



**HUBUNGAN ANTARA JENIS ANTIPIRETIKA YANG
DIGUNAKAN DENGAN MANIFESTASI PERDARAHAN
PADA ANAK YANG MENDERITA DEMAM BERDARAH
*DENGUE***

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

ELFIAN RACHMAWATI

G2A 008 065

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

2012

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**HUBUNGAN ANTARA JENIS ANTIPIRETIKA YANG DIGUNAKAN
DENGAN MANIFESTASI PERDARAHAN PADA ANAK YANG
MENDERITA DEMAM BERDARAH *DENGUE***

Disusun oleh

**ELFIAN RACHMAWATI
G2A008065**

Telah disetujui

Semarang, 22 Juli 2012

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr.Nahwa Arkhaesi, SpA, Msi.Med
NIP. 19691025 200812 2001

dr.Hardian
NIP. 19630414 199001 1001

Ketua Penguji

Penguji

dr.Dodik Pramono, Msi.Med
NIP. 19680427199603 1003

dr.Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D
NIP. 19580723 198810 1001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : ELFIAN RACHMAWATI

NIM : G2A008065

Alamat : JL.PUSPONJOLO BARAT VII/4 SEMARANG

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas kedokteran UNDIP
Semarang.

Dengan ini menyatakan bahwa,

- (a.) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b.) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing
- (c.) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 22 Juli 2012

Yang membuat pernyataan,

ELFIAN RACHMAWATI

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami 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 kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah member kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik lancer
3. dr.Nahwa Arkhaesi, SpA, Msi.Med selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr.Hardian selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing kami dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Dodik Pramono, Msi.Med selaku ketua penguji yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji dan memberikan masukan terhadap Karya Tulis Ilmiah kami.
6. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D selaku penguji yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk menguji dan memberikan masukan terhadap Karya Tulis Ilmiah kami.
7. Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi ijin dan kesempatan untuk dapat memperoleh data penelitian.

8. Bagian Rekam Medis RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberi ijin dan kesempatan untuk dapat memperoleh data penelitian.
9. Orang tua beserta keluarga kami yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material
10. Para sahabat yang selalu member dukungan dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah Ini
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin kami sebutkan satu-persatu atas bantuannya 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 kita semua.

Semarang, 22 Juli 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTARGAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1. 1 Latar Belakang	1
1. 2 Rumusan Masalah	4
1. 3 Tujuan Penelitian.....	5
1. 4 Manfaat Penelitian.....	6
1. 5 Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2. 1 Demam Berdarah Dengue (DBD)	9
2. 1. 1 Definisi.....	9
2. 1. 2 Etiologi dan Vektor	9
2. 1. 3 Epidemiologi.....	11
2. 1. 4 Patogenesis dan Patofisiologi DBD	16
2. 1. 5 Manifestasi Klinis DBD.....	17
2. 1. 6 Patogenesis Perdarahan pada DBD.....	21
2. 2 Antipiretika.....	24
2. 2. 1 Asetil Salisilat	27
2. 2. 2 Ibuprofen.....	28
2. 2. 3 Parasetamol	29

2.3 Hubungan Antara Jenis Antipiretik yang Digunakan dengan Manifestasi Perdarahan pada Demam Berdarah Dengue.....	30
BAB II KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS....	33
3.1 Kerangka Teori.....	33
3.2 Kerangka Konsep	34
3.3 Hipotesis.....	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
4.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	35
4.2 Tempat dan waktu penelitian	35
4.3 Rancangan Penelitian	35
4.4 Populasi dan sampel	36
4.5 Variabel Penelitian	38
4.6 Definisi operasional.....	37
4.7 Cara pengumpulan data.....	39
4.8 Alur penelitian.....	40
4.9 Analisis data	41
4.10Etika Penelitian.....	40
4.11Jadwal Penelitian.....	42
BAB V HASIL PENELITIAN	43
5.1 Karakteristik subyek penelitian	43
5.2 Karakteristik DBD dan Manifestasi Perdarahan.....	44
5.3 Jenis antipiretika dan faktor- faktor lain yang berpengaruh pada manifestasi perdarahan pada anak DBD	47
BAB VI PEMBAHASAN.....	50
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	54
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Penelitian tentang hubungan antara penggunaan obat antipiretika pada anak dengan manifestasi perdarahan.....	6
Tabel 2.	Definisi Operasional.....	37
Tabel 3.	Jadwal Penelitian.....	41
Tabel 4.	Karakteristik subyek penelitian.....	42
Tabel 5.	Karakteristik DBD dan Manifestasi Perdarahan.....	43
Tabel 6.	Penggunaan antipiretika pada subyek penelitian.....	44
Tabel 7.	Karakteristik manifestasi perdarahan pada subyek penelitian.....	45
Tabel 8.	Hubungan antara jenis antipiretika dengan manifestasi perdarahan pada anak DBD beserta faktor lain yang turut berpengaruh.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Angka insiden DBD per 100.000 Penduduk di Indonesia Tahun 1968-2009	11
Gambar 2.	Angka kejadian infeksi dengue per 100.000 penduduk menurut provinsi di Indonesia di seluruh provinsi Indonesia tahun 2009	12
Gambar 3.	Persentase kasus infeksi dengue berdasarkan kelompok umur pada tahun 1993- 2009	13
Gambar 4.	Angka kejadian Infeksi <i>dengue</i> di Indonesia, Jawa tengah, dan kota Semarang pada tahun 2005 – 2009	14
Gambar 5.	Bagan penghambatan obat anti radang terhadap pembentukan metabolit-metabolit radang	24
Gambar 6.	Kerangka teori.....	32
Gambar 7.	Kerangka konsep.....	33
Gambar 8.	Rancangan penelitian	34
Gambar 9.	Alur penelitian	39
Gambar 10.	Distribusi penggunaan antipiretika pada subyek penelitian	44

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. *Ethical Clearance*
- Lampiran 2. Surat permohonan *Ethical Clearance*
- Lampiran 3. Surat permohonan ijin peminjaman rekam medik
- Lampiran 4. Surat ijin pengambilan data penelitian di RSUP Dr.Kariadi
- Lampiran 5. Surat permohonan validasi kuesioner
- Lampiran 5. Sampel *informed consent* responden penelitian
- Lampiran 6. Lembar *spreadsheet* data responden penelitian
- Lampiran 7. Hasil output analisis program statistik
- Lampiran 8. Kuesioner penelitian
- Lampiran 9. Dokumentasi penelitian
- Lampiran 10. Biodata mahasiswa

DAFTAR SINGKATAN

AINS	: Anti Inflamasi Non Steroid
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
C3	: <i>Complement 3</i>
C3a	: <i>Complement 3a</i>
C5	: <i>Complement 5</i>
C5a	: <i>Complement 5a</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
COX	: Enzim siklooksigenase
DBD	: Demam Berdarah <i>Dengue</i>
DEN-1	: <i>Dengue 1</i>
DEN2	: <i>Dengue 2</i>
DEN-3	: <i>Dengue 3</i>
DEN-4	: <i>Dengue 4</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
FDP	: <i>Fibrin Degradation Product</i>
IR	: <i>Incidence Rate</i>
IL-1	: Interleukin-1
IFN- γ	: Interferon - γ
KLB	: Kejadian Luar Biasa
NK	: <i>Natural Killer</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted</i>
RES	: <i>Reticulo endothelial system</i>
tf	: <i>Tissue Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
tPA	: <i>tissue plasminogen activator</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan suatu penyakit infeksi akut yang sering menimbulkan wabah terutama pada golongan anak – anak. Gejala klinis demam yang muncul pada fase awal hampir sama dengan penyakit infeksi lain, sehingga beberapa ibu rumah tangga memberikan obat penurun panas (antipiretika) kepada anak mereka sebagai penanganan pertama tanpa dilatar belakangi oleh pengetahuan yang cukup tentang penggunaan jenis antipiretika secara tepat dan diduga mampu memperburuk manifestasi perdarahan.

Tujuan: Membuktikan hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak DBD.

Metode : Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional dengan pendekatan studi *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan melalui metode *consecutive sampling* di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi pada bulan Maret 2012 sampai dengan Juni 2012. Data tentang penggunaan jenis antipiretika diperoleh melalui wawancara kuesioner kepada ibu atau pendamping pasien anak DBD yang bersedia menjadi responden, dan manifestasi perdarahan dikonfirmasi melalui data rekam medis. Uji hipotesis dilakukan menggunakan uji *Chi-square* atau uji alternatif *Fisher exact*.

Hasil : Didapatkan 32 pasien anak DBD di RSUP Dr.Kariadi selama periode penelitian. Berdasarkan hasil analisis data didapatkan terdapat hubungan yang bermakna antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD ($p= 0,037$). Anak yang mendapatkan antipiretika jenis non parasetamol sebelum dirawat di rumah sakit memiliki risiko 11,7 kali lebih besar untuk mengalami perdarahan dibandingkan dengan anak yang mendapatkan parasetamol.

Simpulan : Didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak DBD.

Kata kunci : DBD, manifestasi perdarahan, jenis antipiretika

ABSTRACT

Background: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is an acute infectious disease that often causes outbreaks, especially in group of children. Clinical symptoms of fever that emerged in the early phase is similar to other infectious diseases, so some housewife giving an antipyretics to their child as the first treatment without any sufficient knowledge about the use of the antipyretics type precisely and allegedly capable of exacerbating bleeding manifestations.

Aim: Prove the association between the use of antipyretics type with the bleeding manifestations in children with Dengue Hemorrhagic Fever.

Methods: Research conducted an observational study with cross-sectional study approach. Sampling was carried out through consecutive sampling method in the Department of Child Health, Dr. Kariadi General Hospital Center in March 2012 to June 2012. Data on the use of type antipyretics obtained through interviews or questionnaires to mothers who are willing to be respondents, and the bleeding manifestations were confirmed through medical records. Hypothesis testing is done using Chi-square test or Fisher exact test as alternatives.

Results: Found 32 patients suffered from DHF during the study period. Based on the results of data analysis found a significant relationship between the use of antipyretics type with the bleeding manifestations in children with DHF ($p = 0.037$). Children who get antipyretics non paracetamol before hospitalization had 11.7 times greater risk for bleeding compared with children who received paracetamol.

Conclusion: Found a significant correlation between the use of antipyretics type with the bleeding manifestations in children with dengue.

Key words: DHF, the bleeding manifestations, the use of antipyretics type.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Demam Berdarah *Dengue* (DBD) merupakan suatu penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *dengue* dan ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*. Virus ini termasuk dalam kelompok *B Arthropod Borne Virus (Arboviroses)*, genus *Flavivirus*, famili *Flaviviridae* dan mempunyai 4 jenis serotipe, yaitu ; DEN-1, DEN2, DEN-3, DEN-4. Penyakit demam berdarah *dengue* dapat menyerang semua orang serta sering menimbulkan wabah terutama pada golongan anak – anak .¹

Kasus DBD tersebar di seluruh wilayah Asia Tenggara, Pasifik Barat dan Karibia. Di Indonesia penyakit ini pertama kali ditemukan pada tahun 1968 di Surabaya sebesar 58 kasus DBD dengan 24 kematian (*Case Fatality Rate/CFR*: 41,5%), akan tetapi konfirmasi virologis baru didapat pada tahun 1972. Sejak itu penyakit tersebut menyebar ke berbagai daerah, sehingga sampai tahun 1980 seluruh propinsi di Indonesia kecuali Timor-Timur telah terjangkit penyakit DBD. Sejak pertama kali ditemukan, jumlah kasus menunjukkan kecenderungan meningkat, baik dalam jumlah maupun luas wilayah yang terjangkit dan secara sporadis selalu terjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) setiap tahun. KLB terbesar terjadi pada tahun 1998, dengan *Incidence Rate (IR)* = 35,19 per 100.000 penduduk dan *CFR* = 2%. Pada tahun 1999 *IR* menurun tajam sebesar 10,17%, namun tahun-tahun

berikutnya IR cenderung meningkat yaitu 15,99 (tahun 2000); 21,66 (tahun 2001); 19,24 (tahun 2002); dan 23,87 (tahun 2003). Sejak Januari sampai dengan 5 Maret tahun 2004 total kasus DBD di seluruh propinsi di Indonesia sudah mencapai 26.015, dengan jumlah kematian sebanyak 389 orang (CFR=1,53%).²

Data Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Republik Indonesia mencatat jumlah kasus DBD pada tahun 2009 mencapai sekitar 150 ribu kasus. Angka ini cenderung stabil pada tahun 2010, sehingga kasus DBD di Indonesia masih belum bisa dikatakan berkurang. Sedangkan data dari dinas kesehatan provinsi Jawa Tengah menunjukkan selama tahun 2009 telah terjadi 16.858 kasus demam berdarah di Jawa Tengah dengan pasien yang meninggal dunia 230 orang. Dari jumlah tersebut, yang terjadi di kota Semarang mencapai 3.314 kasus dengan kasus kematian 48 orang. Sedangkan daerah lain adalah Jepara, Solo, dan Magelang.³ Hingga akhir tahun 2010, dinas kesehatan kota Semarang telah mencatat adanya peningkatan jumlah kasus DBD di Semarang menjadi sekitar 5.556 kasus dengan jumlah kematian 47 orang.⁴

Gejala klinis demam berdarah *dengue* pada saat awal penyakit dapat menyerupai penyakit lain seperti radang tenggorokan, campak, dan tifus. Demam merupakan salah satu gejala utama pada DBD yang terjadi secara mendadak dan berkisar antara 38,5 °C-40 °C. Demam akan terus menerus terjadi pada pagi maupun malam hari. Setelah timbulnya demam, biasanya akan terdapat tanda perdarahan yang masih tergolong ringan. Perdarahan

tersebut tampak pada kulit berupa bintik kemerahan sebesar ujung jarum pentul menyerupai bintik gigitan nyamuk. Perdarahan lain yang sering ditemukan adalah seperti mimisan terutama pada anak-anak yang tidak pernah mimisan sebelumnya, lebam pada kulit bekas pengambilan darah, perdarahan gusi, dan perdarahan pada saluran pencernaan.⁵

DBD termasuk dalam jenis *self limiting disease*. Pengobatan yang digunakan saat ini sebenarnya hanya berupa terapi suportif yang bertujuan untuk melawan gejala-gejala yang ditimbulkan dari infeksi virus tersebut.⁶ Demam yang tinggi dapat mengurangi cairan tubuh dan dapat menyebabkan kejang pada anak yang mempunyai riwayat kejang demam, oleh karena itu harus segera diberikan obat penurun panas (antipiretika). Untuk jenis obat penurun panas ini sebaiknya dipilih obat yang berasal dari golongan parasetamol atau asetaminofen, sedangkan antipiretika jenis *asetosal* merupakan kontraindikasi. Hal ini dikarenakan *asetosal* memiliki berbagai efek samping yang merugikan, salah satunya adalah mampu menghambat proses katalisis pembentukan tromboksan dari *platelet*. Penghambatan sintesis tromboksan oleh *asetosal* akan menyebabkan berkurangnya efek pembekuan darah, jadi akan sangat berbahaya apabila diberikan pada anak yang menderita DBD.⁵

Walaupun pada penelitian terdahulu telah diketahui bahwa penggunaan jenis antipiretika seperti ibuprofen dan asetilsalisilat merupakan kontraindikasi pada kasus DBD, akan tetapi adanya perbedaan lokasi penelitian yang menyebabkan adanya perbedaan distribusi penyebaran tipe

virus *dengue* dan terdapat perbedaan sensitivitas sel untuk masing-masing individu terhadap respon dari tipe virus dengue tertentu dan antipiretika jenis tertentu yang dipengaruhi oleh ras, sehingga penelitian ini masih perlu untuk dilakukan.

Dalam rangka untuk membuktikan bahwa ketepatan pemilihan jenis antipiretika memiliki hubungan yang signifikan terhadap manifestasi perdarahan pada anak-anak yang menderita DBD, maka perlu dilakukan suatu penelitian untuk membuktikan hubungan antara penggunaan antipiretika dengan manifestasi perdarahan pada anak DBD. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu landasan untuk meningkatkan pengetahuan masyarakat luas tentang penggunaan antipiretika secara tepat pada anak yang menderita DBD.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD?

Permasalahan penelitian umum tersebut selanjutnya diuraikan menjadi permasalahan khusus sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kejadian manifestasi perdarahan pada anak DBD yang mendapat antipiretika non parasetamol dengan yang mendapat parasetamol?

2. Apakah pemberian antipiretika non parasetamol merupakan faktor risiko terjadinya perdarahan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perbedaan kejadian manifestasi perdarahan pada anak DBD yang mendapat antipiretika non parasetamol dengan yang mendapat parasetamol
- b. Menganalisis risiko manifestasi perdarahan pada anak DBD yang mendapat antipiretika non parasetamol
- c. Mengetahui jenis antipiretika yang digunakan pada anak yang menderita DBD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan masyarakat mengenai pemilihan dan pemberian jenis antipiretika kepada anak- anak yang menderita DBD.

1.4.2 Manfaat untuk masyarakat

Hasil penelitian dapat dijadikan evaluasi dan bahan pertimbangan untuk melaksanakan program edukasi kepada masyarakat tentang

pemilihan obat antipiretika yang tepat bagi anak – anak, khususnya pada anak yang menderita DBD.

1.4.3 Manfaat untuk penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan landasan untuk penelitian lebih lanjut.

1.5 Keaslian Penelitian

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka pada *database* Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) dan Litbang DEPKES RI penelitian tentang hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD belum pernah dilaporkan sebelumnya, beberapa penelitian terkait ditampilkan pada tabel 1 sebagai berikut :

Tabel 1. Penelitian tentang hubungan antara penggunaan obat antipiretika pada anak dengan manifestasi perdarahan

No	Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	<i>Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose.</i> ⁶ G.Doyle,S.Furey, R.Berlin, S.Cooper, S.Jaya Wardena, E. Ashraf <i>et al.</i> Aliment Pharm Ther 1999; 13: 897-906	- Metode penelitian: <i>Case control</i> - Subyek penelitian : Anak dengan usia diatas 12 tahun dan memiliki riwayat menggunakan ibuprofen. - Variabel bebas: dosis ibuprofen - Variabel terikat : Perdarahan gastrointestinal	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa NSAID jenis Ibuprofen dapat memicu terjadinya perdarahan gastrointestinal pada dosis pemakaian lebih dari 1200 mg/hari selama 10 hari.

Tabel 1. Penelitian tentang hubungan antara penggunaan obat antipiretika pada anak dengan manifestasi perdarahan

No	Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
2.	<p><i>Clinical features and risk factors for upper gastrointestinal bleeding in children.</i>⁷</p> <p>Lamiae Grimaldi, L. Abenhaim, Laurent Michaud, Olivier Mouterde, Annie pierre Jonville, B. Giraudeau <i>et al.</i> Pharmacoepidemiology and prescription Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 831-837</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Metode penelitian : <i>Case-crossover study</i> - Subyek penelitian : Pasien anak yang menderita perdarahan gastrointestinal dengan usia 2 bulan – 16 tahun - Variabel bebas : penggunaan NSAID - Variabel terikat : Perdarahan gastrointestinal 	<p>Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa 83 dari 177 anak yang menderita perdarahan gastrointestinal, diketahui telah mendapat terapi NSAID. Penelitian ini menyimpulkan bahwa sepertiga dari kasus perdarahan gastrointestinal pada anak berhubungan dengan paparan NSAID pada dosis terapi yang digunakan sebagai analgesik dan antipiretika</p>

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya terletak pada lokasi, sampel, rancangan penelitian dan variabel yang diteliti. Penelitian ini dilakukan pada anak-anak yang menderita DBD dan sedang dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang pada saat dilakukan penelitian. Variabel bebas penelitian ini adalah jenis antipiretika yang digunakan, sedangkan variabel terikatnya adalah manifestasi perdarahan. Penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan belah lintang (*cross sectional*). Pengambilan data primer dilakukan melalui wawancara kuesioner terhadap ibu yang memiliki anak menderita DBD dan pengambilan data sekunder melalui catatan medis yang dilakukan untuk menilai manifestasi perdarahan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Demam Berdarah *Dengue*

2.1.1 Definisi

Penyakit infeksi virus *dengue* adalah penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus *dengue* I,II III dan IV yang ditularkan oleh nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus*.⁸ Infeksi *dengue* yang dibagi berdasarkan manifestasi klinis menjadi demam *dengue* (DD) dan DBD adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dengan manifestasi klinis demam, nyeri otot yang disertai lekopenia, ruam, limfadenopati, trombositopenia dan *diathesis* hemoragik. Pada DBD terjadi perembesan plasma yang ditandai oleh hemokonsentrasi (peningkatan hematokrit) atau penumpukan cairan di rongga tubuh.⁹

2.1.2 Etiologi dan Vektor

DBD disebabkan oleh virus *dengue* yang termasuk dalam genus *Flavivirus*, keluarga *Flaviviridae*. *Flavivirus* merupakan virus dengan diameter 30nm terdiri dari asam ribonukleat rantai tunggal dengan berat molekul 4×10^6 .⁹

Virus ini memiliki 4 tipe serotipe yaitu DEN-1, DEN-2, DEN-3, dan DEN-4 yang semuanya dapat menyebabkan demam *dengue* atau demam berdarah *dengue*. Keempat serotipe tersebut dapat ditemukan di Indonesia

dengan DEN-3 merupakan serotipe terbanyak. Terdapat reaksi silang antara serotipe *dengue* dengan Flavivirus lain seperti *Yellow fever*, *Japanese encephalitis* dan *West Nile virus*.⁹

Transmisi virus *dengue* terjadi dari manusia ke manusia oleh gigitan nyamuk *Aedes sp* yang mengandung virus. Manusia merupakan hospes *reservoir* virus *dengue*. Nyamuk *Aedes sp* yang merupakan bagian dari subfamili *Culicinae*, adalah vektor virus *dengue*. *Aedes aegypti* merupakan vektor virus *dengue* yang paling penting, sementara spesies lain seperti *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* dan *Aedes scutellaris* juga diketahui dapat menjadi vektor virus *dengue*.¹⁰

Virus *dengue* dalam darah individu yang terinfeksi dihisap oleh Nyamuk *Aedes sp* betina. Virus tersebut mengalami inkubasi dan replikasi selama 8-10 hari di kelenjar ludah nyamuk, lalu ditularkan kepada individu yang lain. Nyamuk *Aedes sp* betina menghisap darah pada waktu siang hari, terutama pada waktu sore hari.¹¹

Aedes aegypti yang merupakan vektor utama virus *dengue* dapat ditemukan di negara- negara yang terletak pada 40⁰ LU – 40⁰ LS dan hanya hidup pada suhu antara 28 °C- 37 °C. Ciri khas nyamuk *Aedes aegypti* adalah memiliki tubuh hitam dengan bercak hitam putih khas pada bagian thoraknya. Nyamuk ini berkembang biak di air bersih, seperti bak mandi, tempayan penyimpanan air, kaleng kosong dan kontainer buatan yang lain. Telur nyamuk ini dalam keadaan kering dapat bertahan hidup selama bertahun-tahun. Telur akan menetas menjadi larva/ jentik nyamuk dalam waktu 6-8

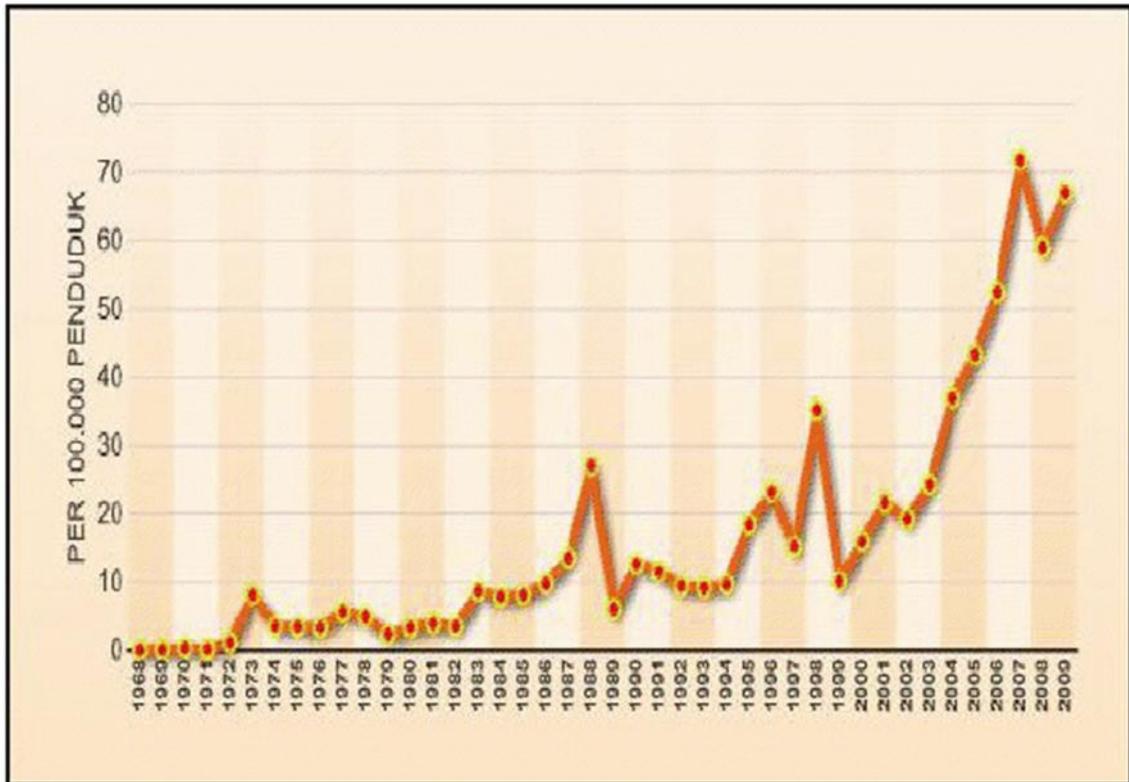
hari dan kemudian menjadi pupa. Dalam waktu kurang dua hari, pupa akan berkembang menjadi nyamuk dewasa dan siklus tersebut selesai dalam menggigit di daerah yang terlindung seperti rumah, sekolah dan sebagainya.¹¹

Sementara itu, *Aedes albopictus* lebih menyukai kontainer alami seperti potongan bambu, lipatan daun pelepah pohon pisang yang terdapat di luar rumah sebagai tempat perindukannya (*breeding place*).¹¹

2.1.3 Epidemiologi

DBD banyak ditemukan di daerah tropis dan sub-tropis. Sekitar hampir 50 juta kasus DBD terjadi setiap tahunnya di dunia. Pada tahun 2010, dilaporkan telah terjadi kejadian luar biasa DBD di 50 negara.⁸ Data dari seluruh dunia menunjukkan bahwa Asia menempati urutan pertama dalam jumlah penderita DBD setiap tahunnya. Penyakit ini terutama tersebar luas di seluruh wilayah Asia tenggara dan Asia selatan.¹²

Di Asia tenggara, kasus penyakit ini pertama kali ditemukan di Manila, Filipina pada tahun 1953. Sedangkan di Indonesia pertama kali dilaporkan terjadi di Surabaya pada tahun 1968 dengan jumlah kematian sebanyak 24 orang.¹³ Beberapa tahun kemudian penyakit ini menyebar ke beberapa propinsi di Indonesia. Sejak munculnya kasus DBD pertama kali hingga saat ini, angka kejadian DBD cenderung terus meningkat setiap tahunnya, seperti yang ditampilkan pada gambar 1 berikut.¹⁴



Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

Gambar 1. Angka insiden DBD per 100.000 Penduduk di Indonesia Tahun 1968- 2009. ¹⁴

Virus yang banyak berkembang di masyarakat adalah virus *dengue* DEN-1 dan DEN-3. Saat ini virus DEN-2 dan DEN-4 juga telah mulai banyak ditemukan di berbagai daerah di Indonesia antara lain Jakarta, Yogyakarta, Aceh, Jambi, Banten, Jawa barat, Jawa tengah, Jawa timur, Bali, Kalimantan selatan, Nusa tenggara barat dan Nusa tenggara timur .¹⁵ Kejadian DBD di Indonesia pada tahun 2009 ditampilkan pada gambar 2.

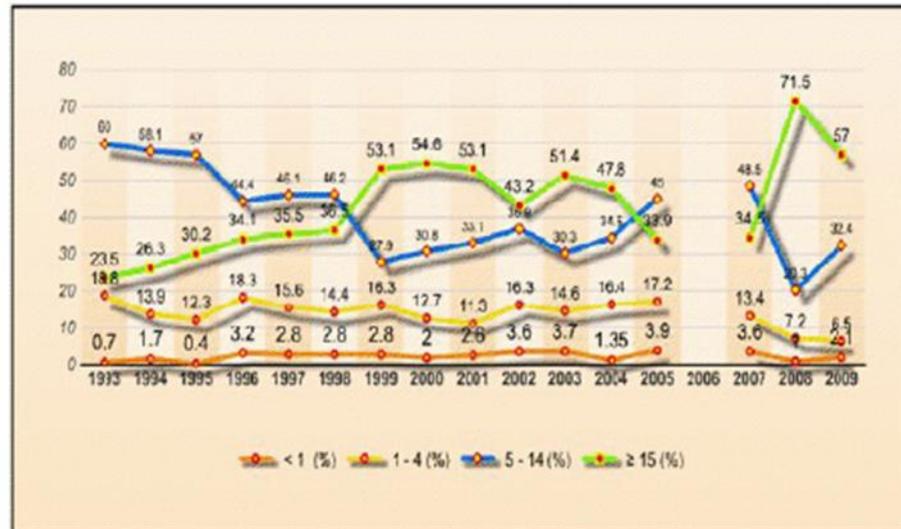


Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

Gambar 2. Angka kejadian DBD per 100.000 penduduk menurut provinsi di Indonesia di seluruh provinsi Indonesia tahun 2009. ¹⁴

Penularan DBD terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* / *Aedes albopictus* betina yang sebelumnya telah membawa virus dalam tubuhnya dari penderita demam berdarah lain. Nyamuk *Aedes aegypti* berasal dari Brazil dan Ethiopia dan sering menggigit manusia pada waktu pagi dan siang.¹¹

Orang yang beresiko terkena demam berdarah adalah anak-anak yang berusia di bawah 15 tahun, dan sebagian besar tinggal di lingkungan lembab, serta daerah pinggiran kumuh. Persentase kasus DBD perkelompok umur dari tahun 1993- 2009 telah mengalami pergeseran. Dari tahun 1993 sampai tahun 1998 kelompok umur terbesar kasus DBD adalah < 15 tahun, sedangkan pada tahun 1999- 2009 kelompok umur terbesar kasus DBD adalah kelompok umur diatas 15 tahun. ¹⁴ Persentase kasus DBD perkelompok umur dari tahun 1993-2009 ditampilkan pada gambar 3 berikut.



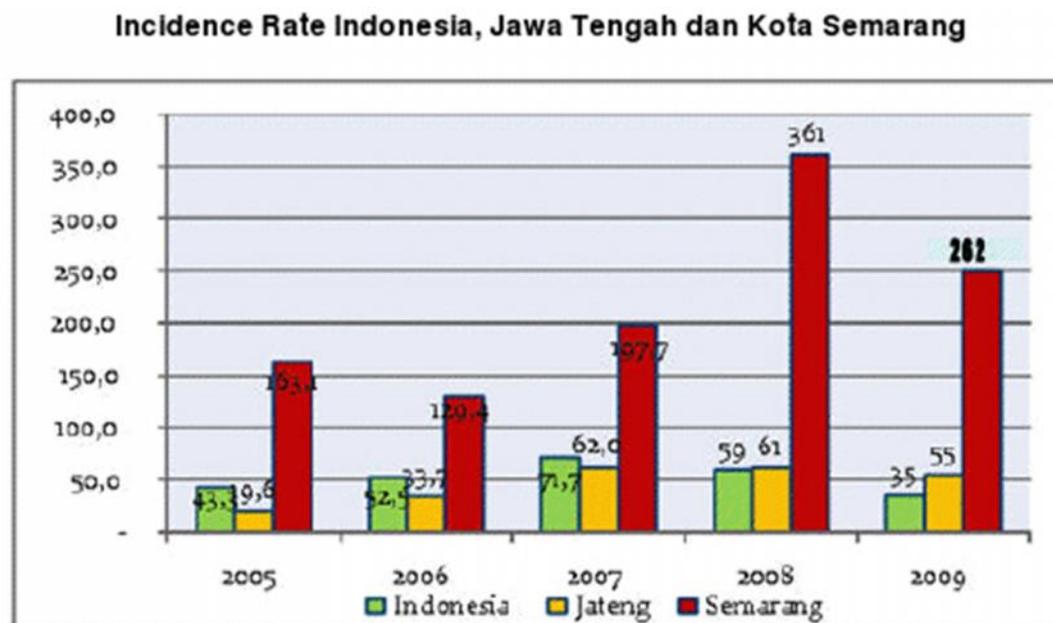
Sumber: Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

Gambar 3. Persentase kasus DBD berdasarkan kelompok umur pada tahun 1993- 2009. ¹⁴

Wilayah Indonesia mempunyai dua iklim yaitu kemarau dan penghujan. Hasil pengamatan kasus DBD selama 5 tahun terakhir di Indonesia menunjukkan peningkatan kasus biasanya terjadi pada musim hujan, yakni bulan November sampai dengan Maret. Di beberapa kota, puncak penularan pertama penularan penyakit DBD terjadi bulan Januari hingga Februari, puncak kedua muncul pada bulan April hingga Juni. ¹⁴

Jawa Tengah merupakan salah satu provinsi dengan tingkat kejadian DBD yang cukup tinggi, dengan lebih dari 54 kasus per 100.000 penduduk di tahun 2009. Jumlah kasus DBD di Jawa tengah sejak tahun 2005 hingga tahun 2008 terus meningkat. Bahkan pada tahun 2008 Jawa tengah masuk ke dalam kategori provinsi yang berisiko tinggi terhadap kejadian DBD. Kemudian pada tahun 2009 terjadi penurunan sehingga Jawa tengah kini termasuk dalam provinsi yang berisiko sedang terhadap kejadian DBD. ¹⁴

Semarang merupakan salah satu wilayah yang mempunyai tingkat insidensi DBD yang tinggi di Jawa Tengah. Pada tahun 2009, sebanyak 3.883 kasus DBD terjadi di Semarang. Jumlah tersebut mengalami penurunan yang cukup signifikan dari tahun 2008 yang mencapai 5.249 kasus atau turun sebanyak 26%. Hampir seluruh wilayah di Semarang memiliki IR di atas target nasional (< 2 kasus per 10.000 penduduk), bahkan sebagian besar wilayah tersebut memiliki IR di atas target Kota Semarang yaitu kurang dari 20 kasus per 10.000 penduduk. Hingga akhir tahun 2009, telah dilaporkan terjadi 165 Kali KLB di tingkat kelurahan, 35 Kali KLB di tingkat puskesmas dan 15 kali KLB di tingkat kecamatan.¹⁴ Perbandingan kejadian DBD di Indonesia, Jawa Tengah, dan Semarang pada tahun 2005-2009 ditampilkan pada gambar 4 berikut.



Sumber : Ditjen PP & PL Depkes RI, 2009

Gambar 4. Angka kejadian DBD di Indonesia, Jawa tengah, dan kota Semarang pada tahun 2005 – 2009.¹⁴

2.1.4 Patogenesis dan Patofisiologi Infeksi Virus *Dengue*

Mengenai patogenesis dari DBD, respon imunologi dari *host* merupakan suatu faktor yang penting dalam perjalanan penyakitnya.¹⁶ Respon imunologi tersebut berupa pembentukan kompleks imun, aktivasi komplemen, peningkatan pelepasan histamin, dan pelepasan sejumlah besar sitokin ke dalam sirkulasi yang kemudian akan dapat menyebabkan timbulnya syok, vaskulopati, trombopati, dan koagulopati.¹⁷

Ketika nyamuk *Aedes aegypti* menggigit orang dengan demam berdarah, maka virus dengue masuk ke tubuh nyamuk bersama darah yang dihisapnya. Di dalam tubuh nyamuk, virus kemudian berkembang biak dan menyebar ke seluruh bagian tubuh nyamuk, dan sebagian besar berada di kelenjar liur. Selanjutnya ketika nyamuk menggigit orang lain, air liur bersama virus dengue dilepaskan terlebih dahulu agar darah yang akan dihisap tidak membeku, dan pada saat inilah virus *dengue* ditularkan ke orang lain.⁶

Manifestasi klinis demam *dengue* timbul akibat reaksi tubuh terhadap masuknya virus. Virus akan berkembang di dalam peredaran darah dan akan ditangkap oleh makrofag. Segera terjadi viremia selama 2 hari sebelum timbul gejala dan berakhir setelah lima hari gejala panas mulai. Makrofag akan segera bereaksi dengan menangkap virus dan memprosesnya sehingga makrofag menjadi APC (*Antigen Presenting Cell*). Antigen yang menempel di makrofag ini akan mengaktifasi sel T-Helper dan menarik makrofag lain untuk memfagosit lebih banyak virus. T-helper akan

mengaktifasi sel T sitotoksik yang akan melisis makrofag yang sudah memfagosit virus serta mengaktifkan sel B yang akan melepas antibodi. Proses diatas menyebabkan terlepasnya mediator-mediator sitokin yang merangsang terjadinya gejala sistemik seperti demam, nyeri sendi, otot, malaise dan gejala lainnya.¹⁸

Sedangkan mekanisme yang mendasari terjadinya perdarahan pada DBD adalah vaskulopati, trombopati, trombopeni, dan koagulopati. Pada kasus tertentu ditemukan adanya syok hipovolemik yang dikenal sebagai *Dengue shock syndrome* (DSS). Selain itu, biasanya ditemukan perubahan yang signifikan dalam hati (hepar), sistem retikuloendotelial, dan sistem pembuluh darah misalnya, nekrosis sel hati dan perdarahan fokal, peningkatan omset dari limfosit, dan diapedesis eritrosit melalui dinding pembuluh.¹⁸

2.1.5 Manifestasi Klinis Demam Berdarah *Dengue*

Manifestasi klinis DBD tergantung dari berbagai faktor yang mempengaruhi daya tahan tubuh penderita.⁶ DBD menimbulkan variasi gejala mulai sindroma virus nonspesifik sampai perdarahan yang fatal. Gejala DBD tergantung pada umur penderita, pada balita dan anak-anak kecil biasanya berupa demam, disertai ruam- ruam makulopapular. Pada anak – anak yang lebih besar dan dewasa, bisa dimulai dengan demam ringan, atau demam tinggi (>39 derajat celcius) yang tiba-tiba dan berlangsung 2-7 hari, disertai sakit

kepala hebat, nyeri di belakang mata, nyeri sendi dan otot, mual-muntah dan ruam-ruam.¹⁹

1) Demam

Demam yang terjadi pada infeksi virus dengue ini timbulnya mendadak, tinggi (dapat mencapai 38,5 °C – 40 °C) dan dapat disertai dengan menggigil. Demam ini berlangsung 2-7 hari. Pada saat demam berakhir, sering kali dalam bentuk turun mendadak dan disertai dengan keringat banyak, dan anak tampak lemas. Kadang – kadang dikenal istilah demam biphasik, yaitu demam yang berlangsung selama beberapa hari itu sempat turun ditengahnya menjadi normal kemudian naik lagi dan baru turun lagi saat penderita sembuh (gambaran kura pelana kuda). Mekanisme virus memproduksi demam antara lain dengan cara melakukan invasi secara langsung ke dalam makrofag, reaksi imunologis terjadi terhadap komponen virus yang termasuk diantaranya yaitu pembentukan antibodi, induksi oleh interferon dan nekrosis sel akibat virus. Hasil akhir respon imun tersebut adalah peningkatan IL-1, TNF- α , IFN- γ yang dikenal sebagai pirogen endogen. IL-1 akan memfasilitasi perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang selanjutnya dapat berdifusi ke hipotalamus sehingga menimbulkan demam .¹⁹

2) Nyeri seluruh tubuh

Dengan timbulnya gejala panas pada penderita infeksi virus *dengue* maka akan segera disusul dengan timbulnya keluhan nyeri pada seluruh tubuh. Pada umumnya yang dikeluhkan adalah nyeri otot, nyeri sendi, nyeri

pungung dan nyeri pada bola mata yang semakin meningkat apabila digerakkan. Karena adanya gejala nyeri ini sehingga di kalangan masyarakat awam ada istilah flu tulang.¹⁹

3) Ruam

Ruam yang terjadi pada infeksi virus *dengue* ini dapat timbul pada saat awal panas yang berupa *flushing* yaitu berupa kemerahan pada daerah muka, leher, dan dada. Ruam juga dapat timbul pada hari ke-4 sakit berupa bercak- bercak merah kecil seperti bercak pada penyakit campak. Kadang-kadang ruam yang seperti campak ini hanya timbul pada daerah kaki atau tangan saja sehingga memberi bentuk spesifik seperti kaos tangan atau kaki.¹⁹

4) Perdarahan

Pada infeksi virus *dengue* apalagi pada bentuk klinis demam berdarah *dengue* selalu disertai dengan tanda perdarahan. Hanya saja tanda perdarahan ini tidak selalu didapat secara spontan oleh penderita, bahkan pada sebagian besar penderita tanda perdarahan ini muncul setelah dilakukan tes *torniquet*. Bentuk-bentuk perdarahan spontan yang dapat terjadi pada penderita demam *dengue* dapat berupa perdarahan kecil-kecil di kulit (*petechiae*), perdarahan agak besar di kulit (*echimosis*), perdarahan gusi, perdarahan hidung, dan kadang-kadang dapat terjadi perdarahan massif yang dapat berakhir pada kematian. Pada beberapa kasus, perdarahan ini dapat dipicu oleh penggunaan obat antipiretika tertentu.¹⁹

Menurut panduan WHO tahun 2009 telah disepakati klasifikasi DBD terbaru yang merupakan penyempurnaan dari kriteria WHO tahun 1997.

Adapun klasifikasi DBD tersebut adalah:

1. Kriteria dengue tanpa/ dengan tanda bahaya

a. *Probable Dengue*

a.1 Bertempat tinggal di daerah/ bepergian ke daerah endemis dengue

a.2 Demam disertai 2 dari hal berikut :

a. Mual, muntah, nyeri

b. Ruam, Uji *torniquet* positif, leukopenia

b. Dengue dengan tanda bahaya

b.1 Disertai dengan adanya tanda bahaya antara lain:

a. Nyeri perut, muntah berkepanjangan

b. Terdapat akumulasi cairan

c. Perdarahan mukosa, hepatomegali

d. Letargi, lemah

e. Kenaikan hematokrit seiring dengan penurunan jumlah trombosit

b.2 Konfirmasi laboratorium penting bila bukti kebocoran plasma tidak jelas.

2. Kriteria dengue berat (*severe dengue*)

Ditandai dengan:

a. Kebocoran plasma yang berat (*severe plasma leakage*).

b. Perdarahan hebat (*severe bleeding*).

c. Gangguan organ yang berat (*severe organ involvement*)

Dapat terjadi gangguan hati akut (AST atau ALT \geq 1000), gagal ginjal akut, ensefalopati, gangguan kesadaran dan manifestasi tak lazim lainnya (gangguan jantung dan organ lain).²⁰

2.1.6 Patogenesis Perdarahan pada Demam Berdarah *Dengue*

Perdarahan pada infeksi virus *Dengue* disebabkan oleh 4 kelainan hemostasis utama yaitu vaskulopati, trombositopeni, trombositopati, dan kelainan faktor pembekuan. Pada fase awal demam, perdarahan disebabkan oleh vaskulopati dan trombositopeni, sedangkan pada fase syok dan syok yang lama, perdarahan disebabkan oleh trombositopati yang diikuti oleh koagulopati.²⁰⁻²²

1) Vaskulopati

Secara klinis vaskulopati bermanifestasi sebagai uji bendung yang positif, *ptechiae*, dan perembesan plasma ke dalam ekstrasvaskuler. Virus *dengue* juga membentuk kompleks antigen antibodi yang akan mengaktivasi komplemen, C3 dan C5 serta melepaskan C3a dan C5a yang merupakan anafilaktosin kuat dalam meningkatkan permeabilitas vaskuler. Aktivitas komplemen, induksi sitokin dan apoptosis mungkin merupakan penyebab utama terjadinya kebocoran vaskuler fulminan yang terjadi dalam waktu singkat pada DSS.²²⁻²³

2) Trombositopenia dan Trombositopati

Penurunan produksi trombosit pada fase awal penyakit merupakan penyebab trombositopeni, sedangkan pada hari ke-5 sampai hari ke-8 lebih disebabkan oleh penghancuran trombosit di sirkulasi. Adanya kompleks imun yang melekat pada permukaan trombosit, mempermudah penghancuran trombosit oleh sistem retikuloendotelial. Penghancuran trombosit dapat pula disebabkan oleh kerusakan endotel, antibodi trombosit spesifik maupun akibat DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*). Agregasi trombosit ini juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit, sehingga walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak, tidak berfungsi baik.²⁴

3) Koagulopati

Mekanisme utama dalam proses koagulasi adalah konversi fibrinogen menjadi fibrin oleh trombin yang merupakan suatu proteinase serin. Trombin dibentuk dari protrombin oleh proteinase serin lain dan faktor X aktif yang memerlukan faktor V aktif, fosfolipid, dan ion kalsium untuk bisa bekerja optimal. Aktivasi faktor X aktif dapat terjadi melalui jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik. Pada infeksi oleh virus *dengue*, terjadi perubahan fungsional dari endotel dimana terjadi pelepasan sitokin dan mediator lain, reaksi antigen- antibodi serta diekspresikannya tissue factor (tF) dari sel - sel endotel. *Tissue factor* melalui jalur ekstrinsik akan mengaktifkan faktor VII dan keduanya akan membentuk kompleks tF-FVIIa. Kompleks tersebut bersama ion kalsium pada membran fosfolipid

trombosit yang teraktivasi dan pada sel endotel akan mengaktifkan faktor X. Faktor X dan faktor V yang sudah aktif bersama dengan ion kalsium akan mengaktifkan protrombin menjadi trombin. Trombin yang terbentuk akan mengaktifkan faktor koagulasi lainnya secara berurutan melalui suatu kaskade yang hasil akhirnya akan terbentuk fibrin.²⁵

Fibrinolisis adalah suatu proses pemecahan bekuan fibrin yang sudah terbentuk dari proses koagulasi. Enzim utama dalam proses ini yaitu plasmin, berfungsi memotong benang-benang fibrin menjadi fragmen kecil yang beredar di sirkulasi. Plasmin dibentuk di hati dari prekursor yang tidak aktif yang disebut plasminogen. Untuk bisa dikonversi menjadi bentuk yang aktif, plasminogen membutuhkan *tissue plasminogen activator* (tPA). tPA dilepaskan pelan – pelan ke sirkulasi oleh endotelium yang mengalami kerusakan sampai beberapa waktu setelah perdarahan berhenti. Plasminogen terjebak dalam benang-benang fibrin saat sedang terbentuk sehingga ketika dikonversi menjadi plasmin akan segera bekerja memotong benang- benang fibrin. Setelah plasmin memotong benang-benang fibrin, berbagai produk degradasinya akan beredar di dalam darah disebut *fibrin degradation product* (FDP). FDP bersama trombin akan memperlambat konversi fibrinogen menjadi fibrin, sehingga pembentukan bekuan fibrin akan melambat. Efek ini bisa dilihat dari waktu pembekuan trombin yang memanjang yang biasa terjadi pada fibrinolisis akut.²⁵

Virus *dengue* dapat menginfeksi hati dan menyebabkan hepatitis. Virus secara istimewa akan menginduksi RANTES yaitu kemokin yang

mampu merekrut limfosit dan sel NK ke proses inflamasi. Hal ini dianggap sebagai salah satu pemicu terjadinya kerusakan jaringan hati yang mana diketahui sebagai organ penghasil faktor koagulasi. Selain itu pelepasan IL-6 juga dapat menurunkan sintesis faktor koagulasi XII di hati.²⁵

2.2 Antipiretika

Antipiretika berasal dari bahasa Yunani *anti* dan *pyreticus* yang berarti adalah zat-zat yang dapat mengurangi suhu tubuh atau substansi yang dapat digunakan untuk menurunkan panas. Antipiretika ini hanya dapat menurunkan temperatur tubuh saat seseorang demam saja dan tidak memiliki efek pada orang normal.²⁶

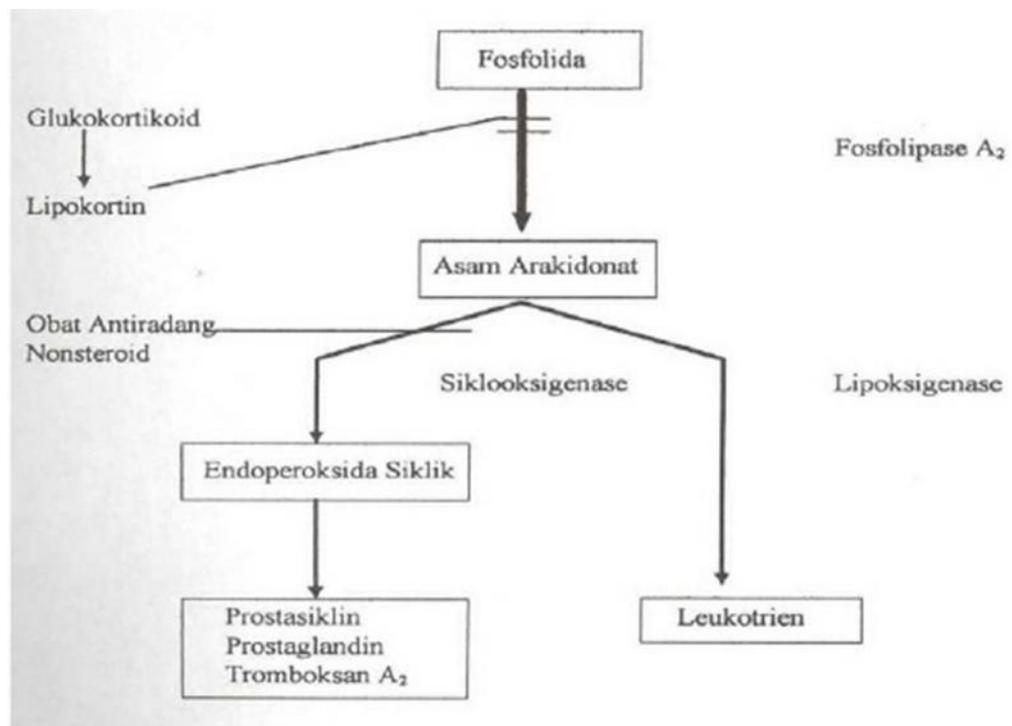
Antipiretika merupakan salah satu efek yang dapat ditimbulkan dari obat anti inflamasi non-steroid (AINS). Selain memiliki efek antipiretika, AINS juga memiliki efek analgesik (penghilang rasa nyeri) dan anti inflamasi.²⁷

AINS digolongkan menjadi beberapa jenis antara lain :

- a. Golongan Salisilat, contohnya aspirin, diflunisal
- b. Paraaminofenol, contohnya Asetaminofen atau Parasetamol
- c. Golongan Pirazolon, contohnya dipiron, metampiron, aminopiron, fenilbutazon
- d. Asam Organik, contohnya Ibuprofen, Asam mefenamat, indometasin, diclofenac.²⁷

Mekanisme kerja utama sebagian besar antipiretika adalah melalui penghambatan sintesis prostaglandin. Prostaglandin merupakan substansi yang

diproduksi oleh asam arakidonat melalui kerja enzim siklooksigenase (COX). Pertama, asam arakidonat akan diubah oleh COX *active site* menjadi endoperoksida siklik yang selanjutnya akan membentuk prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan A₂. Seluruh antipiretika diketahui bekerja dengan cara menghambat kerja COX pada COX *active site*. Dengan adanya hambatan ini, maka prostaglandin tidak terbentuk sehingga mencegah kenaikan temperatur pada *set point* di hipotalamus sehingga demam tidak terjadi.²⁸



Gambar 5. Bagan penghambatan obat anti radang terhadap pembentukan metabolit- metabolit radang²⁹

Pada awal tahun 1990-an telah diketahui bahwa mekanisme kerja antipiretika yang terdapat dalam obat anti radang non-steroid yaitu melalui penghambatan enzim siklooksigenase yang terdapat dalam dua bentuk isoform siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Kedua isoform tersebut memiliki distribusi yang berbeda pada jaringan dan fungsi regulasi yang

berbeda pula. COX-1 merupakan enzim konstitutif yang mengkatalisis pembentukan prostanoïd regulatoris pada berbagai jaringan, terutama pada selaput lendir gastrointestinal, ginjal, platelet, dan epitel pembuluh darah. Bertolak belakang dengan COX-1, COX-2 dianggap sebagai enzim regulator yang memiliki fungsi fisiologis, maupun patofisiologis. Pada kondisi fisiologis, ekspresi konstitutif COX-2 ditemukan pada ginjal, pembuluh darah, paru-paru, tulang, pankreas, sumsum tulang belakang dan mukosa lambung.²⁹

Mayoritas antipiretika pada obat anti radang non-steroid bekerja secara tidak selektif menghambat COX-1 dan COX-2. Penghambatan secara tidak selektif pada COX-1 dan COX-2 akan menyebabkan supresi sintesis prostaglandin di jaringan-jaringan tertentu. Padahal prostaglandin sebenarnya juga berperan dalam menjaga homeostasis. Prostaglandin bekerja melindungi mukosa traktus gastrointestinal dan membatasi sekresi asam lambung, serta menunjang kerja dari *platelet*. Penghambatan sintesis prostaglandin oleh antipiretika melalui hambatan COX-1 akan dapat menyebabkan efek samping berupa erosi mukosa dan perdarahan pada traktus gastrointestinal. Selain itu hambatan kerja pada platelet juga akan dapat menimbulkan efek samping perdarahan.³⁰

Strategi berikutnya yang digunakan untuk mengurangi efek samping dari penghambatan COX-1 adalah dengan memproduksi antipiretika yang secara selektif menghambat COX-2, contohnya celecoxib dan rofecoxib. Namun, antipiretika inhibitor selektif COX-2 ini juga menimbulkan efek merugikan yaitu adanya kecenderungan terjadi peningkatan tekanan darah. Perkembangan berikutnya ternyata selain terdapat COX-1 dan COX-2, juga ditemukan COX-3.

COX-3 lebih banyak terdapat di otak dan sistem saraf pusat sehingga inhibitor COX-3 akan bekerja menghambat sintesis prostaglandin yang mengacaukan termostat di hipotalamus. Obat dengan mekanisme penghambatan COX-3 ini contohnya adalah parasetamol.²⁹

Parasetamol, aspirin dan ibuprofen adalah obat antipiretika yang paling sering digunakan pada populasi anak-anak. Aspirin merupakan jenis antipiretika yang tertua namun penggunaannya pada anak-anak telah ditinggalkan karena telah terbukti dapat menjadi faktor risiko yang dapat menimbulkan sindrom Reye. Saat ini perannya telah digantikan oleh ibuprofen dan parasetamol. Meskipun demikian, pada kenyataannya aspirin saat ini masih banyak digunakan di beberapa bagian belahan bumi ini.³¹

2.2.1 Asetil Salisilat (Aspirin)

Aspirin (asetil salisilat) adalah agen antiinflamasi yang tertua. Aspirin merupakan penghambat prostaglandin yang dapat mengurangi proses inflamasi, dan dulu merupakan agen antiinflamasi yang paling sering dipakai sebelum dikenal adanya ibuprofen. Aspirin memiliki berbagai efek yang berbeda bagi suatu tubuh manusia. Aspirin mampu menghambat inflamasi, menurunkan demam, mencegah pembekuan, menurunkan produksi prostaglandin dan tromboksan. Aspirin mampu menurunkan produksi prostaglandin dan tromboksan melalui proses inaktivasi enzim siklooksigenase secara irreversible. Aspirin mampu menghambat secara non selektif enzim siklooksigenase 1 (COX1) dan siklooksigenase 2 (COX2).

Penghambatan produksi tromboksan A₂ oleh aspirin akan menurunkan kemampuan proses pembekuan darah.³²

Salisilat, secara umum menunjukkan aksi antipiretika pada pasien demam dengan menaikkan eliminasi panas badan melalui mobilisasi air dan berakibat pengenceran darah.³³ Aspirin menyebabkan perubahan permeabilitas sel mukosa, mengakibatkan difusi balik lambung yang dapat merusak kapiler. Karena aspirin dalam dosis tinggi biasanya diperlukan untuk meredakan inflamasi, maka rasa tidak enak pada lambung sering merupakan masalah. Aspirin juga dianggap sebagai obat antiplatelet untuk klien yang mengalami gangguan jantung atau pembuluh darah otak.³⁴

2.2.2 Ibuprofen

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan banyak negara. Ibuprofen juga telah diberikan untuk mengatasi demam pada anak-anak selama hampir dua dekade terakhir ini dan telah disetujui oleh FDA AS sebagai obat tanpa resep (*nonprescription drugs*) untuk bayi usia ≥ 6 bulan. Obat ini bersifat analgesik dengan daya antiinflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama dengan aspirin. Begitu halnya dengan aspirin, ibuprofen memiliki potensi untuk menghambat enzim siklooksigenase 1 (COX 1) dan siklooksigenase 2 (COX2), namun masih bersifat *reversible*.³⁴

Ibuprofen memang merupakan antipiretika yang penggunaannya dikontraindikasikan (dilarang) pada kasus DBD karena ibuprofen dapat menyebabkan perdarahan pada lambung dan mengganggu proses

pembekuan darah. Oleh sebab itu, jika pada awal timbulnya demam pada anak dimana belum dapat dipastikan penyebab demam, sebaiknya menggunakan Parasetamol.³⁴

2.2.3 Parasetamol (Asetaminofen)

Merupakan derivat paraaminofenol. Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretika, telah menggantikan penggunaan salisilat. Untuk penurun panas (antipiretika) pada anak yang direkomendasikan oleh WHO sejak tahun 1997 hingga kini adalah Parasetamol, karena Parasetamol relatif lebih aman dibandingkan dengan obat antipiretika yang lain untuk anak. Parasetamol dapat diberikan secara oral, *rectal*, maupun intravena. Parasetamol tidak menghambat fungsi dari *platelet* dan tidak menyebabkan perdarahan gastrointestinal sehingga parasetamol dianggap lebih aman dibandingkan dengan aspirin dan AINS lainnya. Antipiretika ini masih dianggap sebagai *drug of choice* yang aman bagi anak – anak, namun dosis dan lama pemberian dari obat ini harus tetap di monitor secara hati-hati yaitu kurang dari 1,3 gram selama 2 minggu.³³⁻³⁵

Mekanisme kerja dari parasetamol masih belum diketahui dengan jelas sampai pada akhirnya ditemukan isozim baru yaitu Enzim Siklooksigenase 3 (COX3).³⁵ Parasetamol diketahui secara selektif mampu menghambat kerja COX3 sehingga sintesis prostaglandin pun dapat dihambat. Sejumlah besar COX-3 terdapat di dalam korteks serebral manusia, dan parasetamol sendiri memiliki kemampuan untuk menembus blood-brain barrier, sehingga hal ini dapat menjelaskan mengapa

parasetamol lebih efektif dalam melawan demam dibandingkan dengan AINS lainnya.³³ Karena spesifik menghambat COX-3, tidak menghambat COX-2, maka efeknya sebagai anti radang di jaringan jadi kecil. Di sisi lain, karena juga tidak menghambat COX-1, maka efeknya terhadap gangguan lambung juga kecil dan tidak memiliki efek mengencerkan darah. Parasetamol relatif aman terhadap efek samping lambung, perdarahan, asma, dan juga sindrom Reye sehingga dapat menjadi pilihan tepat untuk menurunkan demam pada anak-anak.³³

Parasetamol digunakan pada anak dalam dosis 3-4 X 250 mg per hari atau sampai 3-4 X 500 mg per hari. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong.³³

2.3 Hubungan Antara Jenis Antipiretika yang Digunakan dengan Manifestasi Perdarahan pada Demam Berdarah *Dengue*

Sebagai tanggapan terhadap infeksi virus *dengue*, kompleks antigen-antibodi selain mengaktivasi sistem komplemen, juga menyebabkan agregasi trombosit dan mengaktivasi sistem koagulasi melalui kerusakan sel endotel pembuluh darah. Kedua faktor tersebut akan menyebabkan perdarahan pada demam berdarah *dengue*. Agregasi trombosit terjadi sebagai akibat dari perlekatan kompleks antigen-antibodi pada membran trombosit mengakibatkan pengeluaran ADP (*adenosin di phosphat*), sehingga trombosit melekat satu sama lain. Hal ini akan menyebabkan trombosit dihancurkan oleh RES (*reticulo endothelial system*) sehingga terjadi trombositopenia. Agregasi trombosit ini akan menyebabkan pengeluaran *platelet* faktor III

mengakibatkan terjadinya koagulopati konsumtif (KID = koagulasi intravaskular diseminata), ditandai dengan peningkatan FDP (*fibrinogen degradation product*) sehingga terjadi penurunan faktor pembekuan.²⁴⁻²⁵

Agregasi trombosit ini juga mengakibatkan gangguan fungsi trombosit, sehingga walaupun jumlah trombosit masih cukup banyak, tidak berfungsi baik. Di sisi lain, aktivasi komplemen C3 dan C5 yang melepaskan anafilaktosin kuat akan dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga dapat terjadi vaskulopati. Jadi, perdarahan masif pada DBD diakibatkan oleh trombositopenia, penurunan faktor pembekuan (koagulopati), kelainan fungsi trombosit (trombositopati), dan kerusakan dinding endotel kapiler (vaskulopati).²³⁻²⁵

Penggunaan antipiretika yang bekerja menghambat COX-1 seperti aspirin dan ibuprofen dapat menghambat produksi tromboksan A₂ dan prostaglandin di beberapa jaringan tertentu. Penghambatan produksi tromboksan A₂ akan menurunkan kemampuan proses pembekuan darah. Selain itu, Penghambatan sintesis prostaglandin di jaringan mukosa gastrointestinal akan dapat menyebabkan efek samping berupa erosi mukosa dan komplikasi perdarahan saluran cerna. Hambatan sintesis prostaglandin pada *platelet* akan mencegah terjadinya agregasi trombosit sehingga juga dapat menyebabkan perdarahan. Oleh sebab itu, antipiretika yang bekerja secara tidak selektif menghambat COX-1 seperti aspirin dan ibuprofen merupakan kontraindikasi bagi anak yang terinfeksi virus *dengue* karena dapat memperberat terjadinya perdarahan dan syok.²⁹

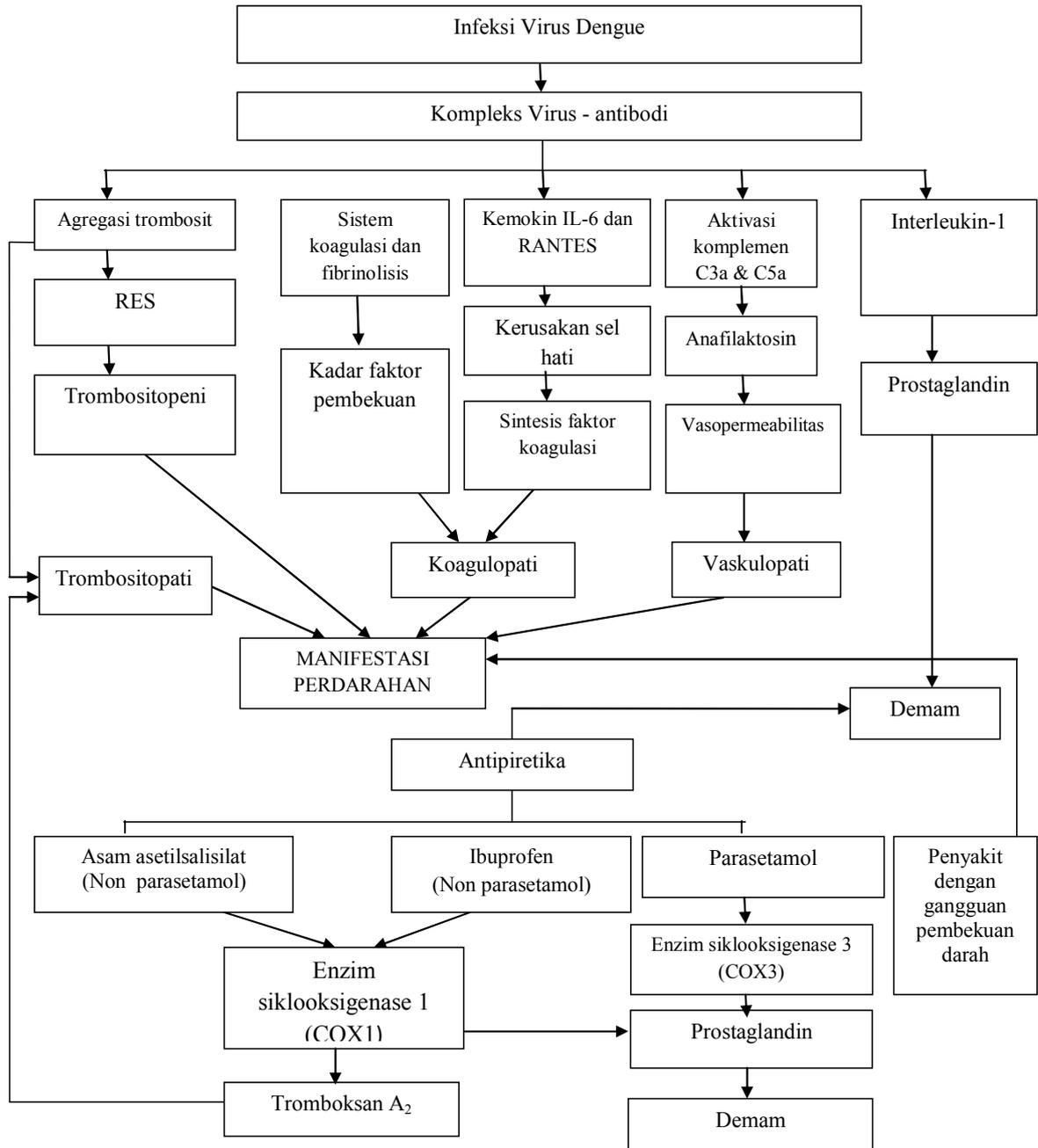
Manifestasi perdarahan tersebut dapat berupa bintik-bintik kecil merah yang terlihat pada kulit (*petechiae*), *epistaksis*, perdarahan gastrointestinal yang terlihat pada melena, lebam (*hematom*) pada daerah suntikan, dan perdarahan gusi.²⁹

Berbeda dengan aspirin dan ibuprofen, parasetamol yang bekerja spesifik menghambat COX-3 tanpa menghambat COX-1 dan COX-2 tidak akan memperberat perdarahan pada DBD, karena parasetamol hanya bekerja menghambat prostaglandin yang terdapat pada hipotalamus. Oleh sebab itu, pada anak yang terinfeksi virus *dengue* lebih dianjurkan untuk menggunakan parasetamol sebagai obat penurun panas.³³

BAB III

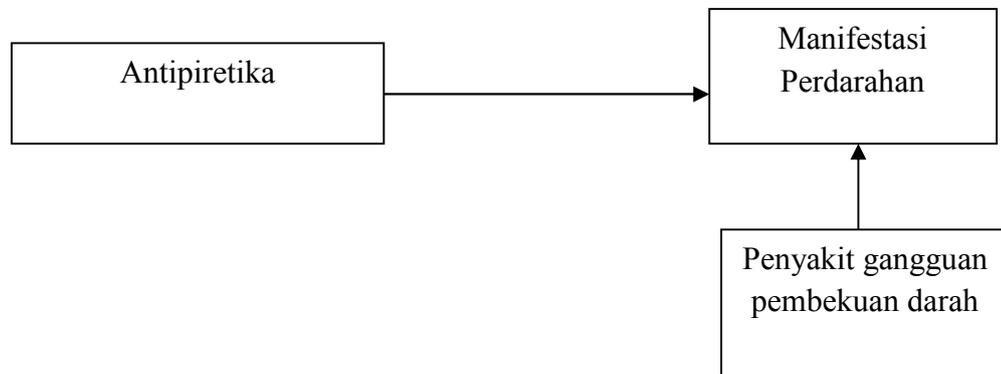
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka teori



Gambar 6. Kerangka teori

3.2 Kerangka konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

3.3 Hipotesis

3.3.1 Hipotesis Mayor

Terdapat hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD.

3.3.2 Hipotesis Minor

- a. Kejadian manifestasi perdarahan pada anak DBD yang mendapat antipiretika non parasetamol lebih besar dibanding yang mendapat parasetamol
- b. Pemberian antipiretika non parasetamol merupakan faktor risiko terjadinya manifestasi perdarahan pada anak DBD

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

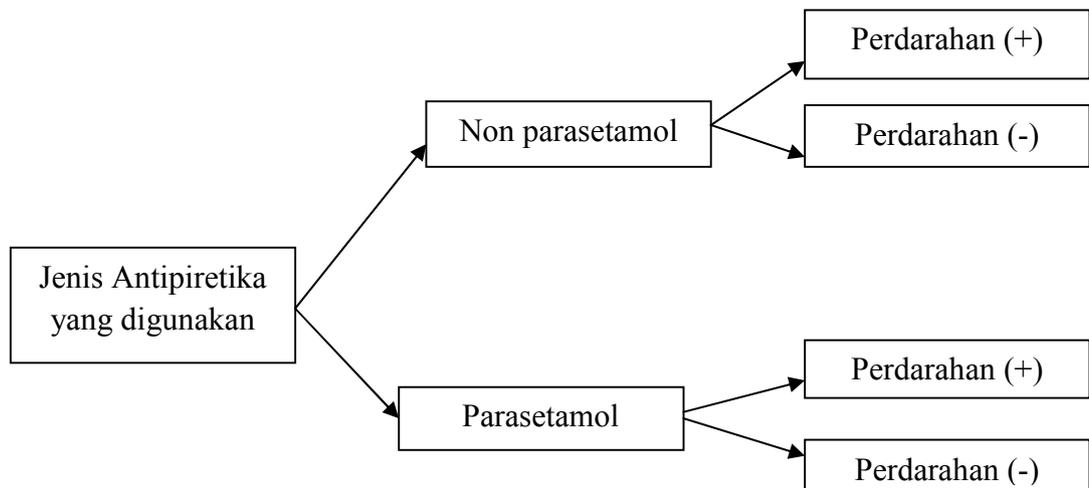
Penelitian ini mencakup bidang Ilmu Kesehatan Anak.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang pada bulan Maret 2012 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan belah lintang (*cross sectional*) dimana pengukuran terhadap variabel bebas dan terikat dilakukan pada waktu yang sama.



Gambar 8. Rancangan penelitian

4.4 Populasi dan Sampel Penelitian

4.4.1 Populasi Target

Anak yang menderita DBD.

4.4.2 Populasi Terjangkau

Anak yang menderita DBD dan dirawat di Bangsal Anak Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian.

4.4.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah pasien anak yang menderita DBD dan dirawat di Bangsal Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian, serta memenuhi kriteria sebagai berikut:

4.4.3.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang yang positif menderita DBD berdasarkan konfirmasi tes serologi.
2. Ibu atau pendamping anak dapat diwawancarai dan mampu menyebutkan jenis antipiretika yang digunakan.
3. Pasien memiliki catatan medik yang lengkap (terdapat data yang berhubungan dengan manifestasi perdarahan).

4.4.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Ibu atau pendamping anak menolak untuk diikutsertakan dalam penelitian
2. Berdasarkan anamnesis diketahui anak memiliki riwayat penyakit gangguan pembekuan darah

4.4.4 Cara Sampling

Pada penelitian ini pengambilan sampel dilakukan secara *non random* yaitu *consecutive sampling* berdasarkan kedatangan subyek penelitian di bangsal sampai jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi.

4.4.5 Besar Sampel

Sesuai dengan rancangan penelitian yaitu *cross sectional*, besar sampel dihitung dengan rumus besar sampel untuk proporsi tunggal. Besarnya proporsi anak DBD yang minum antipiretika dan mengalami manifestasi perdarahan belum diketahui, sehingga diperkirakan besarnya adalah 50% ($P= 0,5$) maka $Q= 1-P = 1-0,5 =0,5$. Besarnya ketepatan relatif ditetapkan oleh peneliti sebesar 20% ($d=0,2$). Besarnya $Z_{\alpha} = 1,96$ untuk $\alpha=0,05$. Perhitungan besar sampel adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} n &= \frac{(Z_{\alpha})^2 \times P \times Q}{d^2} \\ &= \frac{(1,96)^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,2^2} \\ &= 25 \end{aligned}$$

Bedasarkan perhitungan di atas minimal dibutuhkan minimal 25 anak yang menderita DBD sebagai subyek penelitian.

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah jenis antipiretika yang digunakan.

4.5.2 Variabel Terikat

Variabel tergantung penelitian ini adalah manifestasi perdarahan.

4.6 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

No	Variabel	Skala
1.	<p>Jenis Antipiretika</p> <p>Obat penurun panas yang diberikan oleh ibu atau pendamping anak dan dikonsumsi oleh anak sebelum dirawat di rumah sakit. Jenis antipiretika digolongkan menjadi:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Non parasetamol b. Parasetamol <p>Pengukuran dilakukan dengan menggunakan metode wawancara dengan kuesioner (kuesioner terlampir).</p>	Nominal
2.	<p>Manifestasi Perdarahan</p> <p>Wujud atau bentuk dari hasil peristiwa keluarnya darah dari pembuluh darah yang terjadi pada pasien setelah dirawat di rumah sakit. Manifestasi perdarahan dibagi menjadi:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Tidak ada manifestasi perdarahan b. Ada manifestasi perdarahan <p>Pengukuran dilakukan menggunakan metode wawancara dengan kuesioner dan didukung dengan data sekunder catatan medik pasien.</p>	Nominal

4.7 Cara Pengumpulan Data

4.7.1 Alat

Pada penelitian ini pengumpulan data dilakukan dengan menggunakan alat berupa daftar pertanyaan (kuesioner) yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya serta didukung dengan data sekunder berupa catatan medik pasien. Uji validitas dilakukan dengan menggunakan metode *expert validity*. Kuesioner dikonsultasikan kepada 3 ahli yang berkompeten (*expert validity*). Masing-masing item akan diberi nilai +1 apabila setuju, +0 apabila ragu-ragu, dan -1 apabila tidak setuju. Item pertanyaan akan dimasukkan ke dalam daftar kuesioner apabila rata-rata penilaian $\geq 0,5$. Sedangkan untuk reliabilitasnya menggunakan uji reliabilitas *Cronbach alpha*.

4.7.2 Jenis Data

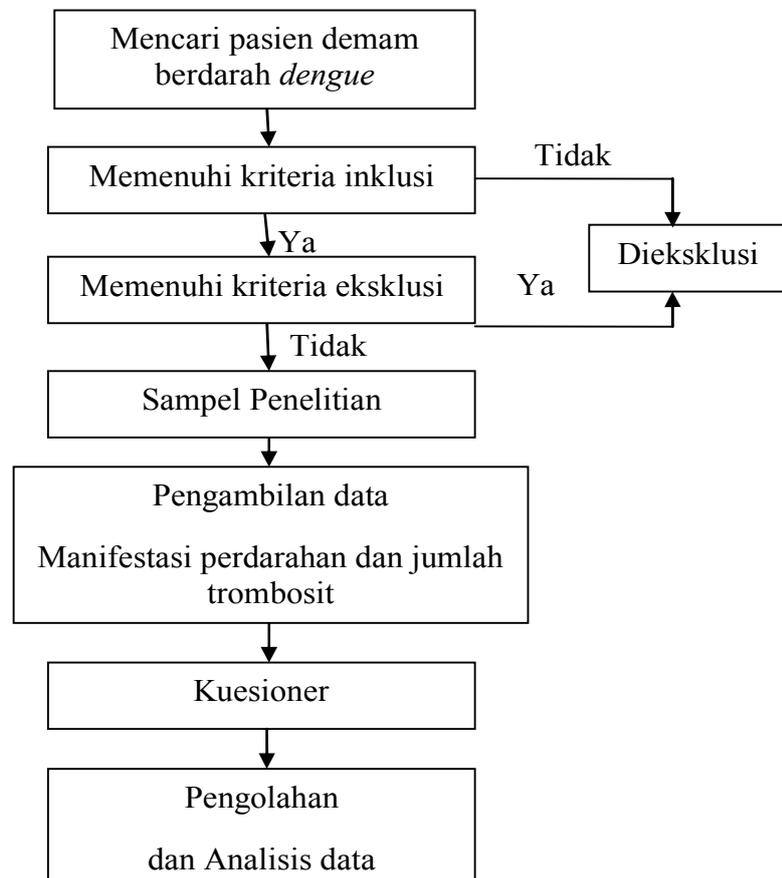
Data primer yang digunakan adalah data yang diperoleh melalui wawancara kuesioner terhadap subyek penelitian. Data primer yang dikumpulkan adalah data tentang jenis antipiretika yang digunakan dan manifestasi perdarahan yang terjadi pada anak. Sedangkan data sekunder diperoleh melalui catatan medik pasien untuk mengetahui manifestasi perdarahan.

4.7.3 Cara Kerja

Penelitian dilakukan mulai bulan Maret dengan mencari sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi secara *consecutive sampling*. Sampel yang bersedia mengikuti penelitian dibuktikan dengan

kesanggupannya menandatangani *informed consent*. Kuesioner dibacakan langsung kepada responden dan diberi penjelasan secara lisan mengenai setiap butir pertanyaan. Pencarian data dihentikan setelah jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi kemudian dilakukan input data ke komputer untuk pengolahan dan analisis data.

4.8 Alur penelitian



Gambar 9. Alur Penelitian

4.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dilakukan pemeriksaan kebenaran, editing, dikoding, ditabulasi, dan dimasukkan ke dalam komputer.

Analisis data meliputi analisa data deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, data yang berskala kontinu seperti umur dan sebagainya dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku. Sedangkan data yang berskala kategorial seperti jenis antipiretika, manifestasi perdarahan dan sebagainya dinyatakan sebagai distribusi frekuensi dan persentase.

Uji hipotesis menggunakan uji χ^2 . Uji ini dipilih oleh karena variabel bebas dan terikat berskala kategorial. Apabila dijumpai sel dengan frekuensi harapan < 5 yang jumlahnya lebih dari 20% maka digunakan uji *Fisher exact* sebagai pengganti uji χ^2 . Nilai p dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Besarnya risiko untuk mengalami perdarahan dinyatakan sebagai rasio prevalensi.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer.

4.10 Etika Penelitian

Sebelum dimulai penelitian, prosedur penelitian telah dimintakan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian kesehatan FK UNDIP dan ijin dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang. Subyek penelitian telah diberi penjelasan mengenai maksud, tujuan, dan manfaat penelitian. Subyek yang bersedia ikut serta dalam penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent*. Subyek berhak menolak untuk diikutsertakan tanpa ada konsekuensi apapun. Identitas subyek

penelitian dirahasiakan. Subyek juga berhak untuk keluar dari penelitian sesuai dengan keinginannya. Subyek penelitian juga diberi imbalan sesuai kemampuan peneliti. Biaya penelitian ditanggung oleh peneliti.

BAB V
HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Selama periode penelitian yang telah dilakukan sejak Maret 2012 sampai dengan Juni 2012, telah dijumpai 32 pasien anak suspek DBD yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Berdasarkan kelengkapan data terdapat 32 subyek yang digunakan untuk analisis. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan pada tabel 4 berikut.

Tabel 4. Karakteristik subyek penelitian (n=32)

Karakteristik Subyek	Rerata± SB	n (%)
Umur	6,2± 2,54; 6,0 (3,0-14)	-
Jenis Kelamin	-	-
Laki-laki	-	13 (40,6%)
Perempuan	-	19 (59,4%)

Data pada tabel di atas menunjukkan bahwa rerata umur penderita adalah 6,2 tahun. Umur termuda subyek penelitian adalah 3 tahun sedangkan yang tertua adalah 14 tahun. Jenis kelamin subyek penelitian sebagian besar adalah perempuan yaitu sebesar 59,4 %, sedangkan subyek penelitian berjenis kelamin laki-laki hanya sebesar 40,6%.

5.2 Karakteristik DBD dan Manifestasi Perdarahan

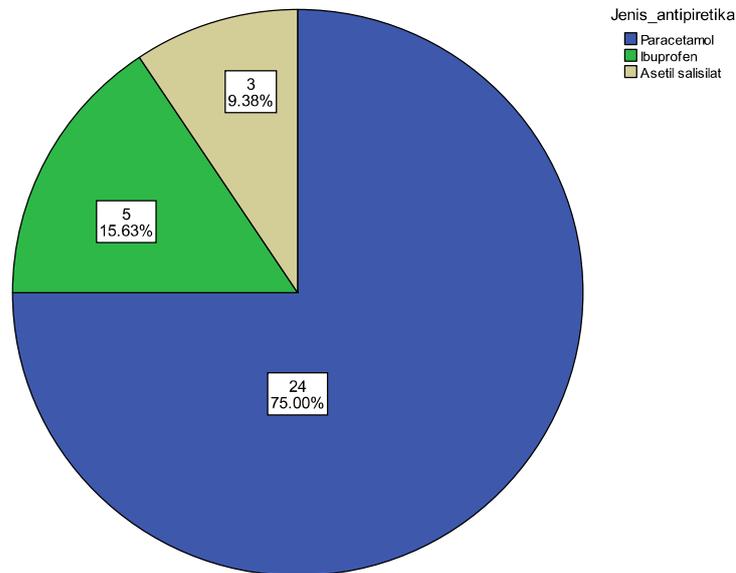
Karakteristik derajat DBD yang ditemukan pada subyek penelitian ketika mulai dirawat di RSUP Dr.Kariadi Semarang ditampilkan dalam tabel 5 sebagai berikut:

Tabel 5. Karakteristik DBD pada subyek penelitian (n=32)

Derajat DBD	n (%)
- Derajat I	19 (59,4%)
- Derajat II	12 (37,5%)
- Derajat III	1 (3,1%)
- Derajat IV	0 (0%)

Data pada tabel tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar (59,4%) pasien anak yang menjadi subyek penelitian adalah anak yang terdiagnosis menderita DBD derajat I saat mulai dirawat di RSUP Dr.Kariadi Semarang. Sedangkan pasien anak yang terdiagnosis menderita DBD derajat II adalah sebesar 37,5% dan hanya sekitar 3,1% pasien anak yang menderita DBD derajat III. Selama periode penelitian tidak ditemukan pasien anak yang menderita DBD derajat IV.

Karakteristik penggunaan obat antipiretika yang telah diberikan oleh ibu kepada pasien anak DBD sebelum dirawat di RSUP Dr. Kariadi ditampilkan dalam gambar 10 berikut.



Gambar10. Distribusi penggunaan antipiretika pada subyek penelitian (n=32)

Sebesar 75% ibu memberikan antipiretika parasetamol kepada anaknya sebelum dirawat di RSUP Dr.Kariadi. Sedangkan pemberian jenis antipiretika lain seperti Ibuprofen dan asetil salisilat hanya ditemukan sekitar 15,63% dan 9,38% saja. Dalam pembahasan selanjutnya, pembagian jenis antipiretika hanya akan dibagi menjadi 2 kategori yaitu Parasetamol dan non-parasetamol. Karakteristik penggunaan kedua jenis antipiretika ditampilkan pada tabel 6.

Tabel 6. Penggunaan antipiretika pada subyek penelitian (n=32)

Karakteristik	n (%)
Jenis Antipiretika	
- Parasetamol	24 (75%)
- Non parasetamol	8 (25%)
Lama pemberian antipiretika*	
- 2 hari	6 (18,8%)
- 3 hari	17 (53,1%)
- >3 hari	9 (28,1%)
Frekuensi pemberian antipiretika per hari*	
- 3x1	31 (96,9%)
- >3x1	1 (3,1%)

*Sebelum dibawa ke RS

Pada tabel 6 tampak sebagian besar anak (53,1%) mendapatkan obat antipiretika selama 3 hari sebelum anak tersebut dirawat di RSUP Dr.Kariadi. Frekuensi pemberian antipiretika sebagian besar adalah 3 kali dalam sehari (96,9%) Hanya ditemukan 3,1% ibu yang memberikan obat antipiretika kepada anaknya dengan fekuensi lebih dari 3 kali dalam sehari.

Karakteristik manifestasi perdarahan dan pengelompokan jenis perdarahan yang terjadi pada pasien anak sebelum dirawat ditampilkan dalam tabel 7 sebagai berikut:

Tabel 7. Karakteristik manifestasi perdarahan pada subyek penelitian (n=32)

Karakteristik	n (%)
Manifestasi Perdarahan	
- Ada perdarahan	16 (50%)
- Tidak ada perdarahan	16 (50%)

Kelompok Manifestasi perdarahan

- Petekie non spontan	3 (18,75%)
- Petekie spontan	5 (31,25%)
- Epistaksis	6 (37,50%)
- Gusi berdarah	1 (6,25%)
- Perdarahan saluran cerna	1 (6,25%)

Pada tabel 7 tampak 50% anak ada perdarahan sebelum dirawat di RSUP Dr. Kariadi. Pada tabel tersebut juga ditampilkan manifestasi perdarahan terbanyak yang dijumpai pada subyek penelitian adalah epistaksis (37,50%) yang kemudian diikuti dengan jumlah terjadinya petekie spontan sebesar 31,25%. Kejadian perdarahan gusi dan perdarahan saluran cerna masing-masing hanya ditemukan pada 1 orang subyek penelitian (6,25%).

5.3 Jenis antipiretika dan faktor-faktor lain yang berpengaruh pada manifestasi perdarahan pada anak DBD

Jenis antipiretika dan faktor-faktor lain yang berpengaruh manifestasi perdarahan pada anak DBD ditampilkan pada tabel 8.

Pada tabel 8 tampak pasien yang menggunakan antipiretika non parasetamol (Ibuprofen dan asetil salisilat) sebagian besar (87,5%) ada manifestasi perdarahan sebaliknya pasien yang menggunakan antipiretika parasetamol sebagian besar (62,5%) tidak ada manifestasi perdarahan. Hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan ($p=0,04$). Nilai rasio prevalensi adalah 2,3 (95% CI = 1,3 s/d 4,2). Hal ini berarti subyek yang mendapatkan antipiretika non parasetamol memiliki risiko ada manifestasi perdarahan 2,3 kali lebih besar

dibanding yang menggunakan antipiretika parasetamol. Menimbang rentang 95% CI yang tidak melingkupi angka 1 maka dapat disimpulkan pemakaian antipiretika non parasetamol merupakan faktor risiko terjadinya manifestasi perdarahan.

Tabel 8. Hubungan antara jenis antipiretika dengan manifestasi perdarahan pada anak DBD beserta faktor lain yang turut berpengaruh

Faktor risiko	Manifestasi perdarahan		p*	RP (95% CI)
	Ada n (%)	Tidak ada n (%)		
Umur	-	-	0,4	-
Jenis antipretika				
- Non parasetamol	7 (87,5%)	1 (12,5%)		
- Parasetamol	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,04	2,33 (1,3 s/d 4,2)
Jenis kelamin				
- Laki-laki	6 (46,2%)	7 (53,8%)		
- perempuan	10 (52,6%)	9 (47,4%)	1,0	0,87 (0,4 s/d 1,8)
Derajat DBD				
- Derajat I	3 (15,8%)	16 (84,2%)		
- Derajat II	12 (100%)	0 (0%)		
- Derajat III	1 (100%)	0 (0%)		
- Derajat IV	0 (0%)	0 (0%)	<0,001	-
Lama pemberian antipiretika				
- ≤ 3 hari	11 (47,8%)	12 (52,2%)		
- >3 hari	5 (55,6%)	4 (44,4%)	1,0	0,86 (0,4 s/d 1,8)
Frekuensi pemberian per hari				
- 3x1	15 (48,4)	16 (51,6%)		
- >3x1	1 (100%)	0 (0%)	1,0	0,48 (0,3 s/d 0,7)

*Uji Fisher-exact

Pada tabel 8 juga tampak pada kelompok ada manifestasi maupun tidak ada manifestasi perdarahan, jenis kelamin subyek sebagian besar adalah perempuan. Namun berdasarkan uji statistik hubungan antara jenis kelamin dengan manifestasi perdarahan adalah tidak bermakna. Berdasarkan derajat DBD pada kelompok yang ada manifestasi perdarahan sebagian besar termasuk dalam derajat II sedangkan pada kelompok yang tidak ada manifestasi perdarahan masuk

dalam derajat I. Hasil uji statistik menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara derajat DBD dengan manifestasi perdarahan ($p < 0,01$). Berdasarkan lama pemberian antipiretika pada kelompok yang menggunakan antipiretika < 3 hari sebagian besar tidak ada manifestasi perdarahan, sedangkan pada kelompok yang mendapat antipiretika > 3 hari sebagian besar terdapat manifestasi perdarahan. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara lama pemberian antipiretika dengan manifestasi perdarahan ($p = 1,0$). Berdasarkan pemberian antipiretika per hari pada kelompok yang mendapat antipiretika 3 kali dalam sehari sebagian besar tidak ada manifestasi perdarahan. Pada tabel juga tampak ada 1 subyek yang mendapat antipiretika lebih dari 3 kali dalam sehari dan pada pasien tersebut dijumpai adanya manifestasi perdarahan. Namun hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna antara frekuensi pemberian antipiretika dengan manifestasi perdarahan ($p = 1,0$).

BAB VI

PEMBAHASAN

Perdarahan merupakan salah satu manifestasi klinik yang terjadi pada kasus DBD. Berbagai manifestasi perdarahan pada DBD berhubungan dengan terjadinya vaskulopati, trombositopati, dan koagulopati.²² Penggunaan antipiretika jenis non parasetamol seperti ibuprofen dan asam asetilsalisilat diduga dapat menjadi pemicu terjadinya manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD pada fase awal penyakit.³¹

Antipiretika non parasetamol seperti Ibuprofen dan asam asetil salisilat bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) yang selanjutnya dapat mengakibatkan terjadinya gangguan pada kerja *platelet* sehingga dapat menyebabkan perdarahan. Selain itu, penghambatan terhadap enzim COX-1 dapat pula berakibat terhadap penghambatan sintesis prostaglandin yang merupakan substansi yang bekerja melindungi mukosa gastrointestinal. Sehingga penghambatan tersebut akan berakibat terhadap terjadinya perdarahan saluran gastrointestinal. Berbeda dengan aspirin dan ibuprofen, parasetamol yang bekerja spesifik menghambat COX-3 tanpa menghambat COX-1 tidak akan memperberat perdarahan pada DBD, karena parasetamol hanya bekerja menghambat sintesis prostaglandin yang terdapat pada hipotalamus.³⁵

Penelitian yang dilakukan dengan mengumpulkan data melalui wawancara kuesioner kepada ibu pasien anak DBD dan ditunjang dengan data rekam medis pasien selama periode 3 bulan didapatkan data-data demografik seperti jenis

kelamin anak, usia anak, derajat DBD, jenis antipiretika yang digunakan, lama pemberian obat antipiretika, frekuensi pemberian antipiretika per hari, serta manifestasi perdarahan yang terjadi pada anak.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan 50% dari subyek penelitian mengalami perdarahan sebelum dirawat di rumah sakit. Perdarahan yang paling banyak terjadi adalah epistaksis (18,8%) dan munculnya petekie secara spontan (15,6%). Selain itu jenis perdarahan lain yang terjadi adalah munculnya petekie secara non spontan (9,4%), perdarahan gusi (3,1%), dan perdarahan saluran cerna (3,1%).

Sebelum anak tersebut dibawa ke rumah sakit, 75% ibu telah memberikan antipiretika parasetamol kepada anaknya dan ditemukan hanya sekitar 25% ibu yang memberikan antipiretika non parasetamol. Sekitar 87,5% anak yang mendapatkan antipiretika non parasetamol (Ibuprofen dan asetil salisilat) mengalami perdarahan sebelum dibawa ke rumah sakit, sedangkan anak yang mendapatkan obat parasetamol dan mengalami perdarahan hanya sekitar 37,5%. Setelah dilakukan analisis data dengan menggunakan uji alternatif *fisher* didapatkan kesimpulan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara jenis antipiretika yang digunakan sebelum dirawat di rumah sakit dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD. Anak yang mendapatkan antipiretika non parasetamol memiliki risiko 2,3 kali lipat untuk mengalami perdarahan dibandingkan dengan anak yang mendapatkan antipiretika parasetamol.

Faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, usia, lama pemberian antipiretika, dan frekuensi pemberian antipiretika per hari didapatkan hasil tidak memiliki

hubungan yang bermakna dengan manifestasi perdarahan. Sehingga faktor-faktor tersebut tidak dapat dikatakan sebagai faktor perancu dalam penelitian ini. Sedangkan derajat DBD diketahui memiliki hubungan dengan manifestasi perdarahan. Hal ini disebabkan oleh karena diagnosis derajat DBD ditegakkan melalui observasi keadaan perdarahan pasien ketika dirawat di rumah sakit.

Hasil dari penelitian ini sesuai dengan hipotesis dan teori yang menyatakan bahwa pemberian antipiretika non parasetamol seperti ibuprofen dan asetil salisilat dapat memicu terjadinya perdarahan pada kasus DBD. Hal ini dapat dijelaskan karena kedua jenis antipiretika tersebut mampu mengakibatkan terjadinya trombositopati atau gangguan kerja dari trombosit melalui penghambatan kerja enzim COX-1 sehingga mampu memicu terjadinya manifestasi perdarahan atau bahkan mampu memperberat manifestasi perdarahan yang terjadi pada anak yang menderita DBD.³¹

Hasil penelitian ini hampir sejalan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh *G. Doyle*,^{dkk} dan *Lamiaie Grimaldi*,^{dkk} yang menyatakan bahwa pemberian NSAID seperti ibuprofen dapat memicu terjadinya perdarahan terutama perdarahan saluran cerna.⁸⁻⁹

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah waktu penelitian yang sangat terbatas sehingga jumlah sampel yang didapatkan hanya memenuhi jumlah sampel minimal dan data jenis antipiretika yang digunakan kurang bervariasi. Dalam wawancara kuesioner, beberapa ibu hanya dapat menyebutkan jenis atau merk antipiretika yang digunakan dan tidak dapat memberikan keterangan tentang dosis yang diberikan secara pasti. Sehingga peneliti hanya mampu memperoleh

keterangan tentang lama pemberian antipiretika dan frekuensi pemberiannya per hari. Selain itu data yang didapatkan dari wawancara kuesioner tentang jenis antipiretika yang digunakan hanya mengandalkan ingatan dari ibu pasien.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara jenis antipiretika yang digunakan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD. Hal ini dibuktikan dengan:

- a. Kejadian manifestasi perdarahan lebih besar secara bermakna pada kelompok yang mendapat antipiretika non parasetamol (ibuprofen dan asetil salisilat).
- b. Anak yang mendapatkan antipiretika non parasetamol (Ibuprofen dan asetil salisilat) memiliki kemungkinan 2,3 kali lipat mengalami perdarahan dibandingkan dengan anak yang mendapatkan antipiretika parasetamol.
- c. Sebesar 75% subyek penelitian yang menderita DBD telah mendapatkan jenis antipiretika yang tepat yaitu parasetamol.

7.2 Saran

- a. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui korelasi antara dosis antipiretika yang diberikan dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD.

- b. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui korelasi antara antipiretika jenis lain yang tidak tercakup dalam penelitian ini dengan manifestasi perdarahan pada anak yang menderita DBD.
- c. Perlu dilakukan edukasi di masyarakat tentang pemilihan dan penggunaan jenis antipiretika yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Joseph S. Alpert, MD. Atypical Dengue Fever Mimicking Typhoid Fever in a College Student Traveler. *Am J Med.* 2009;122 (4): e1-e3
2. Kristina, Isminah, Leny Wulandari. Demam Berdarah Dengue. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan [Internet]. 2004 [cited: 2011 October 16]. Available from : <http://www.litbang.depkes.go.id/maskes/052004/demamberdarahl.htm>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2009. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2010
4. Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang 2010. Semarang : Dinas Kesehatan Kota Semarang ; 2010
5. UKK Infeksi & Penyakit Tropis [Internet]. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; c2009 ; 2011 Nov 20]. Available from: <http://www.idai.or.id/kesehatananak/artikel.asp?q=2005319145051>
6. G.Doyle,S.Furey, R.Berlin, S.Cooper, S.Jaya Wardena, E. Ashraf *et al.* Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Aliment Pharm Ther.* 1999; 13: 897-906
7. Lamiae Grimaldi, L. Abenheim, Laurent Michaud, Olivier Mouterde, Annie pierre Jonville, B. Giraudeau *et al.* *Pharmacoepidemiology and prescription Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66:831-7
8. World Health Organization South East Asia Region. Situation update of dengue in the SEA Region, 2010. World Health Organization South East Asia Region [Internet]. 2010[cited 2011 Dec 2]. Available from : http://www.searo.who.int/LinkFiles/Dengue_Dengue_update_SEA_2010.pdf
9. Centers for Disease Control and Prevention. Dengue. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; October 28 2010. <http://www.cdc.gov/Dengue/epidemiology/index.html>
10. Anies. *Seri Lingkungan dan Penyakit : Manajemen Berbasis Lingkungan.* Jakarta: Elek Media Komputindo. 2006
11. Soedarto. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran.* Jakarta : Sagung Seto. 2011.
12. Anonymous. Summary of the dengue situation in the Western Pacific region Manilla, World Health Organisation Western Pacific Regional Office; 2001:9.

13. WHO: Strengthening implementation of the global strategy for dengue fever/dengue haemorrhagic fever prevention and control, report on the informal consultation. Geneva, WHO; 1999
14. Dinas Kesehatan Kota Semarang. Profil Kesehatan Kota Semarang 2009. Semarang : Dinas Kesehatan Kota Semarang ; 2009. <http://www.depkes.go.id/downloads/publikasi/buletin/BULETIN%20DBD.pdf>
15. World Health Organization. CD Risk Assessment: DF, DHF, and DSS in Indonesia, February 2005. World Health Organization; 2005 . Available from:http://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/guidelines/Dengue_and_risk%20assess.pdf
16. Khie Chen, Herdiman T. Pohan, Robert Sinto. Diagnosis dan terapi cairan pada demam berdarah dengue. Med Sci J Pharm development and medical application. 2009; 22(1): 3-7
17. Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S. Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. J Infect Dis 2000;181:2.
18. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:261
19. Huan-Yao Lei. Immunopatogenesis DHF. Jurnal penyakit infeksi Amerika 4 [Internet]. 2008 [cited 2012 Feb 2]. 4(1): 1-9. Available from: Publikasi Sains 2008.
20. World Health Organization (WHO). Dengue Hemorrhagic Fever In: Diagnosis, treatment, prevention control. 2nd ed. Geneva: WHO; 1997.
21. Darwis D. Kegawatan Demam Berdarah Dengue pada Anak. Jakarta: BP FKUI; 1999. 136-48
22. Guzman MG, Kouri G. Dengue : an update. The Lancet Inf 2002; 2: 33-42
23. Akib AP. Inflamasi dan Koagulasi. Dalam: Priyatno A, Setiati TE, Soemantri Ag. Kegawatan sistem hematologi pada anak. Simposium nasional PGD. Semarang: BP UNDIP; 2001: 7-24.
24. Permono B. Aktivasi koagulasi, inhibisi koagulasi dan fibrinolisis. Dalam: Priyatno A, Setiati TE, Soemantri Ag. Kegawatan sistem hematologi pada anak. Simposium nasional PGD. Semarang: BP UNDIP; 2001:7-24
25. Van Gorp E, Setiati TE, Mairuhu AT, Brandjes DP, ten Cate H. Impaired fibrinolysis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. J Med Virol 2002; 67(4): 549-54

26. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 (6 Suppl. 1): 2-10
27. Bela Kis, James A. Snipes, David W. Busija. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *J Pharm Exp Ther.* 2005; 315: 1-7
28. Raskin JB. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Med* 1999; 106 (5B): 3S-12S
29. Schafer AI. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory therapy on platelets. *Am J Med* 1999; 106 (5B): 25S-36S
30. Starko KM, Ray CG, Dominguez LB, et al. Reye's syndrome and salicylate use. *Paediatrics* 1980; 66 (6): 859-64
31. Sharma S, Sharma SC. An update on eicosanoids and inhibitors of cyclooxygenase enzyme systems. *Indian J. Exp. Biol.* 2007;35 (10): 1025
32. Autret E, Reboul Marty J, Henry-Launois B. Evaluation of Ibuprofen versus aspirin and paracetamol on efficacy and comfort in children with fever. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51(5): 367
33. Joel G. Hardman, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed., McGraw-Hill, New York, NY, 2001: 696- 700
34. Rawlins MD, Henderson DB, Hijab AR. Pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11 (4): 283-6
35. Timothy D. Warner, Jane A. Mitchell. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21): 13371