

Perbedaan Pengaruh Parasetamol dan Parecoxib Terhadap Aktivitas Agregasi Trombosit pada Pasien SIRS atau Sepsis

The Differences Effect Paracetamol and Parecoxib to Platelet Aggregation Activity on SIRS or Septic Patients

Admaji Wibowo^{✉*}, Purwoko*, Suradi**

*Bagian Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

**Bagian Pulmonologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

✉Korespondensi: admaji83@gmail.com

ABSTRACT

Background: Paracetamol and parecoxib is Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) which widely used to treated patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) or sepsis in the ICU as an antipyretic and anti-inflammatory drugs. Both of these drugs can affect the platelet aggregation that can be checked with the platelet aggregation test.

Objective: To understand the difference between between paracetamol and parecoxib to platelet agregation activity on SIRS or Septic patients.

Methods: This research was an experimental experiment with clinical approach before and after the experiment. there were 34 SIRS or septic patients in the ICU between the age of 17 – 65 years old as the experiment subjects. Sampling distribution was devided to 17 subjects that were given paracetamol and 17 subjects that were given parecoxib. After we randomized it, we checked the platelet aggregation before and 120 minutes after the treatment with an 10 μ M adenosine diphosphate (ADP) nductor.

Results: Based on the Mann Whitney test on the unpaired group, the result was $p = 0.310$, which means there was no significant difference of platelet aggregation between paracetamol and parecoxib group before the treatment and the result after the treatment was $p = 0.013$ ($p < 0.05$), which means there was significant differences of platelet aggregation between paracetamol and parecoxib group. And we did the Wilcoxon test on the paired group, and the result was $p = 0.020$ ($p < 0.05$), which means that there was significant differences of platelet aggregation before and after administration of paracetamol.

Conclusions: The use of paracetamol was effective in decreasing the platelet aggregation that significantly difference compared with parecoxib ($p = 0.013$).

Keywords: NSAIDs; paracetamol; parecoxib; platelet aggregation; septic

ABSTRAK

Latar Belakang: Parasetamol dan parecoxib adalah Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) yang paling banyak digunakan pada pasien yang dirawat dengan SIRS atau sepsis di ICU sebagai antipiretik dan anti inflamasi. Kedua obat tersebut dapat mempengaruhi agregasi trombosit yang dapat kita nilai melalui tes agregasi trombosit.

Tujuan: Mengetahui perbedaan pengaruh pemberian parasetamol dan parecoxib terhadap aktivitas agregasi trombosit pada pasien SIRS atau sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan uji klinis dengan rancangan penelitian *pre* dan *post*. Terdapat 34 subjek penelitian pasien SIRS atau sepsis yang dirawat di ICU dengan umur antara 17 - 65 tahun. Distribusi sampel meliputi 17 subjek dengan pemberian parasetamol dan 17 subjek dengan pemberian parecoxib. Setelah dilakukan pengacakan dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit sebelum perlakuan dan 120 menit sesudah perlakuan dengan menggunakan induktor 10 μ M ADP.

Hasil: Berdasarkan hasil uji beda *Mann Whitney* pada kelompok tidak berpasangan mendapatkan nilai $p=0,310$, yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal agregasi trombosit antara kelompok parasetamol dan parecoxib sebelum perlakuan dan nilai $p=0,013$ ($p<0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok parasetamol dan parecoxib setelah perlakuan. Analisa selanjutnya berdasarkan hasil uji beda *Wilcoxon* pada kelompok berpasangan mendapat nilai $p=0,020$ ($p<0,05$) yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara sebelum dan sesudah pemberian parasetamol.

Kesimpulan: Penggunaan parasetamol akan berdampak pada penurunan agregasi trombosit secara signifikan secara statistik dibandingkan dengan parecoxib ($p=0,013$).

Kata kunci: agregasi trombosit; parasetamol; parecoxib; OAINS; sepsis

PENDAHULUAN

SIRS atau sepsis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di ICU. Tingginya biaya perawatan, kualitas hidup setelahnya, dan beban ekonomi yang harus ditanggung, membuat sepsis menjadi masalah kesehatan yang besar.¹

Prevalensi SIRS sangat tinggi. Studi oleh Martin *et al* tahun 2003 memperkirakan insidensi sepsis di Amerika Serikat sebanyak 240 kasus per 100.000 orang, sedangkan Angus *et al* tahun 2001 melaporkan 300 kasus sepsis berat per 100.000 orang.^{2,3} Insiden diproyeksikan meningkat sebanyak 1,5% per tahun, mencakup sepertiga dari total pasien rawat inap dan >50% dari seluruh pasien ICU, sedangkan di ICU bedah, SIRS

dapat mencakup >80% pasien.

SIRS adalah respon klinis terhadap rangsangan (insult) spesifik dan nonspesifik. SIRS didiagnosis apabila terdapat 2 atau lebih dari 4 variabel berikut: (1) suhu lebih dari 38° C atau kurang dari 36° C; (2) denyut jantung lebih dari 90 kali/menit; (3) frekuensi napas lebih dari 20 kali/menit atau tekanan parsial karbon dioksida (PaCO₂) kurang dari 32 mmHg; (4) leukosit >12.000/ μ L atau <4.000/ μ L atau >10% bentuk imatur.⁴

Pada pasien yang mengalami SIRS dan sepsis dapat terjadi aktivasi trombosit secara langsung oleh endotoksin atau sitokin pro inflamasi yang

mengakibatkan konsumsi yang berlebihan dan menurunnya produksi trombosit karena hemofagositosis dari megakariosit. Aktivitas yang berlebihan ini mengakibatkan berkurangnya fibrinogen, trombositopenia, faktor-faktor koagulasi dan fibrinolisis. Keadaan ini selanjutnya mengakibatkan peningkatan konsumsi trombosit dan protein koagulasi, serta meluasnya trombusis dan deposit fibrin pada mikrovaskular. Selanjutnya trombusis mikrovaskular dan iskemik akan memberikan kontribusi terjadinya cedera jaringan dan disfungsi organ multipel. Apabila gangguan proses koagulasi ini tidak teratasi akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pasien yang dirawat dengan SIRS dan sepsis.⁵

Prostaglandin, berperan penting dalam memperantarai reaksi pelepasan dan agregasi. Kolagen dan epinefrin mencetuskan aktivasi dari satu atau lebih fosfolipase yang ada dalam membran trombosit. Fosfolipase ini kemudian menghidrolisa fosfolipid membran, melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat dimetabolisme oleh enzim siklooksigenase untuk membentuk prostaglandin endoperoksida yang tidak stabil, kemudian dirubah menjadi tromboksan A₂. Tromboksan A₂ adalah suatu substansi yang sangat poten menginduksi agregasi dan sekresi trombosit.⁶

OAINS merupakan obat analgesik dan antipiretik yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat sintesa prostaglandin melalui penghambatan enzim siklo-oksigenase. Berdasarkan penelitian Hamilton tahun 2014, peran utama OAINS dalam menghambat perkembangan infeksi dari streptokokus Grup A menjadi bentuk infeksi yang lebih berat didasarkan pada kemampuan obat golongan ini dalam mencegah

umpan balik negatif sehingga menghambat produksi dari TNF α -a yang merupakan mediator kunci dari sepsis.⁷ Beberapa penelitian terhadap hewan coba juga menyarankan penggunaan OAINS selektif *Cyclooxygenase-2* (COX-2) untuk tambahan terapi pada hewan coba yang menderita sepsis.^{8,9}

Parasetamol adalah OAINS yang paling banyak digunakan pada pasien yang dirawat dengan SIRS atau sepsis di ICU sebagai anti piretik dan anti inflamasi.¹⁰⁻¹⁴ Parecoxib adalah OAINS selektif COX-2 yang mulai banyak digunakan sebagai terapi pada pasien dengan SIRS dan sepsis. Parecoxib sodium merupakan satu-satunya OAINS yang dapat diberikan secara intravena dengan metabolit aktifnya berupa valdexocib. Mekanisme kerjadari parecoxib dengan menghambat enzim COX-2 yang memediasi sintesis prostaglandin. Pada konsentrasi plasma pada manusia valdecoxib sebagai metabolit aktif dari parecoxib tidak menghambat *cyclooxygenase-1* (COX-1).¹⁵ OAINS golongan ini juga mulai banyak digunakan sebagai terapi pada pasien dengan SIRS atau sepsis untuk mengurangi demam akibat proses inflamasi.

Beberapa penelitian sebelumnya telah menyatakan bahwa parasetamol tidak mempengaruhi fungsi platelet secara *in vivo* berdasarkan studi dengan menggunakan parasetamol sediaan oral. Secara *in vitro*, parasetamol diketahui menghambat agregasi trombosit tergantung dosis yang diberikan.¹⁶ Sedangkan penelitian oleh Mattia dan Coluzzi tahun 2009 serta Buck tahun 2011 menyatakan bahwa parasetamol tidak menghambat COX-1 dan tromboksan, sehingga efeknya terhadap gangguan lambung kecil dan juga

tidak mempengaruhi agregasi trombosit.^{17,18} Berbeda dengan obat OAINS pada umumnya, mekanisme kerja utama dari parasetamol adalah menghambat *cyclooxygenase-3* (COX-3) yang terdapat di susunan saraf pusat dan selektif terhadap COX-2, sehingga tidak secara signifikan menghambat produksi tromboksan.¹⁹ Penelitian lain menyebutkan bahwa parecoxib tidak mempunyai efek menghambat agregasi trombosit.^{16,20}

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka peneliti ingin mengetahui perbedaan aktivitas agregasi trombosit yang dihasilkan setelah pemberian parasetamol dan parecoxib yang digunakan sebagai terapi tambahan pada pasien dengan SIRS dan sepsis. Dari hasil penelitian ini, diharapkan dapat menjadi dasar acuan untuk pemilihan dan penggunaan obat golongan OAINS yang digunakan sebagai terapi pada pasien dengan SIRS atau sepsis.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan uji klinis dengan rancangan penelitian *pre* dan *post* yang meneliti perbedaan pengaruh pemberian parasetamol dan parecoxib terhadap aktivitas agregasi trombosit pada pasien SIRS atau sepsis. Populasi yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah semua pasien yang menderita SIRS atau sepsis berumur antara 17-65 tahun di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta dalam kurun waktu bulan September–Oktober 2016.

Pada penelitian ini terdapat dua variabel bebas yaitu parasetamol dan parecoxib. Sampel sebanyak 34 subjek terdiri dari kelompok 1 (mendapat terapi parasetamol) sebanyak 17 subjek dan kelompok 2 (mendapat terapi parecoxib)

sebanyak 17 subjek dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu: (1) pasien berusia 17-65 tahun; (2) pasien SIRS atau sepsis yang dirawat di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta dalam kurun waktu bulan September–Oktober 2016; (3) bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani formulir persetujuan setelah mendapatkan penjelasan (*informed consent*). Kriteria eksklusi yaitu: (1) pasien dengan kontraindikasi pemakaian obat yang digunakan yaitu parasetamol dan parecoxib; (2) pasien yang mendapat terapi golongan OAINS selain parasetamol; (3) pasien yang mendapat terapi golongan OAINS selain parecoxib; (4) pasien yang mengkonsumsi obat-obatan antikoagulan dan sejenisnya; (5) pasien dengan kadar trombosit < 100.000 / μ L atau >400.000/ μ L; (6) pasien yang mendapat pemberian tranfusi darah selama perlakuan; (7) pasien riwayat diabetes melitus; (8) pasien dengan penyakit hepar.

Penelitian dilaksanakan di ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta setelah mendapatkan persetujuan komite etik. Tata cara dilakukan sebagai berikut : (1) pasien SIRS atau sepsis yang dirawat di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta; (2) dilakukan *informed consent* mengenai tata cara, tujuan dan manfaat penelitian; (3) dilakukan identifikasi identitas (nama, jenis kelamin, umur, dan nomor rekam medik), berat badan, dan pemantauan *vital sign* (tekanan darah, nadi, dan suhu badan); (4) diambil sampel I darah vena sebanyak 10 ml dan dimasukkan dalam tabung *vacutainer*, dikocok perlahan; (5) diberikan parasetamol 20 mg/kgBB intravena atau parecoxib 40 mg intravena dengan volume masing-

masing 100 ml selama 30 menit; (6) kemudian ditunggu selama 120 menit untuk parasetamol dan parecoxib sampai tercapai kadar puncak dalam plasma; (7) setelah 120 menit diambil sampel II darah vena sebanyak 10 ml dan dimasukkan ke dalam tabung vacutainer, dikocok perlahan; (8) kedua sampel darah kemudian dibawa ke laboratorium untuk diolah.

Data yang didapatkan dilakukan analisis dengan menggunakan komputer. Data demografi dan hasil penelitian dinilai apakah distribusinya normal atau tidak. Untuk menguji aktivitas agregasi trombosit sebelum dan sesudah diberikan parasetamol intravena 20 mg/kgBB dan parecoxib 40 mg menggunakan uji beda agregasi trombosit antara kedua kelompok perlakuan tersebut. Penelitian ini menggunakan data kategori dengan skala ordinal sehingga uji beda dilakukan dengan uji statistik nonparametrik. Uji beda pada kelompok

tidak berpasangan menggunakan uji *Mann Whitney*. Sedangkan uji beda pada kelompok sampel berpasangan menggunakan uji *Wilcoxon*.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada 34 pasien SIRS atau sepsis yang dirawat di ICU RSUD Dr. Moewardi Surakarta, didapatkan gambaran karakteristik subjek penelitian seperti Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1 diketahui bahwa mayoritas pasien pada kelompok parasetamol berjenis kelamin laki-laki (64,7%), sedangkan pada kelompok parecoxib mayoritas perempuan (52,9%). Nilai $p=0,300$ ($p>0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan mengenai karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin antara kelompok parasetamol dengan kelompok parecoxib, sehingga karakteristik responden berdasarkan jenis kelamin pada kedua kelompok homogen.

Tabel 1.Karakteristik responden

Karateristik	Kelompok		p
	Parasetamol	Parecoxib	
Jenis Kelamin*			0.300
Laki-laki	11 (64.7%)	8 (47.1%)	
Perempuan	6 (35.3%)	9 (52.9%)	
Umur (Tahun)**	44.47 ± 11.70	44.24 ± 14.97	0.960
Berat Badan (Kg)**	57.41 ± 7.12	55.71 ± 6.80	0.480
Tekanan Darah*			1.000
Hipotensi	3 (17.6%)	3 (17.6%)	
Normotensi	14 (82.4%)	14 (82.4%)	
Denyut Jantung**	101.35 ± 7.52	106.24 ± 8.64	0.089
Laju Napas***	19.29 ± 3.57	19.76 ± 3.05	0.740
Suhu (°C)**	37.31 ± 0.79	37.15 ± 0.62	0.532
Leukosit**	13.86 ± 5.06	17.31 ± 9.12	0.183

Keterangan:

* Data Kategori (Jumlah, Prosentase) Uji *Chi Square*

** Data numerikdistribusi normal (*Mean + SD*) Uji *Independen Sampel T test*

*** Data numerikdistribusi tidak normal (*Mean + SD*) Uji *Mann Whitney*

Tabel 2. Uji beda agregasi trombosit antara parasetamol dan parecoxib sebelum perlakuan

Variabel	Kelompok		<i>p</i>
	Parasetamol	Parecoxib	
Agregasi Trombosit (pre)			0,310
Hipoagregasi	2 (11,8%)	3 (17,6%)	
Normoagregasi	7 (41,2%)	9 (52,9%)	
Hiperagregasi	8 (47,1%)	5 (29,4%)	

Tabel 3. Uji beda agregasi trombosit antara parasetamol dan parecoxib sesudah perlakuan

Variabel	Kelompok		<i>p</i>
	Parasetamol	Parecoxib	
Agregasi Trombosit (post)			0,013
Hipoagregasi	2 (11,8%)	1 (5,9%)	
Normoagregasi	14 (82,4%)	8 (47,1%)	
Hiperagregasi	1 (5,9%)	8 (47,1%)	

Tabel 4. Uji beda agregasi trombosit pre-post pada kelompok parasetamol

Uji beda <i>Wilcoxon</i>		
Agregasi trombosit post - agregasi trombosit pre	Jumlah	<i>p</i>
<i>Negative Ranks</i> (Penurunan)	8	0,020
<i>Positive Ranks</i> (Peningkatan)	1	
<i>Ties</i> (Tidak Berubah)	8	
Total	17	

Tabel 5. Uji beda agregasi trombosit pre-post pada kelompok parecoxib 40 mg

Uji beda <i>Wilcoxon</i>		
Agregasi trombosit post - agregasi trombosit pre	Jumlah	<i>p</i>
<i>Negative Ranks</i> (Penurunan)	1	0,056
<i>Positive Ranks</i> (Peningkatan)	6	
<i>Ties</i> (Tidak Berubah)	10	
Total	15	

Berdasarkan Tabel 2, sebelum adanya perlakuan diketahui bahwa pada kelompok parasetamol sebagian besar dengan agregasi trombosit dalam kategori hiperagregasi yaitu sebanyak 8 pasien (47,1%), sedangkan pada kelompok parecoxib sebagian besar dengan agregasi trombosit dalam kategori normoagregasi yaitu sebanyak 9 pasien (52,9%). Berdasarkan hasil uji beda *Mann Whitney* mendapatkan nilai $p=0,310$ ($p>0,05$), yang berarti bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal agregasi trombosit antara kelompok parasetamol dan parecoxib sebelum perlakuan.

Berdasarkan Tabel 3, sesudah adanya perlakuan diketahui bahwa pada kelompok parasetamol sebagian besar dengan agregasi trombosit dalam kategori normoagregasi yaitu sebanyak 14 pasien (82,4%), sedangkan pada kelompok parecoxib sebagian besar dengan agregasi trombosit dalam kategori normoagregasi dan hiperagregasi yaitu masing-masing sebanyak 8 pasien (47,1%). Berdasarkan tabel di atas diketahui terdapat kecenderungan bahwa penggunaan parasetamol mempengaruhi trombosit menjadi cenderung hipoagregasi, sedangkan pada kelompok parecoxib mempengaruhi trombosit menjadi cenderung hiperagregasi. Berdasarkan hasil uji beda *Mann Whitney* mendapatkan nilai $p=0,013$ ($p<0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan agregasi trombosit yang signifikan antara kelompok parasetamol dan parecoxib setelah perlakuan.

Berdasarkan Tabel 4, diketahui bahwa setelah pemberian parasetamol 20 mg/KgBB terdapat 8 pasien yang mengalami penurunan agregasi trombosit, dan 1 pasien yang mengalami peningkatan agregasi trombosit.

Sedangkan 8 pasien agregasi trombositnya tetap. Nilai $p=0,020$ ($p<0,05$) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam agregasi trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian parasetamol 20 mg/KgBB. Sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian parasetamol 20 mg/KgBB mampu menghambat bahkan menurunkan aktivitas agregasi trombosit.

Berdasarkan Tabel 5, setelah pemberian parecoxib 40 mg diketahui bahwa terdapat 1 pasien yang mengalami penurunan agregasi trombosit, yang mengalami peningkatan agregasi trombosit ada 6 pasien. Sedangkan yang tidak berubah kategori agregasi trombosit ada 10 pasien. Nilai $p=0,056$ ($p>0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam agregasi trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian parecoxib 40 mg/kgBB. Sehingga dapat dikatakan bahwa pemberian parecoxib 40 mg hanya mampu menghambat aktivitas agregasi trombosit.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol tidak berpengaruh terhadap agregasi trombosit, ditunjukkan dengan hasil normoagregasi pada 14 pasien (82,4%), sedangkan parecoxib berpengaruh terhadap agregasi trombosit, ditunjukkan dengan hasil normoagregasi dan hiperagregasi yaitu masing-masing ada 8 pasien (47,1%). Penggunaan parasetamol cenderung pada agregasi trombosit dalam kategori normoagregasi ke hipoagregasi, sedangkan pada kelompok parecoxib cenderung normoagregasi ke hiperagregasi. Berdasarkan hasil uji statistik mendapatkan nilai $p=0,013$ ($p<0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan

yang signifikan dalam agregasi trombosit antara kelompok parasetamol, dan parecoxib setelah perlakuan. Dimana penggunaan parasetamol cenderung menurunkan agregasi trombosit dibandingkan dengan parecoxib.

Aksi utama dari parasetamol adalah menghambat sintesis prostaglandin dengan cara inhibisi sentral enzim COX-3 yang diinduksi di susunan saraf pusat.¹⁷ Inhibisi enzim COX-3 ini akan mengurangi konsentrasi prostaglandin E2 sehingga menurunkan ambang batas hipotalamus untuk menurunkan panas, dan aktivasi jalur inhibisi serotonergik descenden untuk menghasilkan analgesia.^{17,18} Parasetamol diketahui secara selektif mampu menghambat kerja COX-3 yang sejumlah besar terdapat dalam korteks serebri sehingga sintesis prostaglandin pun dapat dihambat. Parasetamol sendiri mampu menembus sawar darah otak, sehingga efek antipiretik parasetamol lebih efektif dibandingkan OAINS lainnya. Karena parasetamol tidak menghambat COX-1, maka efeknya terhadap gangguan lambung juga kecil dan tidak memiliki efek terhadap agregasi trombosit.^{21,22}

Sedangkan parecoxib merupakan OAINS spesifik menghambat COX-2. COX-2 sebagai enzim bertugas merubah prostaglandin H2 menjadi prostaglandin E2 yang berperan dalam kejadian inflamasi, nyeri dan demam. Pada konsentrasi plasma pada manusia valdecoxib tidak menghambat siklooksigenase-1 (COX-1). Pada sediaan binatang, valdecoxib sebagai OAINS, analgetik dan antipiretik. Parecoxib merupakan salah satu inhibitor COX-2 yang merupakan turunan dari valdecoxib yang bersifat larut dalam air. Parecoxib ini menyebabkan retensi natrium,

menurunkan produksi prostaglandin dan resistensi efek natriuretik sehingga menimbulkan retensi cairan dan peningkatan tekanan darah. Parecoxib tidak berpengaruh terhadap fungsi trombosit atau waktu perdarahan. Valdecoxib dimetabolisme secara luas di hati dengan banyak cara, termasuk *cytochrome p450*, isoenzim 3A4 dan 2C9. Kurang dari 5% valdecoxib yang tidak berubah dikeluarkan lewat urin. Sekitar 70% dari dosis diekskresi lewat urin sebagai metabolit yang tidak aktif. Waktu paruh eliminasi valdecoxib sekitar 8 jam.¹⁵

Hasil penelitian ini sejalan dengan Musterhjelm tahun 2006 yang meneliti tentang karakteristik parasetamol intravena dan interaksinya dengan diklofenak dan parecoxib terhadap penghambatan aktivitas agregasi trombosit pada orang sehat.¹⁶ Pemberian parasetamol intravena secara signifikan menghambat aktivitas agregasi trombosit melalui penghambatan asam arakhidonat dan tromboksan A2. Musterhjelm *et al*, tahun 2005 meneliti efektivitas pemberian parasetamol berdasarkan dosis terhadap agregasi trombosit pada orang sehat, hasilnya secara signifikan parasetamol menghambat agregasi trombosit dalam kurun waktu 90 menit setelah pemberian intravena.²³ Parasetamol memiliki sifat *dose dependent* terhadap penghambatan agregasi trombosit. Selain itu, berdasarkan penelitian Noveck dan Laurent tahun 2001, pemberian parecoxib 40mg intravena dua kali sehari tidak memberikan efek terhadap agregasi trombosit pada individu sehat, dimana hasil ini sesuai dengan mekanisme inhibitor spesifik COX-2.^{24,25}

Penggunaan parasetamol dengan dosis 20 mg per kilogram berat badan dipilih

berdasarkan pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Janz *et al* tahun 2015 yang meneliti kemampuan parasetamol sebagai terapi tambahan untuk mengurangi cedera oksidatif pada pasien dewasa yang mengalami sepsis berat.¹³ Dosis 20 mg perkilogram berat badan juga sesuai dengan penelitian Viscuzi *et al* tahun 2012 yang menyatakan bahwa untuk pasien dewasa berusia diatas 13 tahun atau memiliki berat badan di atas 50 kg, dosis parasetamol yang diberikan untuk *single dose* maksimal adalah 1000 mg atau sekitar 20 mg per kilogram berat badan dengan asumsi berat badan pasien adalah 50 kg.¹⁷

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian penggunaan parasetamol akan berdampak pada penurunan agregasi trombosit dibandingkan dengan penggunaan parecoxib pada pasien SIRS atau sepsis di ICU.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dhillon A, Bittner E. Nonantibiotic therapies for sepsis. Dalam : Critical care handbook of the massachusetts general hospital. 5th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2010. hal 447
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *Engl J Med*. 2003; 348: 1546-1554
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1303-10
4. Leksana E. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2013;40 (1): 7-11
5. Rello J, Diaz, E, Rodriquez A. Management of sepsis: The PIRO Approach. Berlin : Springer-Verlag; 2009. hal 147
6. Munford, RS. Severe sepsis and septic shock. Dalam : Harison's Principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2011: 502-07
7. Hamilton SM, Bayer CR, Stevens DL, Bryant, AE. Effects of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs on antibiotic efficacy of experimental group a streptococcal myonecrosis. *J of Infection Disease*. 2014; 209: 1429-35
8. Kara E, Var A, Vatansever S, Cilaker S, Kaya Y, Cokun Y. Effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endothelial dysfunction, lipid peroxidation and hepatocyte morphology in rats with sepsis-induced liver damage. *Cur Thera research*. 2004; 65 (3): 278-91
9. Chong SJ, Wong YC, Wu J, Tan MH, Lu J, Moomhala SM. Parecoxib reduces systemic inflammation and acute lung injury in burned animals with delayed fluid resuscitation. *Intl J of Inflamm*. 2014; 73 (6): 1-11
10. Greenberg RS, Chen H, Hasday JD. Acetaminophen has limited antipyretic activity in critically ill patients. *J Crit Care*. 2010; 25 (2):1-13
11. Selladurai S, Eastwood GM, Bailey M, Bellomo R. Paracetamol therapy for septic critically ill patients: a retrospective observational study. *Critical Care Resuscitation*. 2011; 13: 181-6
12. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, Tada K et al.

- Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *CritCare*, 2012;16:1-13
13. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N et al. Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the ACROSS trial. *Crit Care Med*. 2015; 43 (3): 534-41
 14. Husain AA dan Martin GS. What's old is new again: acetaminophen as a novel approach to treating sepsis. *CritCare Med*. 2015; 43 (3): 698-99
 15. Ferdinand J, Brahma NH, Sasongko H. Pengaruh pemberian ketorolak dan parecoxib intramuskuler terhadap gambaran histopatologi tubulus proksimal ginjal tikus wistar. *Jurnal Anestesi Indonesia*. 2014; 8 (2): 125-37
 16. Munsterhjelm E. Characterization of Inhibition of Platelet Function by Paracetamol and its Interaction with Diclofenac and Parecoxib. [Disertasi] Helsinki; Universitas Helsinki; 2006: 1-53
 17. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anest*. 2009; 75: 644-53
 18. Viscusi ER., Singla N, Gonzalez A, Saad N, Stepanian J. Intravenous acetaminophen improves pain management and reduces opioid requirements in surgical patients. A review of the clinical data and case-based presentations. 2012:1-8
 19. Rosenquist RW dan Vrooman BM.. Chronic pain management. Dalam: Morgan dan Mikhail's clinical anesthesiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013: 1023-85
 20. Leese PT, Recker DP, Kent JD. The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *The J of Clin Pharm*. 2003; 43 (5): 504-13
 21. Baley K, Michalov K, Kossick MA, McDowell M. Intravenous acetaminophen and intravenous ketorolac for management of pediatric surgical pain: a literature review. *American Assoc of Nurse Anesth J*. 2014; 82 (1): 53-64
 22. Munsterhjelm E, Niemi TT, Ylikorkala O, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. *Brit J of Anaesth*. 2006; 2: 226-31
 23. Timothy DW, Jane AM. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum. *Proceedings of the Nat Academy of Sci*. 2001; 99 (21): 133-41
 24. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard RC. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Invest*. 2001; 21 (7): 465-76
 25. Ferrari, R. A, Ward, S. J., Zobre, C. M., Van Liew, D. K., Perrone, M. H., Connell, M. J. and Haubrich, D. R. (1990). Estimation of the in vivo effect of cyclooxygenase inhibitors on prostaglandin E₂ levels in mouse brain, *Eur. J. Pharmacol*. 179, 25-34