



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

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 pendidikan dokter**

**RIFQI RAIHAN HARIS
22010112110034**

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

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

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

Disusun oleh:

**RIFQI RAIHAN HARIS
22010112110034**

Telah disetujui:
Semarang, 28 Juni 2016

Pembimbing I



**dr. Abdul Mughni, M.Si.Med,Sp. B-KBD
NIP. 197010242008121004**

Pembimbing II



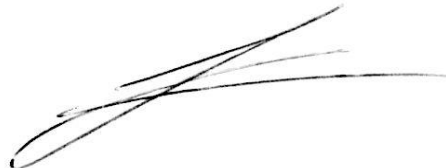
**Dra. Ani Margawati, M.Kes, Ph.D
NIP. 196505251993032001**

Ketua Penguji



**dr. B. Parish Budiono, M.Si.Med, Sp.B-KBD
NIP. 197303272010121004**

Penguji



**dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An.
NIP. 197912282014041001**

**Mengetahui,
a.n Dekan
Sekretaris Program Studi Pendidikan Dokter**



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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Rifqi Raihan Haris

NIM : 22010112110034

Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Pemberian Injeksi Ketorolac Tromethamine
Intraperitoneal Terhadap Gambaran Mikroskopis Gaster Tikus
Wistar Dewasa Dengan Fraktur Kruris

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri dan tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun 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 dalam daftar kepustakaan

Semarang, 28 Juni 2016

Yang membuat pernyataan,

Rifqi Raihan Haris

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah puji syukur saya panjatkan kehadiran 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. Abdul Mughni, M.Si.Med, Sp.B-KBD 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 memberi bimbingan dan motivasi.
4. dr. B. Parish Budiono, M.Si.Med, Sp.B-KBD selaku ketua penguji yang telah memberikan bimbingan serta saran dan kritikan yang membangun.
5. dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An. selaku penguji yang telah memberikan bimbingan serta saran dan kritikan yang membangun.
6. dr. Devia Eka Listiana, M.Si.Med, Sp.PA yang telah bersedia membacakan preperat penelitian.

7. Orang tua, dr. Haris Tiyanto, Sp.B dan Harina Yuniastuti 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 gaster tikus *Wistar* dalam penelitian ini.
10. Adik penulis, Nadia Husna Haris yang senantiasa selalu memberikan motivasi kepada penulis.
11. Sahabat tercinta, Siera Adelati yang senantiasa membantu setiap proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
12. Teman seperjuangan, Ivandy Fam dan Hizkia Christian yang senantiasa bekerja sama pada setiap proses pembuatan karya tulis ilmiah ini.
13. 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, 28 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 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang | 1 |
| 1.2 Permasalahan penelitian | 5 |
| 1.3 Tujuan penelitian | 5 |
| 1.3.1 Tujuan umum..... | 5 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 5 |
| 1.4 Manfaat penelitian | 6 |
| 1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan | 6 |
| 1.4.2 Manfaat untuk masyarakat..... | 6 |
| 1.4.3 Manfaat untuk penelitian | 6 |
| 1.5 Orisinalitas..... | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 9 |
| 2.1 Gaster | 9 |
| 2.1.1 Pertahanan mukosa gaster | 9 |
| 2.1.2 Kerusakan gaster | 10 |
| 2.1.3 Faktor yang mempengaruhi kerusakan gaster..... | 13 |
| 2.1.3.1 Infeksi..... | 13 |
| 2.1.3.2 Konsumsi obat berlebihan..... | 14 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1.3.3 Diet..... | 14 |
| 2.1.3.4 Usia | 15 |
| 2.1.3.5 Rokok dan alkohol | 15 |
| 2.2 Obat anti inflamasi nonsteroid | 15 |
| 2.2.1 Definisi obat anti inflamasi nonsteroid | 15 |
| 2.2.2 Mekanisme kerja obat anti inflamasi nonsteroid | 17 |
| 2.2.3 Perbandingan COX-1 dan COX-2 | 18 |
| 2.2.4 Penghambat COX-1 dan COX-2..... | 19 |
| 2.2.5 Farmakodinamik | 20 |
| 2.2.5.1 Efek Analgesik | 21 |
| 2.2.5.2 Efek Antipiretik..... | 21 |
| 2.2.5.3 Efek Antiinflamasi | 21 |
| 2.2.6 Efek Samping | 22 |
| 2.3 Ketorolac tromethamine..... | 24 |
| 2.3.1 Farmakodinamik ketorolac tromethamine | 24 |
| 2.3.2 Farmakokinetik ketorolac tromethamine | 24 |
| 2.3.3 Pemberian ketorolac tromethamine..... | 24 |
| 2.3.4 Efek samping ketorolac tromethamine..... | 25 |
| 2.3.4.1 Efek samping pada gastrointestinal..... | 25 |
| 2.3.4.2 Efek samping pada ginjal | 25 |
| 2.3.4.3 Resiko perdarahan..... | 25 |
| 2.3.4.4 Reaksi hipersensitivitas..... | 25 |
| 2.4 Kerangka teori..... | 26 |
| 2.5 Kerangka konsep..... | 26 |
| 2.6 Hipotesis..... | 26 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | 27 |
| 3.1 Ruang lingkup penelitian | 27 |
| 3.2 Jenis dan rancangan penelitian..... | 27 |
| 3.3 Tempat dan waktu penelitian | 27 |
| 3.4 Populasi dan sampel..... | 29 |
| 3.4.1 Populasi penelitian | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.2 Sampel penelitian | 29 |
| 3.4.2.1 Kriteria inklusi | 29 |
| 3.4.2.2 Kriteria eksklusi | 29 |
| 3.4.3 Cara sampling..... | 30 |
| 3.4.4 Besar sampel | 30 |
| 3.5 Variabel penelitian | 30 |
| 3.5.1 Variabel bebas | 30 |
| 3.5.2 Variabel terikat..... | 30 |
| 3.6 Definisi operasional | 31 |
| 3.7 Cara pengumpulan data..... | 32 |
| 3.7.1 Bahan | 32 |
| 3.7.2 Alat..... | 32 |
| 3.7.2.1 Alat untuk memberikan perlakuan | 32 |
| 3.7.2.2 Alat untuk otopsi | 33 |
| 3.7.2.3 Alat untuk pemeriksaan histopatologis | 33 |
| 3.7.3 Jenis data | 33 |
| 3.7.4 Cara kerja | 33 |
| 3.8 Alur penelitian..... | 35 |
| 3.9 Analisis data | 36 |
| 3.10 Etika penelitian..... | 36 |
| 3.11 Jadwal penelitian..... | 37 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | 38 |
| 4.1 Analisis sampel | 38 |
| 4.2 Analisis deskriptif | 38 |
| 4.3 Analisis analitik..... | 40 |
| BAB V PEMBAHASAN | 42 |
| BAB VI SIMPULAN DAN SARAN..... | 44 |
| 6.1 Simpulan | 44 |
| 6.2 Saran..... | 44 |
| DAFTAR PUSTAKA | 45 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1 Daftar Penelitian Sebelumnya..... | 6 |
| Tabel 2 Rasio COX-2/COX-1 Pada NSAID | 19 |
| Tabel 3 Skor <i>Barthel Manja</i> yang telah dimodifikasi | 35 |
| Tabel 4 Jadwal Penelitian..... | 37 |
| Tabel 5 Hasil Skoring Pengamatan Gambaran Histopatologi Epitel Gaster.... | 39 |
| Tabel 6 Analisis deskriptif epitel permukaan gaster tikus <i>Wistar</i> dewasa..... | 40 |
| Tabel 7 Uji normalitas <i>Saphiro-Wilk</i> | 41 |
| Tabel 8 Uji <i>Mann Whitney</i> | 41 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1 Struktur Kimia dari Beberapa OAINS | 16 |
| Gambar 2 Biosintesis Prostaglandin | 17 |
| Gambar 3 Keterangan dari Aspirin dan Beberapa Obat Golongan OAINS..... | 23 |
| Gambar 4 Skema Rancangan Penelitian | 28 |
| Gambar 5 Alur Penelitian..... | 37 |
| Gambar 6 Grafik box-plot epitel permukaan gaster tikus <i>Wistar</i> dewasa kelompok kontrol dan perlakuan..... | 40 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-----------|--|
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |
| Riskesdas | : Riset Kesehatan Dasar |
| OAINS | : Obat Anti Inflamasi Nonsteroid |
| NSAID | : <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug</i> |
| HCl | : <i>Hydrochloric Acid</i> |
| AMP | : <i>Adenosine monophosphate</i> |
| PMN | : <i>Polymorphonuclear Leukocyte</i> |
| MALT | : <i>Mucosal Associated Lymphoid Tissue</i> |
| PGHS | : <i>Prostaglandin endoperoxide H synthase</i> |
| COX | : <i>Cyclooxygenase</i> |
| PG | : <i>Prostaglandin</i> |
| IACUC | : <i>Institutional Animal Care and Use Committee</i> |

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

Rifqi Raihan Haris¹, Ani Margawati², Abdul Mughni³

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

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³ Staf Pengajar Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

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

Rifqi Raihan Haris¹, Ani Margawati², Abdul Mughni³

ABSTRACT

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.

¹ Undergraduate Student of the Faculty of Medicine Diponegoro University

² Lecturer Nutritional Science, Faculty of Medicine Diponegoro University

³ Lecturer Department of Surgery, Faculty of Medicine Diponegoro University