolac Intraperitoneal
Terhadap Penyembuhan Fraktur Kruris Tikus Wistar
Dewasa

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 30 Januari 2016

Yang membuat pernyataan,

Ivandy Fam

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, karena berkat rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan karya tulis ilmiah ini dilakukan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini saya menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Allah SWT yang telah senantiasa menyertai dan membimbing penulis dalam menyusun tugas akhir ini.
2. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, Sp.B Onk M.Kes selaku dosen pembimbing pertama yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dan motivasi.
3. Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing kedua yang telah bersedia meluangkan waktu untuk meberi bimbingan dan motivasi.
4. dr. Eka Yudhanto Msi.Med, Sp.B (K) Onk selaku ketua penguji yang telah memberikan bimbingan serta saran dan kritikan yang membangun.
5. dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD selaku penguji yang telah memberikan bimbingan serta saran dan kritikan yang membangun.
6. dr. Meira Dewi Kusuma Astuti Sp.PA yang telah bersedia memberikan bimbingan dalam pembuatan dan pembacaan PA.

7. Orang tua, Frans Rusly dan Rustini Wijaya yang selalu memberikan dukungan moral dan material kepada penulis.
8. Staf Laboratorium Farmakologi Universitas Wahid Hasyim Semarang yang telah membantu dalam pemeliharaan hewan coba.
9. Staf laboratorium Patologi Anatomi RSUP. Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu pembuatan preparat kalus fraktur tikus *Wistar* dalam penelitian ini.
10. Sahabat tercinta Melissa Angela Chionardes yang senantiasa membantu setiap proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
11. Teman seperjuangan, Rifqi Raihan Haris dan Hizkia Christian yang senantiasa bekerja sama pada setiap proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
12. Semua pihak yang penulis tidak mungkin sebutkan satu persatu yang telah membantu penulis secara langsung maupun tidak langsung sehingga karya tulis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi pembaca pada umumnya dan almamater pada khususnya.

Semarang, 15 Juni 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
BAB I.....	Error! Bookmark not defined.
PENDAHULUAN	Error! Bookmark not defined.
1.1 Latar belakang	Error! Bookmark not defined.
1.2 Rumusan masalah.....	Error! Bookmark not defined.
1.3 Tujuan penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
1.3.1 Tujuan umum	Error! Bookmark not defined.
1.3.2 Tujuan khusus	Error! Bookmark not defined.
1.4 Manfaat penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan.....	Error! Bookmark not defined.
1.4.2 Manfaat untuk masyarakat	Error! Bookmark not defined.
1.4.3 Manfaat untuk penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
1.5 Keaslian penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB II.....	Error! Bookmark not defined.
TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1 Fraktur	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Fraktur	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Proses penyembuhan fraktur	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu penyembuhan fraktur..	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Fungsi prostaglandin dalam penyembuhan fraktur	Error! Bookmark not defined.

2.2 NSAID	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Definisi dan klasifikasi NSAID	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Mekanisme kerja NSAID	Error! Bookmark not defined.
2.2.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik <i>ketorolac</i> .	Error! Bookmark not defined.
2.2.4 Efek samping <i>ketorolac</i>	Error! Bookmark not defined.
2.3 Pengaruh pemberian NSAID non spesifik terhadap penyembuhan fraktur	Error! Bookmark not defined.
2.4 Kerangka teori	Error! Bookmark not defined.
2.5 Kerangka konsep	Error! Bookmark not defined.
2.6 Hipotesis	Error! Bookmark not defined.
BAB III	Error! Bookmark not defined.
METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Ruang lingkup penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2 Jenis dan rancangan penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Populasi dan sampel	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 Populasi penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Sampel penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.3 Cara sampling	Error! Bookmark not defined.
3.3.4 Besar sampel	Error! Bookmark not defined.
3.4 Tempat dan waktu penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.5 Variabel penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.5.1 Variabel bebas	Error! Bookmark not defined.
3.5.2 Variabel terikat	Error! Bookmark not defined.
3.6 Definisi operasional	Error! Bookmark not defined.
3.6.1 Variabel bebas	Error! Bookmark not defined.
3.6.2 Variabel terikat	Error! Bookmark not defined.
3.7 Cara pengumpulan data	Error! Bookmark not defined.
3.7.1 Bahan	Error! Bookmark not defined.
3.7.2 Alat	Error! Bookmark not defined.
3.7.3 Jenis data	Error! Bookmark not defined.
3.7.4 Cara kerja	Error! Bookmark not defined.
3.8 Alur penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.9 Analisis data	Error! Bookmark not defined.
3.10 Etika penelitian	Error! Bookmark not defined.

3.11 Jadwal penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	Error! Bookmark not defined.
HASIL PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1 Analisa sampel	Error! Bookmark not defined.
4.2 Analisa deskriptif	Error! Bookmark not defined.
4.3 Analisa analitik.....	Error! Bookmark not defined.
BAB V.....	Error! Bookmark not defined.
PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
BAB VI	Error! Bookmark not defined.
SIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Simpulan	Error! Bookmark not defined.
6.2 Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
LAMPIRAN.....	42

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	5
Tabel 2. Kriteria penyembuhan fraktur Allen	22
Tabel 3. Jadwal penelitian.....	27
Tabel 4. Hasil skoring pengamatan gambaran mikroskopis kalus fraktur.....	30
Tabel 5. Analisis deskriptif mikroskopis kalus	31
Tabel 6. Uji normalitas Saphiro-Wilk.....	32
Tabel 7. Uji <i>independent t-test</i>	32

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan kerangka teori.....	17
Gambar 2. Bagan kerangka konsep.....	17
Gambar 3. Rancangan penelitian.....	18
Gambar 4. Alur penelitian.....	25
Gambar 5. Grafik box-plot skor Allen terhadap kelompok penelitian.....	31

DAFTAR SINGKATAN

BMP	: <i>Bone Morphogenic Protein</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
ED-50	: <i>Effective dose 50</i>
NSAID:	: <i>Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
PGE	: <i>Prostaglandin</i>
PGG	: <i>Prostaglandin Endoperoxide Synthase</i>
PGH	: <i>Prostaglandin H</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>

PENGARUH PEMBERIAN INJEKSI KETOROLAC INTRAPERITONEAL TERHADAP PENYEMBUHAN FRAKTUR KRURIS TIKUS WISTAR DEWASA

Ivandy Fam¹, Yan Wisnu², Ani Margawati³

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

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

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

Ivandy Fam¹, Yan Wisnu², Ani Margawati³

ABSTRACT

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

¹ Undergraduate from Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Lecturer from Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³ Lecturer from Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro