

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fraktur

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Fraktur

Fraktur adalah hilangnya kontinuitas tulang, tulang rawan sendi, tulang rawan epifisis, baik yang bersifat total maupun yang parsial.¹ Mayoritas fraktur terjadi karena tulang gagal menahan tekanan terutama tekanan membengkok, memutar dan tarikan. Fraktur dapat diklasifikasikan menurut beberapa hal, yaitu secara etiologis, klinis, dan radiologis.¹

Secara etiologis, fraktur dibagi menjadi fraktur traumatik, fraktur patologis, dan fraktur stress. Fraktur traumatik terjadi karena trauma yang mendadak, sedangkan fraktur patologis terjadi karena adanya kelemahan di tulang yang disebabkan adanya kelainan patologis dalam tulang. Fraktur stres terjadi karena adanya trauma yang terus menerus pada suatu lokasi tulang tertentu.

Klasifikasi klinis membagi fraktur menjadi fraktur tertutup, terbuka, dan dengan komplikasi. Fraktur tertutup adalah suatu fraktur yang tidak mempunyai hubungan dengan dunia luar,¹ dimana kulit masih intak. Fraktur terbuka adalah fraktur yang mempunyai jubungan dengan dunia luar melalui luka pada kulit dan jaringan lunak.¹ Fraktur dengan komplikasi adalah fraktur yang disertai komplikasi penyembuhan tulang seperti *malunion*, *delayed union*, *nonunion*, ataupun infeksi.

Secara radiologis, fraktur diklasifikasikan berdasarkan lokasinya,

konfigurasinya, ekstensinya, dan menurut hubungan antara fragmen dengan fragmen lainnya. Klasifikasi ini diperoleh berdasarkan interpretasi gambaran radiologis tulang fraktur.

2.1.2 Proses penyembuhan fraktur

Proses penyembuhan fraktur dibagi dalam 3 fase, yaitu fase inflamasi, reparasi dan remodelling, meski perlu dimengerti bahwa fase-fase tersebut bukanlah proses yang terpisah melainkan sebuah proses yang *continuum*.

Agar penyembuhan fraktur dapat berjalan normal, beberapa syarat harus dipenuhi, yaitu viabilitas dari fragmen (suplai darah yang intak), immobilisasi mekanik, dan absennya infeksi. Proses penyembuhan fraktur berbeda pada konfigurasi fragmen yang berbeda, dan dapat dibagi menjadi 3 kategori: penyembuhan fraktur spontan/ sekunder, penyembuhan fraktur kontak/ primer, dan penyembuhan fraktur *gap*.

Penyembuhan fraktur spontan merupakan penyembuhan natural yang paling sering terjadi, dimana kedua fragmen fraktur didekatkan namun tidak beraposisi, dengan terbentuknya hematoma dan adanya angulasi yang variatif.

Hematoma fraktur yang terbentuk akibat robeknya pembuluh darah pada sistem harvesian memulai respon penyembuhan. Dalam 48 jam, mekanisme signal kemotaksik yang dimediasi oleh prostaglandin akan mendatangkan sel sel inflamasi yang penting dalam proses penyembuhan fraktur. Ini menyebabkan terbentuknya jaringan granulasi antara fragmen fraktur, memberikan vaskularisasi kepada

hematoma fraktur. Proses ini terjadi dalam 7-14 hari setelah fraktur. Penggunaan obat anti inflamasi dalam seminggu pertama fraktur dapat merubah respon inflamasi dan menginhibisi penyembuhan fraktur.

Dalam fase reparasi, sel dalam jaringan granulasi berproliferasi dan mulai berdiferensiasi menjadi fibroblas dan kondroblas. Fibroblas membentuk matrik ekstraselular berupa jaringan fibrous sedangkan kondroblas membentuk kartilago. Osteoblas kemudian menjadi osteoid yang kemudian termineralisasi, membentuk *soft callus*. Selanjutnya, kalus mengalami ossifikasi membentuk *woven bone* antar fragmen fraktur. Proses ini berlangsung selama 4-6 minggu, dan pada saat ini kalus masih rentan terhadap *shear force*, sehingga dibutuhkan fiksasi. *Woven bone* kemudian akan diganti oleh *lamellar bone*, yang disusun paralel terhadap aksis tulang.

Penyembuhan fraktur selesai dalam fase remodelling dimana tulang yang sembuh kembali mempunyai bentuk, struktur dan kekuatan yang semula. Proses ini dapat berlanjut bertahun-tahun. Pada anak, proses remodelling berlangsung lebih cepat dari pada orang dewasa.

Penyembuhan fraktur kontak terjadi apabila jarak antar fragmen fraktur dibawah 0.1 mm dan dilakukan netralisasi terhadap strain antar fragmen. Ini merupakan tujuan dari fixasi internal yang stabil. Dalam penyembuhan fraktur kontak, tidak terbentuk periosteal kalus. Terbentuknya kalus menandakan adanya iritasi (*irritation callus*).

Penyembuhan fraktur gap terjadi apabila fixasi internal meninggalkan jarak

diatas 0.1 mm antar fragmen tulang. Dalam proses ini, *lamellar bone* dideposisi dahulu tegak lurus terhadap aksis tulang. Remodelling Harvesian tidak mulai sampai celah tersebut diisi oleh proses ini.

Dalam penelitian ini, kalus akan diambil pada hari ke 22, yaitu dalam fase reparasi. Kalus tidak diambil lebih awal agar fase inflamasi telah dilewati dahulu. Proses penyembuhan kemudian ditinjau dari gambaran histologi kalus, menggunakan skor penyembuhan fraktur Allen.¹⁹

2.1.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi waktu penyembuhan fraktur

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi waktu penyembuhan fraktur, seperti lokasi, konfigurasi fraktur, vaskularisasi fragmen fraktur, reduksi serta imobilisasi, infeksi, penyakit metabolik, serta obat-obatan.

Lokasi fraktur berperan penting pada kecepatan penyembuhan fraktur. Fraktur metafisis penyembuhannya lebih cepat dibanding dengan fraktur diafisis,¹ Konfigurasi fraktur seperti fraktur transversal sembuhnya lebih lambat dibanding fraktur oblik karena kontak yang lebih banyak pada fraktur oblik.

Apabila kedua fragmen mendapatkan vaskularisasi yang baik, maka penyembuhannya sering tanpa komplikasi. Bila ada segmen fraktur yang vaskularisasinya sehingga mengalami nekrosis, maka akan menghambat terjadinya union dan dapat menyebabkan nonunion.

Reduksi fraktur diperlukan agar segmen fraktur mendapatkan vaskularisasi yang lebih baik dalam posisi asalnya.¹ Imobilisasi yang sempurna akan mencegah pergerakan dan kerusakan pembuluh darah yang dapat mengganggu penyembuhan

fraktur.

Bila terjadi infeksi pada daerah fraktur, baik itu disebabkan oleh tindakan seperti reposisi terbuka fraktur tertutup atau pada fraktur terbuka, dapat mengganggu terjadi prosesnya penyembuhan. Infeksi pada tulang oleh bakteri dapat menyebabkan komplikasi fraktur berupa osteomyelitis.

Beberapa penyakit metabolik seperti Diabetes Melitus dan obesitas juga dapat mengganggu penyembuhan fraktur.⁵

2.3.1 Fungsi prostaglandin dalam penyembuhan fraktur

Prostaglandin adalah mediator lipid autokrin dan parakrin yang diproduksi oleh beberapa tipe sel yang mampu memediasi baik fungsi stimulatorik maupun resorptif, tergantung dalam kondisi fisiologis atau patologis.¹⁷ Administrasi prostaglandin di model binatang menunjukkan peningkatan masa korteks dan trabekula dan mampu menyebabkan hyperostosis di bayi.² Ini menunjukkan bahwa prostaglandin mempunyai efek langsung ke tulang yang mampu menginduksi osteogenesis. Secara biomolekuler, prostaglandin mempunyai efek ke osteoklas sehingga menyebabkan peningkatan resorpsi tulang dan aktivitas fungsionalnya.¹⁸ Namun di sisi lain prostaglandin juga menunjukkan efek anabolik pada tulang dengan meningkatkan multiplikasi dan differensiasi dari osteoblast. Dapat disimpulkan bahwa prostaglandin memberikan keseimbangan dalam resorpsi dan formasi dari tulang.

Segera setelah terjadinya fraktur, prostaglandin yang berasal dari respons

inflamasi akut yang aseptik dilepas secara lokal. COX-2 mempunyai peran penting dalam fase ini dan induksinya pada osteoblast sangat diperlukan untuk penyembuhan tulang. Di tikus yang tanpa COX-2, terjadi penghambatan penyembuhan tulang yang dikarakteristikan oleh penurunan formasi tulang dan menetapnya mesenkim dan kartilago.²⁰ Di studi yang sama, tikus yang tanpa COX-1 menunjukkan penyembuhan yang sama dengan tikus normal. Oleh sebab itu disimpulkan bahwa aktivasi COX-2 adalah regulator lokal untuk respons sel dalam tulang yang berperan dalam produksi prostaglandin.²¹ Belum diketahui pasti bagaimana mekanisme kerja prostaglandin pada sel tulang, namun telah ditemukan bahwa PGE₂ meregulasi ekspresi BMP-2, BMP-7, RANKL dan dapat meningkatkan jumlah sel mensupresiproses apoptosis di tulang.²²

2.2 NSAID

2.2.1 Definisi dan klasifikasi NSAID

NSAID adalah obat anti inflamasi yang bukan golongan steroid. NSAID sangat berguna dalam manajemen inflamasi, dan juga mempunyai efek analgesik dan antipiretik.¹¹ NSAID dibagi menjadi dua kategori besar berdasarkan spesifisitas kerjanya, yaitu inhibitor COX yang tidak spesifik dan inhibitor COX-2 yang spesifik. Ada juga NSAID yang tidak dikategorikan di dalam kedua kategori besar tersebut, yaitu aspirin, obat NSAID original yang pertama, dan salisilat yang tidak terasetilasi.¹¹

NSAID golongan inhibitor COX yang tidak spesifik termasuk asam

diclofenac, ibuprofen, indometacin, dan ketorolac. Obat-obat tersebut bekerja dengan menghambat secara kompetitif enzim COX, baik isoform COX-1 ataupun COX-2. NSAID golongan COX-2 inhibitor yang spesifik termasuk celecoxib dan meloxicam.

2.2.2 Mekanisme kerja NSAID

NSAID merupakan suatu obat anti nyeri, anti piretik dan anti inflamasi.² Mekanisme kerjanya baru diketahui ketika Sir John Vane mendemonstrasikan inhibisi produksi enzimatik prostaglandin oleh NSAID pada tahun 1970.²³ Dalam biosintesis prostaglandin, COX mengkatalisis konversi asam arachidonat menjadi *prostaglandin endoperoxide synthase* PGG₂ dan PGH₂.^{24,25} PGH₂ merupakan precursor dari prostaglandin dan tromboksan.^{24,25}

COX-1 diekspresikan di mayoritas sel dan berfungsi dalam proses fisiologis. Dalam traktus gastrointestinal, prostacyclin dan PGE₂ mempunyai efek protektif dengan menurunkan sekresi asam, menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah mukosa gaster dan menstimulasi produksi mukus yang berfungsi sebagai pelindung.² Di ginjal, prostaglandin juga memegang peran penting dalam meregulasi perfusi darah ke ginjal.²⁶

Disisi lain, COX-2 lebih banyak dihasilkan dalam proses inflamasi oleh sitokin dan mitogen pro inflamasi. Mekanisme kerja anti inflamasi NSAID diduga merupakan aksi inhibisinya terhadap COX-2, sedangkan inhibisi COX-1 merupakan efek samping yang dapat mengganggu proses regulasi dan mekanisme protektif tubuh.

Dalam nyeri akut setelah fraktur atau masa post operasi, NSAID mempunyai

peran penting karena mempunyai efek analgesia yang baik, anti inflamasi yang poten dan mempunyai lebih sedikit efek samping dibanding analgesia opioid.²⁷ Berbagai studi menunjukkan bahwa NSAID mampu memberikan efek analgesia yang setara atau bahkan lebih dari opioid,²⁸⁻³⁰ sehingga untuk nyeri akut NSAID merupakan pilihan utama untuk manajemen nyeri, dan opioid baru ditambahkan apabila nyeri tidak dapat terkontrol dengan NSAID saja.³⁰

2.2.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik *ketorolac*

Ketorolac adalah NSAID golongan COX inhibitor yang tidak spesifik. *Ketorolac* mempunyai bioavailabilitas yang sangat baik, 80-100% baik melalui jalur oral maupun IV/IM.¹¹ Onset kerjanya 10 menit untuk IM, dan 30-60 menit per oral. Durasi efek analgesiknya adalah 4-6 jam. Mayoritas *ketorolac* dalam plasma terikat dengan protein (>99%), dan *ketorolac* dimetabolisme di hepar. Mempunyai waktu paruh 2-6 jam, *ketorolac* paling banyak diekskresi melalui urin (91%).¹¹

Ketorolac mempunyai farmakodinamik mirip dengan NSAID lain pada umumnya, mempunyai efek anti inflamasi, anti piretik, dan analgesik. *Ketorolac* paling banyak digunakan sebagai obat analgesik. *Ketorolac* juga dapat menghambat kemostaksis leukosit, mengubah aktivitas limfosit, menurunkan aktivitas sitokin pro inflamasi, dan menginhibisi agregasi netrofil. Melalui mekanisme tersebut *ketorolac* memberikan efek anti inflamasinya.³¹

2.2.4 Efek samping *ketorolac*

Efek samping paling sering dijumpai pasien yang diberikan *ketorolac* adalah nyeri perut, mual, dispepsia, dan nyeri kepala.¹⁵ Namun secara garis besar efek

samping *ketorolac* dapat dibagi berdasarkan sistem dimana *ketorolac* bekerja, yaitu gastrointestinal, hematologi, kardiovaskular, dan renal.³¹

Efek samping gastrointestinal yang didapat dari *postmarketing observasional study* (n=10000) menunjukkan banyak kejadian perdarahan GI yang berat, yang dependen terhadap dosis pemberian *ketorolac*. Kejadian ini meningkat pada pasien berumur 65 keatas.³¹ Selain itu, gangguan GI lainnya seperti mual dan dispepsia juga sering ditemukan.

Ketorolac dapat mengganggu hemostasis, dan dapat menyebabkan perdarahan dan hematoma pada pasien pengguna *ketorolac* yang menjalani operasi.³¹ Pada pasien pediatrik, terdapat peningkatan resiko perdarahan setelah operasi tonsilektomi.³¹

Trial klinis penggunaan beberapa obat NSAID selama 3 tahun menunjukkan peningkatan resiko kejadian thrombosis kardiovaskuler, infark myocardium, dan stroke. Semua NSAID menunjukkan resiko yang sama.

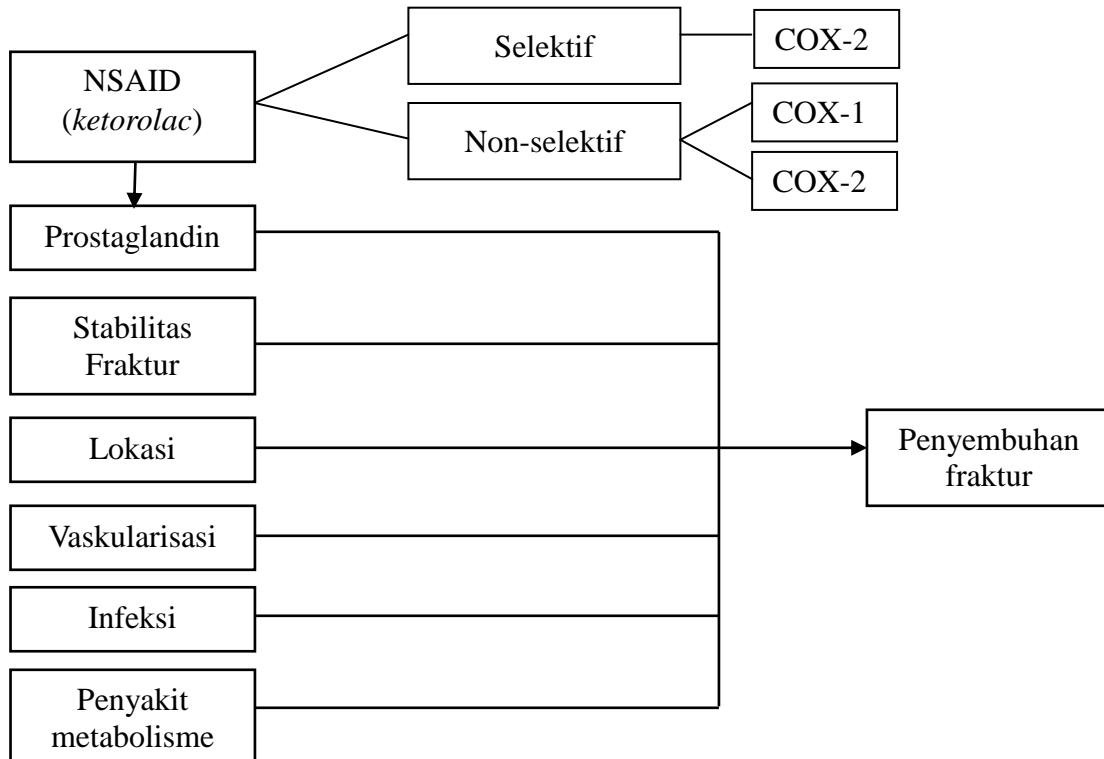
Pada sistem renal, *ketorolac* apabila diberikan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan gagal ginjal akut akibat penurunan kadar prostaglandin ginjal yang berperan dalam mempertahankan perfusi ginjal.³¹

2.3 Pengaruh pemberian NSAID non spesifik terhadap penyembuhan fraktur

Baik NSAID inhibitor COX-2 spesifik dan yang non spesifik dapat menghambat penyembuhan fraktur, meskipun derajat penghambatan berbeda³². Meskipun secara teori inhibitor COX-2 spesifik lebih berpotensi menghambat penyembuhan fraktur karena isoform COX-2 yang dibutuhkan dalam penyembuhan fraktur, namun NSAID non spesifik yang menginhibisi baik COX-1 dan COX-2

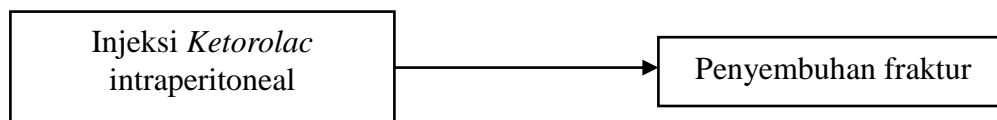
dalam beberapa penelitian menunjukkan penghambatan yang lebih signifikan.^{32,33} Dari studi tersebut, *ketorolac* yang merupakan NSAID non spesifik mempunyai efek yang lebih besar dalam penyembuhan fraktur dibanding inhibitor COX-2 spesifik *parecoxib*. Efek ini mungkin berhubungan dengan penghambatan produksi prostaglandin yang lebih luas oleh NSAID non spesifik dibanding COX-2 inhibitor, yang hanya meliputi jaringan radang saja. Ini konsisten dengan penemuan bahwa elevasi COX-2 hanya terjadi sementara pada awal penyembuhan fraktur, sedangkan ekspresi COX-1 terjadi secara relatif lebih konstan.

2.4 Kerangka teori



Gambar 1. Bagan kerangka teori

2.5 Kerangka konsep



Gambar 2. Bagan kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Pemberian ketorolac selama 5 hari dapat menghambat penyembuhan fraktur kruris tikus wistar dewasa.