

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PARASETAMOL DAN *PARCOXIB*
TERHADAP KADAR TROPONIN I
PADA PASIEN SEPSIS**

TESIS

**Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister
Program Studi Kedokteran Keluarga**



Oleh

D i a n a

NIM S501208010

**PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2017**


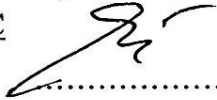

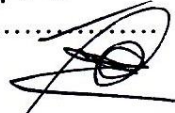
**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PARACETAMOL DAN PARECOXIB
TERHADAP KADAR TROPONIN I
PADA PASIEN SEPSIS**

Disusun oleh

Diana

S501208010

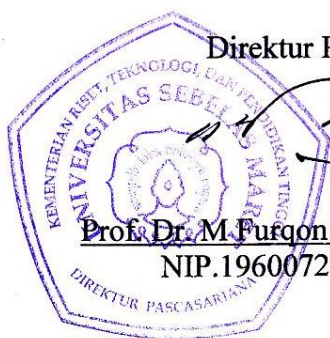
Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda tangan	Tanggal
Kepala	<u>Prof. Dr. Muchsin Doewes, dr. AIFO, MARS</u> NIP. 194805311976031001		30/01/2017
Sekretaris	<u>Eko Setijanto, dr, Msi, Med, SpAn, KIC</u> NIP. 19710322 2010011002		28/01/2017
Anggota	<u>Dr. Reviono, dr, SpP (K)</u> NIP. 196510302003121001		25/01/2017
Penguji	<u>Sugeng Budi Santoso, dr, SpAn, KMN</u> NIP. 195906201987011001		30/01/2017

Telah dipertahankan di depan penguji

Dinyatakan telah memenuhi syarat


Pada tanggal Januari 2017



Direktur PPS UNS

Prof. Dr. M. Fuqon Hidayatullah M.Pd.
NIP. 196007271987021001

Kepala Program Studi MKK


or Prof. Dr. A A Subiyanto, dr., MS
NIP. 194811071973101003

PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI TESIS

Penulis menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Tesis yang berjudul “Perbedaan pengaruh pemberian paracetamol dan parecoxib terhadap kadar Troponin I pada pasien Sepsis ” ini adalah karya penelitian penulis sendiri dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, maka penulis bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan (Permendiknas No. 17, tahun 2010).
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus seijin dan menyertakan tim pembimbing sebagai author dan Program Pascasarjana UNS sebagai institusinya. Apabila dalam waktu sekurang-kurangnya satu semester (enam bulan sejak pengesahan tesis) penulis tidak melakukan publikasi dari sebagian atau keseluruhan tesis ini, maka Prodi Kedokteran Keluarga berhak mempublikasikannya pada jurnal ilmiah yang diterbitkan oleh Prodi Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana UNS. Apabila penulis melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka penulis bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Januari 2017

Penulis

D i a n a

NIM S981208003

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kepada Allah S.W.T atas segala kekuatan, kemudahan, dan anugerah hingga terwujudnya karya ini yang berjudul : **“PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN PARASETAMOL DAN PARECOXIB TERHADAP KADAR TROPONIN I PADA PASIEN SEPSIS”**. Penulis menyadari bahwa karya tulis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati ijin penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah banyak membantu dalam proses penyelesaian tesis ini,

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs. MS** selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. **Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd** selaku Direktur program Pascasarjana universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. **Prof. Dr. Hartono, dr, M.Si**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
4. **Prof. A.A. Subijanto, dr, M.S**, selaku Kepala Program Studi Kedokteran Keluarga Minat Utama Ilmu Biomedik Universitas Sebelas Maret Surakarta
5. **DR. Reviono, dr, SpP(K)** selaku pembimbing, terima kasih atas waktu dan bimbingan yang diberikan dalam rangka penyusunan tesis ini.
6. **Sugeng Budi Santoso, dr, SpAn, KMN.**, selaku pembimbing dan kepala SMF Anestesi dan Terapi Intensif FK UNS/RSDM, atas kesediaannya meluangkan waktu dan memberikan masukan dalam penyusunan tesis ini dan yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti program Magister di program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. **Purwoko, dr, SpAn, KAKV.**, selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif FK UNS/RSDM. Terima kasih telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk mengikuti program Magister di Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.

8. “**Guru-guruku**” yang tidak pernah lelah mengajari dan memberikan kesempatan penulis untuk menimba ilmu di Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UNS/RSDM.
9. Kedua orang tua penulis, Almarhum **papidr.H.Masjkur Abdullah** dan **mamiHj.YuliaChalid** yang sangat penulis hormati dan sayangi serta menjadi panutan penulis, yang selalu memberi dukungan, bantuan, perhatian, kasih sayang dan tidak bosan-bosannya berdoa untuk penulis agar penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan sukses.
10. Suamiku tercinta **Aguswandi, SE.**, yang tak pernah lelah memberi dukungan, doa, cinta, kasih sayang, pengertian, perhatian dan mendampingi penulis selama penulis menjalani pendidikan sehingga hari-hari penulis lebih berwarna.
11. Kakakku **Amalia, SP, MMA.** beserta iparku **Budhi Iskandar, SE, MBA.** dan keponakanku **Albarry Hirzi Iskandar, Alfaridzi Thariq Iskandar** dan **Amanda Kayla Iskandar** yang penulis sayangi, yang selalu memberi dukungan dan semangat agar penulis segera menyelesaikan pendidikan.
12. Adikku **Uli Aulia Masjkur** beserta iparku **Dita** dan keponakanku **Stuart Odette Alfatih** yang penulis sayangi, yang selalu memberi dukungan dan semangat agar penulis segera menyelesaikan pendidikan.
13. Sahabat-sahabatku **DUIT’ers** yang selalu memberikan semangat, kritikan, dukungan dan selalu ada disaat yang lain tidak ada selama penulis menjalani pendidikan sehingga tetap istiqomah
14. Teman-teman **residen Anestesiologi dan terapi Intensif** yang memberikan perhatian dan bantuan pada penulis dalam menyelesaikan karya tulis ini.

Surakarta, Januari 2017

Penulis

D i a n a

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Proposal Tesis	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel	ix
Daftar Gambar	x
Daftar Singkatan	xi
Abstrak	
BAB I. Pendahuluan	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. Tinjauan Pustaka	4
A. Kajian Teori.....	4
1. Sepsis.....	4
a. Definisi.....	4
b. Etiologi.....	6
c. Patogenesis.....	6
d. Jalur sinyal transduksi TLR.....	8
e. Manifestasi klinis	8
2. Paracetamol.....	9
a. Definisi.....	9
b. Farmakodinamik.....	9
c. Farmakokinetik.....	10
d. Indikasi.....	12
e. Efek samping.....	12
3. Parecoxib.....	13
f. Definisi.....	13

g. Farmakokinetik.....	14
h. Farmakodinamik.....	15
i. Indikasi.....	15
j. Kontraindikasi.....	16
4. Troponin I.....	17
a. Definisi	17
b. Metode pemeriksaan Troponin I	20
B. Penelitian Yang Relevan.....	20
C. Kerangka Pikir.....	21
D. Hipotesis.....	22
BAB III. Metode Penelitian	23
A. Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
B. Jenis Penelitian.....	23
C. Populasi.....	23
D. Besar sampel	23
1. Kriteria Inklusi.....	26
2. Kriteria Eksklusi.....	26
E. Identifikasi Variabel Penelitian.....	26
1. Variabel Terikat.....	26
2. Variabel Bebas	26
F. Definisi operasional Variabel.....	26
1. Paracetamol.....	27
2. Parecoxib.....	27
3. Kadar Troponin I	27
G. Cara Pengukuran Variabel.....	27
H. Perijinan Penelitian.....	28
1. Ethical Clearance.....	28
2. Ijin Subyek Penelitian.....	28
I. Alur Penelitian.....	29
J. Jalannya Penelitian.....	30
K. Alat dan Bahan.....	30

L. Pengolahan Data	31
M. Jadwal Kegiatan dan Organisasi Penelitian	32
BAB IV. Hasil Penelitian dan Pembahasan	32
A. Hasil Penelitian	32
B. Pembahasan	38
BAB V. Kesimpulan dan Saran	43
A. Kesimpulan	43
B. Saran	43
Lampiran	
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria diagnosis sepsis	5
Tabel 2.2	Sepsis berat dan syok septik	6
Tabel 2.3	Dosis pemberian parasetamol IV.....	14
Tabel 2.4	Farmakokinetik Parecoxib.....	18
Tabel 2.5	Petanda molekuler nekrosis miokard	22
Tabel 4.1	Karakteristik responden	33
Tabel 4.2	Uji beda Troponin I antara parasetamol dan parecoxib	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Rumus bangun paracetamol.....	12
Gambar 2.2	Rumus bangun parecoxib.....	16
Gambar 2.3	Struktur filamen tipis.....	22
Gambar 2.4	Grafik waktu pelepasan <i>cardiac markers</i>	23
Gambar 3.1	Alur Penelitian	31
Gambar 4.1	Perbandingan kadar troponin I	37

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosin Diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BB	: Berat Badan
COX	: <i>Cyclooksigenase</i>
ELFA	: <i>Enzyme Linked Flourescent Assay</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
INF- α	: <i>Interferon alpha</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin- 6</i>
IMA	: <i>InfarkMiokardAkut</i>
Kg	: Kilogram
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
Mg	: Miligram
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
MyD88	: <i>Myeloid differentiation primary-response protein 88</i>
NF- $\kappa\beta$: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Non Steroid
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptors</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosing Factor α</i>
VWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>

ABSTRACT

Diana, S501208010. The difference between paracetamol and parecoxib administration toward troponin I level in patient with Sepsis. Adviser I: DR. Reviono, dr, SpP(K). Adviser II: H. Sugeng Budi Santoso, dr, SpAn, KMN. Family Medicine Postgraduate Program University of SebelasMaret Surakarta 2017.

Background: Sepsis is an inflammation response of the body toward infection and also a common and serious event in the Intensive Care Unit (ICU). Sepsis causes multiple organ failure include myocardial dysfunction. Paracetamol inhibits cyclooxygenase-3 enzyme. Parecoxib specifically inhibits cyclooxygenase-2 enzyme. Cyclooxygenase enzyme inhibits thrombocyte aggregation causing decreased thrombus level in blood so that myocardial dysfunction will not occur and this event can be investigated by examining Troponin I level in blood.

Objective: To determine the difference between paracetamol and parecoxib administration effect toward Troponin I level in patient with Sepsis.

Methods: The research took place in the Intensive Care Unit (ICU) or Dr.Moewardi hospital from September to November 2016. This experiment used single blind pre and post randomization clinical design on the septic patients samples. The experiment group were divided into two groups, the paracetamol group and parecoxib group. There were 34 patient samples

Result: The test of study subject characteristic results in p value >0.005 which means there is no significant difference between the basic characteristic of the study subject. The subsequent analysis based on Mann Whitney test results in p value = 0.512 which indicates no difference before the intervention and result in p value = 0.801 with p value difference = 0.245 which indicates no significant difference after intervention toward Troponin I level. Further analysis based on Wilcoxon test results in p value = 0.068 before and after 20 mg/kgbwparacetamol administration intravenously and results in p value = 0.969 before and after 40 mg parecoxib administration intravenously which indicates increased level of Troponin I level in both paracetamol and parecoxib group, however, it is not statistically significant.

Conclusion: There is no an administration effect difference of 20 mg/kgbwparacetamol and 40 mg parecoxibintravenously toward Troponin I level in patient with sepsis.

Keywords: Troponin I, intravenous paracetamol, intravenous parecoxib, SIRS, sepsis.

ABSTRAK

Diana, S501208010. Perbedaan pemberian parasetamol dan parecoxib terhadap kadar troponin I pada pasien Sepsis. Pembimbing I : DR.Reviono, dr,SpP(K). Pembimbing II : H.Sugeng Budi Santoso, dr, SpAn, KMN. Program Studi Kedokteran Keluarga Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta 2017

Latar belakang :Sepsis adalah respon inflamasi tubuh terhadap infeksi dan merupakan kejadian yang umum dan serius pada pasien di unit perawatan intensif (ICU). Keadaan sepsis akan mengakibatkan kondisi disfungsi organ multiple yang salah satunya disfungsi miokard. Parasetamol bekerja menghambat enzim siklooksigenase-3. Parecoxib spesifik bekerja pada enzim siklooksigenase-2. Enzim siklooksigenase menghambat terjadinya agregitasi trombosit sehingga kadar thrombus dalam darah menurun diharapkan kejadian disfungsi miokard tidak akan terjadi yang dapat kita periksa melalui pemeriksaan kadar Troponin I dalam darah

Tujuan : Mengetahui adanya perbedaan pengaruh pemberian parasetamol dan parecoxib terhadap kadarTroponin I pada pasien sepsis

Metode : Penelitian dilakukan di ruang *Intensive Care Unit* Rumah Sakit Umum Daerah Dr.Moewardi Surakarta, dimulai pada bulan September – November 2016. Jenis penelitian eksperimental dengan pendekatan uji klinis dengan desain *single blind pre and post test* randomisasi pada pasien sepsis sebagai subyek penelitian. Kelompok penelitian dibagi menjadi dua yaitu kelompok parasetamol dan kelompok *parecoxib*. Variabel penelitian terdiri dari dua variable bebas yaitu parasetamol dan parecoxib dan satu variable terikat yaitu Troponin I. Jumlah besar sampel 34 pasien

Hasil : Hasil uji terhadap karakteristik subyek penelitian didapatkan bahwa nilai $p > 0.05$, hal ini menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan karakteristik dasar subyek penelitian. Analisa selanjutnya berdasarkan hasil uji beda Mann Whitney mendapat nilai $p = 0.512$ yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan sebelum perlakuan dan mendapat nilai $p = 0.801$ dengan selisih $p = 0.245$ yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan sesudah perlakuan terhadap peningkatan kadar troponin I. Analisa selanjutnya berdasarkan hasil uji *Wilcoxon* mendapat nilai $p = 0.068$ pada sebelum dan sesudah pemberian parasetamol 20 mg/kgBB intravena serta mendapat nilai $p = 0.969$ pada sebelum dan sesudah pemberian parecoxib 40 mg intravena yang berarti bahwa baik kelompok parasetamol maupun kelompok parecoxib mengalami peningkatan kadar troponin I akan tetapi secara statistic tidak signifikan.

Kesimpulan : Tidak terdapat perbedaan pengaruh pemberian paracetamol 20 mg/kgBB intravena dan parecoxib 40 mg intravena terhadap kadar troponin I pada pasien Sepsis.

Kata kunci : Troponin I, paracetamol intravena, parecoxib intravena, *SIRS* , sepsis