

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Persebaran Usia

Penelitian ini dilakukan kepada anak laki-laki usia 7 tahun sampai 14 tahun yang berjumlah 14 anak, dengan rincian sebagai berikut:

Tabel 4.1. Persebaran Usia Responden

No	Usia (Tahun)	Jumlah (Anak)
1	7	2
2	8	1
3	9	3
4	10	3
5	11	3
6	12	1
7	14	1

##### 2. Pembagian Kelompok Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian quasi eksperimental yang dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas ibuprofen oral dan ibuprofen suppositoria yang terhadap nyeri pasca sirkumsisi. Kedua perlakuan diberikan setelah dilakukan proses sirkumsisi. Penelitian ini terdiri dari 2 kelompok. Kelompok I diberikan ibuprofen oral pasca sirkumsisi dengan melibatkan 6 anak. Kelompok II diberikan ibuprofen suppositoria pasca sirkumsisi dengan melibatkan 8 orang anak. Dalam penelitian ini terdapat satu anak dengan kriteria eksklusi. Pemberian melalui oral menggunakan dosis

400 mg dan pemberian rektal menggunakan dosis yang disesuaikan dengan berat badan, yaitu <20 kg diberikan dosis 125 mg dan >20 kg diberikan dosis 2 x 125 mg.

Tabel 4.2. Pembagian Kelompok Perlakuan

No	Responden	Sediaan Ibuprofen	Dosis
1	R1	Suppositoria	2 x 125 mg
2	R2	Oral	400 mg
3	R3	Suppositoria	2 x 125 mg
4	R4	Oral	400 mg
5	R5	Suppositoria	2 x 125 mg
6	R6	Suppositoria	2 x 125 mg
7	R7	Oral	400 mg
8	R8	Suppositoria	2 x 125 mg
9	R9	Oral	400 mg
10	R10	Suppositoria	2 x 125 mg
11	R11	Oral	400 mg
12	R12	Suppositoria	2 x 125 mg
13	R13	Oral	400 mg
14	R14	Suppositoria	2 x 125 mg

### 3. Hasil Pengamatan Nilai VAS

Berdasarkan hasil pengamatan nilai VAS pada 60 menit pasca pemberian anestesi dan >120 menit pasca sirkumsisi memberikan hasil nilai VAS yang bervariasi, dengan rincian sebagai berikut:

Tabel 4.3. Hasil Pengamatan Nilai VAS

No	Responden	VAS (60 menit pasca anestesi)	VAS (>120 menit Pasca anestesi)
1	R1	2	1
2	R2	2	3
3	R3	2	2
4	R4	2	2
5	R5	2	3
6	R6	2	4
7	R7	2	2
8	R8	2	3

9	R9	2	3
10	R10	2	2
11	R11	2	2
12	R12	2	4
13	R13	2	4
14	R14	2	1

Pada pemberian ibuprofen oral memiliki nilai *minimum* 2, *maximum* 4, *mean* 2,67, *std. deviation* 0,816. Sedangkan untuk pemberian ibuprofen suppositoria memiliki nilai *minimum* 1, *maximum* 4, *mean* 2,50, *std. deviation* 1,195. Berdasarkan hasil pengamatan didapatkan hasil rata-rata nilai VAS pemberian sediaan oral lebih tinggi dibandingkan pemberiaan sediaan suppositoria.

Tabel 4.4. *Descriptive Statistics*

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Oral	6	2	4	2,67	,816
Suppositoria	8	1	4	2,50	1,195
Valid N (listwise)	14				

#### 4. Uji Statistik

Data kemudian diuji untuk membuktikan apakah pemberian ibuprofen suppositoria lebih efektif mengurangi nyeri pasca sirkumsisi daripada pemberian ibuprofen oral. Karena data yang didapatkan adalah data numerik, maka terlebih dahulu harus diuji normalitas (*Test of Normality*).

Tabel 4.5. *Tests of Normality*

Sediaan Ibuprofen	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Skor Oral	,293	6	,117	,822	6	,091
VAS Suppositoria	,162	8	,200*	,897	8	,274

Jumlah data yang diuji adalah 14 yang berarti kurang dari 50, maka uji normalitas menggunakan uji Shapiro-Wilk. Didapatkan data signifikansi pada sediaan ibuprofen oral adalah 0,091 dan pada sediaan ibuprofen suppositoria adalah 0,274 yang berarti nilai signifikansi sediaan ibuprofen oral dan sediaan ibuprofen suppositoria bernilai  $>0,05$  dengan interpretasi distribusi data normal. Data yang didapatkan berdistribusi normal, maka digunakan uji *Independent Sample t Test*.

Tabel 4.6. *Independent Samples Test*

		<i>Levene's Test for Equality of Variances</i>		<i>t-test for Equality of Means</i>						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Nilai VAS	<i>Equal variances assumed</i>	1,714	,215	,293	12	,775	,167	,569	-1,074	1,407
	<i>Equal variances not assumed</i>			,310	11,946	,762	,167	,538	-1,007	1,340

Hasil uji data menggunakan uji *Independent Sample t Test*, pada *Levene's Test for Equality of Variances* didapatkan nilai Sig. 0,215 yang berarti  $>0,05$  dengan interpretasi kedua varian benar benar berbeda, maka nilai Sig. (*2-tailed*) yang digunakan adalah nilai dari baris *Equal variances assumed* dan didapatkan nilai Sig. (*2-tailed*) sebesar 0,775 (*P value*  $>0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan  $H_0$  diterima dan  $H_1$  ditolak. Hal ini menandakan bahwa tidak ada perbedaan efektivitas yang signifikan antara pemberian ibuprofen oral dengan ibuprofen suppositoria terhadap nyeri pasca sirkumsisi yang dinilai dengan *Visual Analogue Scale*.

## **B. Pembahasan**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan efek analgesik yang signifikan antara pemberian ibuprofen oral dan ibuprofen suppositoria terhadap nyeri pasca sirkumsisi. Hal ini dibuktikan dengan nilai signifikansi uji t lebih dari 0,05 (*sig*  $>0,05$ ) yaitu dengan nilai *sig. (2-tailed)* 0,775. Nilai rerata yang diperoleh juga menunjukkan bahwa nilai rerata VAS kelompok pemberian ibuprofen oral lebih besar daripada kelompok pemberian ibuprofen suppositoria. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ibuprofen suppositoria tidak lebih efektif daripada pemberian ibuprofen oral walaupun menghasilkan nilai rerata VAS yang lebih kecil. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vilenchik, et al (2012) dengan judul *Oral versus Rectal Ibuprofen in Healthy Volunteers* yang menyatakan bahwa sediaan suppositoria

memberikan manajemen terapi yang lebih baik dibandingkan sediaan oral karena dapat mencapai konsentrasi terapi plasma dalam 45 menit dan bertahan selama 4 jam. Namun, jurnal *Comparison of Oral Versus Normal and High-Dose Rectal Acetaminophen in the Treatment of Febrile Children* yang diteliti oleh Scolnik, dkk (2002) menunjukkan hasil yang sejalan dengan penelitian ini yang menghasilkan perbandingan yang tidak signifikan antara pemberian parasetamol oral, parasetamol suppositoria dosis normal, dan parasetamol suppositoria dosis tinggi.

Setelah obat masuk ke dalam tubuh akan terjadi fase farmakokinetik. Farmakokinetik adalah apa yang dialami obat yang diberikan kepada makhluk, yaitu absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi (Setiawati & Muchtar, 2007).

Menurut Setiawati & Muchtar (2007) absorpsi obat adalah proses masuknya obat dari tempat pemberian ke dalam darah. Pada fase ini tergantung pada tempat pemberiannya. Tempat pemberian terpenting adalah melewati oral, karena tempat absorpsi utamanya adalah di usus halus yang memiliki permukaan absorpsi yang sangat luas, yakni  $200 \text{ m}^3$ . Sedangkan pemberian melalui rektal dalam sediaan suppositoria biasanya diberikan pada pasien yang tidak sadar atau muntah. Aliran darah dari rektum yang melalui vena porta hanya 50%, sehingga eliminasi oleh hati terhadap konsentrasi obat dalam plasma hanya 50%. Namun, absorpsi melalui rektum seringkali tidak teratur, tidak lengkap, dan dapat menyebabkan iritasi mukosa rektum.

Fase kedua dalam proses farmakokinetik adalah distribusi. Dalam darah obat akan diikat oleh protein plasma berupa albumin,  $\alpha$ -glikoprotein, CBG (*corticosteroid-binding globulin*), dan SSBG (*sex steroid-binding globulin*) dengan ikatan lemah dan akan dibawa oleh darah ke seluruh tubuh. Obat bebas akan keluar ke jaringan: ke tempat kerja, depotnya, ke hati, dan ke ginjal. Di jaringan, obat larut air akan tetap berada di luar sel, sedangkan obat larut lemak akan berdifusi dengan membran sel dan masuk ke sel (Setiawati & Muchtar, 2007).

Selanjutnya obat akan mengalami fase biotransformasi atau metabolisme. Metabolisme utama obat adalah di hati, yakni di membran *endomplasmic reticulum* (mikrosom) dan di sitosol. Sedangkan tempat metabolisme di luar hati adalah di dinding usus, ginjal, paru, darah, otak, kulit, dan di lumen kolon. Tujuan metabolisme ini adalah merubah obat larut lemak (nonpolar) mejadi larut air (polar) agar mampu diekskresikan melalui proses di ginjal dan empedu. Reaksi metabolisme terdiri dari fase I dan fase II. Reaksi fase I berupa oksidasi, reduksi, dan hidrolisis yang mengbah obat menjadi lebih polar yang menyebabkan obat menjadi inaktif, lebih aktif maupun kurang aktif. Reaksi fase II adalah reaksi konjugasi dengan substrat endogen, yaitu asam glukoronat, asam amino, asam sulfat, atau asam asetat yang mengubah obat menjadi sangat polar sehingga obat menjadi hampir selalu tidak aktif. Obat dapat mengalami fase I saja, atau fase II saja, atau fase I yang berlanjut ke fase II (Setiawati & Muchtar, 2007).

Menurut Setiawati & Muchtar (2007) fase ekskresi menjadi fase terakhir dalam proses farmakokinetik. Organ yang paling berperan dalam ekskresi obat adalah ginjal dalam bentuk utuh maupun bentuk metabolitnya. Pada proses filtrasi glomerulus yang menghasilkan ultrafiltrat atau plasma tanpa protein, obat bebas akan diekskresikan ke dalam ultrafiltrat yang akan dikeluarkan bersama urin. Ekskresi obat terpenting kedua adalah melalui empedu yang akan mengekskresikan obat secara utuh maupun metabolitnya ke dalam usus dan akan keluar bersama feses. Ekskresi melalui paru biasanya untuk mengeluarkan gas anestetik umum, sedangkan ekskresi dalam ASI, saliva, keringat, dan air mata secara kuantitatif tidak penting.

Penggunaan ibuprofen dalam penelitian ini didasarkan pada penelitian Roosvenda Rahmah Bahardinny (2014) yang memberikan hasil penggunaan ibuprofen pasca sirkumsisi terbukti lebih efektif dalam memberikan efek analgesik dibandingkan pemberian parasetamol pasca sirkumsisi. Ibuprofen merupakan obat analgesik non-steroid turunan asam propionat. Ibuprofen dapat diabsorpsi secara cepat kedalam plasma dalam pemberian oral dan dapat mencapai konsentrasi puncak setelah 15 – 30 menit. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam.

Ibuprofen dapat terikat pada protein plasma dengan baik sekitar 99%, namun berjalan lambat menuju ruang sinovial. Sedangkan, ekskresi ibuprofen dapat dengan cepat dan sempurna. Lebih dari 90% dosis yang teringesti diekskresikan ke dalam urin sebagai metabolit atau konjugatnya.

Namun, dibalik efek anti inflamasinya sebagai inhibitor siklooksigenase yang efektif, ibuprofen mempunyai beberapa efek samping. Diantaranya efek samping ibuprofen dialami oleh 5% sampai 15% pengguna ibuprofen; nyeri epigastrik, mual, nyeri ulu hati, dan rasa 'penuh' di saluran cerna. Akan tetapi, insidensi efek samping ini masih lebih sedikit daripada pengguna aspirin. Efek samping yang lebih jarang terjadi berupa trombositopenia, ruam kulit, sakit kepala, penglihatan kabur, dan pada beberapa kasus, ambliopia toksik, retensi cairan, dan edema. Pasien yang mengalami gangguan penglihatan harus menghentikan penggunaan obat ini. Ibuprofen tidak dianjurkan untuk ibu hamil dan ibu menyusui (Roberts II & Morrow, 2003).

Menurut Nies (2003) faktor-faktor yang dapat menyebabkan perbedaan respon individu terhadap obat adalah:

1. Variasi Genetik

Keberagaman genetik pasti terjadi pada kandungan protein tanpa terkecuali, termasuk enzim-enzim yang mengkatalisis reaksi obat-metabolisme. Variasi kandungan enzim ini melibatkan mekanisme molekular yang mengakibatkan ketiadaan aktivitas sama sekali, berkurangnya kemampuan katalitik, atau dalam hal duplikasi gen, peningkatan aktivitas. Kemudian variasi ini diturunkan dengan prinsip dan cara resesif Mendel autosomal yang menghasilkan subpopulasi yang memiliki kemampuan metabolisme obat yang berbeda-beda, atau polimorfisme genetik.

## 2. Pengaruh Lingkungan

Beberapa aktivitas enzim yang memetabolisme obat diaktivasi oleh senyawa eksogen tertentu. Sangat dimungkinkan terjadi ketika pemberian beberapa jenis obat secara bersamaan yang dapat memicu interaksi obat. Selain itu, diet mikronutrisi dan faktor lingkungan lain dapat mempengaruhi kerja enzim. Berupa meningkatkan atau induksi maupun menghambat atau inhibisi. Modulasi ini dianggap berperan penting dalam keberagaman individu dalam bereaksi dengan obat.

## 3. Faktor Penyakit

Hati merupakan tempat utama metabolisme enzimatik obat. Gangguan fungsi organ hati dapat mengganggu metabolisme obat, terutama pada penderita hepatitis, *fatty liver*, sirosis empedu, kanker hati, dan penyakit hati akibat alkohol. Secara umum, parahnya kerusakan hati menentukan tingkat penurunan metabolisme.

## 4. Pengaruh Usia dan Jenis Kelamin

Isoform sitokrom P450 fungsional dan enzim pemetabolisme obat fase 2 yang berkembang lebih awal pada janin diyakini sebagai penyebab bayi yang baru lahir mampu melakukan metabolisme obat relatif lebih efisien tetapi lebih lambat dibandingkan dengan orang dewasa. Kematangan perkembangan enzim terjadi setelah mencapai usia 20 tahun yang kemudian menurun perlahan sesuai usia. Pada usia lanjut usia yang menderita lebih dari satu penyakit maupun proses degeneratif dimungkinkan adanya penggunaan beberapa jenis obat

yang dapat menyebabkan terjadinya interaksi obat. Selain itu, peningkatan sensitivitas organ target dan kerusakan mekanisme kontrol fisiologi lebih mempersulit penggunaan obat pada usia lanjut. Sejumlah contoh menunjukkan pemberian dan/atau reaksinya pada pria dan wanita dapat berbeda pada obat tertentu. Perbedaan aktivitas metabolisme obat yang disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin terjadi pada obat yang dikatalisis oleh CYP3A. Pengecualian pada wanita hamil disebabkan oleh karena induksi enzim metabolisme tertentu pada trimester kedua dan ketiga.

Selain itu Setiawati & Muchtar (2007) memaparkan beberapa faktor-faktor lain yang mempengaruhi respon pasien terhadap obat, yaitu

1. Toleransi

Toleransi merupakan penurunan efek farmakodinamik akibat pemberian berulang. Mekanisme toleransi ini dibagi menjadi toleransi farmakokinetik, yaitu karena obat meningkatkan metabolismenya sendiri (*self inducer*) dan toleransi farmakodinamik atau toleransi seluler karena proses adaptasi sel atau reseptor terhadap obat yang disebabkan oleh eksistensi obat tersebut yang terus menerus di lingkungannya.

2. Bioavailabilitas

Perbedaan bioavailabilitas antar preparat dari obat yang sama (bioinekuivalensi) yang cukup besar dapat menimbulkan perbedaan respon terapi.

### 3. Efek Plasebo

Efek plasebo merupakan efek yang disebabkan obat di luar efek farmakologik obat yang selalu bersama dalam proses pengobatan. Efek plasebo sangat mungkin berbeda secara individual dan dapat berubah dari waktu ke waktu. Efek ini dapat memberikan perbaikan terhadap respon individu terhadap obat, tetapi juga dapat merugikan, tergantung kualitas hubungan dokter-pasien yang terlihat pada perubahan emosi, perasaan subyektif, dan gejala obyektif yang dikontrol oleh saraf otonom ataupun somatik.

### 4. Pengaruh Lingkungan Lainnya

Selain pengaruh lingkungan yang sudah dijelaskan oleh Nies (2003) diatas, terdapat faktor-faktor lain berupa kebiasaan (merokok, minum alkohol) dan keadaan sosial budaya (makanan, pekerjaan, dan tempat tinggal).

Usia, berat badan, luas permukaan tubuh atau kombinasi dari faktor-faktor ini dapat digunakan untuk menghitung dosis anak dari dosis dewasa. Pembagian kelompok usia anak adalah sampai 1 bulan (neonatus), sampai 1 tahun (bayi), anak 1-5 tahun, dan anak 5-12 tahun. Berat badan dapat digunakan untuk menghitung dosis dalam mg/kg. Akan tetapi, penentuan dosis yang hanya menggunakan berat badan sebagai acuan penentuan dosisnya terkadang menghasilkan dosis yang terlalu kecil bagi anak yang mempunyai laju metabolisme yang lebih tinggi dan volume distribusi yang lebih besar. Penentuan melalui luas permukaan tubuh

dianggap lebih tepat dalam menentukan dosis anak karena banyak fenomena fisik lebih erat hubungannya dengan luas permukaan tubuh.

Berdasarkan uraian faktor-faktor yang mempengaruhi respon individu terhadap obat, penulis berpendapat pengaruh variasi gen, pengaruh lingkungan, dan efek plasebo menjadi faktor-faktor yang paling berpengaruh terhadap respon responden terhadap terapi ibuprofen yang diberikan dan menghasilkan analisis data penelitian tidak signifikan. Perbedaan variasi gen pasti terjadi terhadap tiap-tiap responden yang terlibat. Pengaruh lingkungan berupa makanan juga merupakan pengaruh penting yang peneliti tidak menyertakannya sebagai pertimbangan dalam pengambilan data. Faktor plasebo menjadi faktor terpenting karena subyektifitas anak sebagai responden (keberanian, kemampuan menahan sakit) yang berbeda-beda. Selain itu, pemberian obat sebagai terapi medikamentosa dengan dosis yang disesuaikan dengan usia, berat badan, dan sediaan obat akan memberikan efek terapi yang tidak berbeda secara signifikan.