



**PENGARUH *DEXKETOPROFEN* DENGAN *KETOROLAC*
TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA PADA TIKUS
WISTAR YANG MENGALAMI INSISI**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai strata 1
Kedokteran Umum**

Disusun oleh:

DEVINA ADIYANI PRANOWO

22010110110060

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

PENGARUH DEXKETOPROFEN DENGAN KETOROLAC TERHADAP
KADAR KORTISOL PLASMA PADA TIKUS WISTAR YANG
MENGALAMI INSISI

Disusun oleh:

DEVINA ADIYANI PRANOWO
22010110110060

Telah disetujui

Semarang, Juli 2014

Pembimbing



dr. Witjaksono, SpAn (K), M.Kes
NIP. 195008161977031001

Ketua Penguji

dr. Jati Listiyanto P,Sp.An, KIC
NIP.196109151989121001


Penguji
dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn, KAKV, KAP
NIP. 1962071819989111002

PENGARUH *DEXKETOPROFEN* DENGAN *KETOROLAC* TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA PADA TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI INSISI

DEVINA ADIYANI PRANOWO

ABSTRAK

Latar belakang: Luka pasca pembedahan seperti insisi dapat menimbulkan nyeri yang akan merangsang timbulnya respon stress metabolik (MSR) berupa peningkatan kadar kortisol. Meningkatnya kadar kortisol menyebabkan penekanan respon imun dan melambatnya penyembuhan luka. Pemberian *Dexketoprofen* dan *Ketorolac* akan mengurangi rasa nyeri yang berefek pada penurunan kadar kortisol dan mempercepat penyembuhan luka.

Tujuan: Membuktikan adanya perbedaan pengaruh *Dexketoprofen* intramuskular dengan *Ketorolac* intramuskular terhadap kadar kortisol plasma pada tikus wistar yang mengalami insisi.

Metode: Penelitian eksperimental dengan desain *Randomize Post test only control group design*. Penelitian menggunakan hewan coba tikus wistar sejumlah 10 ekor yang diambil dengan randomisasi yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi. 10 ekor tikus wistar dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing 5 ekor, Kelompok yang I (K I) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi *Dexketoprofen* intramuskular 0,225 mg setiap 6 jam selama 24 jam, Kelompok yang ke II (K II) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi *Ketorolac* intramuskular 0,54 mg setiap 6jam selama 24 jam. Pemeriksaan kadar Kortisol dilakukan 24 jam pasca insisi dengan sistem *Immune Cortisol* dan dibaca dengan perangkat *ELISA reader*.

Hasil: Kadar kortisol plasma pada kelompok K I (*Dexketoprofen*) lebih rendah dibandingkan K II (*Ketorolac*) dan berdasarkan uji statistik didapatkan $p = 0,006$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$) pada penurunan kadar kortisol plasma antara kelompok K I (*Dexketoprofen*) dengan K II (*Ketorolac*).

Kesimpulan: Kadar Kortisol plasma setelah pemberian *Dexketoprofen* pada tikus wistar yang mengalami insisi lebih rendah dibandingkan pemberian *Ketorolac* pada tikus wistar yang mengalami insisi

Kata kunci: *Dexketoprofen*, *Ketorolac*, kadar Kortisol plasma , insisi

PENGARUH DEXKETOPROFEN DENGAN KETOROLAC TERHADAP KADAR KORTISOL PLASMA PADA TIKUS WISTAR YANG MENGALAMI INSISI

DEVINA ADIYANI PRANOWO

ABSTRACT

Background: Post- surgical wounds such as incision can cause a pain that stimulate the emergence of Metabolic Stress Respon that increased cortisol. Increased of cortisol level can suppres the immune response and slow wound healing process. Giving Dexketoprofen and Ketorolac will reduce the pain that affects to decreased cortisol levels and accelerate wound healing.

Goal: To prove the difference between the effect of intramuscular Dexketoprofen with intramuscular Ketorolac on plasma cortisol levels in wistar rats that were incised

Method: Experimental research using Randomize post test only control group design. This research use 10 wistar rats as experimental animals taken with randomization that fullfill include and exclude criteria. 10 wistar rats divided into two group, First group (K I) were incised about 2cm and given intramuscular Dexketoprofen 0,225mg every 6 hours in 24 hours post incision, Second group (K II) were incised about 2cm and given intramuscular Ketorolac 0,54mg every 6 hours in 24 hours post incision. Examination of cortidol levels were done after 24 hours post incision using Immune Cortisol system and were read with Elisa reader.

Result: Plasma cortisol level in first group (K I) were lower than the second group (K II) and based on statistical test the result were $p = 0,006$ which mean there is a significant different ($p < 0,005$) in the decrease in plasma cortisol levels between first group(K I) and the second group (K II)..

Conclusion: Plasma cortisol level is lower on the wistar rats that were incised which was given Dexketoprofen than on the wistar rats that were incised which was given Ketorolac.

Keywords: Dexketoprofen, Ketorolac, Plasma Cortisol level, Incision

PENDAHULUAN

Luka pasca pembedahan pada umumnya akan menimbulkan suatu nyeri akut diawali dengan kerusakan jaringan. Nyeri akut menimbulkan kondisi yang tidak menguntungkan bagi penderita, antara lain kegelisahan, perubahan hemodinamik, gangguan pernafasan, retensi urine, ileus, dan lain-lain. Keadaan tersebut mengakibatkan penghambatan pada penyembuhan luka, terganggunya mobilisasi dan bertambahnya jangka waktu perwatan di rumah sakit.

Setiap penderita yang mengalami luka pasca pembedahan sebaiknya diberikan penanganan nyeri yang sempurna, sebab dampak nyeri itu sendiri dapat mengakibatkan timbulnya Metabolik Stress Respon (MSR) yang akan mempengaruhi semua sistem tubuh penderita. Contoh perubahan yang terjadi adalah perubahan aktifasi sistem simpato adrenal dan perubahan pada neuroendokrin yang mengakibatkan peningkatan kadar kortisol, Anti Diuretic Hormon (ADH), Aldosteron, epinefrin/ norepinefrin, dan hiperglikemia. Perubahan ini nantinya akan menekan respon imun tubuh yang berdampak pada melambatnya penyembuhan luka.^{1,2}

Sebagai glukokortikoid utama, kortisol disekresikan oleh kelenjar adrenal yang dirangsang oleh Adrenocorticotropic hormone (ACTH). Sekresi kortisol akan meningkat pada keadaan stres baik itu stress fisik, kimia, fisiologis, psikologis/ emosi, dan sosial.³ Kortisol berfungsi sebagai anti inflamasi yang menekan respon imun dan hampir semua aspek respons peradangan. Efek anti-inflamasi kortisol akan memodulasi respons imun yang diaktifkan oleh stress dan mencegah respon – respons tersebut bekerja berlebihan , sehingga akan melindungi sel dari kerusakan akibat mekanisme pertahanan yang berlebihan.³

Pada proses pengaturan kadar kortisol maka diperlukan pemberian obat analgesi untuk mengurangi rasa nyeri akibat luka pasca pembedahan, rasa nyeri tersebut merupakan stressor yang menyebabkan kadar kortisol meningkat. Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) merupakan salah satu jenis obat analgesi yang bekerja pada proses tranduksi dengan menghambat sintesa prostaglandin melalui penghambatan enzim siklo-oksigena (COX) . Enzim siklo-oksigena dibutuhkan untuk mesintesa sensor nosiseptik yang dapat menimbulkan nyeri , sehingga dengan dihambatnya enzim siklooksigena produksi prostaglandin ikut

dihambat yang berefek pada berkurangnya rasa nyeri dan inflamasi . Contoh obat golongan OAAINS adalah *Ketorolac* dan *Dexketoropofen*. Keduanya secara poten menghambat enzim siklooksigenase namun dengan potensi yang berbeda.

Ketorolac adalah OAAINS yang sudah digunakan sejak tahun 1990 dan merupakan OAAINS parenteral yang diindikasikan untuk nyeri pascaoperasi. *Ketorolac* selain digunakan sebagai antiinflamasi juga memiliki efek analgesik yang bisa digunakan sebagai pengganti morfin pada keadaan pascaoperasi sedang sampai berat.⁴

Dexketoprofen adalah OAAINS golongan baru yang sedang dikembangkan penggunaannya. *Dexketoprofen* merupakan *dextrorotary enantiomer* yang aktif dari bentuk ketoprofen rasematis.⁵ *Dexketoprofen* secara poten menghambat COX-1 dan COX-2.⁶

Penggunaan OAAINS sebagai analgesia pascabedah selain menguntungkan juga mempunyai efek samping, yaitu berupa gangguan pada fungsi hemostasis. Seperti halnya OAAINS lainnya, *Ketorolac* menyebabkan memanjangnya waktu perdarahan. *Ketorolac* dan OAAINS lainnya dalam pemakaiannya harus memperhatikan risiko terjadinya perdarahan pascaoperasi.^{6,7} Berbeda dengan OAAINS pada umumnya, *Dexketoprofen* merupakan OAAINS golongan baru yang telah diubah struktur kimianya. *Dexketoprofen* merupakan turunan dari Ketoprofen yang telah dihilangkan salah satu rantai yang merugikan sehingga dapat mengurangi efek samping dan toksisitas obat.⁵

Pada penelitian ini digunakan teknik insisi pada tikus wistar disertai dengan pemberian OAAINS intramuskular. Teknik insisi dipilih karena terbukti dapat meningkatkan kadar kortisol plasma pada tikus wistar. Salah satu contoh penelitian yang menggunakan hal serupa adalah penelitian oleh dr.Beta dengan judul Pengaruh *Ketorolac* dan *Parecoxib* Terhadap Kortisol Serta Kuantitas Neutrofil Jaringan Pada Tikus Wistar pada tahun 2013 pada penelitian ini didapatkan hasil berupa peningkatan kadar kortisol plasma pada tikus wistar yang diinsisi. Pemberian kedua OAAINS bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan pengaruh terhadap kadar kortisol plasma tikus wistar yang telah diinsisi.

Penelitian ini bertujuan membuktikan adanya perbedaan pengaruh pemberian *Dexketoprofen* dan *Ketorolac* terhadap kadar kortisol plasma tikus wistar yang mengalami insisi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Randomize Post test only control group design* dengan tujuan mencari perbandingan pengaruh pemberian *Dexketoprofen* dan *Ketorolac* intramuskular terhadap kadar kortisol plasma pada 10 tikus wistar jantan yang mengalami insisi.

Pada penelitian ini digunakan 10 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu K I dan K II masing – masing 5 ekor tikus wistar yang diambil dengan randomisasi yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi. Kelompok I (K I) adalah kelompok tikus wistar yang diinsisi sepanjang 2cm dan diberikan injeksi *Dexketoprofen* intramuscular 0,225 mg setiap 6 jam selama 24 jam. Kelompok II (K II) adalah kelompok tikus wistar yang diinsisi sepanjang 2cm dan diberikan injeksi *Ketorolac* intramuscular 0,54 mg setiap 6 jam selama 24 jam.

Kriteria inklusinya adalah tikus wistar jantan keturunan murni, belum pernah digunakan untuk penelitian, umur dua sampai dua setengah bulan , berat badan 200 – 300 gram, dan tidak terdapat abnormalitas anatomi. Kriteria ekslusinya adalah tikus sakit selama masa adaptasi dan tikus mati selama masa adaptasi. Kriteria drop outnya adalah tikus mati selama masa perlakuan.

HASIL

Telah dilakukan penelitian mengenai perbedaan pengaruh pemberian *Dexketoprofen* dengan *Ketorolac* terhadap kadar kortisol plasma pada tikus wistar yang mengalami insisi. Penelitian menggunakan 10 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 2 kelompok masing- masing 5 ekor, Kelompok yang I (K I) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi *Dexketoprofen* intramuskular 0,225 mg setiap 6 jam

selama 24 jam , Kelompok yang ke II (K II) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi Ketorolac intramuskular 0,54 mg setiap 6 jam selama 24 jam. Pemeriksaan kadar kortisol plasma dilakukan 24 jam pasca insisi yaitu pada jam antara 8 – 10 pagi dimana kadar kortisol berada pada puncaknya dengan sistem *Immune Cortisol* dan dibaca dengan perangkat *ELISA reader*.

Tabel 1. Kadar kortisol plasma

K I (<i>Dexketoprofen</i>)	Kadar kortisol (ng/ml)	K II (<i>Ketorolac</i>)	Kadar Kortisol (ng/ml)
1	89,573	1	98,744
2	92,337	2	95,603
3	74,246	3	101,884
4	80,088	4	103,769
5	91,960	5	109,736

Dari data kadar kortisol diatas maka dapat dilakukan Uji normalitas data skala numerik menggunakan Uji normalitas Shapiro – Wilk .

Tabel 2. Normalitas *Shapiro - Wilk*

Kelompok	P
I (<i>Dexketoprofen</i>)	0,194
II (<i>Ketorolac</i>)	0,947

Dari tabel 2 diatas dapatkan hasil dari Uji normalitas *Shapiro - Wilk* dimana hasil nilai p untuk kelompok K I dan K II $p > 0,05$ yaitu berdistribusi normal, sehingga untuk uji hipotesis komparatif data skala numerik berpasangan dengan 2 kelompok dapat digunakan uji *Independent t test*.

Tabel 3. Uji *Indepent t test*

Kelompok	Mean ± SD	P
I (<i>Dexketoprofen</i>)	85,6 ± 8,076	0,006
II (<i>Ketorolac</i>)	101,9 ± 5,350	

Dari tabel 3 diatas didapatkan hasil Uji *Independent t test* dimana nilai p = 0,006, karena p < 0,05 maka dapat dikatakan distribusi data yang dibandingkan mempunyai variabel yang berbeda. Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar kortisol plasma yang bermakna antara Kelompok K I (*Dexketoprofen*) dengan K II (*Ketorolac*).

PEMBAHASAN

OAINS adalah salah satu jenis obat analgesi yang digunakan untuk menurunkan nyeri dan inflamasi melalui penghambatan sintesis prostaglandin dengan menghambat enzim siklo oksigenase. OAINS yang digunakan pada penelitian ini adalah *Dexketoprofen* dengan *Ketorolac* yang terbukti dapat menginhibisi enzim COX sehingga dapat menurunkan kadar kortisol plasma yang pada penelitian ini dipicu oleh nyeri pasca insisi.

Dexketoprofen secara poten menghambat COX -1 dan COX-2 yang membuat obat ini menjadi lebih baik dalam menurunkan waktu perdarahan.³² Kelarutan dan absorbsi dalam saluran cerna yang lebih cepat membuat efek samping pada saluran cerna menjadi lebih minimal sehingga kadar maksimal dari obat ini juga akan lebih cepat bekerja dibanding *Ketorolac*.³³

Mekanisme penghambatan COX-1 dan COX-2 pada *Dexketoprofen* akan menurunkan efek samping berupa pemanjangan waktu perdarahan , dimana pada *Ketorolac* efek samping tersebut masih ada dikarenakan *Ketorolac* hanya menghambat COX-1 dimana COX-2 yang tidak dihambat menyebabkan terhambatnya agregasi trombosit, vasodilatasi pembuluh darah, dan anti proliferatif pembuluh darah sehingga waktu perdarahan akan jauh lebih lama dibandingkan pemgunaan *Dexketoprofen*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh dr.Ratri Sulistyowati yang berjudul “Perbedaan Pengaruh

Pemberian Ketonolak dan Dexketoprofen Sebagai Analgesia Pasca Bedah Terhadap Agregasi Trombosit” didapatkan hasil berupa penurunan agregasi trombosit yang lebih besar pada pemberian *Ketonolac* dibanding *Dexketoprofen*.³⁵

Dengan adanya hal – hal ini rasa nyeri dan efek samping yang timbul dapat lebih rendah dibanding *Ketonolac*, dan dengan diminimalisirnya rasa nyeri dan perdarahan maka kadar kortisol akan lebih rendah dibanding penggunaan *Ketonolac*. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Manuel JR, dkk menyebutkan bahwa pemberian *Dexketoprofen* memiliki efek analgesik yang lebih efektif dalam mengontrol nyeri dibandingkan pemberian *Ketonolac* dimana pada penelitian ini dilakukan pada pasien kanker tulang.³⁶

Pada penelitian ini digunakan 10 ekor tikus wistar sebagai subyek penelitian, dimana tikus diambil dengan randomisasi yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi. . 10 ekor tikus wistar dibagi menjadi 2 kelompok masing- masing 5 ekor, Kelompok yang I (K I) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi *Dexketoprofen* intramuskular 0,225 mg setiap 6 jam selama 24 jam , Kelompok yang ke II (K II) akan diinsisi sepanjang 2cm dan diinjeksi Ketonolac intramuskular 0,54 mg setiap 6jam selama 24 jam. Sebagaimana penelitian terdahulu yaitu penelitian dr. Eko Setijanto dengan judul “Hubungan antara Kadar Kortisol Serum, Kuantitas Neutrofil Segmen dan Infiltrasi Anastetik Lokal Levobupivakain pada Penyembuhan Luka Tikus Wistar” dikatakan bahwa pemberian insisi dapat menimbulkan nyeri yang mampu memicu peningkatan kadar kortisol tiga kali lipat dari kadar normal kortisol.³⁷ Insisi sendiri merupakan salah satu jenis pembedahan, dimana pembedahan merupakan salah satu jenis stres yang dapat menyebabkan peningkatan pelepasan kortisol.²³

Berdasarkan hasil Uji normalitas *Shapiro – Wilk* didapatkan K I dan K II memiliki $p > 0,005$ sehingga kedua kelompok ini normal dan dapat diuji homogenitasnya dengan *Independent t test*.

Pada pemeriksaan kadar kortisol plasma penelitian ini didapatkan kadar kortisol plasma yang lebih rendah pada pemberian *Dexketoprofen* intramuskular pada tikus wistar yang mengalami insisi dibandingkan pemberian *Ketonolac* intramuskular pada tikus wistar yang mengalami insisi. Berdasarkan Uji *Independent t test* kelompok K I (*Dexketoprofen*) dan K II (*Ketonolac*)

didapatkan $p < 0,005$ ($p = 0,006$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kadar kortisol K I (*Dexketoprofen*) dan K II (*Ketorolac*).

Dari hasil penelitian dan uji statistik yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian *Dexketoprofen* memiliki efektifitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar kortisol plasma dibanding pemberian *Ketorolac* pada tikus wistar yang mengalami insisi.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kadar Kortisol plasma setelah pemberian *Dexketoprofen* pada tikus wistar yang mengalami insisi didapatkan lebih rendah dibandingkan pemberian *Ketorolac* pada tikus wistar yang mengalami insisi.

Saran

Dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk Ketorolac terutama mengenai efek samping yang timbul dan pemakaianya yang hanya bisa dilakukan untuk jangka pendek yang bilamana dapat diminimalisir dapat bermanfaat bagi ilmu anestesiologi dan memperluas pemilihan obat anestesi.

Untuk mengetahui keunggulan dan kelemahan Dexketoprofen dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut terutama mengenai pemakaian jangka panjang Dexketoprofen dan efek samping yang mungkin bisa terjadi atau mungkin bisa diminimalisir sehingga Dexketoprofen akan lebih bisa bermanfaat dan penelitian tersebut bisa menjadi acuan dalam pemilihan obat anestesi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr.Witjaksono,SpAn (K), M.Kes yang telah memberikan saran dan bimbingan dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti

jug juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Jati Listiyanto P, Sp.An, KIC selaku ketua penguji dan dr. Heru Dwi Jatmiko,SpAn, KAKV, KAP selaku penguji, serta pihak – pihak lain yang telah membantu dan mendukung peneliti hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.