

## Perbandingan antara Dexametason dan Metamizol Intravena terhadap Kadar Neutrofil Pasca Seksio Sesarea

Muh. Wirawan Harahap<sup>1</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia–RSP Ibnu Sina, Makassar, <sup>2</sup>Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia/RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar

### Abstrak

**Latar Belakang:** Nyeri pasca seksio sesarea merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Proses inflamasi memicu datangnya sel-sel leukosit seperti neutrofil sehingga proses inflamasi yang terjadi bertambah hebat. *Procedure spesific postoperative pain management* (PROSPECT) tahun 2020 merekomendasikan pemberian dexametason pada seksio sesarea sebagai analgetik, antiinflamasi dan mencegah PONV pascabedah.

**Tujuan:** membandingkan efek pemberian dexametason dan metamizol terhadap kadar neutrofil pasca seksio sesarea.

**Subjek dan Metode:** Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni K1 (kelompok yang mendapatkan dexametason 8 mg intravena 1 jam prabedah) dan K2 (kelompok yang mendapatkan metamizol 1 g intravena 1 jam prabedah) dengan jumlah sampel masing-masing 16 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik *paired t-test* dan *independent t-test* dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=0,05$ .

**Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna kadar neutrofil antara kelompok dexametason dengan kelompok metamizol pascabedah seksio sesarea dengan nilai  $p<0,05$ . Kadar neutrofil pada kelompok metamizol lebih tinggi dibandingkan kelompok dexametason.

**Simpulan:** Peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian dexametason dibandingkan metamizol pasca seksio sesarea.

**Kata kunci:** dexametason, metamizol, neutrofil, seksio sesarea

## Comparison between Dexamethasone and Metamizole on Neutrophil Levels after Cesarean Section

### Abstract

**Background:** Pain after caesarean section is a very important problem faced by postoperative patients. The inflammatory process triggers the arrival of leukocyte cells such as neutrophils so that the inflammatory process that occurs gets worse. *Procedure spesific postoperative pain management* (PROSPECT) 2020 recommends giving dexamethasone in caesarean section as analgesic, anti-inflammatory and preventing postoperative PONV.

**Objective:** To compare the effect of dexamethasone and metamizole on neutrophil levels after caesarean section.

**Subject and Methods:** This study used a double-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely K1 (the group that received dexamethasone 8 mg intravenously 1 hour preoperatively) and K2 (the group that received metamizole 1 g intravenously 1 hour preoperatively) with 16 samples each. Data were analyzed using statistical *paired t-test* and *independent t-test* with a significance level of  $\alpha=0.05$ .

**Results:** There was a significant difference in neutrophil levels between the dexamethasone group and the metamizole group after caesarean section with  $p < 0.05$ . Neutrophil levels in the dexamethasone group were lower than in the metamizole group. Neutrophil levels in the metamizole group were higher than the dexamethasone group.

**Conclusion:** The increase in neutrophil levels was lower when dexamethasone was given than metamizole after caesarean section.

**Key words:** dexamethasone, metamizole, neutrophils, caesarean section

## I. Pendahuluan

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Nyeri pascabedah akan mempengaruhi sistem kardiovaskuler, respirasi dan endokrin yang berhubungan dengan komplikasi pascabedah. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Kontrol nyeri pascabedah yang baik dihubungkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah, serta waktu rawat inap yang lebih singkat sehingga mengurangi biaya rata-rata.<sup>1,2</sup> Setiap pembedahan akan menimbulkan konsekuensi nyeri yang bersifat bifasik, berupa nyeri yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan itu sendiri juga nyeri yang timbul akibat respon inflamasi akibat trauma jaringan. Pengelolaan nyeri pascabedah akan menjadi optimal jika kedua proses tersebut dapat dihambat.<sup>2,3</sup> Inflamasi atau radang adalah respon dari suatu organisme terhadap patogen dan alterasi mekanis dalam jaringan, berupa rangkaian reaksi yang terjadi pada tempat jaringan yang mengalami cedera, seperti karena terbakar, luka operasi atau terinfeksi.<sup>1</sup> Beberapa mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, telah diketahui menghasilkan nosisepsi selama periode pascabedah.<sup>4</sup> Dexametason sebagai kortikosteroid berefek antiinflamasi yaitu efek pada lipokortin yaitu meningkatkan respon *polymorpho nuclear* (PMN) pada rangsangan, perubahan membran sel pada pengikatan kalsium, hambatan kemampuan neutrofil untuk melepaskan metabolit oksidatif aktif dan menghambat fosfolifase A2.<sup>5</sup> Sebagai konsekuensi dari tidak terbentuknya prostaglandin, leukotrien, dan mediator inflamasi, maka migrasi neutrofil pun terhambat.<sup>3</sup>

Metamizol adalah inhibitor prostaglandin sintetase yang sangat menghambat COX-1 dan COX-2, menjadikannya OAINS nonselektif. Memiliki efek analgesik, antipiretik, spasmolitik, dan antiinflamasi yang lemah. Metamizol menghambat *cyclooxygenase (prostaglandin endoperoxide synthase)*, enzim yang memediasi produksi PG dan tromboksan A2.<sup>6</sup> Rekomendasi PROSPECT tahun 2020 pada operasi seksio caesarea untuk pemberian dexametason dan

parasetamol sebagai analgetik, antiinflamasi dan mencegah PONV pascabedah.<sup>7</sup> Penelitian ini bertujuan menganalisis perbandingan antara pemberian dexametason dan metamizol dalam mengurangi reaksi inflamasi yang berlebihan dengan melihat perbandingan kadar neutrofil dalam darah pascabedah, sehingga bisa digunakan sebagai alternatif atau terapi tambahan dalam pencegahan terjadinya proses inflamasi untuk mengurangi nyeri pascabedah.

## II. Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RSIA Sitti Khadijah I Makassar bulan Oktober 2021. Kriteria inklusi: pasien yang menjalani seksio sesarea elektif setuju dilakukan teknik anestesi spinal, status fisik ASA II, usia 20–40 tahun, indeks massa tubuh (IMT) 18,5–29,9 kg/m<sup>2</sup>. Kriteria eksklusi: kontraindikasi dilakukan anestesi spinal, dengan riwayat penyakit asma, riwayat hipertensi, penyakit jantung dan kardiovaskuler, gangguan kejiwaan, riwayat diabetes mellitus (DM), gangguan fungsi ginjal atau hati, pengguna alkohol, mendapat terapi opioid, obat analgesik neuropatik, dan obat antiinflamasi sebelumnya, mendapatkan kemoterapi, dan riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out*: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama operasi, pasien mengundurkan diri dari penelitian. Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok K1 yang mendapatkan dexametason 8 mg intravena 1 jam prabedah. Kelompok K2 adalah kelompok yang mendapatkan metamizol 1 g intravena 1 jam prabedah pada seksio sesarea dengan anestesi spinal. Jumlah sampel total 32 pasien, masing-masing kelompok 16 pasien. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pemeriksaan kadar neutrofil selanjutnya dialokasikan ke dalam kelompok K1 dan K2 menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku. Obat penelitian diberikan satu jam sebelum waktu yang diharapkan dari sayatan bedah. Tidak ada premedikasi lain yang diberikan saat ini. Sebelum dilakukan anestesi spinal dilakukan loading cairan koloid dengan HES 6%

250 cc. Anestesi spinal dilakukan dengan posisi dekubitus lateral kiri pada celah sendi vertebra L3-L4. Kedua kelompok dilakukan anestesi spinal dengan jarum spinal Spinocan® 25G, bupivakain hiperbarik 0,5% (*Regivell*) 10 mg dengan adjuvan fentanyl 25 µg dengan kecepatan penyuntikan 3 detik/cc. Pasien diposisikan supine. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan *cold test*, blok sensorik dengan *pin prick test*, dan blok motorik dengan skor Bromage. Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi Th.6. Pemeliharaan dengan O<sub>2</sub> 2–4 liter/menit. Bila tekanan arteri rata-rata (TAR) <25% nilai basal, diberikan efedrin 5–10 mg/intravena.

Manajemen nyeri pascabedah diberikan ketorolak 30 mg/8 jam/intravena, dan parasetamol 1 g/6 jam/intravena. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke *post anesthesia care unit* (PACU). Penilaian kadar neutrofil diukur 2 jam pascabedah. Apabila terdapat keluhan nyeri dengan nilai NRS lebih atau sama dengan 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa fentanyl 0,5–1 mcg/kgBB/intravena. Apabila efek samping obat mual dan muntah terjadi, maka dapat diberikan obat ondansetron 4 mg/intravena. Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, grafik berupa rata-rata, standar deviasi, frekuensi, dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25.0 untuk Windows. Data ditunjukkan dengan rata-rata dan frekuensi dari umur, berat badan (BB), tinggi badan (TB), IMT, dan intensitas nyeri pada masing-masing kelompok. Berdasarkan jenis dan bentuk data yang didapatkan kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk dengan nilai kemaknaan  $p > 0,05$  mengindikasikan data terdistribusi normal. Jika didapatkan data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) digunakan uji *paired t-test* untuk menilai kadar neutrofil masing-masing kelompok dan uji *independent t test* untuk membandingkan kadar neutrofil antara kedua kelompok.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

### III. Hasil

Hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada umur, berat badan, tinggi badan dan IMT ( $p > 0,05$ ) antara kelompok dexametason dan metamizol yang menjalani seksio sesarea sehingga data dapat dikatakan homogen.

**Tabel 1. Karakteristik Sampel**

Karakteristik	Dexametason	Metamizol	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur (tahun)	23,75,20 ± 4,04	25,88 ± 4,93	0,116 <sup>ns</sup>
BB (kg)	62,88 ± 6,17	68,06 ± 6,02	0,096 <sup>ns</sup>
TB (cm)	156,07 ± 7,17	155,73 ± 6,15	0,967 <sup>ns</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	26,08 ± 1,59	26,22 ± 1,62	0,567 <sup>ns</sup>

Data ditampilkan dengan *mean*±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Independent t-test*. ns: *not significant different*

**Tabel 2. Perbandingan kadar neutrofil prabedah dan pascabedah pada kelompok dexametason dan metamizol**

Kelompok	Waktu Pengukuran	Mean ± SD	P
Dexametason	Prabedah	54,31 ± 6,98	0,000*
	Pascabedah	73,88 ± 7,12	
Metamizol	Prabedah	55,26 ± 7,07	0,000*
	Pascabedah	83,92 ± 6,61	

Data ditampilkan dengan *mean*±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Paired t-test*. \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna

### Kadar Neutrofil

Hasil analisis pada tabel 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kadar neutrofil prabedah dan pascabedah SC pada kelompok dexametason dan metamizol pascabedah SC menunjukkan bahwa luka operasi selalu diikuti proses inflamasi (bifasik). Hasil analisis pada tabel 3 menunjukkan perbandingan kadar neutrofil antara kelompok dexametason dan metamizol pascabedah SC yang berbeda bermakna.

**Tabel 3. Perbandingan perubahan kadar neutrofil antara kelompok dexametason dan metamizol**

Kelompok	Perubahan Kadar Neurtrofil <i>Mean ± SD</i>	P
Dexametason	19,581± 8,01	0,005*
Metamizol	28,656 ± 8,75	

Data ditampilkan dengan *mean*±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Independent t-test*. \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna

## IV. Pembahasan

Neutrofil (leukosit *polimorfonuklear*/PMN) merupakan granulosit dalam sirkulasi yang berperan dalam inflamasi akut, bermigrasi ke jaringan sebagai respon terhadap invasi mikroba. Dalam kerjanya neutrofil juga berinteraksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik. Penghancuran kuman terjadi dalam beberapa tingkat, yaitu kemotaksis, menangkap, memakan (fagositosis), membunuh, dan mencerna.<sup>4,8</sup> Terjadinya inflamasi setelah pembedahan diawali dengan adanya produksi prostaglandin, prostasiklin dan leukotrien. Leukotrien memicu datangnya sel-sel lekosit seperti neutrofil, basofil dan sel mast yang melepaskan mediator inflamasi terutama yang diperankan oleh sel mast, sehingga proses inflamasi yang terjadi bertambah hebat. Beberapa mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, telah diketahui menghasilkan nosisepsi selama periode pasca operasi.<sup>4,9</sup> Dexametason sebagai anti inflamasi dari golongan kortikosteroid bekerja dengan cara hambatan pada enzim fosfolifase A2 sehingga metabolisme fosfolipid yang menghasilkan senyawa asam arakhidonat yang bersumber dari

jaringan atau sel yang rusak tidak terjadi dan pada akhirnya prostaglandin, leukotrien serta mediator inflamasi lain tidak terbentuk, sehingga proses inflamasi akibat luka operasi dapat berkurang atau dapat diminimalisasi.<sup>3,10</sup>

Analisis tabel 2 menunjukkan peningkatan kadar neutrofil pada kelompok dexametason dan metamizol yang signifikan meningkat pascabedah (nilai  $p < 0,05$ ). Namun pada tabel 3 bila dibandingkan antara kedua kelompok didapatkan perbedaan bermakna (nilai  $p < 0,05$ ) pada kadar neutrofil prabedah dan pascabedah dimana peningkatan kadar neutrofil pada kelompok metamizol lebih tinggi daripada kelompok dexametason. Hal ini didukung oleh teori bahwa dexametason menghambat inflamasi pada enzim fosfolipase, sehingga inflamasi baik melalui jalur lipoksigenase dan siklooksigenase terhambat. Migrasi neutrofil pada jalur lipoksigenase pun terhambat. Hal ini dapat dilihat pada angka neutrofil kelompok dexametason pada penelitian ini. Sebaliknya, metamizol sebagai obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang hanya menghambat pada jalur siklooksigenase saja tidak mempengaruhi atau sedikit mempengaruhi migrasi neutrofil. Sehingga angka neutrofil pada kelompok metamizol cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dexametason. Hasil serupa didapatkan dari penelitian Liu dkk, tahun 2014 yang menyatakan bahwa dexametason mensupresi pengeluaran neutrofil melalui mekanisme *ROCK1-independent*.<sup>3,10</sup>

Peningkatan kadar neutrofil pada penelitian ini berbeda dengan penelitian lainnya bahwa metamizol menyebabkan neutropeni yang didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut  $< 1,5 \times 10^9/L$ , dan agranulositosis fatal, yang didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut  $< 0,2 \times 10^9/L$ . Ada variasi yang luas mengenai insiden yang dilaporkan dari neutropenia dan agranulositosis terkait metamizol. Survei yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Israel pada tahun 2012 dengan aplikasi ke semua departemen darurat di Israel yang mencari kasus neutropenia terkait metamizol, hanya 3/100 laporan yang mungkin terkait dengan metamizol. Pendapat lain menjelaskan mekanisme

dimana obat menginduksi neutropenia dan agranulositosis. Beberapa berpendapat bahwa mekanisme kekebalan seperti mengaktifkan sel T yang secara langsung menghilangkan neutrofil mungkin terlibat. Namun, bukti *onset* yang sangat cepat dari cedera neutrofil kadang-kadang bahkan tanpa paparan obat sebelumnya dan keterlibatan beberapa garis sel darah tambahan tidak mendukung mekanisme kekebalan dan menyarankan efek toksik langsung. Saat ini tidak ada strategi yang efektif untuk mengidentifikasi pasien yang berada pada peningkatan risiko neutropenia terkait metamizol.<sup>4</sup>

Penelitian lainnya yang membandingkan metamizol dengan paracetamol dan analgetik OAINS lainnya di rumah sakit, metamizol menjadi pilihan yang aman jika dibandingkan dengan analgesik lain yang banyak digunakan. Namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai keamanan jangka menengah dan panjang metamizol.<sup>11</sup> Penelitian lainnya yang mengevaluasi pemberian metamizole intravena tunggal yang digunakan untuk pencegahan atau pengobatan nyeri pasca operasi dapat ditoleransi dengan baik pada lebih dari 1000 anak berusia hingga 6 tahun. Kejadian efek samping (reaksi hemodinamik, anafilaksis atau pernapasan) lebih rendah dari 0,3%. Pada penelitian ini tidak ditemukan kejadian agranulositosis.<sup>12</sup> Pada penelitian yang menilai pengaruh dexametason pada operasi non-kardiak dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam tingkat komplikasi dan semua penyebab kematian pada 14 hari pascabedah pada pasien prosedur non-kardiak.

Dua mekanisme mungkin menjelaskan mengapa kortikosteroid dapat menurunkan risiko komplikasi utama pascabedah. Pertama, efek anti-inflamasi yang kuat dari dexametason dapat mengurangi respon inflamasi pascabedah yang berlebihan yang mengakibatkan kegagalan organ jarak jauh dan apoptosis sel imun. Mekanisme ini didukung oleh penurunan besar pada konsentrasi darah protein reaktif C pada kelompok dexametason dibandingkan dengan kelompok plasebo. Penelitian ini diberikan dexametason pascabedah pada saat peradangan telah dimulai, karena kortikosteroid eksogen berhubungan

dengan apoptosis leukosit selama homeostasis tetapi imunostimulan selama peradangan. Kedua, glukokortikoid juga dapat memulihkan fungsi kekebalan, yang menurun pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan risiko infeksi sekunder. Ketika glukokortikoid diberikan selama respons inflamasi sistemik, konsentrasi sitokin antiinflamasi dalam darah menurun, konsentrasi interferon dan interleukin-12 meningkat, dan kemampuan fagositosis neutrofil meningkat.<sup>10</sup>

## V. Simpulan

Peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian dexametason intravena prabedah dibandingkan metamizol intravena prabedah pada operasi seksio sesarea. Lebih disarankan untuk digunakan dexametason sebagai pilihan preemtif analgesia dalam mencegah inflamasi pascabedah.

## Daftar Pustaka

1. Yasuda M, Kido K, Ohtani N, Masaki E. Mast cell stabilization promotes antinociceptive effect, in a mouse model of postoperative pain. *J Pain Res.* 2013; 6; 161–6.
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Pain Management.* In: *Clinical Anesthesiology.* McGraw-Hill Companies, Inc. 2013, 359-412.
3. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013; 110(2):191–200
4. Liu D, Xiong R, Chen X, Li P, Ning Y, Peng Y, et al. The glucocorticoid dexamethasone inhibits U937 cell adhesion and neutrophil release via RhoA/ROCK1-dependent and independent pathways. *Cell Physiol Biochem.* 2014; 33:1654-62.
5. Paiva-Oliveira JG, Oliveira Bastos PRH, Cury Pontes ERJ, Leite da Silva JC, Delgado JAB, Oshiro-Filho NT. Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and

- ketorolac in the extractions of third molars. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20(2):123–33.
6. Fithri DY, Wijaya DW, Arifin H. Perbedaan nilai agregasi trombosit akibat pengaruh penggunaan analgesia ketorolak dan ibuprofen intravena pascaoperasi di rsup Haji Adam Malik Medan. *JAP.* 2017;5(3):141–6.
  7. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, de Velde MV. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76(5): 665–80.
  8. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, da Silva GB. Pathophysiological of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124–30.
  9. Smyth EM dan Fitzgerald GA. Golongan eikosanoid: prostaglandin, tromboksan, leukotrien dan senyawa sejenis In:Katzung Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta: EGC; 2012, 298–313.
  10. Asehnoune K, Le Moal C, Lebuffe G, Le Penndu M, Josse NC, Boisson M, et al. Effect of dexamethasone on complications or all cause mortality after major non-cardiac surgery: multicentre, double blind, randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;373: 1–12.
  11. Kotter T, Da Costa B, Fassler M, Blozik E, Linde K, Juni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Ploze One.* 2015;10(4): e0122918.
  12. Fielier M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkuhler K, Messrogli L, et al. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(12):839–43