***PENELITIAN***

**Hubungan antara Kadar Interleukin-1β dan Nilai *Visual Analogue Scale* pada Pasien Preeklamsia yang Mendapatkan Parecoxib Perioperatif Seksio Sesarea Dengan Anestesi Spinal**

***The Relationship Between Interleukin-1β Levels And Visual Analog Scale Value In Preeclampsia Patients Who Received Perioperative C-Sectional Parecoxib With Spinal Anesthesia***

***ABSTRACT***

*IL-1β increases during inflammation and functions as a mediator that terminates endothelial dysfunction and regulates cellular apoptosis in preeclampsia. Parecoxib is a potential agent because of its superiority as an analgesic and anti-inflammatory that can work peripherally and centrally, with minimal side effects on the mother and baby. This study aimed to determine the relationship between IL-1β levels and VAS scores in preeclampsia patients who received parecoxib perioperatively for cesarean section with spinal anesthesia. Non-experimental cross-sectional research on preeclampsia patients who received perioperative parecoxib and underwent cesarean section with spinal anesthesia as many as 18 people at Arifin Ahmad Hospital, Riau Province, and Bina Kasih Hospital, Pekanbaru. Samples were taken by Consecutive Sampling. Results: there was a moderate negative correlation between IL-1β and VAS (p <0.05; correlation coefficient -0.487). The conclusion from this study is that there is a relationship between IL-1β levels and VAS scores in preeclampsia patients who received parecoxib after 24 hours of cesarean section with spinal anesthesia.*

***Keywords****:**Cytokines; Parecoxib; Preeclampsia; Interleukin-1beta; Visual analogue scale*

**ABSTRAK**

IL-1β meningkat selama inflamasi dan berfungsi sebagai mediator yang menghentikan disfungsi endotel dan regulasi apoptosis seluler pada preeklampsia. Parecoxib merupakan agen potensial karena keunggulannya sebagai analgetik sekaligus anti inflamasi yang dapat bekerja pada perifer maupun sentral, dengan efek samping yang minimal pada ibu dan bayi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-1β dan nilai VAS pada pasien preeklamsia yang mendapatkan parecoxib perioperatif seksio sesarea dengan anestesi spinal. Penelitian non eksperimental secara Cross Sectional pada pasien preeklampsia yang mendapatkan parecoxib perioperatif dan dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal sebanyak 18 orang di RSUD Arifin Ahmad Provinsi Riau dan RS Bina Kasih Pekanbaru. Sampel diambil secara Consecutive Sampling. Hasil: terdapat korelasi negatif yang moderat antara IL-1β dan VAS (p <0,05; koefisien korelasi -0,487). Simpulan dari penelitian ini terdapat hubungan antara kadar IL-1β dan nilai VAS pada pasien preeklampsia yang mendapatkan parecoxib setelah 24 jam seksio sesarea dengan anestesi spinal.

**Kata Kunci**: Sitokin; Parecoxib; Preeklampsia; Interleukin-1beta; *Visual analogue scale*

**PENDAHULUAN**

Salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal di seluruh dunia adalah preeklamsia.1,2 Menurut survei kesehatan nasional, preeklamsia terjadi pada 25% dari seluruh kehamilan di Indonesia, dengan kasus tertinggi terjadi pada wanita di atas usia 35 tahun.3,4 Di RSUD Arifin Ahmad, Rumah Sakit Tipe B di Pekanbaru, Provinsi Riau, tercatat 155 kasus persalinan preeklamsia pada tahun 2018 menurut data lokal.5 Selain itu, terdapat 102 kasus di RS Bina Kasih, yang merupakan salah satu rumah sakit tipe C di kota Pekanbaru.

IL-1β dianggap berperan penting dalam patogenesis preeklamsia. IL-1β merupakan interleukin yang pertama kali disekresi yang berperan sebagai mediator yang menyebabkan disfungsi endotel dan regulasi apoptosis seluler.6,7 Bersama dengan TNF-α, IL-1β akan meningkatkan produksi thrombin, *platelet-activating factor,* dan *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1, peningkatan permeabilitas sel endotel, serta meningkatkan koagulasi yang akan mencetuskan respon inflamasi.8 Berbagai penelitian menemukan peningkatan kadar IL-1β di perifer maternal dan juga ditemukan peningkatan ekspresi plasenta terhadap IL-1β pada pasien dengan preeklamsia.9,10

Parecoxib merupakan COX-2 inhibitor yang dapat melewati sawar darah otak, sehingga dapat memberikan efek anti-neuroinflamasi dengan menghambat sintesis prostaglandin di sentral maupun perifer.11,12 Obat ini terbukti efektif sebagai analgetik postoperatif, berupa penurunan skala nyeri dan kebutuhan penggunaan analgetik pasca pembedahan. Keunggulan lainnya berupa tidak timbulnya efek samping berupa inhibisi platelet, gangguan gastrointestinal, dan tidak menimbulkan efek samping pada neonatus.13,14 Beberapa kelebihan obat parecoxib ini sangat sesuai dengan karakteristik analgetik yang dibutuhkan pada persalinan dengan preeklamsia, yaitu obat ini efektif sebagai analgetik poten perioperatif dan membatasi aktifitas inflamasi sistemik berlebih baik di sentral maupun perifer, serta tidak memberikan efek samping negatif pada neonatus.

Penelitian mengenai efek pemberian parecoxib sebagai analgetik perioperatif sudah dilakukan di beberapa pusat pendidikan di Indonesia. Seperti penelitian di Makassar mengenai efek preventif multimodal analgesia berupa pemberian epidural anestesi bupivakain 0,125% dan parecoxib 40 mg pada operasi laparatomi ginekologi menunjukkan adanya penurunan kadar IL-1β, dan IL-6, dan CRP pasca operasi pada kelompok sampel dibandingkan kontrol.15,16 Penelitian lainnya dilakukan di Bandung mengenai efek pemberian kombinasi bupivakain dan parecoxib pada operasi *open reduction internal fixation* (ORIF) tungkai bawah dengan anestesi epidural menunjukkan penurunan kadar IL-1β dan IL-6 secara signifikan 2 jam pasca operasi pada kelompok sampel.17

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar IL-1β dan nilai VAS pada pasien preeklamsia yang mendapatkan parecoxib perioperatif seksio sesarea dengan anestesi spinal.

**METODE**

Subjek penelitian adalah pasien dengan preeklamsia yang mendapatkan parecoxib perioperatif dan dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal di RSUD Arifin Ahmad Provinsi Riau dan RS Bina Kasih Pekanbaru yang memnuhi kriteria inklusi yaitu Bersedia dengan menandatangani *informed consent*, Hamil tunggal, Usia 18 – 45 tahun, dan Status fisik ASA II dan ASA III. Sedangkan kriteria eklusi adalah Pasien eklamsia, HELLP Syndrome, terjadi peradarahan masif selama operasi, menjalani operasi kembali pada saat itu, dan tidak dalam keadaan demam dan leukositosis (Leukosit >14.000/µL). Besar sampel sebanyak 18 orang dan diambil secara *Consecutive Sampling*.

Penanganan keluhan nyeri periopertif terhadap seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian akan menjadi tanggung jawab dari peneliti selaku spesialis anestesi hingga 48 jam pasca operasi. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan anestesi spinal dengan memasukkan obat bupivacain 10 mg dan fentanyl 25µg ke dalam ruang subarachnoid. Pasien dalam penelitian ini akan mendapatkan analgetik perioperatif berupa parecoxib 40 mg bolus IV sebanyak 4 kali. Bila pasien mengalami nyeri yang sangat hebat pasca operasi, peneliti akan memberikan analgetik tambahan berupa *Non Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) lainnya seperti ketorolak.

Sampel penelitian berupa darah vena pasien yang akan diambil sebanyak 4 kali dengan selang 12 jam, dimulai sesaat sebelum operasi hingga 36 jam pasca operasi sesuai bagan alur penelitian. Kemudian sampel darah yang diambil akan dipersiapkan di Laboratorium Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Riau sebelum dikirimkan ke Laboratorium Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk dilakukan pemeriksaan berupa kadar IL-1β. Kadar IL-1β diperiksa pada sampel I, II, III, dan IV. Selain pemeriksaan biomolekular, keluhan nyeri pasca operasi akan dinilai dan dicatat dalam bentuk skala VAS yang dilakukan pada beberapa waktu, yaitu: Sesaat pasca operasi, 12 jam pasca pemberian ke-1, 24 jam pasca pemberian ke-1, 36 jam pasca pemberian ke-1. Hasil pemeriksaan biomolekular berupa kadar IL-1β dan nilai VAS yang dicatat akan menjadi data penelitian yang akan dianalisis menggunakan aplikasi statistik.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas 683/UN.16.2/KEP-FK/2022.

**HASIL**

Telah dilakukan penelitian terhadap 18 sampel pada pasien preeklamsia yang mendapatkan parecoxib perioperatif seksio sesarea dengan anestesi spinal. Karakteristik reponden yang terdiri dari usia pasien, tingkat pendidikan, dan pekerjaan, dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan tabel 1 didapatkan usia responden paling banyak berusia 26-35 tahun dengan jumlah 12 responden (66,67%). Pembagian usia ini dibagi menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2009.Berdasarkan pendidikan, didapatkan tingkat pendidikan paling banyak tingkat menengah (SMA) dengan jumlah 9 orang (50%). Berdasarkan pekerjaan, rata-rata tidak bekerja (ibu rumah tangga) sebanyak 17 orang (94,44%).

Hasil dari korelasi antara kadar IL-1β dan VAS dilakukan secara serial, yakni pada saat sebelum operasi (*pre-operasi*), 12 jam, 24 jam dan 36 jam didapatkan bahwa IL-1β pre-operasi tidak memiliki korelasi yang bermakna signifikan secara statistik dengan VAS pre-operasi (p >0,05) (tabel 2). Begitu juga dengan IL-1β 12 jam dan 36 jam tidak memiliki korelasi yang bermakna signifikan secara statistik dengan VAS (p >0,05). Sedangkan pada waktu 24 jam, IL-1β memiliki korelasi yang bermakna siginfikan secara statistik dengan VAS (p<0,05). Jadi dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif yang moderat antara IL-1β dan VAS (p <0,05; koefisien korelasi -0,487) yang dapat diartikan bahwa semakin rendah nilai IL-1β maka akan semakin tinggi nilai VAS.

**PEMBAHASAN**

Berdasarkan penelitain yang dilakukan rata-rata umur pasien yang mengalami preeklampsia masih berusia produktif antar 20-40 tahun. Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan di Bali oleh Vincent dkk yang mana usia terbanyak kejadian preeklampsia antara usia 20-35 tahun*.*18Hasil yang sama juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan di Surabaya oleh Adeline, Laksana dan Atika yang mana pasien yang mengalami preeklampsia ditemukan pada kelompok usia 17-34 tahun. Hasil ini tidak sejalan dengan survey Kesehatan nasional Indonesia yang mana disebtukan bahwa prevalensi preeklampsia mencapai 25% dari seluruh kehamilan di Indonesia dengan presentasi terbanyak terjadi pada kehamilan diatas usia 35 tahun.3,4 Hal ini kemungkinan akibat dari usia ibu secara umum kebanyakan mengalami kehamilan dan persalinan di usia produktif, sehingga angka kejadian preeklampsia juga terjadi di usia produktif.

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar IL-1β dan VAS terhadap 18 responden dengan waktu pengambilan dan penilaian pre-operasi, 12 jam, 24 jam hingga 36 jam. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa terdapatnya hubungan antara kadar IL-1β dan VAS setelah pengambilan dan penilaian 24 jam, yang mana semakin rendah nilai IL-1β maka akan semakin tinggi nilai VAS. Kerusakan jaringan akibat tindakan seksio sesarea juga akan mencetuskan pelepasan berbagai sitokin yang terjadi, salah satunya IL-1β yang dianggap menjadi sitokin utama yang berperan dalam mekanisme modulasi inflamasi terkait pembedahan terutama dalam 24-72 jam pertama pasca operasi. Cedera jaringan akut akan berakibat pada peningkatan sintesis dan ekstravasasi sitokin proinflamasi humoral, seperti IL-1β dan IL-6. Sitokin ini berperan penting dalam komponen iritatif pada nyeri inflamasi.19

Studi menunjukkan peningkatan kadar IL-1β berkibat pada alodinia dan perkembangan nyeri persisten, sehingga analgesia perioperatif penting dalam menurunkan kadar sitokin proinflamasi.20 Nyeri perioperatif yang terjadi merupakan hal yang tidak dapat dihindari dan berkaitan erat dengan inflamasi.21Nyeri dan sistem imun dapat mempengaruhi satu sama lain, sehingga sulit memastikan blokade nosiseptor dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi atau sebaliknya, dengan penurunan pembentukan sitokin proinflamasi akan mengakibatkan penurunan skala nyeri.22

**KESIMPULAN**

Terdapat hubungan antara kadar IL-1β dan nilai VAS pada pasien preeklampsia yang mendapatkan parecoxib setelah 24 jam seksio sesarea dengan anestesi spinal.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980–2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. The Lancet. 2010 May;375(9726):1609–23. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60518-1

2. Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina E V., Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of Obstetric-Related ICU Admissions in Maryland. Crit Care Med. 2013 Aug;41(8):1844–52. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a3e24

3. National Population and Family Planning Board (BKKBN) SI (BPS), M of H (Kemenkes), and I. Indonesia Demographic and Health Survey 2017 National Population and Family Planning Board Jakarta, Indonesia Statistics Indonesia Jakarta, Indonesia Ministry of Health Jakarta, Indonesia The DHS Program ICF Rockville, Maryland, USA [Internet]. 2018.

4. Fitriani H, Setya R A, Keni M. Risk Factors Of Preeclampsia Among Pregnant Women In Indonesia. KnE Life Sciences. 2021 Mar 15;836–41. https://doi.org/ 10.18502/kls.v6i1.8761

5. Harahap S. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklampsia Pada Ibu Bersalin di RSUD Arifin Achmad Kota Pekanbaru Tahun 2018. [Pekanbaru]; 2020.

6. Amash A, Holcberg G, Sheiner E, Huleihel M. Magnesium Sulfate Normalizes Placental Interleukin-6 Secretion in Preeclampsia. Journal of Interferon & Cytokine Research. 2010 Sep;30(9):683–90. https://doi.org/ 10.1089/jir.2010.0011

7. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. Semin Immunopathol. 2007 Jun 19;29(2):151–62. https://doi.org/10.1007/s00281-007-0071-6.

8. Sibai BM. Imitators of Severe Pre-eclampsia. Semin Perinatol. 2009 Jun;33(3):196–205. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.004.

9. Wang J, Huang Y, Huang Y, Zhou J, Liu X. Effect of lipoxin A4 on IL-1β production of monocytes and its possible mechanism in severe preeclampsia. Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]. 2010 Dec 22;30(6):767–70. https://doi.org/10.1007/s11596-010-0655-6.

10. Ma Y, Ye Y, Zhang J, Ruan CC, Gao PJ. Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia. Medicine. 2019 Apr;98(14):e15080. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000015080

11. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular Safety of the Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitors Parecoxib and Valdecoxib in the Postoperative Setting: An Analysis of Integrated Data. Anesth Analg. 2009 Jan;108(1):299–307. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31818ca3ac

12. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. The Lancet. 2019 Apr;393(10180):1537–46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30352-6

13. Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Medicine. 2018 Aug;97(31):e11649. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011649

14. Paech MJ, Salman S, Ilett KF, OʼHalloran SJ, Muchatuta NA. Transfer of Parecoxib and Its Primary Active Metabolite Valdecoxib via Transitional Breastmilk Following Intravenous Parecoxib Use After Cesarean Delivery. Anesth Analg. 2012 Apr;114(4):837–44. https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182468fa7

15. Djafar Z. Dinamika Kadar C-Reaktive Protein pada Prosedur Laparotomi Ginekologi dengan Multimodal Preventif Analgesia Kombinasi Epidural Buvipacain dan Parecoxib 40 mg. [Makassar]; 2013.

16. Haeruddin H, Ahmad MR. Pengaruh Pemberian Parecoxib Terhadap Kadar Il-6 dan Intensitas Nyeri Pascabedah Laparotomi Ginekologi. Vol. V, Jurnal Anestesiologi Indonesia. 2013.

17. Ahmad MR, Bisri T. Multimodal Analgesic Effect on Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines Serum. International Journal of Integrated Health Sciences. 2014;2(1):15–22. https//doi.org/10.15850/ijihs.v2n1.272

18. Vincent NTF, Darmayasa IM, Suardika A. Risk factors of preeclampsia and eclampsia in Sanglah General Hospital from March 2016 to March 2017. Intisari Sains Medis. 2018 May 1;9(2). https://doi.org/10.15562/ism.v9i2.162

19. Liu F, Wang Z, Qiu Y, Wei M, Li C, Xie Y, et al. Suppression of MyD88-dependent signaling alleviates neuropathic pain induced by peripheral nerve injury in the rat. J Neuroinflammation. 2017 Dec 31;14(1):70. https://doi.org/10.1186/s12974-017-0822-9

20. Gabayl E, Wolfl G, Shavitl Y, Yirmiyal R, Tall M. Chronic blockade of interleukin‐1 (IL‐1) prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury. European Journal of Pain. 2011 Mar 13;15(3):242–8. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.07.012

21. Yokoyama M, Itano Y, Katayama H, Morimatsu H, Takeda Y, Takahashi T, et al. The Effects of Continuous Epidural Anesthesia and Analgesia on Stress Response and Immune Function in Patients Undergoing Radical Esophagectomy. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5):1521–7. https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000184287.15086.1E

22. Shavit Y, Fridel K, Beilin B. Postoperative Pain Management and Proinflammatory Cytokines: Animal and Human Studies. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2006 Nov 16;1(4):443–51. https://doi.org/ 10.1007/s11481-006-9043-1

**Tabel 1**. Karakteristik responden

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No** | **Deskripsi** | **Dengan pemberian parecoxib** |
| **n (%)** |
| 1 | Usia (Depkes RI, 2009) |   |
|  | * Remaja akhir (17-25)
 | 2 (11,11%) |
|  | * Dewasa awal (26-35)
 | 12 (66,67%) |
|  | * Dewasa akhir (36-45)
 | 4 (22,22%) |
|  |   |  |
| 2 | Pendidikan (UU No.20, 2003) |  |
|  | * Dasar (SD dan SMP)
 | 8 (44,44%) |
|  | * Menengah (SMA)
 | 9 (50%) |
|  | * Tinggi (Diploma dan sarjana)
 | 1 (5,56%) |
|  |   |  |
| 3 | Pekerjaan |  |
|  | * Bekerja
 | 1 (5,56%) |
|  | * Tidak Bekerja (IRT)
 | 17 (94,44%) |

**Tabel 2** Hubungan kadar IL-1β dan nilai VAS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variabel | p value | Koefisien korelasi |
| IL-1β pre-operasi | VAS pre-operasi | 0,138 | 0,364 |
| IL-1β 12 Jam  | VAS 12 Jam | 0,805 | 0,063 |
| IL-1β 24 Jam | VAS 24 Jam | 0,04 | -0,487 |
| IL-1β 36 Jam  | VAS 36 Jam | 0,057 | 0,456 |