

## Perbandingan Pengaruh Pemberian Ketamin 0,1 mg/KgBB dan Parasetamol 1000 mg Secara Intravena Terhadap Kadar Interleukin-6 pada Pasien Pasca *Lower Limb Orthopedic Surgery*

### *Comparison of Intravenous Ketamine 0.1 mg/Kg and Paracetamol 1000 mg Administration on Interleukin-6 Levels of Patient Underwent Lower Limb Orthopaedic Surgery*

Taufik Eko Nugroho<sup>✉</sup>, Adi Sakti Setionegoro, Aria Dian Primatika, Satrio Adi Wicaksono

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

✉Korespondensi: [taufik.anestesi@gmail.com](mailto:taufik.anestesi@gmail.com)

#### ABSTRACT

**Background:** Lower limb orthopedic surgery is an orthopedic surgery on the inferior limb which includes bones, joints, and vascular. Increased systemic interleukin-6 (IL-6) after surgical procedures increase postoperative morbidity and mortality. As analgetic, ketamine and paracetamol influence the expression of IL-6.

**Objective:** To compare the effect of 0.1mg/Kg IV ketamine and 1000 mg IV parasetamol administration on IL-6 levels of post-lower limb orthopedic surgery patients who received regional anesthesia.

**Methods:** Randomized control trial of 54 patients underwent lower limb orthopedic surgery and met the inclusion and exclusion criteria. Subjects was divided into 3 groups (K); epidural bupivacaine 0.125%, P1; with the addition of ketamine 0.1 mg/Kg IV and P2; with additional paracetamol 1000 mg IV postoperatively. Blood samples were taken 2 hours postoperatively to measure the level of IL-6 using the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method.

**Result:** The mean IL-6 group K=72.22±66.93 pg/ml; P1=7.18±4.18 pg/ml and P2=7.00±2.92 pg/ml. The Kruskal Wallis test showed a significant value ( $p=0.000$ ). The Mann-Whitney test showed a significant value on K against P1 ( $p=0.000$ ) and K against P2 ( $p=0.000$ ), while P1 on P2 was not significant ( $p=0.438$ ).

**Conclusion:** The administration of ketamine or paracetamol after lower limb orthopedic surgery significantly reduced levels of IL-6. There is no difference between ketamine and paracetamol in reducing IL-6 levels after lower limb orthopedic surgery.

**Keywords:** interleukin-6; ketamine; lower limb orthopedic surgery; paracetamol; regional anesthesia

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Lower limb orthopedic surgery* merupakan tindakan bedah ortopedik pada ekstremitas inferior yang meliputi tulang, sendi, dan vaskular. Peningkatan interleukin-6 (IL-6) sistemik setelah pembedahan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pascaoperasi. Sebagai analgesik, ketamin dan parasetamol mempengaruhi ekspresi IL-6.

**Tujuan:** Penelitian ini adalah untuk membandingkan pengaruh pemberian ketamin 0,1mg/Kg IV dengan parasetamol 1000 mg IV terhadap kadar IL-6 pada pasien pasca *lower limb orthopedic surgery* yang mendapatkan regional anestesi.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan *randomized control trial* pada 54 pasien yang telah menjalani *lower limb orthopaedic surgery* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri dari kontrol (K); epidural bupivakain 0,125%, perlakuan 1 (P1); dengan tambahan ketamin 0,1 mg/KgBB IV dan perlakuan 2 (P2); dengan tambahan parasetamol 1000 mg IV pascaoperasi. Sampel darah diambil 2 jam pascaoperasi untuk diukur kadar IL-6 menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).

**Hasil:** Penelitian ini menghasilkan nilai rerata IL-6 kelompok K =  $72,22 \pm 66,93$  pg/ml; P1 =  $7,18 \pm 4,18$  pg/ml dan P2 =  $7,00 \pm 2,92$  pg/ml. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai signifikan ( $p=0,000$ ). Hasil penelitian menunjukkan nilai signifikan pada K terhadap P1 ( $p=0,000$ ) dan K terhadap P2 ( $p=0,000$ ), sedangkan P1 terhadap P2 tidak signifikan ( $p=0,438$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian ketamin atau parasetamol pasca *lower limb orthopaedic surgery* secara signifikan menurunkan kadar IL-6. Tidak ada perbedaan antara ketamin dan parasetamol dalam menurunkan kadar IL-6 pascaoperasi *lower limb orthopedic surgery*.

**Kata Kunci:** interleukin-6; ketamine; *lower limb orthopaedic surgery*; parasetamol; regional anestesi

## PENDAHULUAN

Operasi ortopedi ekstremitas bawah (*lower limb orthopaedic surgery*) adalah kelompok prosedur pada struktur muskuloskeletal yang umum dilakukan dengan peningkatan rasio prosedur hingga 1,6 kali dengan adanya asuransi kesehatan.<sup>1</sup> Pembedahan menyebabkan kerusakan jaringan dalam berbagai tingkat, teknik anestesi juga mempengaruhi respons inflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa anestesi dapat menekan fungsi respons inflamasi dalam berbagai derajat. Epidural anestesi merupakan

salah satu metode regional anestesi dengan memasukkan obat anti nyeri ke dalam *cavum* epidural medula spinalis. Epidural anestesi memiliki kelebihan karena dapat memasukkan obat melalui *syringe pump* secara kontinu maupun secara *patient controlled analgesia* (PCA), akan tetapi pengendalian nyeri dengan regional seperti ini hanya melalui jalur neural saja sementara jalur humoral yang melibatkan pelepasan mediator inflamasi seperti sitokin proinflamasi interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF-

α) tidak dapat dihambat oleh anestesi lokal maupun regional. Pilihan penggunaan obat epidural anestesi didasarkan pada durasi operasi. *lower limb orthopedic surgery* dengan durasi operasi yang lebih panjang menggunakan bupivakain karena durasi kerjanya yang panjang.<sup>2</sup>

Interleukin-6 (IL-6) menargetkan beberapa jenis sel dan menginduksi beragam respons. Respons ini secara sederhana, diklasifikasikan sebagai pro-atau anti-inflamasi. Fungsi kunci dari IL-6 adalah mediasi dari respons fase akut. Respons fase akut terjadi ketika rangsangan inflamasi cukup parah untuk menghasilkan sejumlah respons sistemik yang menyertainya. Cedera jaringan memicu reaksi lokal yang mencakup aktivasi leukosit, sel endotel, dan fibroblas. Aktivasi ini menghasilkan pelepasan sitokin yang memicu respons sistemik yang ditandai dengan demam, leukositosis, dan pelepasan protein fase akut. Konsentrasi IL-6 sistemik meningkat dengan prosedur pembedahan. Derajat elevasi berkorelasi dengan luasnya cedera jaringan, dan bervariasi menurut pendekatan pembedahan, misalnya pembedahan laparoskopi versus pembedahan terbuka, serta dengan kompleksitas prosedur, misalnya kolesistektomi versus reseksi usus besar. Pada trauma, konsentrasi IL-6 berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera dan jumlah yang terukur bertahan setelah kematian. Selain itu, ada hubungan antara derajat peningkatan IL-6 dan hasil yang merugikan, termasuk

disfungsi organ dan mortalitas pada trauma dan penyakit kritis. Konsentrasi IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan syok septik dibandingkan dengan mereka dengan syok kardiogenik.<sup>3,4</sup>

Ketamin menunjukkan efek anti-inflamasi sekunder terhadap penghambatan sitokin proinflamasi, khususnya IL-6, yang dikaitkan dengan hasil pascaoperasi yang buruk. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ketamin memiliki efek imunomodulasi dalam proses inflamasi. Ketamin secara langsung dapat menekan proses transkripsi protein pembentuk sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α). Studi lain menunjukkan bahwa kadar 100 mg ketamin bersifat toksik pada mitokondria makrofag.<sup>5,6</sup> Ketamin dalam dosis rendah dapat menekan IL-6 serum dengan penurunan yang nyata setelah 24 jam.<sup>7</sup>

*American Pain Society* merekomendasikan pemberian parasetamol dan *non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) pada pasien dengan nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol sebagai obat yang bekerja di perifer dan sentral, dimana di perifer mempunyai cara kerja mirip dengan NSAID yaitu di proses transduksi, sebagai *non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitor*. NF-κB mengatur sintesis pirogen endogen, termasuk sitokin seperti IL-1β, IL-6 dan TNF-α. Parasetamol dan NSAID menghambat sintesis prostaglandin yang

dimediasi oleh COX dari asam arakidonat.<sup>8</sup> Oleh karena itu, penelitian ini untuk bertujuan untuk membandingkan pengaruh pemberian ketamin 0,1 mg/kgBB intravena dan parasetamol 1000 mg intravena terhadap kadar IL-6 pada pasien pasca *lower limb orthopedic surgery* dengan epidural bupivakain 0,125%.

### **METODE**

Penelitian ini dilakukan setelah mengusulkan *ethical clearance* kepada komisi etik penelitian kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, RSUP Dr. Kariadi. Pasien yang menjalani prosedur *lower limb orthopedic surgery* di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah menjalani prosedur anestesi epidural dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel kemudian dilakukan randomisasi dengan cara *simple random sampling*. Sampel kemudian dikelompokkan menjadi tiga kelompok masing-masing 18 sampel. Kelompok pertama K merupakan pasien pasca *lower limb orthopedic surgery* yang mendapatkan bupivakain epidural 0,125%. Kelompok kedua P1 merupakan pasien pasca *lower limb orthopedic surgery* yang mendapatkan bupivakain epidural 0,125% + ketamin 0,1 mg/kgBB IV. Kelompok P2 merupakan kelompok pasien pasca *lower limb orthopedic surgery* yang mendapatkan bupivakain epidural 0,125% + parasetamol 1000 mg IV.

Data primer yang didapatkan dilakukan uji analisis secara deskriptif untuk mendapatkan nilai rata-rata dan standar deviasi kadar IL-6. Data selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan uji *Saphiro-Wilk* untuk melihat sebaran distribusi data. Apabila data terdistribusi normal dilakukan uji ANOVA, jika hasil uji ANOVA signifikan maka dilanjutkan uji *post hoc* untuk menganalisis perbedaan antar kelompok. Apabila data tidak terdistribusi normal dilakukan uji *Kruskal Wallis* dengan nilai derajat kemaknaan adalah apabila  $p < 0,05$  pada interval kepercayaan 95%.

### **HASIL**

Jumlah sampel dalam penelitian 54 subjek yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, seluruh sampel terdiri dari tiga kelompok yaitu kelompok kontrol (K) dengan pemberian bupivakain 0,125% pascaoperasi *lower limb orthopaedic surgery*, kelompok Perlakuan 1 (P1) yang mendapatkan bupivakain 0,125% dan ketamin dosis 0,1 mg/KgBB IV pascaoperasi *lower limb orthopaedic surgery*, dan kelompok Perlakuan 2 (P2) yang mendapatkan bupivakain 0,125% dan parasetamol 1000 mg IV pascaoperasi *lower limb orthopaedic surgery*. Selama penelitian tidak didapatkan sampel yang mengalami *drop out*. Sampel penelitian dilakukan analisis deskriptif dan didapatkan data yang relatif sama seperti ditunjukkan pada Tabel 1.

Seluruh data dilakukan analisis statistik dan mula-mula dilakukan uji normalitas dengan uji *Saphiro Wilk* dan didapatkan data terdistribusi tidak normal (nilai  $p < 0,05$ ). Transformasi data dilakukan untuk menormalkan distribusi data namun hasil uji transformasi menunjukkan data tidak terdistribusi normal pada kelompok perlakuan 2 ( $p < 0,05$ ). Uji alternatif dengan uji nonparametrik *Kruskal Wallis* didapatkan hasil yang signifikan (nilai  $p < 0,05$ ).

Rerata IL-6 kelompok K =  $72,22 \pm 66,93$  pg/ml; P1 =  $7,18 \pm 4,18$  pg/ml dan P2 =  $7,00 \pm 2,92$  pg/ml. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan nilai signifikan ( $p = 0,000$ ). Uji *Mann-Whitney* menunjukkan nilai signifikan pada K terhadap P1 ( $p = 0,000$ ) dan K terhadap P2 ( $p = 0,000$ ), sedangkan

P1 terhadap P2 tidak signifikan ( $p = 0,438$ ).

Uji *post hoc* dengan uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk melihat perbedaan antar dua kelompok didapatkan hasil signifikan antar beberapa kelompok. Ketamin 0,1 mg/KgBB secara signifikan menurunkan kadar IL-6 dibandingkan kelompok kontrol (nilai  $p < 0,05$ ). Parasetamol 1000 mg secara signifikan menurunkan kadar IL-6 dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Ketamin 0,1 mg/KgBB tidak signifikan dalam menurunkan IL-6 jika dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dosis 1000 mg pascaoperasi *lower limb orthopaedic surgery*.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

Variabel Penelitian	Kelompok		
	Kontrol	+Ketamin	+Parasetamol
Usia (tahun)	$34,06 \pm 12,51$	$35,54 \pm 15,00$	$39,28 \pm 13,61$
Jenis Kelamin			
Laki-laki	11 (36,7%)	10 (33,3%)	9 (30%)
Perempuan	7 (29,2%)	8 (33,3%)	9 (37,5%)
Skor ASA			
ASA I	9 (32,1%)	11 (39,3%)	8 (28,6%)
ASA II	9 (34,6%)	7 (26,9%)	10 (38,5%)
Berat Badan (Kg)	$59,67 \pm 7,58$	$63,06 \pm 4,09$	$56,56 \pm 4,71$
*Tinggi Badan (cm)	$163,56 \pm 11,79$	$167,78 \pm 6,77$	$160,78 \pm 6,04$
Indeks Massa Tubuh (Kg/m <sup>2</sup> )	$22,27 \pm 1,24$	$22,42 \pm 1,34$	$21,85 \pm 0,79$
Tekanan Darah Sistol (mmHg)	$117,50 \pm 8,45$	$118,83 \pm 9,22$	$110,28 \pm 7,76$
Tekanan Darah Diastol (mmHg)	$82,89 \pm 4,28$	$82,50 \pm 4,62$	$81,83 \pm 2,92$
Durasi Operasi (menit)	$106,22 \pm 11,85$	$107,61 \pm 10,77$	$102,89 \pm 10,83$
Durasi Anestesi (menit)	$134,06 \pm 16,74$	$132,56 \pm 12,38$	$128,78 \pm 9,38$

**Tabel 2.** Variabel *visual analog scale*

Variabel Penelitian	Kelompok		
	Kontrol	+Ketamin	+Parasetamol
<i>Visual Analog Scale 24 Jam</i>	2,94 ± 1,29	2,33 ± 0,91	2,78 ± 0,88

**Tabel 3.** Variabel kadar IL-6

Variabel Penelitian	Kelompok		
	Kontrol	+Ketamin	+Parasetamol
Kadar IL-6 (pg/mL)	72,22 ± 66,93	7,18 ± 4,18	7,00 ± 2,92

**Tabel 4.** Uji *Mann-Whitney*

No	Kelompok	Nilai <i>p</i>		
		Kontrol (K)	Ketamin (P1)	Parasetamol (P2)
1	Kontrol (K)	-	0,000*	0,000*
2	Ketamin (P1)	0,000*	-	0,438
3	Parasetamol (P2)	0,000*	0,438	-

## PEMBAHASAN

Anestesi dan pembedahan berhubungan dengan gangguan sistem imun yang diekspresikan sebagai respons proinflamasi yang berlebihan dan penekanan imunitas yang diperantarai oleh sel yang dapat mempengaruhi jalannya periode pascaoperasi. Penambahan agen anestesi yang mampu mengurangi perubahan fungsi imun perioperatif dapat memberikan efek yang menguntungkan pada penyembuhan pasien.

Wirjana dkk dalam penelitiannya di Bali menunjukkan bahwa *lower limb orthopaedic surgery* meningkatkan kadar IL-6 terutama pada modalitas anestesi general. Penelitian kami menunjukkan adanya penurunan faktor

inflamasi yang diukur dari kadar IL-6 secara signifikan pada pemberian ketamin dosis 0,1 mg/KgBB IV dibandingkan dengan hanya pemberian bupivacaine 0,125% saja. Penelitian kami sejalan dengan yang dilakukan oleh Beilin dkk yang menunjukkan bahwa empat jam setelah operasi, pasien dalam kelompok ketamin menunjukkan produksi IL-6 yang ditekan secara signifikan ( $P < 0,01$ ) dibandingkan dengan kontrol.<sup>9</sup>

Sitokin IL-6 memainkan peran penting dalam menentukan respons inflamasi lokal dan sistemik. Konsentrasi IL-6 yang meningkat pada periode pascaoperasi atau pada pasien sakit kritis menunjukkan besarnya respons inflamasi dan memberikan pemahaman

tentang beberapa mekanisme yang bertanggung jawab untuk respons inflamasi yang berlebihan dan hasil yang merugikan. Inflamasi bedah secara konsisten dikaitkan dengan IL-6 yang kadar serumnya meningkat 1-3 jam, memuncak pada 4-24 jam dan tetap meningkat selama 48-72 jam. Semakin besar trauma pembedahan, semakin besar respons IL-6 serum. Supomo dalam penelitiannya juga menunjukkan bahwa IL-6 pascaoperasi lebih tinggi dari tingkat serum normal dikaitkan dengan infeksi daerah operasi (IDO). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum dapat menjadi prediktor yang berguna untuk terjadinya IDO pada pasien yang menjalani operasi mayor.<sup>10</sup> IL-6 yang diinduksi oleh trauma, agen anestesi maupun infeksi daerah operasi merupakan sitokin proinflamasi kuat yang dapat mengarah pada sepsis dan kegagalan organ. Hasil penelitian kami juga didukung oleh temuan Luggya dkk yang merekrut 39 pasien diacak ke kelompok ketamin dan kelompok plasebo dengan tindak lanjut pada 24 dan 48 jam. Ketamin dalam dosis rendah dapat menekan IL-6 serum dengan penurunan yang nyata setelah 24 jam. Beilin dkk menjelaskan bahwa penurunan IL-6 tidak hanya disebabkan oleh penekanan TNF- $\alpha$ , tetapi juga karena efek penghambatan langsung obat pada produksi sitokin ini dalam seluruh komponen darah.<sup>9</sup>

Neuropeptida P adalah mediator penting peradangan neurogenik di dalam sistem saraf pusat dan perifer. Neuropeptida P

telah terbukti menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam patogenesis manusia melalui reseptor neurokinin-1 (NK-1R). Ketamin berfungsi sebagai antagonis kompetitif reseptor neurotransmisi eksitatorik *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan antagonis NK-1R dengan mengganggu pengikatan neuropeptida P. Ketamin menghambat aktivasi yang diinduksi oleh neuropeptida P dari sinyal *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1/2, p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B). Secara bersamaan menunjukkan bahwa ketamin dapat menekan aktivasi IL-6 yang diinduksi neuropeptida P dengan menghambat fosforilasi molekul pensinyalan (yaitu ERK1/2, p38 MAPK dan NF- $\kappa$ B), sehingga memberikan efek anti-inflamasi.

Penelitian kami menunjukkan bahwa parasetamol secara signifikan menurunkan kadar IL-6 pascaoperasi *lower limb orthopaedic surgery* dengan rerata IL-6 sebesar  $7,00 \pm 2,92$  pg/ml dibandingkan dengan subjek yang hanya mendapatkan bupivakain 0,125% saja. Temuan kami sejalan dengan hasil penelitian Honarmand dkk yang menemukan bahwa pemberian parasetamol menurunkan kadar IL-6 dan IL-10 dalam 24 jam dibandingkan dengan kelompok kontrol. Gump dkk melakukan induksi IL-6 dengan cara pemberian latihan pada subjek menunjukkan adanya peningkatan kadar signifikan dibandingkan kontrol,

pemberian parasetamol secara signifikan menurunkan kadar IL-6.<sup>11</sup> Trauma pasca bedah akan melepaskan molekul-molekul yang muncul sebagai akibat kerusakan sel atau *damage associated molecular pattern* (DAMP).<sup>12</sup>

Penelitian Carlos dkk menunjukkan bahwa parasetamol menurunkan respons inflamasi steril dengan menghambat aktivasi Cot/tpl2 sehingga terjadi penurunan kadar IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6.<sup>12</sup> DAMP mengaktifkan berbagai jenis reseptor dalam sel yang berbeda seperti anggota keluarga *pattern-recognition receptor* (PRR), termasuk reseptor dari keluarga *Toll-like receptor* (TLR) 7, 10, 16, 18, 19. Semua TLR (kecuali TLR3) merekrut protein adaptor MyD88 setelah aktivasinya, yang memperantarai aktivasi jalur p38 $\alpha$  dan *c-Jun N-terminal kinase mitogen activated protein* (JNK MAP), dan *inhibitor kB kinase* (IKK) kanonik, *inhibitor kB kinase alpha* (IKK  $\alpha$ ), dan *inhibitor kB kinase beta* (IKK  $\beta$ ).<sup>13,14</sup> IKK  $\beta$  teraktivasi memfosforilasi p105 *nuclear factor kappa-beta* (NFkB), menandakan proteolisis parsial. Cot/tpl2 (MAP3K8) pada sel yang istirahat membentuk kompleks tidak aktif dengan p105 NFkB dan *A20 binding inhibitor of nuclear factor kappa-beta 2* (ABIN2), dimana Cot/tpl2 dilepaskan setelah proteolisis p105 NFkB.<sup>15,16</sup> Cot/tpl2 yang terdisosiasi dan aktif menstimulasi MKK1/2 dan Erk1/2,<sup>17,18</sup> selanjutnya terdegradasi dengan cepat melalui jalur proteasome.<sup>19,20</sup> Cot/tpl2 adalah satu-satunya MAP3K yang mengaktifkan jalur Erk1/2 sebagai respons terhadap

aktivasi TLR dan IL-1 atau stimulasi TNF- $\alpha$  pada berbagai tipe sel, termasuk makrofag, epitel, dan sel stroma.<sup>21,22</sup> Selain itu, Cot/tpl2 juga dapat mengaktifkan JNK MAP dan p38 $\alpha$  dalam kondisi tertentu.<sup>23</sup> Dengan demikian, Cot/tpl2 memenuhi peran dalam pensinyalan intraseluler TLR, IL-1, dan TNF- $\alpha$  yang tidak dapat disubstitusi oleh protein lain. Cot/tpl2 merupakan target anti-inflamasi yang menarik yang tidak memodulasi fosforilasi Erk1/2 melalui aktivasi satu atau lebih isoform Raf.<sup>24,25</sup> Cot/tpl2 berkontribusi pada pembentukan nosisepsi inflamasi dan perekrutan neutrofil pada penelitian hewan sebelumnya.<sup>26</sup>

Perbandingan kadar IL-6 pada kombinasi pemberian bupivakain 0,125% dan parasetamol 1000 mg ( $7 \pm 2,92$  pg/mL) atau ketamin 0,1 mg/KgBB IV ( $7,18 \pm 4,18$  pg/mL) menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa baik ketamin maupun parasetamol sama-sama memiliki pengaruh yang baik dalam menurunkan kadar IL-6. Studi sebelumnya belum ada yang menjelaskan perbandingan pengaruh parasetamol dan ketamin terhadap perubahan kadar IL-6.

Penelitian sebelumnya secara terpisah hanya membandingkan efek analgesik parasetamol dan ketamin.<sup>27-31</sup> Beberapa penelitian sebelumnya mendukung bahwa parasetamol dapat menurunkan kadar IL-6. Meskipun demikian,



parasetamol dan ketamin dapat dikombinasikan sebagai analgesik multimodal yang ampuh jika dibandingkan kombinasi modalitas lain pascaoperasi.<sup>32</sup>

Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi hasil penelitian ini adalah polimorfisme genetik IL-6 pada populasi. Gen IL-6 terletak pada kromosom 17 dan beberapa polimorfisme telah dilaporkan. Polimorfisme yang paling sering dipelajari adalah polimorfisme nukleotida tunggal (*single nucleotide polymorphism*/SNP) -174C dan -174G di wilayah promotor yang berhubungan dengan laju transkripsi IL-6. Kejadian alel IL-6-174C terdapat pada sekitar 40% populasi umum, dan menurun pada pasien yang menderita penyakit inflamasi seperti rheumatoid arthritis remaja. Polimorfisme tambahan dapat mempengaruhi transkripsi IL-6 dengan interaksi yang kompleks di antara haplotipe tertentu, tetapi studi yang dipublikasikan mengenai hal itu masih sedikit.<sup>33</sup>

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ketamin 0,1 mg/KgBB intravena atau parasetamol 1000 mg intravena pasca *lower limb orthopaedic surgery* memiliki efektifitas yang sama dalam menurunkan kadar IL-6. Tidak ada perbedaan antara pemberian ketamin dan parasetamol dalam menurunkan

kadar IL-6 pasca *lower limb orthopaedic surgery*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Busato A, Widmer M, Matter P. Variation in incidence of orthopaedic surgery between populations with basic or basic plus supplementary health insurance in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2011;141(FEBRUARY):1–7.
2. Bauer, M., George, J. E., Seif, J., & Farag E. Recent advances in epidural analgesia. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;
3. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Analytic review: Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care: part I: basic science. *J Intensive Care Med.* 2011;26(1):3–12.
4. Jawa RS, Anillo S, Huntoon K, Baumann H, Kulaylat M. Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *J Intensive Care Med.* 2011;26(2):73–87.
5. Chen RM, Chen TG, Lin LL, Chang CC, Wu CH. Anti-inflammatory and antioxidative effects of propofol on lipopolysaccharide-activated macrophages. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1042:262–71.
6. Chen RM, Chen TL, Lin YL, Chen TG TY. Ketamin reduces nitric oxide biosynthesis in human umbilical vein endothelial cells by down-regulating endothelial nitric oxide synthase expression and

- intracellular calcium levels. *Crit Care Med.* 2005;33:1044–9.
7. Luggya TS, Roche T, Ssemogerere L, Kintu A, Kasumba JM, Kwizera A, et al. Effect of low-dose ketamine on post-operative serum IL-6 production among elective surgical patients: a randomized clinical trial. *Afr Health Sci.* 2017 Jun;17(2):500–7.
  8. Wrotek S, Sobocińska J, Kozłowski HM, Pawlikowska M, Jędrzejewski T, Działuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
  9. Beilin B, Rusabrov Y, Shapira Y, Roytblat L, Greenberg L, Yardeni IZ, et al. Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):522–7.
  10. Supomo S. Correlation of Interleukin-6 serum level and surgical site infection in post major surgery patient. *Bali Med J.* 2018;8(1):18.
  11. Gump B, McMullan D, Cauthon D, Moore MS, Whitt JA, Tedeschi J, et al. The effect of acetaminophen on post-exercise IL-6 levels in human Achilles peritendinous tissue. *FASEB J.* 2011 Apr 1;25(S1):1107.1-1107.1.
  12. Sanz-Garcia C, Ferrer-Mayorga G, González-Rodríguez Á, Valverde ÁM, Martín-Duce A, Velasco-Martín JP, et al. Sterile inflammation in acetaminophen-induced liver injury is mediated by Cot/tpl2. *J Biol Chem.* 2013;288(21):15342–51.
  13. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2014;4(7):499–511.
  14. O’Neill LAJ, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):353–64.
  15. Gantke T, Sriskantharajah S, Sadowski M, Ley SC. IκB kinase regulation of the TPL-2/ERK MAPK pathway. *Immunol Rev.* 2012 Mar;246(1):168–82.
  16. Vougioukalaki M, Kanellis DC, Gkouskou K, Eliopoulos AG. Tpl2 kinase signal transduction in inflammation and cancer. *Cancer Lett.* 2011;304(2):80–9.
  17. Caivano M, Rodriguez C, Cohen P, Alemany S. 15-Deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 regulates endogenous Cot MAPK kinase kinase 1 activity induced by lipopolysaccharide. *J Biol Chem.* 2013 Dec;278(52):52124–30.
  18. Dumitru CD, Ceci JD, Tsatsanis C, Kontoyiannis D, Stamatakis K, Lin JH, et al. TNF-alpha induction by LPS is regulated posttranscriptionally via a Tpl2/ERK-dependent pathway. *Cell.* 2010 Dec;103(7):1071–83.
  19. López-Peláez M, Soria-Castro I, Boscá L, Fernández M, Alemany S. Cot/tpl2 activity is required for TLR-induced activation of the Akt p70 S6k pathway in macrophages: Implications for NO synthase 2

- expression. *Eur J Immunol.* 2011 Jun;41(6):1733–41.
20. Gándara ML, López P, Hernando R, Castaño JG, Alemany S. The COOH-terminal domain of wild-type Cot regulates its stability and kinase specific activity. *Mol Cell Biol.* 2003 Oct;23(20):7377–90.
  21. Waterfield MR, Zhang M, Norman LP, Sun SC. NF-kappaB1/p105 regulates lipopolysaccharide-stimulated MAP kinase signaling by governing the stability and function of the Tpl2 kinase. *Mol Cell.* 2003 Mar;11(3):685–94.
  22. Das S, Cho J, Lambertz I, Kelliher MA, Eliopoulos AG, Du K, et al. Tpl2/cot signals activate ERK, JNK, and NF-kappaB in a cell-type and stimulus-specific manner. *J Biol Chem.* 2005 Jun;280(25):23748–57.
  23. Perugorria MJ, Murphy LB, Fullard N, Chakraborty JB, Vyrla D, Wilson CL, et al. Tumor progression locus 2/Cot is required for activation of extracellular regulated kinase in liver injury and toll-like receptor-induced TIMP-1 gene transcription in hepatic stellate cells in mice. *Hepatology.* 2013 Mar;57(3):1238–49.
  24. Gaestel M, Kotlyarov A, Kracht M. Targeting innate immunity protein kinase signalling in inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(6):480–99.
  25. Cohen P. Targeting protein kinases for the development of anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Cell Biol.* 2009 Apr;21(2):317–24.
  26. Soria-Castro I, Krzyzanowska A, Pelaéz ML, Regadera J, Ferrer G, Montoliu L, et al. Cot/tpl2 (MAP3K8) mediates myeloperoxidase activity and hypernociception following peripheral inflammation. *J Biol Chem.* 2010/08/24. 2010 Oct 29;285(44):33805–15.
  27. Kula A, Akkar OB, Gulturk S, Cetin M, Cetin A. Combination of paracetamol or ketamine with meperidine enhances antinociception. *Hum Exp Toxicol.* 2016 Aug;35(8):887–92.
  28. Rahimzadeh P, Imani F, Alimian M, Behzadi B, Faiz S-H-R. Comparison between ketamine and acetaminophen administered at the end of anesthesia for pain management after hysterectomy TT
  29. Asadi HK, Nikooseresht M, Noori L, Behnoud F. The effect of administration of ketamine and paracetamol versus paracetamol singly on postoperative pain, nausea and vomiting after pediatric adenotonsillectomy. *Anesthesiol Pain Med.* 2016;6(1):14–6.
  30. Heydari S, Hashemi S, Pourali S. The Comparison of Preventive Analgesic Effects of Ketamine, Paracetamol and Magnesium Sulfate on Postoperative Pain Control in Patients Undergoing Lower Limb Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6(1):134.
  31. Yalcin N, Uzun ST, Reisli R, Borazan H, Otelcioglu S. A

- Comparison of Ketamine and Paracetamol for Preventing Remifentanyl Induced Hyperalgesia in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterectomy. *Int J Med Sci.* 2012;9(5):327–33.
32. Khajavi MR, Sabouri SM, Moharari RS, Pourfakhr P, Najafi A, Etezadi F, et al. Multimodal analgesia with ketamine or tramadol in combination with intravenous paracetamol after renal surgery. *Nephrourol Mon.* 2016;8(4).
33. Jeremić V, Alempijević T, Mijatović S, Sijački A, Dragašević S, Pavlović S, et al. Clinical relevance of IL-6 gene polymorphism in severely injured patients. *Bosn J basic Med Sci.* 2014 May;14(2):110–7.