

LAPORAN PENELITIAN

Perbandingan Kadar Prostaglandin-E₂ (PGE₂) Setelah Pemberian Metamizol Intravena dengan Parasetamol Intravena pada Pasien Cedera Otak Sedang sampai Berat dengan Demam

Ajutor Donny Tandiarrang, Syafri K. Arif

Bagian Anestesiologi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri,
Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

Abstrak

Metamizol intravena dan parasetamol intravena dapat menurunkan suhu tubuh pasien cedera otak sedang sampai berat dengan menghambat produksi PGE₂ sebagai mediator demam. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan pemberian metamizol intravena dengan parasetamol intravena terhadap kadar PGE₂ plasma dalam menurunkan suhu tubuh pasien cedera otak sedang sampai berat dengan demam. Sampel penelitian adalah 44 pasien cedera otak sedang sampai berat dengan demam, dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok M (n=22) diberikan metamizol IV 15 mg/kgBB, sedangkan kelompok P (n=22) diberikan parasetamol 15 mg/kgBB. Analisis statistik dilakukan dengan Uji Mann U-Whitney dan Uji *Pearson*, dengan $p < 0,05$ bermakna secara signifikan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan suhu dan kadar PGE₂ plasma yang bermakna pada kedua kelompok ($p < 0,05$). Hasil Uji korelasi Person memperlihatkan bahwa semakin tinggi suhu semakin tinggi pula kadar PGE₂ plasma. Metamizol intravena sama efektifnya dengan parasetamol dalam menurunkan suhu tubuh dan kadar PGE₂ plasma pada pasien cedera otak sedang sampai berat dengan demam.

Kata kunci: Cedera otak, kadar PGE₂, metamizol, parasetamol, suhu

Comparison between the Effect of Intravenous Metamizol and Paracetamol to Prostaglandin-E₂ (PGE₂) Plasma Level on Moderate to Severe Traumatic Brain Injury Patients with Fever

Abstract

Intravenous metamizol and paracetamol can lower body temperature on moderate to severe traumatic brain injury patients with fever by inhibiting the production of PGE₂ as a mediator of fever. This study aims to compare the effect between intravenous metamizol and paracetamol on the PGE₂ plasma level in lowering body temperature on moderate to severe traumatic brain injury patients with fever. The study samples consist of 44 severe to moderate traumatic brain injury patients with fever divided in 2 groups: M group (n=22) was given metamizol IV of 15 mg/BW body weight and P group (n=22) was given paracetamol of 15 mg/BW body weight. Statistically analyzed was using Mann U-Whitney Test and Pearson chi-square test with $p < 0,05$ of statistical significance. Temperature and PGE₂ plasma levels significantly decrease in both groups ($p < 0,05$). The result of the Pearson correlation test shows that the higher the temperature the higher the PGE₂ plasma level. Intravenous metamizol and paracetamol have proven effective to lower body temperature and PGE₂ plasma levels of moderate to severe traumatic brain injury patients with fever.

Key words: Metamizol, paracetamol, PGE₂ level, temperature, traumatic brain injury

Korespondensi: Ajutor Donny Tandiarrang, dr, Bagian Ilmu Anestesi Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makassar, BTP Blok A no 52, Makassar, *Mobile* 081310471818, *Email* donny_tandiarrang@yahoo.com

Pendahuluan

Demam merupakan masalah yang paling sering dijumpai pada pasien-pasien yang di rawat di Unit Perawatan Intensif atau *Intensive Care Unit* (ICU).¹ Sekitar 30% pasien yang dirawat mengalami demam selama perawatan, dan pada pasien yang disertai sepsis berat yang memasuki ICU insiden demam adalah lebih dari 90%.²⁻⁴ Demikian pula halnya dengan pasien cedera otak berat yang dirawat di ICU, angka kejadian demam sangat sering dijumpai serta dihubungkan dengan buruknya hasil akhir dari perawatan seperti waktu perawatan yang lebih lama, peningkatan tekanan intrakranial, rendahnya skor *glasgow coma scale* (GCS) serta status fungsional yang lebih rendah.^{4,5}

Suatu proses trauma yang terjadi pada sel-sel otak menyebabkan terjadi pelepasan dari sitokin proinflamatori seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor* (TNF- α) serta interferon- γ . Pelepasan dari sitokin tersebut dapat pula diinduksi oleh pirogen eksogen yang berasal dari lipopolisakarida bakteri atau virus bila telah terjadi proses infeksi. Sitokin proinflamatori tersebut selanjutnya memasuki *organum vasculosum lamina terminalis* (OVLT) dan mengaktifasi dari jalur cyclooxygenase-2 (COX-2) untuk memproduksi prostaglandin-E₂ (PGE₂). Prostaglandin-E₂ (PGE₂) yang dihasilkan selanjutnya akan melewati sawar darah otak pada regio hipotalamus anterior serta mengaktifasi neuron-neuron yang sensitif terhadap panas. Rangsangan terhadap neuron-neuron tersebut akan menaikkan level *set-point* dari suhu dan mengawali proses konservasi dan produksi panas, sehingga terjadilah demam. Penurunan produksi dari PGE₂ akan kembali menurunkan level *set-point* yang diikuti oleh turunnya suhu tubuh.²

Hingga saat ini, metode pengontrolan terhadap suhu tubuh yang optimal masih sangat sedikit diketahui. Obat-obat antipiretik bekerja dengan cara menghambat kerja dari COX-2, selanjutnya akan menghambat produksi dari PGE₂ sebagai mediator demam sehingga suhu tubuh pasien cedera otak akan kembali turun ke level normal.²

Akan tetapi, sampai saat ini belum ada penelitian tentang efek pemberian metamizol intravena dengan parasetamol intravena terhadap

kadar PGE₂ sebagai suatu penanda penurunan suhu tubuh pada pasien cedera otak yang mengalami demam. Penelitian yang dilakukan pada binatang coba telah membuktikan bahwa penyuntikan PGE₂ ke dalam hipotalamus binatang coba akan menginduksi demam dalam jangka waktu yang singkat. Kadar PGE₂ dalam plasma binatang coba akan sebanding dengan tingginya demam pada hewan coba.^{2,3} Metamizol memiliki kelebihan, selain memiliki efek penghambatan produksi PGE₂ pada pusat termoregulator di otak. Metamizol juga memiliki efek antiinflamasi yang akan menghambat sitokin inflamasi (pirogen endogen) seperti IL-1 di perifer yang tidak dimiliki oleh parasetamol.⁶

Subjek dan Metode

Penelitian ini dilakukan di ICU/HCU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Januari–April 2014 dengan disain uji klinis acak tersamar tunggal. Populasi penelitian adalah pasien dengan cedera otak sedang sampai berat dengan demam yang dirawat di ICU/HCU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel sebanyak 44 pasien cedera otak sedang sampai berat yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu keluarga pasien setuju untuk ikut serta dalam penelitian, dan ada persetujuan dokter primer yang merawat, pasien yang mengalami kenaikan suhu membrana timpani ≥ 38 °C dan ≤ 40 °C, tidak menerima terapi obat-obatan yang dapat memengaruhi kadar PGE₂, suhu tubuh dan hemodinamik (seperti antipiretik, kokain, amfoterisin B, phenobarbital, dopamin, dobutamin, norefineprin, dll) minimal dalam 24 jam, usia 16–65 tahun, indeks masa tubuh (IMT) 18,50–24,99 dan status volume tubuh cukup (CVP 8–12 mmHg). Kemudian dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok agar variasi individu terbagi secara merata pada kedua kelompok. Kelompok yang memperoleh metamizol 15 mg/kgBB intravena disebut kelompok M, sedangkan kelompok yang memperoleh parasetamol 15 mg/kgBB intravena disebut kelompok P. Kemudian dilakukan pengukuran suhu, pengukuran kadar PGE₂, pengukuran tekanan arteri rata-rata (TAR), dan pencatatan angka kejadian efek samping selama 2 jam pada kedua kelompok, selanjutnya

dinilai dan dibandingkan.

Pengumpulan data akan dilakukan setelah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FK UNHAS. Pasien sebagai sampel yang termasuk kriteria inklusi, dilakukan randomisasi oleh pembantu peneliti pertama dengan cara membagikan 2 jenis amplop berkode nomer 1 atau 2 yang berisi obat yang akan diberikan kepada sampel. Selanjutnya, kepada keluarga sampel akan diberikan penjelasan perihal apapun yang berkaitan dengan penelitian. Setelah mendapatkan persetujuan dari keluarga sampel, selanjutnya akan dilakukan pengukuran dan pemantauan tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata, frekuensi denyut jantung, frekuensi napas, serta suhu di membrana timpani pada sampel penelitian, serta pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar PGE₂ plasma sebelum dilakukan pemberian obat yang akan diteliti. Pengukuran dan pemantauan dilakukan oleh pembantu peneliti yang telah dijelaskan tentang prosedur penelitian dan sesuai dengan prosedur dari alur penelitian. Pembantu peneliti kedua yang tidak mengetahui isi obat di tiap-tiap amplop melakukan prosedur pemberian obat di ruang ICU/HCU. Ruang ICU/HCU diatur pada suhu 24±2 °C. Pasien kelompok M diberikan metamizol 15 mg/kgBB intravena dan pasien kelompok P diberikan parasetamol 15 mg/kgBB intravena dengan cara *drip infusion* selama 15 menit. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar PGE₂ pada jam ke-1 dan ke-2 setelah perlakuan. Pemantauan

dilakukan tiap 30 menit hingga 2 jam dimulai dari saat pemberian metamizol/parasetamol intravena, pemantauan dilakukan terhadap suhu, tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata, kejadian hipotensi, dan kejadian mual dan/atau muntah. Jika terjadi mual dan muntah pasien diberikan obat *rescue* ondansetron 0,1 mg/kgBB. Pengamatan dilakukan oleh pembantu peneliti yang sudah dijelaskan tentang prosedur penelitian. Hasil dari pengamatan dicatat dalam lembar pengamatan yang telah disiapkan.

Data diolah menggunakan software *statistical product and service solution (SPSS) for windows 17.0*. Penilaian perbandingan variabel numerik 2 kelompok dilakukan uji-t tidak berpasangan bila distribusi data normal dan Uji Mann U-Whitney bila distribusi tidak normal. Penilaian untuk hubungan antar variabel katagorik dilakukan Uji *Pearson, chi-square* dan bila tidak memenuhi syarat sebagai alternatif dilakukan Uji *Fisher*. Data dinyatakan sebagai rata-rata (*mean*), standar deviasi (SD), persentasi (%), dan minimum-maksimum (min-max). Nilai P<0,05 diterima sebagai statistik yang bermakna. Hasil disajikan dalam bentuk narasi diperjelas dengan tampilan tabel dan grafik.

Hasil

Secara umum, data demografi dari 44 pasien yang diikuti dalam penelitian ini setelah dilakukan uji statistik kedua kelompok tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna seperti terlihat

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Sampel pada kedua Kelompok

Variabel	Kelompok				p*
	Metamizol (n= 22)		Parasetamol (n=22)		
	N	%	N	%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	17	77,3	16	72,7	0,500
Perempuan	5	22,7	6	27,3	
Antibiotika					
Ceftiaxon	19	86,4	18	81,8	0,500
Meropenem	3	13,6	4	18,2	

Keterangan: Uji Fisher's Eksak, nilai p< 0,05 dinyatakan bermakna

Tabel 2 Perbandingan Karakteristik Sampel pada Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok								p*
	Metamizol (n=22)				Parasetamol (n=22)				
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
Usia (tahun)	18	61	36,14	12,19	16	62	35,18	13,83	0,725
IMT (kg/m ²)	19,50	24,97	22,40	1,43	18,5	24,97	22,47	1,94	0,630
Leukosit (/mm ³)	11100	18700	15001,59	2280,17	11890	17350	14515,91	1161,51	0,511
PGE ₂ (pg/mL)	172	388	268,32	82,37	121	389	258,23	87,15	0,655
Suhu tubuh awal (°C)	38,1	40,0	39,15	0,71	38,0	40,0	38,99	0,70	0,540
CVP (mmHg)	8,8	11,5	10,14	0,79	8,7	11,5	10,29	0,87	0,697
Suhu ruangan (°C)	24,0	24,2	24,03	0,06	24,0	24,2	24,05	0,07	0,490

Keterangan: Uji Mann U-Whitney, nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

pada Tabel 1 dan Tabel 2. Karena itu, sebaran karakteristik ke-44 sampel penelitian ini berupa usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), *central venous pressure* (CVP), hitung leukosit, suhu ruangan pengamatan, suhu tubuh pada awal pengukuran, dan jenis antibiotik dinyatakan homogen secara statistik.

Analisis variasi suhu membran timpani, kadar PGE₂ plasma dan perubahan kadar PGE₂. Hasil uji analisis secara statistik yang dilakukan untuk membandingkan antara penurunan suhu membran timpani yang terjadi pada kelompok metamizol dan kelompok parasetamol dengan menggunakan Uji Mann-Whitney (Tabel 3). Terlihat bahwa

nilai rata-rata suhu membran timpani dari awal pengukuran sampai menit ke-120 setelah pemberian metamizol dan parasetamol sama-sama mengalami penurunan. Hasil dari Uji Mann U-Whitney memperlihatkan nilai $p > 0,05$ pada setiap waktu pengamatan. Artinya penurunan suhu tubuh setelah pemberian metamizol tidak terlihat berbeda bermakna dengan penurunan suhu tubuh yang terjadi setelah pemberian parasetamol.

Tabel 4 telah dilakukan perbandingan antara penurunan kadar PGE₂ plasma pada kelompok metamizol dan kelompok parasetamol dengan menggunakan Uji Mann-Whitney. Uji statistik

Tabel 3 Perbandingan Suhu Membran Timpani pada kedua Kelompok

Suhu (°C)	Kelompok								p*
	Metamizol (n=22)				Parasetamol (n=22)				
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
0,590	38,1	40,0	39,15	0,71	38,0	40,0	38,99	0,70	0,540
30	37,8	39,8	38,83	0,69	37,8	39,8	38,74	0,68	0,597
60	37,2	39,3	38,03	0,53	37,2	39,1	38,14	0,55	0,503
90	36,8	38,4	37,40	0,42	36,9	38,6	37,59	0,50	0,279
120	36,5	37,0	36,81	0,18	36,6	37,0	36,84	0,15	0,597

Keterangan: Uji Mann u- whitney, nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna

Tabel 4 Perbandingan Kadar PGE₂ Plasma pada Kedua Kelompok

PGE ₂	Kelompok								p*
	Metamizol (n=22)				Parasetamol (n=22)				
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
0	172	388	268,32	82,37	121	389	258,23	87,15	0,655
60	90	281	170,23	72,47	99	285	174,95	70,06	0,275
120	61	185	123,18	41,65	60	181	120,00	38,93	0,823

Keterangan: Uji Mann U-whitney, nilai p<0,05 dinyatakan bermakna

Tabel 5 Hubungan suhu-PGE₂ pada Masing-masing Kelompok

Variabel	Kelompok			
	Metamizol (n= 22)		Parasetamol (n=22)	
	R	Sig	R	Sig
Suhu-PGE ₂ menit ke-0	0,941	0,000	0,938	0,000
Suhu-PGE ₂ menit ke-30	0,735	0,000	0,865	0,000
Suhu-PGE ₂ menit ke-60	0,781	0,000	0,685	0,000

Keterangan: * Uji Korelasi Person

memperlihatkan nilai p>0,05 pada setiap waktu pengamatan. Nilai tersebut artinya tidak terdapat perbedaan bermakna antara penurunan nilai kadar PGE₂ dalam plasma setelah pemberian metamizol maupun parasetamol.

Hasil penelitian terhadap hubungan perubahan kadar PGE₂ dalam plasma akibat perubahan suhu untuk masing-masing kelompok diperlihatkan pada tabel 5. Untuk melihat hubungan antara suhu dan kadar PGE₂ plasma kemudian uji korelasi *Person*. Hasil uji korelasi *Person* untuk setiap waktu pengamatan pada kelompok metamizol dan kelompok parasetamol, yaitu pada awal pengamatan nilai r=0,941 dan r=0,938, selanjutnya pada menit ke-60 nilai r=0,735 dan r=0,865, sementara pada menit ke-120 nilai r=0,781 dan r=0,685. Hal ini memperlihatkan bahwa semakin tinggi suhu maka akan semakin tinggi kadar PGE₂ dalam plasma dan akan mengalami penurunan sesuai dengan penurunan suhu tubuh sampel.

Pembahasan

Insiden demam pada pasien cedera otak yang dirawat di ICU memiliki nilai sangat tinggi yang

secara langsung berhubungan dengan lamanya perawatan pasien dan terjadinya trauma otak sekunder yang selanjutnya akan mengakibatkan peningkatan proses metabolisme dan rendahnya status neurologis.^{4,5} Setiap peningkatan suhu tubuh sebesar 1°C akan menyebabkan terjadi peningkatan terhadap konsumsi oksigen oleh tubuh sebanyak 10–20% serta akan meningkatkan *cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO₂) sebanyak 6–8%. Proses-proses tersebut akan mengakibatkan peningkatan konsumsi oksigen oleh tubuh sebanyak 10–20% yang selanjutnya akan berakibat pada ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan kadar oksigen ke dalam jaringan otak.^{7,8}

Beberapa kondisi lain yang akan berhubungan dengan demam pada pasien cedera otak adalah peningkatan asam amino eksitator di ekstraseluler, peningkatan pada sawar darah otak, peningkatan pada enzim proteolisis yang akan berakhir pada kerusakan serta nekrosis sel.^{6–9} Aliran darah otak juga akan meningkat sebanyak 5% pada setiap peningkatan suhu tubuh sebanyak 1°C yang pada akhirnya akan menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial.⁸ Efek negatif dari peningkatan suhu sebesar 1°C pada pasien cedera otak tersebut

akan memperburuk hasil akhir dan meningkatkan angka kematian.^{4,10}

Oleh karena itu, setiap usaha harus dilakukan agar mencegah kenaikan suhu tubuh pada pasien cedera otak agar kondisi fisiologis yang optimal untuk menjalankan fungsi otak dapat tercapai. Akan tetapi, apabila demam telah terjadi harus diterapi secara agresif. Penurunan suhu tubuh sebesar 1°C dapat menurunkan tingkat kebutuhan oksigen sebesar 5–7% serta penurunan suhu tubuh sebesar 3°C akan menurunkan dari CMRO₂ 20%.⁸ Penurunan konsumsi oksigen dan metabolisme selanjutnya akan menurunkan laju metabolisme otak terhadap kadar glukosa dan laktat sebanyak 2–4 kali.^{7,8} Bersamaan dengan penurunan tingkat metabolisme dalam otak, penurunan suhu tubuh akan menurunkan aliran darah otak dan volume vaskular intraserebral yang selanjutnya akan menurunkan tekanan intrakranial serta terciptanya stabilitas membran sel.^{7,8,10–13} Setiap penurunan suhu tubuh sebanyak 1°C akan menyebabkan penurunan aliran darah otak sebanyak 5%.⁸

Berbagai metode pengontrolan suhu telah diketahui, akan tetapi belum ditemukan metode yang paling efektif dalam menurunkan suhu tubuh dengan efek samping yang minimal. Sampai saat ini, metode paling umum yang digunakan untuk mengendalikan demam di ICU adalah penggunaan agen-agen antipiretik misalnya metamizol dan parasetamol. Kedua agen antipiretik tersebut diduga dapat menghambat produksi dari PGE₂ dengan cara menghambat produksi dari enzim pembentuknya yaitu siklooksigenasi-2 (COX-2).¹⁴ Penurunan produksi dari PGE₂ di otak akan menyebabkan menurunnya kadar *set-point* pada hipotalamus sebagai akibat menurunnya interaksi antara PGE₂ dengan saraf-saraf yang termosensitif pada regio preoptik hipotalamus anterior.^{2,3,15,17}

Pada penelitian ini, kami mencoba untuk membandingkan seberapa besar efektivitas dari agen-agen antipiretik, yaitu antara kelompok metamizol dengan parasetamol yang diberikan secara intravena dalam menurunkan suhu tubuh pasien cedera otak sedang sampai berat yang mengalami demam. Penurunan suhu tubuh yang terjadi kemudian akan dihubungkan dengan kadar PGE₂ dalam plasma sebagai suatu mediator demam pada pusat termoregulator di hipotalamus anterior.

Hasil dari penelitian ini kami menemukan bahwa selama waktu pengamatan terlihat adanya penurunan suhu tubuh yang bermakna setelah pemberian metamizol IV ($p < 0,05$) dengan suhu target suhu tubuh 36–37 °C tercapai dalam waktu 120 menit. Hal yang sama terjadi pada kelompok parasetamol, terlihat adanya penurunan suhu tubuh yang bermakna ($p < 0,05$) pada setiap waktu pengamatan dengan pencapaian suhu target dalam waktu 120 menit. Penurunan suhu pada masing-masing kelompok itu, kemudian dibandingkan dengan menggunakan uji analisis statistik Mann-Whitney dengan hasil nilai $p > 0,05$ pada setiap waktu pengamatan. Hal ini berarti bahwa pemberian metamizol i.v. sama efektifnya dengan parasetamol i.v. dalam menurunkan suhu tubuh pasien cedera otak sedang sampai berat yang mengalami demam. Pencapaian suhu target juga sama-sama tercapai dalam waktu 120 menit setelah pemberian metamizol dan parasetamol secara intravena.

Hasil pengamatan tersebut sesuai dengan hasil penelitian lain yang membandingkan keefektifan antipiretik dari pemberian metamizol 2 gr i.v. dan parasetamol 2 gr i.v. pada 60 pasien pascabedah dengan suhu lebih dari 38 °C yang dirawat di ICU. Penelitian tersebut menemukan bahwa keduanya efektif dalam menurunkan suhu tubuh dalam jangka waktu 120 menit. Setelah pemberian kedua obat-obatan tersebut pada masing-masing kelompok dengan perbandingan penurunan suhu tubuh yaitu 0,5 °C pada kelompok metamizol dan 0,6 °C pada kelompok parasetamol. Akan tetapi, penelitian tersebut juga menyimpulkan bahwa kedua obat tersebut memiliki efek hemodinamik yang merugikan, yaitu berupa hipotensi pada pasien-pasien dengan status hipovolemia sehingga memerlukan terapi penambahan cairan serta obat vasoaktif.¹⁸

Hal yang sama ditemukan pada penelitian lain pada tahun 2004 yang membandingkan efek antipiretik dari pemberian metamizol intravena, parasetamol intravena, dan *external cooling* pada 30 pasien yang menggunakan ventilator mekanik dan mendapatkan sedasi dengan suhu $\geq 38,5$ °C. Pengamatan terhadap suhu tubuh serta keadaan hemodinamik dan metabolik dilakukan dalam 4 jam. Penelitian ini menyimpulkan bahwa ketiganya sama-sama menurunkan suhu tubuh

dengan efek samping hemodinamik yang tidak diinginkan terjadi pada kelompok metamizol.¹⁹ Penelitian lainnya pada tahun 2012, mengamati efek pemberian antipiretik parasetamol dengan kelompok kontrol terhadap penanda inflamasi dan melihat keadaan akhir pada pasien-pasien kritis di ICU yang mengalami demam lebih dari 38,3 °C. Hasilnya memperlihatkan bahwa baik kelompok parasetamol maupun kelompok kontrol terjadi penurunan suhu tubuh secara nyata. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa pemberian antipiretik tidak dianjurkan untuk semua pasien demam yang dirawat di ICU, kecuali pada pasien-pasien dengan malignan hipertermia, neurotrauma, atau penyakit neurologik akut.²⁰

Penelitian lainnya pada tahun 2011 yang membandingkan antara efek antipiretik serta efek terhadap keadaan hemodinamik dari pemberian parasetamol 1.000 mg intravena, metamizol 2.000 mg intravena, dan deksketoprofen 75 mg intravena pada pasien-pasien kritis di ICU yang mengalami demam lebih dari 38 °C. Hasilnya memperlihatkan bahwa ketiganya menyebabkan penurunan suhu sekurang-kurangnya 1°C dalam 180 menit setelah terapi dengan perbandingan 76% pada kelompok deksketoprofen, 72% pada kelompok metamizol, dan 42% pada kelompok parasetamol. Penurunan tekanan arteri rata-rata (TAR) setelah 120 menit juga didapatkan pada ketiga kelompok akan tetapi lebih kecil pada kelompok parasetamol dibandingkan dengan pada kelompok metamizol dan kelompok deksketoprofen.²¹

Untuk perbandingan kadar PGE₂ plasma, penelitian kami menunjukkan bahwa baik pada kelompok metamizol maupun pada kelompok parasetamol terjadi penurunan kadar PGE₂ plasma yang bermakna pada menit ke-60 dan menit ke-120 dengan nilai $p=0,00$. Penurunan kadar PGE₂ plasma pada masing-masing kelompok kemudian dilakukan perbandingan dengan menggunakan Uji analisis statistik Mann-Whitney dengan hasil tidak ada perbedaan bermakna ($p > 0,05$) yakni $p=0,275$ pada menit ke-60 dan $p = 0,823$ pada menit ke-120. Hal ini berarti bahwa pemberian metamizol maupun parasetamol sama efektifnya dalam menurunkan kadar PGE₂ plasma pada pasien cedera otak sedang sampai berat yang mengalami demam lebih dari 38 °C.

Selanjutnya untuk melihat apakah terdapat hubungan antara penurunan tingkat suhu tubuh dengan penurunan kadar PGE₂ plasma setelah pemberian metamizol i.v. dengan parasetamol i.v. maka dilakukan uji statistik korelasi Person. Hasil dari uji statistik korelasi Person terlihat bahwa pada menit ke-60 didapatkan $r=0,735$ pada kelompok metamizol dan $r=0,865$ pada kelompok parasetamol, sedangkan pada menit ke-120 didapatkan nilai $r=0,781$ pada kelompok metamizol dan nilai $r=0,685$ pada kelompok parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa adanya hubungan yang sangat kuat antara penurunan suhu tubuh timpani dengan penurunan kadar PGE₂ plasma baik pada kelompok metamizol maupun pada kelompok parasetamol. Dengan demikian maka dapat disimpulkan bahwa penurunan suhu tubuh pada pasien cedera otak yang mengalami demam disebabkan oleh menurunnya kadar PGE₂ dalam plasma setelah pemberian metamizol dan parasetamol.

PGE₂ merupakan hasil metabolisme dari asam arakidonat yang diproduksi dari membran sel lipid oleh enzim fosfolipase sebagai akibat dari terjadinya kontak antara pirogen endogen seperti IL-1, IL-6, TNF, dan lipopolisakarida bakteri dengan *organum vasculosum lamina terminalis* (OVLT) pada hipotalamus anterior pada jalur COX-2. PGE₂ yang diproduksi akan berdifusi melewati sawar darah otak di sekitar OVLT yang akan mengaktifasi neuron-neuron yang sensitif terhadap panas yang banyak terdapat di sekitar area tersebut. Aktifasi neuron-neuron tersebut akan mengakibatkan naiknya pengaturan suhu *set-point* pada pusat termoregulator di hipotalamus sehingga terjadilah demam. Sebaliknya, saat produksi PGE₂ dihambat maka level *set point* akan bergeser turun sebagai respon terhadap menurunnya rangsangan terhadap neuron-neuron yang sensitif terhadap panas yang berakibat pada menurunnya suhu tubuh.^{2,15,17}

Peranan kadar PGE₂ yang merupakan suatu mediator terjadinya demam telah dibuktikan melalui suatu penelitian yang dilakukan dengan cara menyuntikkan sejumlah kecil PGE₂ ke dalam hipotalamus binatang coba akan menyebabkan terjadinya demam dalam waktu yang singkat, dan kadar PGE₂ akan sebanding dengan tingginya demam.^{2,3,15,17} Hal ini terbukti pada penelitian

ini, dimana kadar PGE₂ awal pada kelompok metamizol antara 172–388 pq/mL dengan suhu antara 38,1–40,0 °C sementara pada kelompok parasetamol antara 121–389 pq/mL dengan suhu antara 38,0–40,0 °C. Pada akhir penelitian yakni menit ke-120 didapatkan kadar PGE₂ plasma pada kelompok metamizol antara 61–185 pq/ml dengan suhu antara 36,5–37,0 °C dan pada kelompok parasetamol antara 60–181 pq/ml dengan suhu antara 36,6–37,0 °C. Hal ini memperlihatkan bahwa baik metamizol maupun parasetamol sama efektifnya dalam menurunkan kadar PGE₂ plasma serta suhu tubuh pada pasien cedera otak sedang sampai berat yang mengalami demam.

Metamizol (dipyrone) selain mempunyai efek analgesik, juga memiliki efek antipiretik dengan jalan menghambat COX-2 di perifer dan secara langsung menghambat produksi PGE₂ di pusat. Sementara parasetamol (asetaminofen), juga mempunyai efek antipiretik dengan jalan menghambat COX-2 dan menghambat PGE₂ di pusat.¹⁴ Agen-agen antipiretik seperti metamizol dan parasetamol bekerja dengan cara menurunkan peningkatan level *set point* melalui penghambatan enzim COX-2 yang pada akhirnya akan merusak proses transformasi dari asam arakidonat menjadi PGE₂.^{6,16} Pada penelitian ini terbukti bahwa efek penghambatan COX-2 dari kedua obat tersebut yang akan menghambat produksi PGE₂ terbukti dengan menurunnya kadar PGE₂ plasma dari awal pengamatan (menit ke-0), pada menit ke-60 dan pada menit ke-120. Dan penurunan kadar PGE₂ plasma tersebut sebanding dengan penurunan suhu membran tubuh dari menit ke-0 sampai ke menit 120.

Mekanisme kerja dari obat-obat antipiretik dalam menurunkan demam, yaitu dengan cara menekan respons inflamasi baik di perifer (tempat inflamasi) maupun pada pusat termoregulator di otak. Di perifer, metamizol dan golongan antinflamasi non-steroid lainnya akan bekerja menekan produksi dari sitokin pirogen (IL-1 β dan TNF) yang selanjutnya akan menekan produksi PGE₂ di pusat (hipotalamus anterior). Di pusat, baik metamizol maupun parasetamol bekerja dengan cara menurunkan level *set-point* dari termoregulator ini melalui penghambatan COX-2 dan produksi PGE₂. Hal ini memperlihatkan

perbedaan parasetamol dibandingkan obat antiinflamasi lainnya seperti metamizol yaitu ketidakmampuannya dalam mengurangi inflamasi di perifer.^{22,23}

Dari pernyataan di atas seharusnya metamizol memiliki efek penurunan kadar PGE₂ yang lebih besar dibandingkan dengan parasetamol. Akan tetapi, pada penelitian ini hal tersebut tidak terbukti dimana penurunan suhu tubuh dan penurunan kadar PGE₂ plasma yang terjadi pada kelompok metamizol, tidak berbeda bermakna dengan kelompok parasetamol setelah dilakukan pengujian statistik. Hal ini disebabkan karena efek penghambatan metamizol terhadap sitokin inflamasi seperti IL-1 di perifer membutuhkan waktu lebih lama untuk menurunkan demam. IL-1 terlebih dulu harus bermigrasi ke OVLT di otak untuk merangsang produksi PGE₂ dengan mengaktifasi *arachidonic pathway* melalui perantaraan COX-2.¹⁵

Pada penelitian ini pengukuran kadar PGE₂ dilakukan jam ke-1 dan ke-2 setelah pemberian obat sehingga efek penghambatan produksi dari PGE₂ yang terukur adalah efek penghambatan di pusat. Sementara itu, efek penghambatan sitokin inflamasi (IL-1) dari metamizol di perifer yang selanjutnya akan menghambat produksi PGE₂ di otak sebelum terjadi karena proses tersebut membutuhkan waktu yang lebih lama. Penelitian pada binatang coba telah membuktikan hal ini, dimana penyuntikan PGE₂ ke dalam hipotalamus binatang coba akan menyebabkan demam hanya beberapa menit setelah penyuntikan. Karena penyuntikan IL-1 membutuhkan waktu yang lebih lama karena menginduksi sintesis PGE₂ dalam cairan serebrospinalis terlebih dahulu.¹⁷ Meskipun sitokin inflamasi (pirogen sitokin) dapat pula memproduksi PGE₂ di perifer akan tetapi hal tersebut tidak dapat akan menyebabkan demam. Produksi PGE₂ di perifer hanya akan menyebabkan mialgia dan atralgia yang biasanya menyertai demam. Produksi PGE₂ pada pusat termoregulator di otak yang akan memulai proses naiknya level *set-point* di hipotalamus yang akan menyebabkan terjadinya demam.¹⁵

Pada penelitian ini tidak tercatat adanya kejadian efek samping berupa hipotensi, mual dan muntah serta reaksi hipersensitivitas dalam jangka waktu 120 menit waktu pengamatan baik

pada kelompok metamizol maupun kelompok parasetamol. Hal ini disebabkan karena keadaan status hemodinamik ke-44 pasien yang diikuti dalam penelitian ini berada dalam batas normal yang diukur dengan CVP, yaitu antara 8,8–11,5 mmHg pada kelompok metamizol dan antara 8,7–11,5 mmHg pada kelompok parasetamol sehingga efek hipotensi tidak terjadi pada ke-44 pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini.

Simpulan

Pemberian metamizol intravena memiliki efek yang sama besar dengan parasetamol intravena dalam menurunkan suhu tubuh dan kadar PGE₂ plasma pada pasien cedera otak sedang sampai berat dengan demam.

Daftar Pustaka

- Ryan M, Levy MM. Clinical review: fever in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2007; 221–5.
- Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 23. 2009:471–84.
- Kothari VM. New onset fever in the intensive care unit. *JAPI*. 2005;33:949–53.
- Thompson HJ, Kirknes CJ, Mitchell PH. Intensive care unit management of fever following traumatic brain injury. *Intensive Crit Care Nurs*. 2007;23(2):91–6.
- Fischer M, Lackner P, Beer R, Helbok R, Klien S, Ulmer H, dkk. Keep the brain cool—endovascular cooling in patients with severe traumatic brain injury: A case series study. *Neurosurgery*. 2011;68(4): 867–73.
- Badjatia N. Fever management. *Continuum*. 2009:83–99.
- Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiology Research and Practice*. 2012.
- Bisri T. Penanganan neuroanestesia dan critical care cedera otak traumatik. Edisi ke-3 Bandung: Saga Olahcitra; 2012.
- Marion DW. Controlled normothermia in neurologic intensive care. *Crit Care Med*. 2004; 32 Suppl2:43–5.
- Torbey MT, penyunting. *Neurocritical Care*. Cambridge: cambridge University Press; 2010.
- Protheroe RT, Gwinnutt CL. Early hospital care of severe traumatic brain injury. *Anaesthesia*. 2011;66 :1035–47.
- Davies AR. Hypothermia improves outcome from traumatic brain injury. *Crit Care Resus*. 2005;7:238–43.
- Masaoka H. Cerebral flow and metabolism during mild hypothermia in patients with severe traumatic brain injury. *J Med Dent Sci*. 2010;57:133–38.
- Żukowski M, Kotfis K. Safety of metamizol and paracetamol for acute pain treatment. *Anesthesiology Intensive Therapy* 2009;(3):141–145.
- Porat R, Dinarello CA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. *UpToDate*. 2004.
- Dalal S, Zhukowsky DS. Pathophysiology and management of fever. *J Supp Onco*. 2006;4(1):9–16.
- Blatteis CM. The onset of fever: new insights into its mechanism. *Progress in Brain Research*. 2007;2007;162: 3–14
- Cruz P, Garutti I, Díaz S, Fernández-Quero L. Metamizol versus paracetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49(8):391–6.
- Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, dkk. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* .2004;30(3):401–7.
- Honarmand H, Abdollahi M, Ahmadi A, Javadi MR, Khoshayand MR, Tabeefer H, et all. Randomized trial of the effect of intravenous paracetamol on inflammatory biomarkers and outcome in febrile critically ill adults. *Daru*. 2012;20(1):1–9.
- Vera P, Zapata L, Gich I, Mancebo J, Betbese AJ. Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexametopofen in critical patients. *Med Intensiva*. 2013.
- Aranoff DM, Neilson EG. Antipyretics:

- mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med.* 2001;111: 304–15.
23. Ivandri, Arif SK, Ahmad MR, Patellongi I. Perbandingan efek kombinasi metamizol-
cooling blanket dengan parasetamol-*cooling blanket* dalam menurunkan demam pasien cedera kepala. *Bagian Anestesiologi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri*