

## **PENELITIAN**

### **Pengaruh Pemberian Parecoxib Terhadap Kadar IL-6 dan Intensitas Nyeri Pascabedah Laparotomi Ginekologi**

#### ***Effect Of Parecoxib to Interleukin-6 (IL-6) Serum Concentration and Post Operative Pain Intensity Post Gyneacologic Laparotomy***

Heriady Haeruddin\*, Muhammad Ramli Ahmad\*

\*Bagian ilmu anestesi, perawatan intensif dan manajemen nyeri FK Unhas, Makassar

#### **ABSTRACT**

**Background:** Post operative pain still an issue in the post operative management. Approximately 80% patients undergo surgery has had acute post operative pain which hipothetically mediated by interleukin 6 (IL-6): a proinflammation cytokine that has important role in pain physiology.

**Purpose:** The aim of this research is to measure Interleukin 6 (IL-6) concentration and post operative pain intensity in the use of combination Parecoxib 40 mg intravenous with epidural analgesic bupivacain and fentanyl for patients undergo gyneacology laparotomy.

**Methods:** This is an experimental research using double blind random technique. Total sample 50, which divided into 2 groups consist of 25 subjects each which had done gyneacologic laparotomy. One group had Parecoxib 40 mg before surgery and 12 hours after surgery, while the control group had placebo. Both of groups had epidural analgesic using bupivacain 0,5% and fentanyl, and post operative analgesic continuous with bupivacain 0,125% and fentanyl 2 ug/ml 5 ml/hour. The pain asesment using NRS chart at 2, 12, and 24 hours post operative.

**Result:** IL-6 serum on both groups had elevation with the peak level on 24 hours post operative. No significant difference in IL-6 serum elevation ( $p>0,05$ ). No difference also in assessment post operative pain scale using NRS chart in both groups.

**Conclusion:** Analgesic combination between Parecoxib 40 mg IV with epidural analgesic bupivacain 0,125% can't lower IL-6 patient serum who undergo gynecologic laparotomy.

**Keyword:** IL-6, Parecoxib, gyneacologic Laparotomy, epidural analgesic

#### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Nyeri pascabedah masih merupakan masalah dalam periode pascabedah. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut pascabedah. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam fisiologi nyeri.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengukur kadar IL-6 dan intensitas nyeri pascabedah pada penggunaan kombinasi Parecoxib 40 mg intravena dengan analgesia epidural bupivacain dan fentanyl pada pasien yang menjalani laparotomi ginekologi.

**Metode:** Dilakukan penelitian eksperimental secara acak pada 50 pasien yang dibagi

menjadi dua kelompok, masing-masing 25 subyek yang menjalani bedah laparotomi ginekologi. Sebelum dan 12 jam setelah pembedahan Kelompok Parecoxib mendapatkan Parecoxib 40 mg sedangkan Kelompok Kontrol mendapatkan plasebo. Pada kedua kelompok mendapatkan anestesi selama pembedahan dengan anestesi epidural bupivacain 0,5% dan fentanyl dilanjutkan analgesia epidural pascabedah kontinu dengan bupivacain 0,125% dan fentanyl 2 ug/ml 5 ml/jam. Penilaian nyeri dengan NRS diam bergerak dan dilakukan pada 2 jam, 12 jam, dan 24 jam pascabedah.

**Hasil:** Pada IL-6 serum pada kedua kelompok mengalami peningkatan dengan kadar puncak pada pengukuran 24 jam pascabedah. Tidak ada perbedaan peningkatan kadar IL-6 antara kedua kelompok ( $p>0,05$ ). Demikian pula pada penilaian skala nyeri dengan NRS diam dan bergerak, tidak ditemukan perbedaan antara kedua kelompok.

**Kesimpulan:** Kombinasi analgesia parecoxib 40 mg iv dengan analgesia epidural bupivacain 0,125% tidak dapat menurunkan kadar IL-6 serum pada pasien yang menjalani laparotomi ginekologi.

**Kata Kunci:** IL-6, Parecoxib, laparotomi ginekologi, analgesia epidural

## PENDAHULUAN

Beberapa dekade terakhir ini, perkembangan pemahaman fungsi sistem saraf pusat (SSP) dan mekanisme nyeri semakin maju, namun demikian perkembangan pada pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut pascabedah.<sup>1</sup>

Pembedahan histerektomi merupakan salah satu jenis pembedahan ginekologi yang paling banyak dilakukan. Nyeri kronik pasca histerektomi merupakan masalah klinis yang besar, 5-30% persen pasien yang menjalani histerektomi masih merasakan nyeri setelah 1 tahun pascabedah.<sup>2</sup>

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting

dalam fisiologi nyeri. Respon inflamasi terhadap trauma pascabedah dapat menginduksi respon stres neuroendokrin, yang pertama pada jaringan inflamasi perifer. Jalur yang kedua adalah sinyal humoral yang berasal dari jaringan inflamasi perifer menyebabkan produksi sitokin seperti Interleukin-1 $\beta$  (IL- $\beta$ ), IL-2, IL-6, dan tumor necrosis factor (TNF) yang akan menginduksi penyebaran dan peningkatan siklooksigenase (COX)-2 dan sintesis prostaglandin yang berada di SSP. Hal ini tidak dapat dihambat dengan efektif oleh anestesi regional, namun pemberian COX-2 inhibitor yang bekerja sentral akan menekan produksi ini.

Parecoxib dosis berulang dapat menurunkan nyeri bahu pasca laparotomi ginekologi sedangkan parecoxib dosis tunggal tidak dapat menurunkan angka kejadian nyeri bahu.<sup>3</sup>

Injeksi parecoxib sama efektifnya dengan ketorolak dalam menurunkan nyeri pascabedah pada operasi laparotomi ginekologi. Penggunaan parecoxib 40 mg iv pada histerektomi total abdominal direkomendasikan sebagai *sparing* morfin.<sup>4</sup> Analgesia epidural *preemptif* tidak dapat menekan sensitisasi sentral melalui jalur humoral.<sup>5</sup>

Penelitian ini bertujuan mengukur kadar IL-6 dan intensitas nyeri pascabedah pada penggunaan kombinasi Parecoxib 40 mg intravena dengan analgesia epidural Bupivacain 0,125% dan fentanyl pada pasien yang menjalani laparotomi ginekologi.

## METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda, melibatkan 50 pasien yang menjalani laparotomi ginekologi. Kriteria inklusi yaitu pasien ASA I dan II, usia 18-55 tahun, tinggi badan diatas 150 cm, BMI 18,5-25 kg cm<sup>-2</sup>, akan menjalani pembedahan elektif laparotomi ginekologi, tidak menderita nyeri akut maupun kronik dan setuju ikut serta dalam penelitian. Penelitian dilakukan pada Desember 2012 - April 2012.

Sampel penelitian yang dibagi dalam dua kelompok (n=25) secara random. Malam sebelum operasi Kedua Kelompok diberikan premedikasi Alprazolam 0,5 mg per oral. Kelompok Parecoxib mendapatkan injeksi Parecoxib 40 mg intravena, sedangkan

Kelompok Kontrol mendapatkan plasebo di kamar operasi. Kemudian dilakukan pemasangan kateter epidural di *interspace* T12-L1. Setelah *test dose* epidural dengan 3 ml lidokain 20 mg ml<sup>-1</sup> dengan epinefrin 5 ug ml<sup>-1</sup>, diberikan bupivacain 0,5% dengan ajuvan fentanyl 2 ug ml<sup>-1</sup> melalui kateter epidural dengan volume 1-2 ml per dermatom yang akan diblok. Analgesia epidural pascabedah dijalankan secara kontinu dengan kecepatan 5 ml jam<sup>-1</sup> bupivacain 0,125% dan fentanyl 2 ug ml<sup>-1</sup>. Pengukuran NRS dilakukan pada 2 jam, 12 jam dan 24 jam pascabedah. Dua belas jam pasca injeksi Parecoxib awal, Parecoxib 40 mg dan plasebo diberikan masing-masing pada Kelompok Parecoxib dan Kontrol.

Sampel darah diambil sebelum pembedahan yaitu sebelum pemberian Parecoxib dan Plasebo pada masing-masing Kelompok, dan pada 2 jam pasca bedah dan 24 jam pascabedah untuk mengukur kadar IL-6. Pengukuran kadar IL-6 menggunakan serum dengan *Human IL-6 Immunoassay Quantikine HS (R & D System)* dengan metode *Enzym Linked Immunosorbent Assay* dan pembacaan melalui alat *ELISA Reader Organon 680 (Biorad)* dengan panjang gelombang 640 atau 690 nm.

Data yang diperoleh diolah dan ditampilkan. Analisis statistik menggunakan piranti statistik elektronik yang sesuai. Data diuji dengan tingkat kepercayaan 95% dengan kemaknaan  $p < 0,05$ .

Tabel 1. Karakteristik sampel

Variabel Penelitian	Kelompok Parecoxib (n=25)		Kelompok Kontrol (n=25)		p
	Min-Maks(Med)	Mean±SD	Min-Maks(Med)	Mean±SD	
Umur	35-54(43,0))	44,2±5,2	36-54(44,0)	44,8±5,6	0,733
IMT	20-23(22,0)	21,7±0,9	20-23(21,0)	21,4±0,9	0,184
Durasi	60-130(100,0)	101,6±15,5	60-130(110,0)	106,6±18,4	0,251
Kebutuhan Anestesi Lokal	80-135(120,0)	116,2±19,7	90-135(120,0)	117,8±17,2	0,846

\*Uji Mann Whitney-U, bermakna jika p <0,05.

Tabel 2. Sebaran Diagnosis dan Tindakan Menurut Kelompok

Diagnosis	Kelompok		p
	Parecoxib n=25 f (%)	Kontrol n=25 f (%)	
Tumor Ovarium	8 (32,0%)	11(44,0%)	0,382
Tumor Uterus	17 (68,0%)	14 (56,0%)	
<b>Tindakan</b>			
Histerektomi	20(80,0%)	21(84,0%)	0,382
Miomektomi	3 (12,0%)	3(12,0%)	
Salfingooforektomi	2 (8,0%)	1 (4,0%)	

\*Uji Chi-Square bermakna bila p<0,05

## HASIL

Karakteristik sampel ditampilkan pada tabel 1 dan 2. Hasil uji homogenitas tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna antara kedua Kelompok sehingga dikatakan keduanya adalah homogen.

### *Kadar IL-6*

Untuk mengamati perbandingan kadar IL-6 sebagai respon inflamasi, dilakukan pengukuran kadar IL-6 secara serial yaitu pada saat prabedah, 2 jam, dan 24 jam pascabedah. Hasil analisis dari pengukuran pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3 dan grafik 1.

Berdasarkan Tabel 3 dan Grafik 1 tampak bahwa tidak ada perbedaan signifikan kadar IL-6 antara kedua kelompok. Kedua kelompok menunjukkan adanya peningkatan kadar IL-6 pada 2 jam dan 24 jam pascabedah, dengan puncak kadar IL-6 terjadi pada 24 jam pascabedah.

Tabel 4 menunjukkan bahwa pada kelompok Parecoxib terdapat perbedaan signifikan dengan rerata kadar IL-6 antara waktu pengukuran 2 Jam dengan waktu awal dari 7,78 dengan simpang baku 7,25 menjadi 14,78 dengan simpang baku 5,89 pada 2 jam pascabedah ( $p < 0,01$ ). Kadar IL-6 4 Jam meningkat 90% dari nilai awal. Terdapat perbedaan signifikan rerata kadar IL-6 antara waktu pengukuran 24 Jam dengan waktu Awal ( $p < 0,001$ ). Kadar IL-6 24 Jam meningkat dari rerata 7,78 menjadi 16,53 (peningkatan

112,5%).

Pada Kelompok Kontrol didapatkan perbedaan signifikan rerata kadar IL-6 antara waktu pengukuran 2 jam pascabedah dengan waktu awal ( $p < 0,001$ ). Kadar IL-6 4 jam meningkat dari 5,02 dengan simpang baku 4,69 menjadi 14,17 dengan simpang baku 6,31, (peningkatan 182,3%). Terdapat pula perbedaan signifikan rerata kadar IL-6 antara waktu pengukuran 24 jam dengan waktu awal ( $p < 0,001$ ). Kadar IL-6 24 jam meningkat dari 5,02 menjadi 14,61 (peningkatan 191,0%).

### *Intensitas Nyeri*

Intensitas nyeri diamati dengan menggunakan NRS saat istirahat dan bergerak pada 2 jam, 12 jam, dan 24 jam pascabedah, selama rentang waktu 24 jam pascabedah apabila  $NRS > 4$  akan diberikan analgetik tambahan.

Tabel 7. menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kedua Kelompok dalam hal penggunaan anestetik lokal pascabedah dalam 24 jam pengamatan.

Tabel 8. menunjukkan perbandingan proporsi dalam mendapatkan *rescue* analgetik antara 2 kelompok tidak bermakna secara statistik.

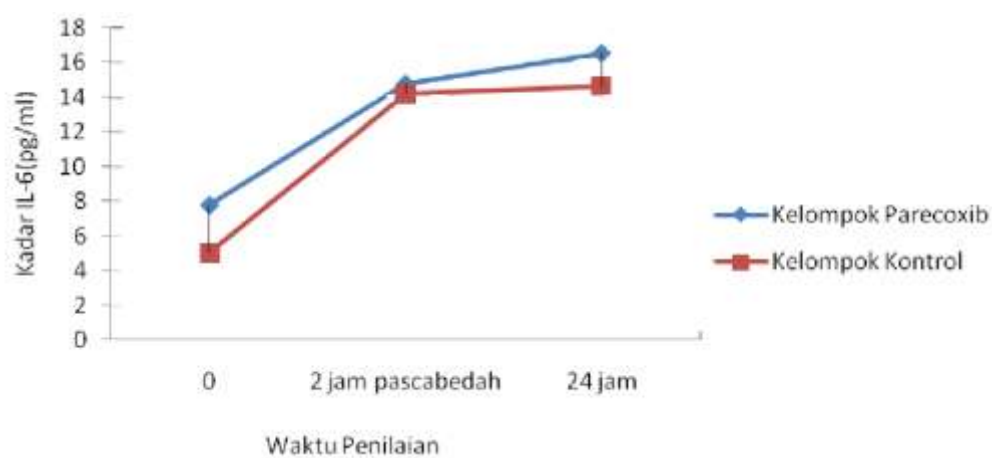
## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar IL-6 awal tidak berbeda bermakna. Ini Disebabkan karena selain berhubungan dengan inflamasi akibat trauma atau pembedahan, beberapa

Tabel 3. Perbandingan Kadar IL-6 Awal menurut Kelompok

	Kelompok	N	Mean±SD	Min-Mak(Med)	P
Kadar IL-6 Awal	Parecoxib	25	7,78±7,25	1,25-19,79 (3,21)	0,282
	Kontrol	25	5,02±4,69	0,84-17,81 (2,87)	
Kadar IL-6 2 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	14,78±5,89	1,68-20,08 (17,21)	0,764
	Kontrol	25	14,17±6,31	1,24-20,06 (16,41)	
Kadar IL-6 24 Jam	Parecoxib	25	16,53±4,24	6,25-20,48 (18,15)	0,421
	Kontrol	25	14,61±6,21	1,41-17,54 (17,54)	

\* Uji Mann Whitney-U, bermakna bila  $p < 0,05$



**Grafik 1.** Dinamika kadar IL-6 serum

Tabel 4. Perbandingan Kadar IL-6 Awal dengan 4 dan 24 Jam menurut Kelompok

Kelompok		n	Mean±SD	Min-Mak (Med)	p
Parecoxib	Kadar IL-6 Awal	25	7,78±7,25	1,25-19,79(3,21)	0,002
	Kadar IL-6 2 Jam Pascabedah	25	14,78±5,89	1,68-20,48(17,21)	
	Kadar IL-6 Awal	25	7,78±7,25	1,25-19,79(3,21)	0,000
	Kadar IL-6 24 Jam	25	16,53±4,24	6,25-20,48(18,15)	
Kontrol	Kadar IL-6 Awal	25	5,02±4,69	0,84-17,81(2,87)	0,000
	Kadar IL-6 2 Jam Pascabedah	25	14,17±6,31	1,24-20,06(16,41)	
	Kadar IL-6 Awal	25	5,02±4,69	0,84-17,81(2,87)	0,000
	Kadar IL-6 24 Jam	25	14,61±6,21	1,41-20,50(17,54)	

\*Uji Wilcoxon Signed Rank, bermakna bila p<0,05

Tabel 5 Perbandingan NRS Istirahat pada 2 jam pascabedah, 12 jam pascabedah, dan 24 jam pascabedah

	Kelompok	N	Mean±SD	Min-Mak(Med)	p
NRSI 2 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	0,0±0,0	0-0(0,0)	1,000
	Kontrol	25	0,0±0,0		
NRSI 12 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	2,0±0,3	0-0(0,0)	1,000
	Kontrol	25	2,0±0,0		
NRSI 24 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	1,9±0,3	1-3(2,0)	1,000
	Kontrol	25	1,9±0,3	2-2(2,0)	

\*uji Mann-Whitney-U, bermakna bila p<0,05

Tabel 6. Perbandingan NRS Bergerak pada 2 jam pascabedah, 12 jam Pascabedah, dan 24 jam pascabedah

	Kelompok	N	Mean±SD	Min-Mak(Med)	p
NRSB 2 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	0,0±0,0	0-0(0,0)	1,000
	Kontrol	25	0,0±0,0	0-0(0,0)	
NRSB 12 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	2,9±0,4	1-3(3,0)	0,967
	Kontrol	25	2,9±0,3	2-3(3,0)	
NRSB 24 Jam Pascabedah	Parecoxib	25	2,1±0,4	1-3(2,0)	0,106
	Kontrol	25	1,9±0,3	1-2( 2,0)	

\*uji Mann-Whitney-U, bermakna bila p<0,05

Tabel 7. Perbandingan Kebutuhan Anestetik Lokal Pascabedah

Variabel Penelitian	Kelompok Parecoxib (n=25)		Kelompok Kontrol (n=25)		p
	Min-Max(Med)	Mean±SD	Min-Max(Med)	Mean±SD	
<b>Kebutuhan Analgetik</b>	120-145 (130,0)	132,08±8,04	100-145(130,0)	128,56±11,12	0,846*

\*uji Mann-Whitney-U, bermakna bila p<0,05

Tabel 8. Proporsi Mendapatkan Analgetik *Rescue* Antara Dua Kelompok

Kelompok Parecoxib(n=25)				Kelompok Kontrol(n=25)				P
Dapat Rescue		Tidak Dapat		Dapat Rescue		Tidak Dapat		
N	%	n	%	N	%	n	%	
2	8	23	82	7	28	18	72	0,068*

\*uji *Mann Whitney U Test*, p<0,05 dinyatakan signifikan.



peneliti mengaitkan kenaikan kadar IL-6 dengan tumor yaitu tumor ovarium<sup>6</sup> dan tumor payudara.<sup>7</sup> Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa setelah terjadi trauma, konsentrasi IL-6 dapat dideteksi dalam 60 menit dengan puncak 4-6 jam. Setelah 24-48 jam pascatrauma, kadar IL-6 berangsur-angsur menurun namun masih dapat terdeteksi hingga 10 hari pascatrauma.<sup>8,9</sup>

Kadar IL-6 pada penelitian ini menunjukkan peningkatan pada pengukuran 2 jam dan 24 jam pascabedah. Uji statistik menunjukkan bahwa antara kedua kelompok tersebut tidak bermakna. Pola peningkatan IL-6 sejalan dengan Beilin et al.<sup>10</sup> pada pasien yang menjalani bedah abdomen bawah dengan menggunakan teknik analgesia epidural preemtif yang dilanjutkan dengan PCEA (*Patient Controlled Epidural Analgesia*) mendapatkan kenaikan kadar IL-6 tetap terjadi namun lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok PCA dengan morfin dan kelompok yang mendapatkan rejimen opiat intermiten.

Penelitian sebelumnya oleh Xu et al. mendapatkan bahwa pemberian Parecoxib dapat menurunkan kadar IL-6 pada 2 jam pasca bedah oftalmologi dengan anestesi umum. Hal ini dapat dijelaskan bahwa luas kerusakan jaringan dan terlibatnya nyeri somatik dan viseral pada penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Xu et al. Aida et al. Mendapatkan bahwa analgesia

preemtif terbukti efektif pada pembedahan yang hanya melibatkan nyeri somatik, namun tidak efektif pada pembedahan yang melibatkan nyeri viseral. Organ viseral dipersarafi oleh saraf yang lebih kompleks dan memiliki keunikan tersendiri.<sup>11,12,13</sup>

## SIMPULAN

Kombinasi Parecoxib 40 mg IV dan analgesia epidural bupivacain dengan fentanyl tidak dapat menurunkan kadar IL-6 serum tetapi dapat menurunkan intensitas nyeri pascabedah laparotomi ginekologi. Perlu adanya penelitian lanjutan dengan menggunakan kombinasi tersebut dengan membandingkan kadar IL-6 di cairan serebrospinalis, dan diperlukan penelitian dengan menggunakan obat analgetik lain yang dikombinasikan dengan analgesia epidural.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperatif pain experience: result from a national survey suggest postoperatif continues to be undermanage. *Anesth Analg* 2003;97: 534-40.
2. Brandsborg B, Dueholm M, Jensen TS, Nikolajsen L. Mechanosensitivity before and after hysterecyomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain. *BJA* 2011;9:1-8.
3. Zhang H, Shu H, Yang L, Cao M, Zhang J, Liu K, et al. Multiple, but not single, dose of parecoxib reduces shoulder pain after gynelcolic laparascopy. *Int J Med Sci* 2012;9(9):757-65. Samad TA, Sapirstein AA, Woolf CJ. Prostanoid and pain : unraveling mechanism and revealing therapeutic targets. *Trens Mol Med* 2012;8:390-96.

4. Ng A, Smith G, Davidson AC. Analgesic effects of parecoxib following total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2003;90(6):746-9.
5. Ahmad MR. Peran analgesia epidural preemtif terhadap intensitas nyeri, respon hemodinamik serta dinamika kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi pada pasca bedah ekstremitas bawah. Disertasi Doktorat, Universitas Hasanuddin. Makassar. 2012
6. Coward J, Kulbe H, Chakravarty P, Leader D, Vassileva V, Leinster A, et al. Interleukin 6 as a therapeutic target in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(18):6083-96.
7. Ravishankaran P, Karunamthi. Clinical significance of perioperative serum IL-6 and CRP level in breast cancer patient. *World J Surg Onc* 2011;9:18.
8. Jun-hua Z, Yu-guang H. Immune system: a new look at pain. *Chin Med J* 2006;119:930-38.
9. Desborough. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
10. Beilin B, Bessler H, Mayburd E, Smirnov G, Dekel A, Yerdeni I, Shavit Y. Effect of preemptive analgesia on pain and cytokine production in postoperative period. *Anesth Analg* 2003;98:151-55.
11. Xu LL, Shen JJ, Zhou HY. Effects of parecoxib sodium preemptive analgesia on perioperative cytokine responses and stress responses in patients undergoing ophthalmology surgery. *Chin J Med Gen* 2010;90:1893-96.
12. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999;89:711-16.
13. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, Murray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;85:1394-8.