

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Fraktur adalah hilangnya kontinuitas tulang, tulang rawan sendi, tulang rawan epifisis, baik yang bersifat partial ataupun total.¹ Penyembuhan fraktur adalah sebuah proses biologis yang kompleks dan khas. Tulang yang mengalami fraktur dapat sembuh tanpa jaringan parut. Penyembuhan fraktur bisa terjadi secara langsung atau tidak langsung, dimana mayoritas fraktur akan mengalami penyembuhan yang tidak langsung.² Penyembuhan fraktur tidak langsung, dimulai sejak terjadinya fraktur dan robeknya pembuluh darah kapiler tulang sehingga menimbulkan hematoma, kemudian hematoma akan mengaktifkan jalur sitokin dan faktor pertumbuhan, menginduksi pembentukan *woven bone*. *Woven bone* berubah menjadi *hard callus*, dan melalui fase remodelling akhirnya terbentuk kembali tulang yang sehat.³

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi proses penyembuhan fraktur. Faktor-faktor tersebut memiliki derajat pengaruh yang berbeda-beda. Faktor tersebut meliputi lokasi, konfigurasi fraktur, vaskularisasi fragmen fraktur,¹ stabilitas mekanik fraktur,⁴ infeksi, dan gangguan metabolisme seperti Diabetes Mellitus dan obesitas.⁵ Faktor penting lain yang juga dapat mengganggu proses penyembuhan tulang adalah pemberian obat-obatan. Steroid, obat kemoterapi maupun beberapa kelas antibiotik telah dilaporkan mempunyai dampak negatif pada penyembuhan tulang.^{6,7} *Nonsteroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID), salah satu obat analgesik terbanyak

yang digunakan dalam kasus fraktur, telah ditemukan dapat menghambat penyembuhan fraktur^{8,9,10}, meskipun terdapat beberapa penelitian yang membuktikan sebaliknya.⁶

Ada dua kategori besar obat NSAID yang sekarang beredar dipasaran, yaitu NSAID yang selektif terhadap *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan NSAID non selektif. Pembagian kategori ini berdasarkan spesifisitas kerjanya terhadap enzim *cyclooxygenase* (COX) yang ada di dalam tubuh.¹¹ COX-2 inhibitor adalah NSAID generasi kedua, yang bekerja lebih spesifik dengan menghambat hanya COX-2 saja, sedangkan NSAID non selektif menghambat baik COX-1 maupun COX-2. COX-2 inhibitor terkenal lebih aman karena tidak menginhibisi kerja COX-1 yang banyak dibutuhkan dalam fungsi fisiologis tubuh, dan hanya menginhibisi COX-2 yang merupakan produk dari reaksi radang.¹²

Salah satu NSAID yang paling banyak digunakan di Indonesia dalam kasus ortopedi adalah *ketorolac* intravena(IV).¹³ *Ketorolac* adalah NSAID non selektif, yang merupakan derivat dari asam propionat. *Ketorolac* dimetabolisme di hepar, dan mempunyai bioavailabilitas 80-100% baik melalui jalur oral maupun injeksi. Ekskresi *ketorolac* mayoritas melalui ginjal, dan *ketorolac* mempunyai waktu paruh *in vivo* sekitar 2-6 jam.¹¹

Durasi total pemberian *ketorolac* (lewat rute IV dan oral) pada orang dewasa dianjurkan maksimum 5 hari.¹⁴ Ini dikarenakan adanya peningkatan frekuensi dan keparahan efek samping dari *ketorolac* seiring dengan penambahan durasi pemberian *ketorolac*. Efek samping yang paling banyak diasosiasikan dengan penggunaan

ketorolac adalah ulserasi dari traktus gastrointestinal, perdarahan berat, gagal ginjal akut, dan reaksi anafilaktik.¹⁵ *Ketorolac* dikontraindikasikan terhadap pasien yang ada riwayat ulkus peptikum karena meningkatkan resiko perforasi dan perdarahan lambung. Prostaglandin juga berperan penting dalam hemostasis, maka penggunaan *ketorolac* pada pasien dengan kelainan koagulasi harus dalam pengawasan ketat, karena saat beresiko menyebabkan perdarahan.¹⁵ *Ketorolac* dapat menyebabkan gagal ginjal akut pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal, karena berpotensi menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin renal yang berperan dalam meregulasi dan mempertahankan perfusi darah ke ginjal.¹⁶ Reaksi anafilaktik dapat terjadi pada pasien yang tanpa riwayat alergi terhadap aspirin, sehingga penggunaannya tetap harus dalam pengawasan.

Ketorolac, sebagaimana NSAID lainnya, dapat menghambat penyembuhan fraktur karena juga menginhibisi produksi prostaglandin pada tulang, dimana prostaglandin dibutuhkan dalam fase awal penyembuhan fraktur¹⁷. Namun, batas aman durasi penggunaan *ketorolac* ditentukan berdasarkan efek sampingnya, tanpa memfaktorkan potensinya dalam menghambat penyembuhan fraktur. Ini terlihat dalam kenyataannya bahwa *ketorolac* sangat banyak digunakan sebagai obat analgesik pada kasus ortopedi. Berbagai penelitian sebelumnya telah meneliti efek pemberian NSAID termasuk *ketorolac* pada beberapa jenis tikus yang telah difrakturisasi.¹⁸ Meskipun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda, mayoritas telah menunjukkan bahwa NSAID memang dapat menghambat penyembuhan fraktur.

Meskipun demikian, belum diketahui apakah pemberian *ketorolac* dalam batas rekomendasi 5 hari dapat menghambat penyembuhan fraktur tikus wistar dewasa. Penelitian ini akan membandingkan penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa (8-10 minggu) dengan yang diberi injeksi *ketorolac* intraperitoneal (IP) selama 5 hari, dengan kontrol tidak diberi *ketorolac*.

1.2 Rumusan masalah

Apakah pemberian injeksi *ketorolac* IP selama 5 hari menghambat penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa.

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian *ketorolac* IP selama 5 hari terhadap penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa yang dinilai berdasarkan gambaran mikroskopis kalus.

1.3.2 Tujuan khusus

- 1) Mendeskripsikan gambaran mikroskopis kalus pada tikus wistar dewasa yang mengalami frakturisasi tanpa diberi *ketorolac* IP.
- 2) Mendeskripsikan gambaran mikroskopis kalus pada tikus wistar dewasa yang mengalami frakturisasi dan diberi *ketorolac* IP selama 5 hari.
- 3) Menganalisis perbedaan tingkat penyembuhan fraktur kruris antara kelompok tikus wistar yang tidak diberi *ketorolac* IP dan yang diberi *ketorolac* IP selama 5 hari.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Dalam bidang ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumbangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh pemberian *ketorolac* terhadap penyembuhan fraktur.

1.4.2 Manfaat untuk masyarakat

Apabila hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *ketorolac* mempengaruhi penyembuhan fraktur, maka dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pemilihan obat analgesik di bidang ortopedi.

1.4.3 Manfaat untuk penelitian

Dalam bidang penelitian, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan rujukan referensi untuk penelitian berikutnya.

1.5 Keaslian penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

No	Penelitian	Judul	Metode penelitian	Hasil
1	T. Capello, et al; 2013; <i>J Pediatr Orthop.</i> 33(4): 415–421.	<i>Ketorolac Administration Does Not Delay Early Fracture Healing in a Juvenile Rat Model: A Pilot Study</i>	Penelitian eksperimental, <i>post test control only group design.</i> Subyek penelitian: tikus Sprague-Dawley berusia 3-4 minggu dalam 2 kelompok (7 hari, 14 hari dan 21 hari): <ul style="list-style-type: none"> ● K: fraktur, saline 0.9% Na ● P: <i>ketorolac</i> 5mg/kg 	Pemberian <i>ketorolac</i> dalam 21 hari pertama penyembuhan fraktur tidak mempengaruhi penyembuhan fraktur.
2	R. Fracon, et al; 2010; <i>J Appl Oral Sci.</i> ;18(6):630 -4	<i>Treatment with paracetamol, ketorolac or etoricoxib did not hinder alveolar bone healing: a histometric study in rats</i>	Penelitian eksperimental, <i>post test control only group design.</i> Subyek penelitian: tikus wistar dalam 4 kelompok (14 hari): <ul style="list-style-type: none"> ● K: fraktur, air keran ● P1: fraktur, paracetamol 80mg/kg/hari ● P2: fraktur, <i>ketorolac</i> 4mg/kg/hari ● P3: etoricoxib 10mg/kg/hari 	Ketiga obat tersebut tidak memberikan efek negatif pada penyembuhan tulang alveolar.
3	L. C. Gerstenfeld, et al; 2013; <i>Journal of Orthopaed</i>	<i>Differential inhibition of fracture healing by non-selective and</i>	Penelitian eksperimental, <i>post test control only group design.</i> Subyek penelitian: tikus Sprague-Dawley	<i>Ketorolac</i> dan parecoxib memperlambat penyembuhan tulang, meskipun NSAID non selektif <i>ketorolac</i>

No	Penelitian	Judul	Metode penelitian	Hasil
	<i>ic Research; 21(4):670-675</i>	<i>cyclooxygenas e-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	dalam 4 kelompok (21 hari dan 35 hari): <ul style="list-style-type: none"> ● K: fraktur, aquades ● P1: fraktur, <i>ketorolac</i> 4mg/kg/hari ● P2: fraktur, <i>parecoxib</i> 0.3mg/kg/hari ● P3: fraktur, <i>parecoxib</i> 1.5mg/kg/hari 	mempunyai efek penghambat yang lebih besar.
4	Djohan Mahdi M.; 2005; <i>Master Theses</i> <i>JIPTUNAI R</i>	<i>The Effect of Mefenamic Acid on Callus Formation in Male White Rats</i>	Penelitian eksperimental, <i>post test control only group design</i> . Subjek penelitian: tikus wistar umur 3 bulan dalam 3 kelompok (4 minggu): <ul style="list-style-type: none"> ● K: fraktur, 2ml CMC Na/200gr BB/hari ● P1: fraktur, Asam Mefenamat 27mg/200gr BB/hari ● P2: fraktur, Asam Mefenamat 27mg/200gr BB/hari 	Pemberian asam mefenamat menghambat pembentukan kalus
5	Handoko A, et al.; 2011; <i>The Journal of Indonesia Orthopaedic; 39(2):101-105</i>	<i>The Comparison of Ibuprofen and Celecoxib Effect on Tibial Fracture Healing in Wistar Mice: a Biomechanical</i>	Penelitian eksperimental, <i>post test control only group design</i> . Subjek penelitian: tikus wistar umur 2 bulan dalam 3 kelompok (30 hari): <ul style="list-style-type: none"> ● K: fraktur, aquades selama 7 hari 	Terdapat perbedaan yang bermakna gaya <i>lateral bending</i> dan torsi antara kelompok penelitian. Analisis univariat mendapati bahwa perbedaan tersebut disebabkan perbedaan antara kelompok <i>ibuprofen</i>

No	Penelitian	Judul	Metode penelitian	Hasil
		<i>Analysis</i>	<ul style="list-style-type: none"> ● P1: fraktur, dan celecoxib. ibuprofen 2mg/kgBB/hari selama 7 hari ● P2: fraktur, signifikan. celecoxib 2mg/kgBB/hari selama 7 hari 	Perbandingan gaya torsi antara ibuprofen dan kontrol tidak

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya karena belum ada penelitian yang menggunakan sampel tikus wistar dewasa. Durasi pemberian *ketorolac* IP juga berbeda dari penelitian sebelumnya dimana dalam penelitian ini menggunakan durasi maksimal aman yang dapat diberikan kepada manusia, yaitu 5 hari.