

## Efek Proteksi Otak Metamizol Intravena Sebagai Farmakologik Hipotermi Terhadap Suhu Inti Dan Kadar Interleukin-6 Pada Pasien Cedera Kepala Berat

Muchammad Erias, Ruli Herman, Tatang Bisri

Departemen Anestesiologi dan Terapi intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/ Rumah Sakit Dr.Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

**Latar Belakang dan Tujuan:** Cedera kepala berat merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas bagi pasien pasca trauma. Sirkulasi sitokin interleukin-6 (IL-6) pada cedera kepala berat dan proteksi otak dalam pengaturan suhu berhubungan dengan hasil luaran berupa morbiditas dan mortalitas. Tujuan dari penelitian ini mengkaji efek proteksi otak metamizol intravena sebagai farmakologik hipotermi terhadap suhu inti dan kadar interleukin pada cedera otak traumatik.

**Subjek dan Metode:** Penelitian merupakan penelitian tersamar acak ganda yang dilakukan pada 30 pasien dewasa dengan cedera kepala berat yang dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok metamizol (M). Kelompok M diberikan metamizol intravena 15 mg/kgbb setiap 8 jam selama 72 jam. Data yang dicatat adalah suhu membran timpani setiap 8 jam dan kadar IL-6 setiap 24 jam selama 72 jam. Penelitian dilakukan selama bulan Juli sampai Agustus 2016 dan hasil penelitian diuji statistik menggunakan uji t berpasangan, uji Mann-Whitney, Uji Chi-square dan uji Fisher's Exact.

**Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa nilai IL-6 pada kelompok M  $244,20 \pm 93,07$ , lebih rendah dari kelompok K  $375,20 \pm 152,62$  dengan nilai  $p=0,006$  pada jam ke-48 dan pada jam ke-72 dengan kadar IL-6  $197,20 \pm 76,03$  dan nilai  $p=0,008$  sehingga bermakna secara statistik ( $p<0,05$ ). Subjek pada kelompok M juga menunjukkan suhu tubuh yang lebih rendah secara keseluruhan dan bermakna secara statistik ( $p<0,01$ ).

**Simpulan:** Metamizole mempunyai efek proteksi otak dan mempunyai kegunaan sebagai farmakologik hipotermi pada cedera kepala traumatik.

**Kata kunci:** cedera kepala berat, hipotermi, interleukin-6, metamizol

JNI 2017;6 (2): 75–84

## Effect Brain Protection Metamizol Intravenous as Pharmacologic Hypothermia to Core Temperature and Interleukin-6 Level in Severe Traumatic Brain Injury

### Abstract

**Background and Objective:** Severe traumatic brain injury (TBI) is one of the major cause of morbidity and mortality in trauma. Circulating interleukin-6 (IL-6) and neuroprotection from temperature has a strong relation with improve outcome. The aim of this study is to evaluate the brain protection properties of intravenous metamizole as a hypothermic pharmacologic in reducing IL-6 and core temperature regulation on severe TBI.

**Subject and Method:** This is a randomized controlled trial to 30 adult pasien with severe TBI which was distributed into two groups which was control group (K) and metamizole group (M). The M group was given 15 mg/kgbw of intravenous metamizole every 8 hours for 72 hours. Core temperature from the tympanic membrane every 8 hours and IL-6 every 24 hours was noted for 72 hours. This study was conducted from July to August 2016 and the data was then analyzed statistically using the paired t test, Mann-Whitney test, Chi-Square test and Fisher's Exact test.

**Result:** Shows that IL-6 on the M group was  $244.20 \pm 93.07$  which was lower than the K group at  $375.20 \pm 152.62$  with  $p=0.006$  on the 48th hour and on the 72nd hour with IL-6 at  $197.20 \pm 76.03$  with  $p=0.008$  which is statistically significant ( $p<0.005$ ) and also shows lower temperature at every recording with  $p<0.01$ .

**Conclusion:** Metamizole has brain protecting properties in reducing circulating IL-6 and has uses as a hypothermic agent in severe TBI.

**Key words:** hypothermia, interleukin-6, metamizole, severe head injury

JNI 2017;6 (2): 75–84

## I. Pendahuluan

Cedera kepala yang disebabkan oleh trauma merupakan salah satu penyebab utama kematian serta kecacatan pada dewasa muda. Diperkirakan terdapat 10.000.000 orang diseluruh dunia mengalami cedera kepala berat setiap tahun.<sup>1</sup> Cedera kepala merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada individu di bawah usia 45 tahun di seluruh dunia.<sup>2</sup> Percobaan dan analisa klinis dari cedera biomekanik dan kerusakan jaringan telah memperluas pengetahuan tentang patofisiologi yang berpotensi berfungsi sebagai dasar untuk menentukan strategi pengobatan yang baru. Angka kematian akibat cedera kepala menurun seiring dengan perkembangan manajemen dan terapi.<sup>3</sup>

Pada cedera kepala didapatkan cedera otak fokal atau difus, kerusakan sawar darah otak, iskemia dan reperfusi, cedera difus aksonal dan perkembangan perdarahan mikro di otak, hematoma intrakranial, atau daerah kontusio.<sup>4</sup> Cedera kepala primer adalah cedera kepala yang terjadi karena pengaruh gaya mekanik secara langsung pada saat terjadi trauma. Cedera kepala primer dapat diikuti dengan cedera kepala sekunder yang sudah terjadi proses perubahan biokimia yang dapat menyebabkan peningkatan kematian sel (apoptosis) dan luaran neurologis yang buruk.<sup>2</sup> Beberapa efek fisiologis sistemik dapat terjadi sebagai akibat dari cedera otak primer sehingga dapat menyebabkan perburukan dari cedera saraf. Efek-efek ini termasuk hipoksia, hipotensi, hipertensi, hiperkarbi, anemia, hipoglikemia, gangguan elektrolit dan hipertermia/demam.<sup>5</sup>

Beberapa penelitian yang dilakukan pada pasien cedera kepala berat, menunjukkan suhu otak rata-rata yang lebih tinggi, yaitu meningkat sebesar 1°C dari suhu rektal rata-rata di hari pertama pascatrauma. Perbedaan suhu ini diperburuk ketika pasien mengalami demam. Penjelasan dari fenomena ini adalah gangguan dari pusat termoregulasi hipotalamus.<sup>4</sup> Hipertermia tampaknya berkorelasi dengan luaran yang buruk pada pasien cedera otak dan stroke, meskipun hubungan langsung penyebab hipertermi masih

belum dapat dipastikan. Hipertermi disebabkan oleh nekrosis jaringan atau oleh perubahan mekanisme termoregulasi yang terjadi jika lesi mengenai daerah anterior hipotalamus.<sup>6</sup> Hipertermi sering berhubungan dengan infeksi, reaksi obat atau defek pada sistem termoregulator.

Hipertermia dapat memperburuk cedera iskemik neuronal sehingga menyebabkan cedera otak sekunder.<sup>5</sup> Prinsip utama pada penatalaksanaan pasien dengan cedera kepala adalah mengurangi dan mencegah terjadinya cedera otak sekunder, melakukan diagnosa definitif, dan strategi manajemen. Intervensi medis baru dapat dilakukan setelah penilaian awal pada pasien dengan cedera otak traumatik dilakukan.<sup>6,7</sup> Pada tahap awal, dilakukan terlebih dahulu terapi ekstrakranial, kemudian diikuti dengan terapi pada intrakranial. Stabilisasi ekstrakranial meliputi perbaikan pada perfusi jaringan, koreksi dari status hipovolemia, memperbaiki oksigenasi sistemik dan ventilasi. Target dari stabilisasi intrakranial adalah meningkatkan perfusi otak, menurunkan tekanan tinggi intrakranial, dan menurunkan laju metabolisme otak.<sup>7</sup>

Suhu tubuh harus dikendalikan pada semua pasien, tetapi hal ini menjadi lebih khusus pada pasien cedera kepala dan pasien pascabedah saraf. Adanya peningkatan suhu dapat meningkatkan laju metabolisme otak yang akan menyebabkan ketidakseimbangan kebutuhan dan pasokan oksigen ke otak. Hipertermia dapat meningkatkan pemakaian adenosine triphosphate (ATP) dimana oksigen dan glukosa memegang peranan penting dalam sintesanya, sehingga saat terjadi periode total iskemik, otak hanya dapat mentolerirnya dalam waktu sangat terbatas. Perubahan suhu inti (*core temperature*) sebesar 1°C akan menyebabkan perubahan aliran darah otak sebesar 5%, yang berakibat peningkatan volume darah otak dan peningkatan tekanan intrakranial.<sup>5</sup>

Hipotermia ringan (dengan temperatur inti menurun 1,5-3°C) telah menunjukkan memberikan perlindungan pada otak melawan iskemik yang ditunjukkan pada penelitian hewan. Efek perlindungan ini lebih besar dari yang diharapkan dari penekanan metabolik itu sendiri

dan mungkin terkait dengan penurunan pelepasan neurotransmitter eksitatori dari sel yang iskemik. Hipotermia dapat mencegah kerusakan sel yang berakhir pada apoptosis sel dan mencegah disfungsi mitokondria. Proses ini terjadi dalam waktu 48 jam pertama, sehingga hipotermia dapat berfungsi sebagai neuroprotektif bila dilakukan sesegera mungkin setelah terjadi trauma kepala.<sup>8</sup>

Ada beberapa cara untuk menurunkan suhu tubuh, yaitu dengan terapi farmakologik dan non farmakologik. Terapi farmakologis meliputi pemberian antipiretik seperti acetaminofen, metamizol, ibuprofen, dan deksketoprofen sedangkan terapi non farmakologis terbagi menjadi dua cara yaitu dengan *external cooling* dan *intravascular cooling*.<sup>9</sup>

Dipyron atau yang dikenal dengan metamizol merupakan analgesik dan antipiretik yang kuat. Metabolit ini memang telah terbukti menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) baik secara *vitro* atau *ex vivo*. Metamizol menurunkan demam yang diinduksi oleh interleukin-1b (IL-1b), yang merupakan pirogen prostaglandin E2 (PGE2) dependent. Obat ini juga menghambat demam dan peningkatan kadar PGE2 di cairan serebro spinal (*Cerebro Spinal Fluid/CSF*), dan menunjukkan bahwa efek antipiretik dari metamizol terkait dengan penghambatan sintesis PGE2.<sup>10</sup>

Suatu obat yang bisa bekerja pada sistem saraf pusat harus dapat melewati sawar darah otak/*Blood Brain Barrier* (BBB) dan atau melewati *Blood Cerebro Spinal Fluid Barrier* (BCSFB), yang distribusinya tergantung pada arah gradien antara CSF dan cairan otak interstitial.<sup>10</sup> Pada penelitian pasien yang diberikan metamizol peroral terdapat metabolit pada cairan serebro spinalnya, hal itu membuktikan bahwa metamizol dapat melewati sawar darah otak dan sawar darah serebro spinal.<sup>11</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa metamizol memiliki efek dalam mengurangi *C-Reactive Protein* (CRP) dan IL-6. Mediator endogen demam IL-6 dan interleukin-8 (IL-8) meningkat pada pasien ketika demam mencapai 38,5°C. Kadar IL-6 sirkulasi diketahui memiliki korelasi yang tinggi terhadap perubahan suhu tubuh, kadar IL-6 dan IL-8 cenderung menurun setelah pemberian metamizol. Mekanisme penurunan

ini masih belum jelas karena prostaglandin E2 terlibat dalam demam yang disebabkan oleh IL-6 dan bukan oleh IL-8.<sup>12</sup> Tujuan penelitian ini untuk menilai efek proteksi otak metamizol intravena sebagai farmakologik hipotermi terhadap suhu inti dan kadar IL-6 pada pasien cedera kepala berat.

## II. Subjek dan Metode Penelitian

Penelitian dilakukan dengan melakukan uji acak tersamar buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Sebanyak 30 pasien cedera kepala berat rentang usia 13-45 tahun yang datang ke Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung dimasukkan ke dalam kriteria inklusi. Riwayat pemberian antipiretik, riwayat alergi terhadap metamizol, pasien dengan gangguan faktor pembekuan darah, riwayat gagal ginjal serta pasien dengan multipel trauma merupakan kriteria eksklusi pada penelitian ini. Penarikan sampel dilakukan secara random sampling, yaitu berdasarkan tabel bilangan acak yang terlebih dahulu telah dibuat.

Pasien yang masuk kriteria inklusi, dilakukan randomisasi dan keluarga pasien diberikan penjelasan perihal penelitian, setelah disetujui keluarga dan sebelum dilakukan pemberian obat yang akan diteliti, dilakukan pengukuran suhu di membran timpani dan diambil sampel untuk pemeriksaan interleukin-6 awal dan waktu ini disebut T0 dan IL-6 pada waktu masuk, pengukuran suhu selanjutnya setiap 8 jam maka disebut T1 kemudian T2 diperiksa selang 8 jam dari T1 dan seterusnya hingga T9. Dilakukan pencatatan data dasar berupa jenis kelamin, berat badan, onset trauma dan jumlah leukosit. Pada pasien kelompok M, pasien diberikan metamizol 15mg/kgbb dan diencerkan menjadi 3 cc menggunakan larutan NaCl 0,9%. Preparasi kemudian diberikan setiap 8 jam selama 72 jam. Untuk kelompok kontrol, subjek diberikan NaCl 0,9% sebanyak 3 cc. Suhu semua subjek diukur melalui membran timpani setiap 8 jam selama 72 jam. Pengambilan darah sebanyak 3 ml untuk pemeriksaan IL-6 dilakukan pada semua subjek setiap 24 jam sampai dengan hari ketiga, Kemudian sampel darah dicatat sesuai

dengan identitas subjek dan dikirim ke Bagian Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung. Untuk pemeriksaan kadar IL-6, reagen kit yang dipergunakan adalah produk R&D Sistem, Minneapolis, Amerika Serikat. Instrumen laboratorium yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah Instrument Laboratorium micro elisa reader (Washer). Darah sebanyak 3 ml yang dimasukkan dalam tabung vakum berisi heparin, biarkan 30–60 menit pada suhu ruangan kemudian dipusingkan dengan sentrifus 3000 rpm selama 5 menit, plasma yang terpisah dipindahkan ke *eppendorf tube*, kemudian disimpan dalam suhu -20 °C. Plasma yang telah dibekukan akan dicairkan kembali saat dilakukan pemeriksaan kadar IL-6. Pemeriksaan tersebut dengan menggunakan metode ELISA. Prinsip

pemeriksaan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan teknik *quantitative sandwich immunoassay*, hasil pencampuran substrat dan enzim akan ditambah dengan larutan asam sulfat yang menyebabkan terjadi perubahan warna, yang diukur memakai spektrofotometri dengan panjang gelombang 450+2 nm. Hasil pemeriksaan ini merupakan angka *optical density* yang akan diekstrapolasi pada grafik standar untuk mendapatkan angka kadar IL-6 dalam pg/ml. Pengamatan dilakukan oleh pembantu peneliti yang sudah dijelaskan tentang prosedur penelitian. Hasil pengamatan dicatat dalam lembar pengamatan yang telah disiapkan. Analisis statistik data hasil penelitian menggunakan uji-t, chi kuadrat, dan Mann-Whitney dengan tingkat kepercayaan 95% dan

**Tabel 1 Data Karakteristik Umum**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	M N= 15	K N= 15	
Usia (tahun)			0,567
<i>Mean±Std</i>	24,33±9,43	25,73±9,742	
<i>Median</i>	24,00	22,00	
<i>Range</i> (min-maks)	14,00-42,00	15,00-43,00	
Jenis kelamin			1,000
Laki-laki	12 (80,0%)	12 (80,0%)	
Perempuan	3 (20,0%)	3 (20,0%)	
Berat badan (kilogram)			0,724
<i>Mean±Std</i>	59,40±9,97	58,13±9,47	
<i>Median</i>	56,00	56,00	
<i>Range</i> (min-maks)	45,00-80,00	43,00-78,00	
Waktu dari kecelakaan(jam)			0,470
<i>Mean±Std</i>	15,86±3,94	14,93±2,96	
<i>Median</i>	16,00	15,00	
<i>Range</i> (min-maks)	8,00-20,00	10,00-20,00	
Leukosit( per mm <sup>3</sup> )			0,237
<i>Mean±Std</i>	14146,66±1437,19	14946,66±2114,53	
<i>Median</i>	14000,00	14500,00	
<i>Range</i> (min-maks)	12000,00-16000,00	12000,00-18700,00	

Keterangan : Untuk data numerik nilai p dihitung berdasarkan uji t tidak berpasangan dan uji Mann-Whitney Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik

dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ . Data disajikan dalam rata-rata (*mean*) dan dianalisis dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 20 for windows*.

### III. Hasil Penelitian

Subjek dibagi secara acak terkontrol buta ganda menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok M (metamizol) dan kelompok K (NaCl 0,9%). Setiap kelompok terdiri atas 15 subjek penelitian. Karakteristik umum subjek penelitian kedua kelompok berdasarkan usia, jenis kelamin, berat badan dan leukosit tidak berbeda bermakna secara statistika ( $p > 0,05$ , Tabel 1). Perbandingan kadar IL-6 diantara kelompok M dan kelompok K pada saat masuk hingga 72 jam dapat dilihat pada tabel 2. Pada tabel 3 memperlihatkan perbandingan suhu inti awal pada Kelompok M didapatkan rata-rata 38 °C dan pada kelompok K sebesar 38 °C. Perbandingan antara kedua

kelompok memperlihatkan tidak ada perbedaan bermakna secara statistik ( $p > 0,05$ ). Nilai rata-rata suhu pada kelompok M hari pertama pada T1, T2 dan T3 adalah 37,1°C, 36,4°C dan 37 °C. Nilai rata-rata suhu pada kelompok K pada T1, T2 dan T3 adalah sama yaitu 38 °C. Analisa statistik menunjukkan bahwa suhu inti terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan  $p < 0,01$ . Pada tabel 4 didapatkan bahwa nilai rata-rata suhu pada kelompok M hari kedua pada T4, T5 dan T6 adalah 36,8 °C, 36,8 °C dan 37 °C. Nilai rata-rata suhu pada kelompok K adalah 38 °C, 38 °C dan 38,1 °C. Analisa statistik menunjukkan bahwa suhu inti terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan  $p < 0,01$ . Pada tabel 5 didapatkan bahwa nilai rata-rata suhu pada kelompok M hari pertama pada T7, T8 dan T9 adalah 36,4 °C, 36,5 °C dan 36,5 °C. Nilai rata-rata suhu pada kelompok K adalah 38 °C, 37,7 °C dan 37,6 °C. Analisa statistik menunjukkan bahwa suhu inti terdapat perbedaan yang

**Tabel 2 Perbandingan IL-6 Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	M N= 15	K N= 15	
IL-6 masuk (pg/ml)			0,935
<i>Mean±Std</i>	395,06±154,65	382,13±156,71	
<i>Median</i>	346,00	354,000	
<i>Range (min-maks)</i>	221,00-747,00	187,00-765,00	
IL-6 24 jam (pg/ml)			0,083
<i>Mean±Std</i>	287,82±137,90	386,33±161,08	
<i>Median</i>	289,00	354,000	
<i>Range (min-maks)</i>	0,32-567,00	186,00-777,00	
IL-6 48 jam (pg/ml)			0,006**
<i>Mean±Std</i>	244,20±93,07	375,20±152,62	
<i>Median</i>	231,00	321,00	
<i>Range (min-maks)</i>	123,00-453,00	188,00-721,00	
IL-6 72 jam (pg/ml)			0,008**
<i>Mean±Std</i>	197,20±76,03	278,46±80,64	
<i>Median</i>	178,00	243,00	
<i>Range (min-maks)</i>	70,00-323,00	187,00-412,00	

Keterangan: Untuk data numerik maka nilai p dihitung berdasarkan uji t tidak berpasangan dan uji Mann Whitney. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik



**Tabel 3 Perbandingan Suhu Hari Pertama antara Dua Kelompok**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	M N= 15	K N= 15	
Hari ke 1			
T0 (°C)			0,787
<i>Mean±Std</i>	37,96±0,512	37,92±0,23	
<i>Median</i>	38,00	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	37,10-39,00	37,50-38,40	
T1 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,97±0,45	38,20±0,42	
<i>Median</i>	37,100	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,70	37,80-39,20	
T2 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,52±0,45	38,20±0,41	
<i>Median</i>	36,40	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,40	38,00-39,20	
T3 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,84±0,49	38,26±0,53	
<i>Median</i>	37,0	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,50	37,70-39,40	

Keterangan: Untuk data numeric Nilai p dihitung berdasarkan uji T tidak berpasangan dan uji Mann Whitney. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistic. T0: Pada awal masuk; T1: 8 jam; T2: 16 jam; T3: 24 jam dari masuk rumah sakit.

bermakna antara kedua kelompok dengan  $p < 0,01$

#### IV. Pembahasan

Sesuai dengan tabel 4.1 karakteristik pasien yang diteliti pada penelitian ini mempunyai usia rata-rata  $24,33 \pm 9,43$  pada kelompok M dan  $25,73 \pm 9,74$  pada kelompok K dengan  $p > 0,05$ . Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya di Amerika Serikat dan Portugal yang mendapatkan bahwa pasien dengan usia produktif antara 24–45 tahun merupakan kelompok utama pada cedera kepala berat. Sesuai dengan studi sebelumnya di Amerika

**Tabel 4 Perbandingan Suhu Hari Kedua antara Kedua Kelompok**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	M N= 15	K N= 15	
Hari ke 2			
T4 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,65±0,47	38,18±0,42	
<i>Median</i>	36,80	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,50	37,80-39,20	
T5 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,72±0,52	38,12±0,45	
<i>Median</i>	36,80	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,50	37,80-39,20	
T6 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,98±0,46	38,32±0,56	
<i>Median</i>	37,00	38,10	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,50	37,50-39,20	
T3 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,84±0,49	38,26±0,53	
<i>Median</i>	37,00	38,00	
<i>Range (min-maks)</i>	36,00-37,50	37,70-39,40	

Keterangan: Untuk data numeric Nilai p dihitung berdasarkan uji T tidak berpasangan dan uji Mann Whitney. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik. T4: 32 jam; T5: 40 jam; T6: 48 jam dari masuk rumah sakit.

Serikat didapatkan bahwa usia mempunyai peranan penting pada tingkat IL-6 dan demam yang dapat terjadi pada pasien. Studi tersebut menemukan bahwa pasien dengan usia diatas 70 tahun atau geriatri mempunyai tingkat IL 6 yang lebih tinggi sampai tiga kali lipat dibandingkan dengan pasien-pasien pada usia produktif sehingga gambaran usia akan membedakan tingkat IL 6 yang didapatkan. Pada penelitian ini kedua kelompok mempunyai gambaran usia yang secara statistik tidak berbeda sehingga dapat dibandingkan.<sup>2,3,13,14</sup>

Hasil lain pada data demografik didapatkan

**Tabel 5 Perbandingan Suhu Hari Ketiga antara Kedua Kelompok**

Variabel	Kelompok		Nilai p
	M N= 15	K N= 15	
Hari ke 3			
T7 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,53±0,49	38,10±0,49	
<i>Median</i>	36,40	38,00	
<i>R a n g e</i> (min-maks)	36,00-37,50	37,50-39,20	
T8 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,56±0,47	37,68±0,20	
<i>Median</i>	36,50	37,70	
<i>R a n g e</i> (min-maks)	36,00-37,50	37,10-38,00	
T9 (°C)			0,0001**
<i>Mean±Std</i>	36,62±0,53	37,70±0,20	
<i>Median</i>	36,50	37,60	
<i>R a n g e</i> (min-maks)	36,00-37,50	37,30-38,10	

Keterangan: Untuk data numeric Nilai p dihitung berdasarkan uji T tidak berpasangan dan uji Mann Whitney. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik. T7: 56 jam; T8: 64 jam; T9: 72 jam dari masuk rumah sakit.

bahwa jenis kelamin pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna dengan  $p > 0,05$  meskipun didapatkan baik kelompok K dan kelompok M mempunyai jumlah subjek laki-laki yang lebih besar. Penelitian-penelitian sebelumnya tidak menemukan pengaruh jenis kelamin pada regulasi suhu maupun IL 6. Subjek pada studi ini mempunyai tingkat leukosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi normal yaitu pada median 1400/mm<sup>3</sup> pada kelompok M dan 14500 pada kelompok K. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana pasien-pasien dengan cedera kepala berat mempunyai kecenderungan peningkatan leukosit sebagai bagian dari kaskade stress dan mekanisme pertahanan pada cedera.<sup>15</sup>

Data demografik yang perlu diperhatikan adalah rata-rata pasien masuk ke rumah sakit sejak kecelakaan (*time of admission*) pada subjek

penelitian ini adalah 16 jam pada kelompok M dan 15 jam pada kelompok K. Perbandingan antara kedua kelompok tidak bermakna namun waktu rata-rata ini penting diperhatikan selanjutnya pada evolusi IL 6 pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam setelah trauma kepala terjadi. Gambaran IL 6 pada tabel 4.2 memberikan hasil kadar IL 6 tertinggi pada 24 jam penelitian dengan median 346 mikro/L pada kelompok M dan 382 mikro/L pada kelompok K. Sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa IL6 muncul pada fase awal trauma dengan waktu rata-rata 1-4 jam pasca cedera kepala dan akan menetap selama beberapa hari. Angka rata-rata IL 6 pada penelitian ini relatif lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yang mempunyai tingkat IL 6 antara 500-600 mikro/L. Perbedaan ini kemungkinan dikarenakan pada penelitian-penelitian sebelumnya penelitian dilakukan pada pasien dengan trauma multipel sehingga kerusakan jaringan lebih besar. Trauma besar mengaktifkan beberapa perubahan neuroendokrin, metabolik dan imunologis yang menyerupai SIRS termasuk peningkatan IL 6 tinggi.<sup>2,6,10,16</sup>

Data pada tabel 4.2 menunjukkan bahwa penurunan IL 6 bermakna secara pada jam ke 48 dan jam ke 72. Pada 24jam meskipun ditemukan perbedaan namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hal ini dapat dijelaskan melalui penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa IL6 tertinggi beredar di dalam plasma sampai 48 jam pasca trauma inisial. Penelitian lain menggambarkan temuan yang mengaakan bahwa korelasi morbiditas paling kuat ada pada 72 jam pasca trauma artinya pasien-pasien yang gagal menurunkan IL6 pada 72 jam akan mengalami mortalitas yang lebih tinggi. Temuan ini dapat dijelaskan oleh patofisiologi aliran sitokin pada trauma yang menyebabkan gangguan mikrovaskular dan gangguan organ membutuhkan waktu untuk mengakibatkan gagal organ atau MODS yang menjadi penyebab kematian.<sup>15,16,17</sup> Hasil dari penelitian sebelumnya di Portugal mengenai korelasi antara IL 6 dengan kematian dan morbiditas pada trauma menemukan korelasi yang kuat antara kematian dan tingkat IL 6 yang tetap tinggi pada 72 jam pasca trauma. Korelasi ini tidak ditemukan pada 24 jam dan 48

jam paska trauma sehingga hal ini menegaskan pentingnya terapi awal pada dua hari pertama trauma untuk memperbaiki hasil keluaran pasien. Ada pula suatu kemungkinan bahwa beredarnya faktor-faktor pro dan anti inflamasi merupakan suatu penentu atau setidaknya penanda dari suatu gagal organ yang progresif. Studi yang lain menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan morbiditas yang lebih berat dan kematian yang lebih banyak bila dilakukan perbandingan antara IL 6 dengan IL 10 pada 24 jam dengan 72 jam. Studi lain menyimpulkan pemeriksaan sitokin ini dapat dijadikan pemeriksaan tambahan secara klinis untuk membantu stratifikasi prognosis dan kemungkinan keberhasilan perawatan di unit perawatan intensif.<sup>15,18</sup>

Data pada tabel 4.3 memperlihatkan adanya peningkatan suhu rata-rata pada kedua kelompok dengan median 38°C pada kedua kelompok sehingga tidak ada perbedaan bermakna secara statistik. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu didapatkan hasil bawah pasien-pasien dengan cedera kepala berat akan mengalami kenaikan suhu pasca trauma. Kenaikan ini suhu ini disebabkan beredarnya berbagai sitokin pasca cedera kepala berat. Sitokin merupakan mediator utama pada inisiasi respon inflamasi dan metabolik terhadap cedera. Peningkatan sitokin merupakan respon terhadap iskemia cerebral. IL-6 telah terbukti sebagai mediator utama yang dilepaskan pada cedera kepala berat. Penelitian menunjukan bahwa pasien dengan cedera kepala berat mempunyai IL-6 yang lebih tinggi dan menetap tinggi dibandingkan pasien-pasien dengan cedera kepala ringan. Sitokin yang dilepaskan akan menstimulasi dihasilkannya produksi radikal bebas dan asam arakhidonat serta melakukan upregulation pada kenaikan suhu serta molekul-molekul adhesi yang merusak mikrosirkulasi.<sup>6,10,15,19</sup>

Peningkatan suhu pada pasien dengan cedera kepala berat seperti yang didapatkan pada subjek penelitian ini telah terbukti pada penelitian lain menghasilkan peningkatan iskemia otak. Penelitian pada otak binatang percobaan menemukan bahwa setiap peningkatan dari suhu sebanyak 10°C dapat meningkatkan potensi kebutuhan metabolik oksigen otak sebanyak

lebih dari 50% dan bila aliran darah otak tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen ini maka terjadi kerusakan iskemia otak. Penelitian lain menunjukan bahwa temperatur yang cenderung stabil ataupun penurunan dari suhu dapat menciptakan kondisi optimal untuk perlindungan otak dikarenakan adanya peningkatan influks kalsium, perlindungan terhadap sawar darah otak dan perlindungan terhadap lipid peroksidase.<sup>15,19,20</sup> Data pada tabel 4.4 menunjukan bahwa kelompok yang diberikan metamizol yaitu kelompok M mempunyai perbedaan suhu yang sangat bermakna dari kelompok K pada semua jam pengambilan sampel baik pada 24 jam, 48 jam maupun 72 jam paska trauma dengan  $p < 0,01$ .

Temuan ini menunjukkan efektivitas pemberian metamizole dalam mempertahankan suhu normal pada pasien dengan cedera kepala berat. Pada penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa IL-6 merupakan sitokin yang paling berhubungan dengan pengaturan suhu tubuh. Mekanisme ini meskipun belum jelas namun sebuah studi menghubungkan kemungkinan muncul akibat prostaglandin E2 yang diinduksi oleh IL-6 dan penghambatan jalur ini oleh metamizol memungkinkan terjadinya penurunan suhu dan stabilitas suhu pasca cedera kepala berat.<sup>10,15,19</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan pemeriksaan pembandingan dengan penanda lain seperti TNF  $\alpha$  dan IL-10 sehingga tidak dapat dilakukan pembandingan mendalam mengenai penanda pada inflamasi secara sistemik. Penelitian ini juga tidak mengamati pasien sampai ke akhir masa perawatan untuk melihat korelasi antara penurunan IL6 dan suhu pada 72 jam pertama dengan penurunan morbiditas atau penurunan mortalitas pasien dengan cedera kepala. Hasil dari studi sebelumnya memperlihatkan bahwa pasien-pasien dengan IL-6 yang tinggi pada 48 dan 72 jam pertama kecelakaan mempunyai tingkat *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan *Multiple Organ dysfunction Syndrome* (MODS) yang lebih tinggi dan berkorelasi kuat dengan kematian. Penelitian selanjutnya mengenai korelasi antara IL-6 dan mortalitas pada pasien dengan cedera kepala berat perlu dilakukan untuk memperlihatkan pentingnya intervensi pada masa awal trauma



dengan perjalanan penyakit.<sup>16</sup>

## V. Simpulan

Simpulan penelitian ini adalah pemberian metamizol intravena mempunyai efek proteksi otak melalui farmakologik hipotermi terhadap suhu inti dan melalui penurunan kadar IL 6 pada pasien dengan cedera kepala berat. Dari hasil penelitian dapat direkomendasikan pemberian metamizole 15 mg/kgbb pada pasien dengan cedera kepala berat dapat diberikan dari awal kedatangan untuk memberikan perlindungan pada otak terhadap kerusakan dari sirkulasi sitokin dan sebagai obat farmakologik hipotermi sehingga terjadi efek proteksi otak terhadap suhu.

## Daftar Pustaka

1. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. The Cochrane Library. John Wiley and Sons. 2009;2:1-49.
2. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Br J Anaesth*. 2007;99:4-9.
3. Algattas H, Huang J. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci*. 2014;15:309-41.
4. Mrozek S, Vardon F, T Geeraerts. Brain temperature: physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiology Research and Practice* 2012;1:1-14.
5. Bell D, Adams J. The secondary management of traumatic brain injury. Dalam: McKinlay J, editor. *Neurocritical Care*. Edisi ke-1. London: Springer;2010. hlm 19-30.
6. Thompson H, Kirkness C, Mitchell P. Intensive care unit management of fever following traumatic brain injury. *Journal of Intensive and Critical Care Nursing*. 2007;23: 91-6.
7. Hashizume M, Mihara M. The role of interleukin 6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hindawi Publishing Corporation Arthritis*. 2011;1:1-8.
8. Shaikh Z. Cytokines and their physiologic and pharmacologic functions in inflammation. *Int J of Pharm & Life Sciences*. 2011;11: 1247-63.
9. Clifton G, Miller E, Choi S, Levin H, McCaule S, Smith K. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med*. 2001;8:556-63.
10. Malvar D, Soares D, Febricio A, Kanashiro A, Machado R, Figueiredo M. The antipyretic effect of dipyron is unrelated to inhibition of PGE2 synthesis in the hypothalamus. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162:1401-09.
11. Cohen O, Zylber-Katz E, Caraco Y, Granit L, Levy M. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of dipyron metabolites after a single oral dose of dipyron. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;7:549-53.
12. Gozzoli V, Treggiari M, Kleger G, Pasclae R, Fathi M, Picards C, dkk. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med*. 2004;30:401-7.
13. Woodcock T, Kossmann M. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*. 2013;4(18):1-18.
14. Gomes C. R., Karavitis J, Palmer J, Faincer D, Ramirez L, Nomellini V. Interleukin-6 contributes to age-related alteration of cytokine production by macrophage. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*. 2010;10(7):1-8.
15. Polderman K, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med*. 2009;39(3):1101-20.

16. Saosa A, Raposo F, Fonseca S, Valente L, Duarte F, Goncalves M, dkk. Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome. 2015;25:1–8.
17. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1254–66.
18. Smith W. Neurocritical care written examinations and outlines. Neurocritical care society. 2011. [www.neurocriticalcare.org](http://www.neurocriticalcare.org).
19. Nikolova I, Tencheva J, Voikinov J, Petkova V, Benasat N, Danchev N. Metamizole a review profile of well known forgotten drug part II pharmaceutical and non clinical profile. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2012;26:3329–37.
20. Antunes A, Sotomaior V, Sakamoto K, Martins C, Aguiar L. Interleukin-6 plasmatic levels in patients with head trauma and intracerebral hemorrhage. *Asian Journal of Neurosurgery.* 2010;5:68–77.