



## Perbandingan Efektivitas Metamizol 15 mg/kgBB IV dengan Asetaminofen 15 mg/kgBB IV untuk Analgesia Pasca-bedah di Bawah Umbilikus pada Pasien Pediatrik

Andi Ade Wijaya Ramlan<sup>1\*</sup>, Raden B. Sukmono<sup>1</sup>, Yasir Mustafa Banadji<sup>1</sup>

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v38i2.180

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penanganan nyeri yang tidak adekuat memicu timbulnya respons stres dan biokimia sehingga menyebabkan gangguan fungsi metabolisme, kardiovaskular, pulmoner, neuro-endokrin, gastrointestinal, dan imunologi. Saat ini, manajemen nyeri pascabedah pada regio di bawah umbilikus dilakukan secara multimodal dengan kombinasi anestesi regional dan obat analgesia sistemik. Asetaminofen merupakan obat analgetik yang paling sering digunakan untuk menangani nyeri derajat ringan-sedang. Metamizol telah banyak digunakan sebagai obat analgetik yang efektif untuk nyeri pascabedah. Namun, penggunaan metamizol di Indonesia tidak sepopuler asetaminofen. Di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, penggunaan asetaminofen intravena sebagai analgetik pascabedah direstriksi berdasarkan formularium nasional.

**Metode:** Penelitian uji klinik acak tersamar ganda dilakukan untuk menilai efektivitas metamizol 15 mg/KgBB intravena dan asetaminofen 15 mg/KgBB intravena sebagai analgesia pascabedah pada regio di bawah umbilikus untuk pasien pediatrik dengan teknik kombinasi anestesi umum dan kaudal. Enam puluh empat subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian, dirandomisasi menjadi dua kelompok. Subjek mendapatkan regimen analgetik asetaminofen 15 mg/KgBB intravena atau metamizol 15 mg/KgBB intravena sesuai kelompok randomisasi di akhir pembedahan. Pemberian regimen analgetika diulang setiap 8 jam dalam 24 jam pertama pascabedah. Dilakukan penilaian skala *Face, Legs, Activity, Cry, dan Consolability* (FLACC) saat istirahat dan bergerak pada saat pasien sadar, jam ke-4, jam ke-6, jam ke-12, dan jam ke-24 pascabedah. Dilakukan juga pencatatan kebutuhan fentanil, waktu pertama pasien membutuhkan fentanil, dan efek samping yang timbul selama 24 jam pertama pascabedah.

**Hasil:** Skala *Face, Legs, Activity, Cry, dan Consolability* (FLACC) pada saat istirahat maupun bergerak tidak berbeda antarkedua kelompok pada setiap pengukuran. Terdapat 4 subjek yang membutuhkan fentanil rescue pada kelompok asetaminofen dengan waktu pertama membutuhkan fentanil rescue berkisar antara 300 hingga 700 menit pascabedah. Pada kelompok metamizol, seluruh subjek penelitian tidak memerlukan obat analgetik rescue.

**Simpulan:** Metamizol 15 mg/kgBB intravena memiliki efektivitas serupa dengan asetaminofen 15 mg/kgBB intravena untuk analgesia pascabedah di bawah umbilikus pada pasien pediatrik.

**Kata Kunci:** Asetaminofen; analgesia multimodal; metamizol; nyeri; pascabedah di bawah umbilikus; pediatrik



## **Effectivity Comparison between Metamizole 15 mg/BW IV and Acetaminophen 15 mg/kgBW IV for Pediatric Post-operative Analgesia in Surgery below Umbilical Region**

**Andi Ade Wijaya Ramlan<sup>1\*</sup>, Raden B. Sukmono<sup>1</sup>, Yasir Mustafa Banadji<sup>1</sup>**

1. Departement of Anesthesiology and Intensif Care, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia

\*corresponding author

### **ABSTRACT**

**Background:** Inadequate pain treatment can induce stress and biochemical response which can lead to metabolism, cardiovascular, pulmonary, neuro-endocrine, gastrointestinal, and immunological dysfunctions. Nowadays, pediatric pain management for post-operative pain below umbilical surgery is done in multimodal fashion with combination of regional anesthesia and systemic analgesia drugs. Acetaminophen is often used for analgesia in mild-moderate pain. Metamizole has also been used and quite effective for post-operative analgesia. However, metamizole is not as popular as acetaminophen for post-operative analgesia in Indonesia. In dr.Cipto Mangunkusumo Hospital, intravenous acetaminophen usage for post-operative analgesia is restricted due to National Drugs Regulation.

**Methods:** We conducted double-blinded clinical trial to evaluate effectiveness of intravenous metamizole 15 mg/kgBW and intravenous acetaminophen 15 mg/KgBW for post-operative analgesia of below umbilical surgery in pediatric patients. Sixty-four subjects who met inclusion criteria and had signed consent randomized into 2 groups. Before surgery, subjects received acetaminophen 15 mg/kgBW or metamizole 15 mg/kgBW. The analgesia regiment was given every 8 hours for 24 hours post-operative. The Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC) scale at rest and during movement were recorded at time of full recovery from anesthesia, 4-hours, 6-hours, 12-hours, and 24-hours post-operative. Fentanyl rescue requirement, time to first fentanyl rescue, dan drug side effect were recorded for 24 hours post-operative.

**Result:** Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC) scale at rest and during movement between two groups for 24 hours were not significantly different. There were 4 subjects needed fentanyl rescue in acetaminophen group with time to first fentanyl rescue between 300 to 700 minutes post-operative. No subjects in the metamizole group need a rescue analgetic.

**Conclusion:** Metamizole 15 mg/kgBW is as effective as acetaminophen 15 mg/kgBW for post-operative analgesia of below umbilical surgery in pediatric patients

**Keywords:** Acetaminophen; metamizole; multimodal analgesia; pain; pediatric; post-operative; below umbilical surgery

## PENDAHULUAN

Nyeri akut pascabedah pada anak-anak sering tidak ditangani dengan baik karena dogma yang populer adalah anak-anak tidak merasakan nyeri sehingga berbahaya jika diberikan analgesia yang kuat.<sup>1</sup> Meskipun telah diberikan obat analgesia, nyeri derajat sedang-berat masih dapat dirasakan hingga 40% pasien anak-anak yang dirawat di rumah sakit.<sup>2</sup> Penanganan nyeri yang tidak adekuat memicu timbulnya respons stres dan biokimia sehingga menyebabkan gangguan fungsi metabolisme, kardiovaskular, pulmonar, neuro-endokrin, gastrointestinal, dan imunologi.<sup>1,3</sup>

Salah satu pembedahan yang cukup sering dilakukan pada anak adalah pembedahan di bawah umbilikus. Selama ini, penanganan nyeri akut pascabedah di bawah umbilikus pada anak dilakukan dengan pendekatan multimodal. Pendekatan ini dilakukan dengan menggunakan kombinasi berbagai obat dan teknik. Jenis anestesi dan analgesia yang biasa digunakan adalah kombinasi anestesi umum dengan regional kaudal atau intratekal. Pemberian analgetika pada kasus tersebut di antaranya adalah obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dan opioid yang diberikan secara parenteral ataupun enteral.<sup>4</sup> Berbagai studi pada dewasa dan anak-anak menunjukkan penggunaan analgetik non-opioid seperti asetaminofen, OAINS, dan metamizol dapat memperbaiki kualitas analgesia pascabedah.<sup>3</sup>

Asetaminofen merupakan obat analgesik dan antipiretik yang paling sering digunakan untuk menangani nyeri derajat ringan-sedang.<sup>5</sup> Asetaminofen dapat diberikan untuk mengatasi nyeri pascabedah dan mengurangi kebutuhan opioid pascabedah.

Metamizol, sebagai derivat dari pirazolin, telah banyak digunakan sebagai obat antipiretik dan analgetik yang efektif.<sup>4</sup> Metamizol memiliki efek samping yang bersifat fatal namun jarang terjadi, yaitu agranulositosis dan reaksi anafilaktik.<sup>6,7</sup> Efek samping ini menyebabkan metamizol ditarik dari peredaran di Amerika Serikat pada tahun 1977 dengan insidensi 0,79–0,86%. Di Swedia, metamizol sempat dilarang digunakan pada tahun 1996 namun dilegalkan penggunaannya kembali pada tahun 1999 setelah terbukti hanya terjadi 10 kasus agranulositosis dalam

3 tahun penggunaan metamizol dengan risiko terkalkulasi agranulositosis yang dicetuskan oleh metamizol sebesar 1/31.000 penggunaan di rumah sakit.<sup>6</sup> Meski demikian, angka kejadian agranulositosis yang berhubungan dengan pemakaian metamizol bervariasi dengan variabilitas regional yang luas. *International Agranulositosis and Aplastic Anemia Study* menunjukkan insidensi agranulositosis 1,1 dari satu juta pemakaian metamizol.<sup>7,8</sup> Saat ini, metamizol masih digunakan di beberapa bagian di Eropa, Asia, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan.<sup>8</sup>

Secara finansial, sediaan asetaminofen intravena memiliki harga yang lebih mahal hingga 10 kali harga metamizol intravena.<sup>6</sup> Di Indonesia, sediaan asetaminofen intravena juga lebih mahal dibandingkan metamizol intravena (Novalgin®). Asetaminofen intravena memiliki harga eceran tertinggi Rp. 20.625,- per vial, sedangkan harga eceran tertinggi metamizol Rp. 15.061,- per ampul. Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, penggunaan asetaminofen intravena untuk analgesia pascabedah direstriksi berdasarkan formularium nasional, sedangkan tidak ada restriksi untuk penggunaan metamizol.

Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas metamizol 15 mg/kgBB IV dengan asetaminofen 15 mg/kgBB IV untuk analgesia pascabedah di bawah umbilikus pada pasien pediatrik. Bila didapatkan perbedaan bermakna, diharapkan metamizol dapat menjadi alternatif pilihan tatalaksana nyeri pascabedah, maupun sebagai tambahan pada blok neuroaksial dan opioid.

## METODE PENELITIAN

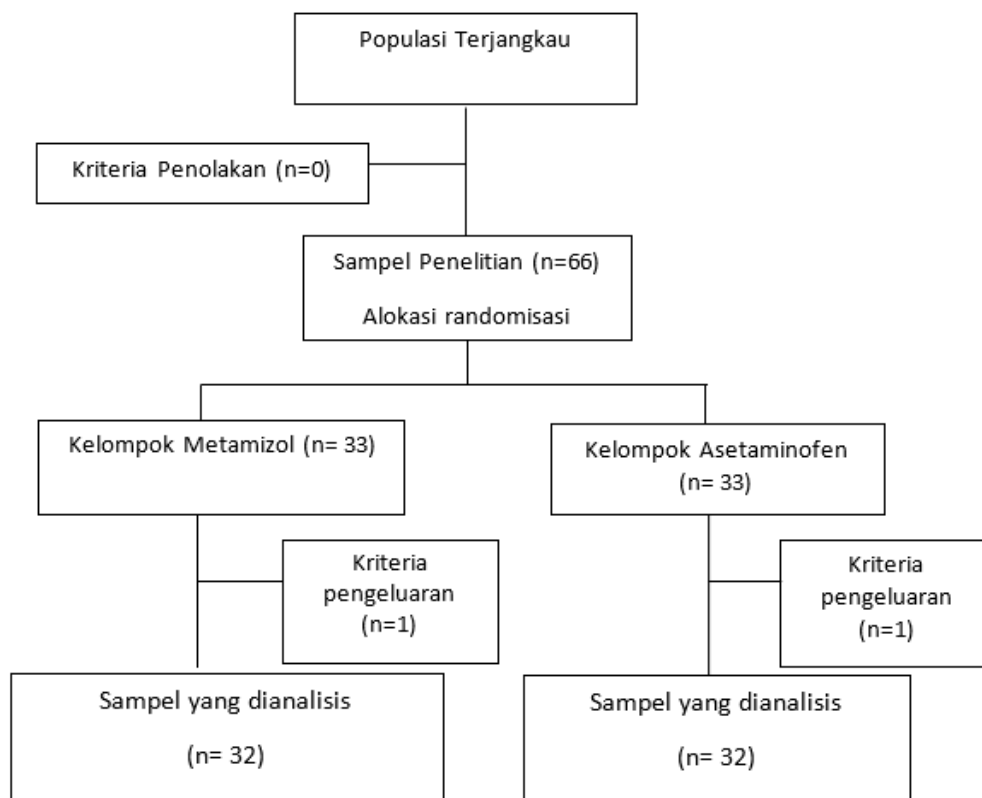
Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda untuk mengetahui perbandingan efektivitas metamizol 15 mg/kgBB IV dengan asetaminofen 15 mg/kgBB IV untuk analgesia pascabedah di bawah umbilikus pada pasien pediatrik. Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan derajat nyeri pascabedah pada saat pulih, 4 jam, 6 jam, 12 jam, dan 24 jam pascabedah dengan menggunakan skala *Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability* (FLACC). Penelitian ini dilakukan di Unit Pelayanan Bedah Terpadu, Kamar Operasi Bedah Urologi, dan Ruang Rawat RSCM pada bulan April 2019

hingga Oktober 2019.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien pediatrik yang menjalani pembedahan di bawah umbilikus di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dengan kriteria penerimaan yaitu pasien berusia 6 bulan hingga 7 tahun, berat badan  $\geq 5$  kg, memiliki status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA) I-II, dijadwalkan menjalani pembedahan dengan teknik anestesi kombinasi anestesi umum dan kaudal, serta orangtua/wali pasien setuju anaknya menjadi peserta penelitian. Kriteria penolakan penelitian ini adalah pasien alergi terhadap metamizol atau asetaminofen, pengguna analgetik dan anti-inflamasi prabedah, dan pasien yang memiliki gangguan fungsi hati, ginjal, dan gangguan koagulasi. Kriteria pengeluaran penelitian ini adalah orang tua/wali pasien menarik diri dari penelitian, terjadi reaksi alergi, terjadi kegawatdaruratan pada periode perioperatif. Sampel didapatkan dengan melakukan *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria diberikan penjelasan mengenai prosedur penelitian oleh peneliti dan menandatangani lembar persetujuan jika setuju mengikuti prosedur penelitian. Pasien yang setuju

mengikuti penelitian dirandomisasi dengan bantuan *randomizer.org* menjadi 2 kelompok sesuai perlakuan yang diberikan (kelompok metamizol atau kelompok asetaminofen).

Bila telah terpasang akses intravena (IV), pasien diberikan premedikasi dengan midazolam 0,05 mg/kgBB intravena sebelum masuk kamar operasi. Kemudian pasien diberikan koinduksi fentanil 2–3 mcg/kgBB intravena dan dilakukan induksi dengan propofol 1,5 mg/kgBB intravena. Bila tidak terpasang akses intravena, pasien diinduksi dengan sevofluran 8 volume %, kemudian dipasang akses intravena. Intubasi endotrakea atau insersi *Laryngeal Mask Airway* (LMA) difasilitasi dengan atrakurium 0,5 mg/kgBB. Rumatan anestesia menggunakan  $O_2$  50% dalam *compressed air*, gas sevofluran 1,5–2,5 volume %, fentanil 1–2  $\mu$ g/kgBB intravena setiap jam (sesuai kebutuhan), dan atrakurium 0,1 mg/kg BB intravena setiap 30–45 menit (sesuai kebutuhan). Dilakukan anestesi kaudal menggunakan bupivakain 0.25% dengan volume total 1 ml/kgBB oleh dokter residen Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI tahap magang. Selama pembedahan dilakukan pemantauan tekanan darah, laju nadi, elektrokardiografi, saturasi  $O_2$



**Gambar 1.** Skema seleksi subjek penelitian

perifer

Persiapan regimen analgetik baik jenis obat yang diberikan dan proses pelarutan (asetaminofen IV atau metamizol IV) hanya diketahui dan dilakukan oleh Unit Farmasi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Metamizol atau asetaminofen sebesar 15 mg/kgBB dilarutkan dalam NaCl 0,9% hingga volume 50 ml. Kemudian obat diberi label "Analgesia" serta identitas pasien.

Saat operator bedah menutup luka (20–30 menit sebelum pembedahan selesai). Pasien mendapatkan analgetik yang telah dipersiapkan dan sesuai randomisasi kelompok yang telah ditentukan. Metamizol ataupun asetaminofen diberikan secara drip IV dalam waktu 15 menit oleh PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI yang bertugas di kamar operasi. Setelah pembedahan selesai, pasien dibangunkan dan diberikan reversal pelumpuh otot.

Saat di ruang pulih, dilakukan pencatatan skala FLACC saat pulih dan efek samping yang timbul seperti ruam, anafilaksis, mual, atau muntah. Derajat nyeri dan efek samping dinilai kembali oleh peneliti atau dokter residen Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI yang telah dilatih pada jam ke-4, ke-6, ke-12, dan ke-24 pascabedah. Pemberian regimen analgetika diulangi kembali setiap 8 jam sejak pertama kali diberikan.

Bila dalam 24 jam pertama pascabedah pasien merasakan nyeri hebat atau memiliki skala FLACC lebih dari 4, pasien akan diberikan fentanil dengan dosis *rescue* 0,5 mcg/kgBB secara intravena oleh dokter residen Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI stase nyeri, dapat diulangi setiap 5 menit dengan dosis 0,25 mcg/kgBB maksimal 2,5 mcg/kgBB per jam. Dilakukan pencatatan waktu pertama kali pasien membutuhkan fentanil intravena dan total kebutuhan fentanil dalam 24 jam pascabedah.

Data yang telah diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan *software Statistical Package for Social Scientist (SPSS)*. Data akan diuji untuk persebaran normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Perbandingan rerata antar kelompok asetaminofen dan metamizol akan di uji menggunakan independent samples t-test apabila persebaran data normal. Apabila persebaran data tidak normal, uji Mann Whitney akan digunakan untuk menilai kekuatan statistik dari data.

## HASIL PENELITIAN

Setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, pengambilan data dilakukan pada bulan April 2019 – Oktober 2019. Didapatkan 66 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia menjadi subjek penelitian. Subjek penelitian yang bersedia mengikuti penelitian telah menandatangani lembar persetujuan penelitian (*informed consent*).

Subjek dikelompokkan secara acak menjadi dua kelompok. Tiga puluh tiga pasien termasuk ke dalam kelompok yang mendapatkan metamizol 15 mg/kgBB IV dan 33 pasien termasuk ke dalam kelompok yang mendapat asetaminofen 15 mg/kgBB IV. Pada penelitian ini terdapat 2 pasien yang dikeluarkan (*drop out*) karena orangtua pasien menarik diri dari penelitian.

Kedua kelompok memiliki karakteristik demografi meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, status fisik ASA, lama pembedahan, dan kebutuhan fentanil intrabedah. Tabel 1 menunjukkan data karakteristik demografi subyek pada kedua kelompok. Pasien yang mengikuti penelitian ini adalah anak laki-laki atau perempuan dengan usia, berat badan, dan tinggi badan yang homogen.

Tabel 2, Gambar 2, dan Gambar 3 menunjukkan hasil analisis skala FLACC pasien pada saat istirahat dan saat bergerak. Dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov untuk menilai normalitas data derajat nyeri dan didapatkan nilai  $p < 0,01$ . Karena nilai  $p < 0,05$ , dapat disimpulkan distribusi derajat nyeri pada setiap pengukuran tidak normal. Uji Mann-Whitney dilakukan untuk menilai perbedaan derajat nyeri pada tiap pengukuran. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan derajat nyeri yang bermakna pada tiap pengukuran. Skala FLACC tertinggi pada kedua kelompok didapatkan pada waktu 6 jam pasca pemberian analgesia pertama kali.

Analgetik *rescue* diberikan bila subjek mengalami nyeri dengan skala FLACC  $> 4$ . Pada kelompok asetaminofen, terdapat 4 subjek penelitian yang membutuhkan obat analgetik *rescue* dari total 32 subjek. Pada kelompok metamizol, seluruh subjek penelitian tidak memerlukan obat analgetik *rescue*. Kebutuhan fentanil pada kelompok asetaminofen terjadi antara 300–720

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Metamizol (n=32)	Asetaminofen (n=32)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	25 (78,1%)	28 (87,5%)	0,509*
Perempuan	7 (21,9%)	4 (12,5%)	
Umur (tahun)	2,25 (0,30-7,00)	2,75 (0,50-7,00)	0,191 $\alpha$
Berat badan (kg)	11,45 (5,40-30,00)	14,00 (6,20-26,00)	0,154 $\alpha$
Tinggi badan (cm)	95,81 $\pm$ 17,05	99,26 $\pm$ 17,54	0,430 $\beta$
ASA			
I	8 (25,0%)	10 (31,3%)	0,782*
II	24 (75,0%)	22 (68,8%)	
Jenis pembedahan			
Genitalia Eksterna	17 (53,1%)	13 (40,6%)	0,597 $\ddagger$
Abdomen Bawah	14 (43,8%)	18 (56,2%)	
Ekstremitas Bawah	1 (3,1%)	1 (3,1%)	
Lama pembedahan (jam)	3,25 (1,00-7,50)	2,75 (1,00-8,00)	0,134 $\alpha$
Fentanyl Intraoperasi (mcg/kg)	2,47 (1,05-18,75)	2,12 (0,58-20,69)	0,242 $\alpha$

Variabel kategorik disajikan dengan n (%), variabel numerik distribusi normal disajikan dengan nilai rerata $\pm$  simpang baku, variabel numerik distribusi tidak normal disajikan dengan nilai median (nilai minimum-nilai maksimum). \* = Uji Fisher.  $\alpha$  = Uji Mann-Whitney.  $\beta$  = Uji t-tidak berpasangan.  $\ddagger$  = Uji Chi-square

**Tabel 2.** Hasil Analisis Perbandingan Skala FLACC Istirahat dan Bergerak antara Kelompok Metamizol dan Asetaminofen pada Saat Pulih Sadar, Jam ke-4, ke-6, ke-12, ke-24.

FLACC	Perbedaan kelompok		Nilai p
	Metamizol (n=32)	Asetaminofen (n=32)	
<b>Median FLACC saat Istirahat (RAK)</b>			
Pulih Sadar	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0,881
Jam ke-4	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,849
Jam ke-6	1 (0 - 3)	1 (0 - 5)	0,553
Jam ke-12	0 (0 - 1)	0 (0 - 4)	0,981
Jam ke-24	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	1,000
<b>Median FLACC saat bergerak (RAK)</b>			
Pulih Sadar	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,417
Jam ke-4	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0,455
Jam ke-6	1 (0 - 4)	1 (0 - 8)	0,517
Jam ke-12	1 (0 - 2)	1 (0 - 5)	0,586
Jam ke-24	0,5 (0 - 1)	0 (0 - 2)	1,000

Uji Mann-Whitney

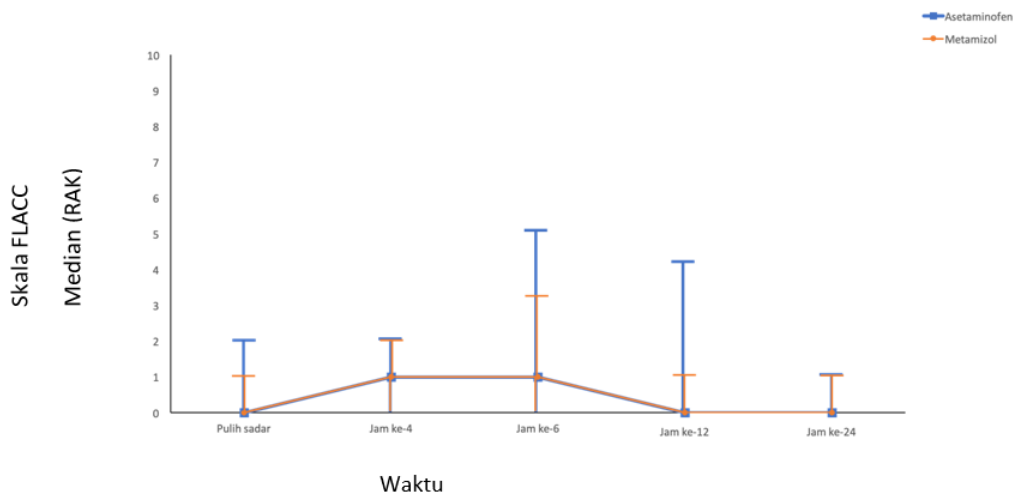
menit pasca pemberian obat analgetik pertama kali dengan nilai median 330 menit dan rerata kebutuhan fentanil  $0,35 \pm 0,2$  mcg/kgBB. Reaksi efek samping dinilai selama periode pemberian obat analgetik (24 jam pertama pascabedah). Angka kejadian reaksi mual dan muntah lebih banyak terjadi pada kelompok asetaminofen (Tabel 5). Secara statistik, perbedaan antara kelompok asetaminofen dan metamizole tidak bermakna.

**PEMBAHASAN**

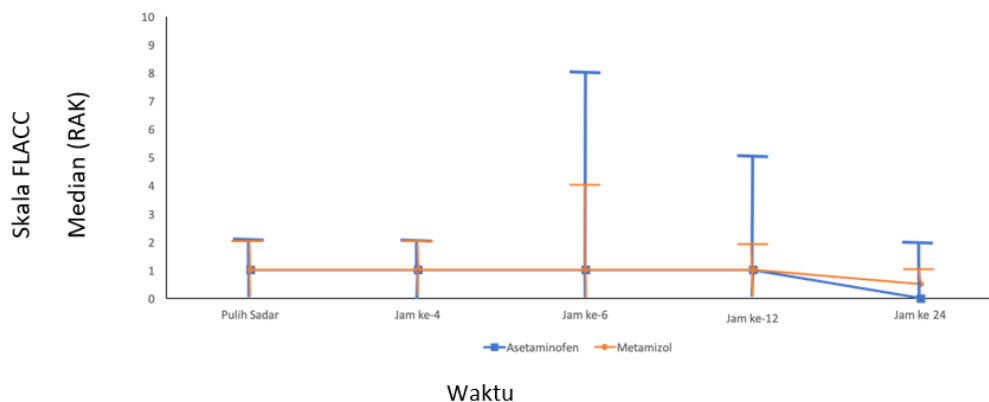
Penanganan nyeri merupakan hak dasar manusia tanpa memandang perbedaan usia. Penelitian pada subjek neonatus hewan menunjukkan kegagalan penanganan nyeri

menyebabkan munculnya jaras saraf baru yang mentransmisikan impuls nyeri ke kornu dorsalis pada medula spinalis dan meningkatkan persepsi nyeri pada saat terjadi kembali perlukaan yang menimbulkan nyeri.<sup>9</sup> Pemberian obat-obatan pada pasien pediatrik tidaklah sama dengan pasien dewasa. Perbedaan ini tidak hanya semata-mata pada perbedaan ukuran tubuh, namun juga mencakup perbedaan maturitas organ yang mempengaruhi ambilan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi obat.<sup>10</sup>

Komposisi tubuh pada pasien pediatrik mengalami perubahan seiring pertambahan usia. Perubahan komposisi yang signifikan terlihat pada jumlah total cairan tubuh (*total body water content*), distribusi cairan ekstraselular



**Gambar 2.** Skala FLACC saat istirahat



**Gambar 3.** Skala FLACC saat bergerak

**Tabel 3.** Efek samping kelompok metamizol dan asetaminofen

Komplikasi	Perbedaan kelompok		Nilai p
	Metamizol (n=32)	Asetaminofen (n=32)	
Mual	6 (18,8)	10 (31,3)	0,583
Muntah	4 (12,5)	8 (25,0)	
Nyeri Ulu Hati	0 (0)	1 (3,1)	
Ruam	0 (0)	0 (0)	
Anafilaksis	0 (0)	0 (0)	

dan intraselular, massa otot, dan massa lemak. Perubahan jumlah total cairan tubuh menyebabkan perbedaan volume distribusi obat. Jumlah total cairan tubuh menurun hingga 60% berat badan pada usia 5 bulan. Angka ini bertahan hingga pasien mencapai usia pubertas. Pada penelitian ini dilakukan pembatasan usia dan berat badan untuk menghindari variasi biometrik yang besar. Pada penelitian ini didapatkan 64 subjek pasien pediatrik. Variasi usia pada kedua kelompok tidak berbeda dengan rerata usia subjek pada kelompok metamizol 2,25 tahun (2 tahun 3 bulan) dan pada kelompok asetaminofen 2,75 tahun (2 tahun 9 bulan).

Jenis pembedahan mempengaruhi tingkat nyeri pascabedah dan konsumsi opioid pascabedah pada pasien pediatrik. Selain itu, jenis pembedahan juga mempengaruhi durasi timbulnya nyeri pascabedah.<sup>11</sup> Pada penelitian ini, kedua kelompok memiliki subjek dengan jenis pembedahan yang tidak jauh berbeda. Jenis pembedahan pada masing-masing kelompok meliputi pembedahan genitalia eksterna, pembedahan abdomen bawah, dan pembedahan ekstremitas bawah. Jenis pembedahan ini memiliki area insisi yang berbeda-beda dengan skala nyeri (skala FLACC) yang ditimbulkan antara<sup>5-7,12-14</sup>

Pada penelitian ini, derajat nyeri tidak berbeda antar kedua kelompok pada saat istirahat maupun saat bergerak. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Caliskan dkk. bahwa tidak ada perbedaan bermakna skala nyeri antara kelompok asetaminofen dan metamizol dalam 6 jam pertama pasca- bedah abdomen bawah pada anak-anak usia 8-15 tahun.<sup>4</sup>

Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya

yang dilakukan oleh Grundmann dkk. Grundmann dkk. melaporkan metamizol memberikan efek analgesia yang lebih baik dibandingkan dengan asetaminofen, parecoxib, dan plasebo pada pasien yang menjalani mikrodisektomi lumbal.<sup>15</sup> Oreskovic dkk. melaporkan asetaminofen dan metamizol memiliki efikasi yang baik saat dikombinasikan dengan opioid, namun metamizol mampu memberikan analgesia yang lebih baik dari asetaminofen pada pasien yang menjalani *hip arthroplasty*.<sup>6</sup> Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan jenis pembedahan.

Metamizol memberikan efek analgesia dengan menghambat enzim COX-1, COX-2, dan COX-3 (COX= *cyclooxygenase*). Selain itu, metamizol memiliki metabolit aktif *4-methyl-amino-antipyrine* dan *4-acetyl-amino-antipyrine* (MAA dan AA) yang mampu memberikan efek analgesia dengan berikatan dengan reseptor kanabinoid. Ikatan MAA dan AA pada reseptor kanabinoid memberikan efek antinosisseptik dengan mengaktivasi *ATP-sensitive K-channel* dan menurunkan transmisi GABA-ergik pada *periaqueductal grey area*.<sup>8,16</sup> Ikatan MAA dan AA pada reseptor kanabinoid juga menyebabkan efek spasmolitik dari metamizol. Efek ini juga berkontribusi memberikan analgesia dibandingkan dengan obat analgetik non-narkotika lainnya.<sup>8</sup>

Asetaminofen memberikan efek analgesia setelah konsentrasi dalam sistem saraf pusat mencapai kadar terapeutik. Asetaminofen memberi efek analgesia dengan cara menghambat sintesis prostaglandin di otak.<sup>5</sup> Asetaminofen menghambat sintesis prostaglandin dengan menjadi faktor reduksi pada lokasi COX

peroxidase sehingga menghambat oksidasi asam arakidonat. Asetaminofen juga dapat memberikan *pain-suppressing effect* pada reseptor opioid dan jalur *descending serotonergic* dengan target konsentrasi di otak 11,8 mg/L. Target konsentrasi ini dapat tercapai dengan pemberian asetaminofen 15 mg/kgBB intravena.<sup>5,17</sup> Asetaminofen memberikan efek analgesia superior saat konsentrasi plasma asetaminofen lebih dari 70 µmol/L. Pada pasien dewasa, pemberian asetaminofen intravena dapat memberikan konsentrasi plasma asetaminofen sebesar 14 mg/L (92,4 µmol/L).<sup>17</sup> Hal ini dapat menyebabkan asetaminofen memiliki efek analgesia yang baik pada nyeri pascabedah.

Kebutuhan analgesia rescue berbanding lurus dengan derajat nyeri yang timbul pascabedah.<sup>18</sup> Nilai FLACC tertinggi pada kedua kelompok didapatkan pada 6 jam pasca pemberian analgetik pertama kali meskipun tidak signifikan secara statistik.

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek penelitian mampu menyelesaikan periode penelitian tanpa memerlukan analgetik rescue (fentanil).

Asetaminofen mencapai konsentrasi puncak plasma pada 0,9 jam pasca pemberian intravena, kemudian menurun hingga 10 µg/mL setelah 2–4 jam.<sup>19-21</sup> Konsentrasi ini berkurang secara perlahan hingga lebih dari 6 jam.<sup>19,20</sup> Efek terapeutik asetaminofen tidak berhubungan secara linear dengan konsentrasi plasma. Efek terapeutik asetaminofen bergantung pada konsentrasi obat di sistem saraf pusat. Hal ini menyebabkan asetaminofen memiliki efek kompartemen yang mempengaruhi durasi kerja obat.<sup>22</sup>

Hasil penelitian Baskin dkk. menunjukkan asetaminofen tidak dapat mencegah respons nyeri viseral pada tikus percobaan, sedangkan metamizol mampu menurunkan respons nyeri viseral secara signifikan pada dosis 400 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB pada tikus percobaan.<sup>23</sup> Perbedaan efek antinosisseptif asetaminofen ini kemungkinan disebabkan perbedaan jalur nosisseptif nyeri viseral pada jalur spinal ataupun supraspinal. Efek nosisseptif metamizol diduga terjadi akibat adanya interaksi dengan reseptor opioid karena efek metamizol dapat hilang pasca

pemberian nalokson.<sup>23</sup>

Efek terapeutik metamizol dihasilkan oleh metabolit aktif metamizol (MAA dan AA).<sup>7</sup> Farmakokinetik metamizol pada bayi dan anak-anak dipengaruhi oleh usia. Dengan dosis yang sama, pasien pediatrik memiliki kadar MAA yang lebih tinggi dibandingkan pasien dewasa.<sup>24</sup> MAA kemudian akan dimetabolisme menjadi *4-formyl-amino-antipyrine* (metabolit akhir) dan *4-amino-antipyrine* (AA) dalam 2,6–3,5 jam. AA akan diasetilasi menjadi *4-acetyl-amino-antipyrine* (AAA) oleh asetilator cepat (waktu paruh 3,8 jam) dan asetilator lambat (waktu paruh 5,5 jam).<sup>25</sup>

Proses metabolisme mempengaruhi durasi dan awitan kerja metamizol. MAA dan AA memiliki awitan kerja dan durasi kerja yang berbeda. MAA memiliki awitan lebih cepat dari MAA, namun durasi kerja AA lebih lama dibandingkan MAA (MAA: 2,2–7 jam; AA: 5–8 jam). Kondisi ini membuat metamizol mampu memiliki efek analgesia yang bertahan hingga 8 jam.<sup>7</sup>

Pada penelitian ini, terjadi efek samping pemberian asetaminofen dan metamizol pada subjek penelitian. Efek samping yang muncul melibatkan organ gastrointestinal berupa mual, muntah, dan nyeri ulu hati.

Subjek yang mengalami efek samping gastrointestinal pasca pemberian analgetik lebih banyak terjadi pada kelompok asetaminofen (mual: 31,3% dibandingkan dengan 18,8%; Muntah: 25% dibandingkan dengan 12,5%). Hal serupa terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Kötter dkk. bahwa kejadian muntah dan gejala digestif lainnya lebih banyak terjadi pada pasien yang diterapi dengan asetaminofen, namun angka kejadian mual lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapat terapi metamizol meskipun secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna.<sup>26</sup> Metamizol dikatakan memiliki tolerabilitas gaster yang baik dengan kejadian mual, muntah, dan iritasi gaster yang terjadi hanya pada pemberian dosis besar.<sup>7</sup>

Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mathiesen dkk. di mana pada penelitian tersebut didapatkan insidensi timbulnya efek samping pada pemberian asetaminofen intravena sangat rendah bahkan pada beberapa studi tidak berbeda dibandingkan

dengan plasebo.<sup>27</sup> Perbedaan ini mungkin terjadi disebabkan pada penelitian tersebut pemberian asetaminofen intravena dilakukan secara dosis tunggal.

Mual dan muntah pascabedah pada pasien pediatrik dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yang berbeda dibandingkan pasien dewasa. Eberhart dkk. melaporkan faktor risiko terjadinya mual dan muntah pascabedah (POVOC, *postoperative vomiting in children*), yaitu durasi pembedahan  $\geq 30$  menit, usia  $\geq 3$  tahun, pembedahan strabismus, dan riwayat mual/muntah pascabedah sebelumnya atau riwayat mual/muntah pascabedah pada keluarga.<sup>27-30</sup>

Pada penelitian ini, faktor risiko tersebut tidak dikendalikan selain jenis pembedahan. Hal ini dapat berpengaruh terhadap angka kejadian mual dan muntah pada penelitian ini.

Pada penelitian ini, tidak ada subjek yang mengalami reaksi ruam ataupun anafilaksis pada kedua kelompok. Hal ini dapat terjadi disebabkan jumlah sampel penelitian ini yang tidak cukup besar untuk mendeteksi adanya reaksi tersebut. Pada penelitian sebelumnya, insidensi reaksi ruam pada kelompok metamizol sebesar 2,5% dan insidensi terjadinya reaksi anafilaksis sebesar 1 dari 5000 pemberian metamizol.<sup>6</sup> Pada pemberian asetaminofen, reaksi ruam ataupun anafilaksis sangat jarang terjadi.<sup>31-33</sup> Efek samping jangka panjang dari kedua obat ini juga tidak dapat dinilai pada penelitian ini.

Pada penelitian ini, pasien diberikan kombinasi anestesia kaudal dan obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS). Penggunaan anestesia kaudal pada penelitian ini dilakukan tanpa adjuvan. Hal ini membuat efek anestesia kaudal dapat bersisa hingga pascabedah. Durasi bupivakain kaudal dapat berlangsung hingga 4 jam pasca-injeksi.<sup>13</sup> Dengan demikian, pada penelitian ini efek analgesia yang terjadi setelah 4 jam pasca-injeksi anestesia kaudal dapat menggambarkan efektivitas analgesia OAINS.

Selain itu, harga obat metamizol intravena lebih murah dibandingkan asetaminofen intravena sehingga diharapkan dapat menghasilkan efisiensi dari sisi farmako-ekonomi. Berdasarkan penelitian ini, metamizol dapat menjadi agen alternatif dari asetaminofen untuk penanganan nyeri pascabedah pada pasien pediatrik.

## SIMPULAN

Pemberian metamizol 15 mg/kgBB IV tidak lebih efektif dibandingkan dengan asetaminofen 15 mg/kgBB untuk analgesia pascabedah di bawah umbilikus pada pasien pediatrik.

## SARAN

Pemberian metamizol 15 mg/kgBB IV dapat dijadikan obat alternatif untuk analgesia pascabedah di bawah umbilikus pada pasien pediatrik yang memiliki kontraindikasi terhadap asetaminofen. Pada penelitian sejenis berikutnya perlu dilakukan analisis farmako-ekonomi sehingga diharapkan dapat memberikan efisiensi biaya pengobatan. Pada penelitian sejenis berikutnya dapat dilakukan pada jenis pembedahan yang spesifik dengan derajat nyeri yang lebih berat.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gehdoo RP. *Post operative pain management in paediatric patients*. Indian J Anaesth. 2004;48(5):406 – 14.
2. Walker SM. *Pain after surgery in children: clinical recommendations*. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(5):570 – 6.
3. Lo"nnqvist P-A, Morton NS. *Postoperative analgesia in infants and children*. Br J Anaesth. 2005;95(1):59 – 68.
4. Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Ezer SS, Aribogan A. *The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyron for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study*. BMC Anesthesiol. 2013;13(1):34
5. Martino M, Chiarugi A. *Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management*. Pain Ther. 2015;4(2):149 – 68.

6. Oreskovic Z, Bicanic G, Hrabac P, Tripkovic B, Delimar D. *Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty: comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics—prospective, double-blind, randomised study.* Arch Orthop Trauma Surg. 2014;134(5):631 – 6.
7. Nikolova I, Petkova V, Tencheva J, Benbasat N, Voinikov J, Danchev N. *Metamizole: a review profile of a well-known “forgotten” drug.* Biotechnol Biotechnol Equip. 2013;27(2):3605 – 19.
8. Leeuw TG, Dirckx M, Gonzalez CA, Scoones GP, Huygen FJPM, de Wildt SN. *The use of dipyron (metamizol) as an analgesic in children: What is the evidence?.* Pediatric Anesth. 2017;27(12):1193 – 201.
9. Monitto C, Yaster M, Byerly SK. *Pain Management.* In: Davis PJ, Cladis FP, editors. *Smith’s Anesthesia for Infants and Children.* 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 423 – 60.
10. Pian MT, Galikin JL, Davis PJ. *Opioid.* In: Davis PJ, Cladis FP, editors. *Smith’s anesthesia for infants and children.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 219 – 238.
11. Cai Y, Lopata L, Roh A, Huang M, Monteleone MA, Wang S, et al. *Factors influencing postoperative pain following discharge in pediatric ambulatory surgery patients.* J Clin Anesth. 2017;39:100 – 4.
12. Claire R, Golianu B, Hammer G, Wall J, Albanese C. *Pediatric General Surgery.* In: Jaffe R, Schmiesing C, Golianu B, editor. *Anesthesiologist’s Manual of Surgical Procedures.* 5th ed. California: Wolter Kluwer Health; 2014. 1964 – 2078.
13. Ashrey E, Bosat B. *Single-injection penile block versus caudal block in penile pediatric surgery.* Ain-Shams J Anaesthesiol. 2014;7(3):428.
14. Hendarman I, Triratna S, Kamaludin M, Theodorus T. *Ketorolac vs. tramadol for pain management after abdominal surgery in children.* PI. 2014;54(2):118.
15. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. *The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy.* Anesth Analg. 2006;103(1):217 – 22.
16. Jasięcka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. *Pharmacological characteristics of metamizole.* Pol J Vet Sci. 2014;17(1):207 – 14.
17. Brett CN, Barnett SG, Pearson J. *Postoperative plasma paracetamol levels following oral or intravenous paracetamol administration: a double-blind randomised controlled trial.* Anaesth Inten Care. 2012;40(1):166 – 71.
18. Tantri A, Perdana A, Larasati PI. *Perbandingan Efektivitas Ibuprofen 800 mg Intravena/6 jam dengan Asetaminofen 1000 mg Intravena/6 jam untuk Analgesia Pascabedah Ekstrmitas Bawah di RSUPN Cipto Mangunkusumo.* Universitas Indonesia; 2018:55 – 56.
19. Fuster-Lluch O, Zapater-Hernández P, Gerónimo-Pardo M. *Pharmacokinetic study of intravenous acetaminophen administered to critically ill multiple-trauma patients at the usual dosage and a new proposal for administration.* J Clin Pharmacol. 2017;57(10):1345 – 52.
20. Jahr JS, Lee VK. *Intravenous acetaminophen.* Anesthesiol Clin. 2010;28(4):619 – 45.
21. Jiang X-L, Zhao P, Barrett JS, Lesko LJ, Schmidt S. *Application of physiologically based pharmacokinetic modeling to predict acetaminophen metabolism and pharmacokinetics in children.* Pharmacomet Syst Pharmacol. 2013;2(10):e80.
22. Martino M, Chiarugi A. *Recent advances in pediatric use of oral paracetamol in fever and pain management.* Pain Ther. 2015;4(2):149 – 68.
23. Baskin V, Bilge Ss, Bozkurt A, Akyuz B, Agri A, Guzel H, dkk. *Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on colorectal distension-induced visceral pain.* Indian J Pharmacol. 2016;48(2):150.
24. Ziesenitz V, Rodieux F, Atkinson A, Borter C, Bielski J, Haschke M, et al. *Dose evaluation of intravenous metamizole (dipyron) in infants and children: a prospective population pharmacokinetic study.* Arch Dis Child. 2019;104(6):e66.1 – e66.
25. Levy M, Katz E, Rosenkranz B. *Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites.* Clin Pharmacokinet. 1995;28(3).
26. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E,

- Linde K, Jüni P, et al. *Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis*. PLoS ONE. 2015;10(4):e0122918.
27. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard H-C, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. *Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review: Adverse effects of multimodal analgesia*. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(10):1182 – 98.
28. Eberhart LHJ, Geldner G, Kranke P, Morin AM, Schäuffelen A, Treiber H, dkk. *The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients: Anesth Analg*. 2004;1630 – 7.
29. Efun PN, Minhajuddin A, Szmuk P. *Incidence and factors contributing to postdischarge nausea and vomiting in pediatric ambulatory surgical cases*. Pediatr Anaesth. 2018;28(3):257 – 63.
30. Kranke P, Eberhart LH, Toker H, Roewer N, Wulf H, Kiefer P. *A prospective evaluation of the POVOC score for the prediction of postoperative vomiting in children*. Anesth Analg. 2007;105(6):1592 – 7.
31. Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. *Acetaminophen (paracetamol)-induced anaphylactic shock*. South Med J. Juli 2002;95(7):759 – 60.
32. Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. *Selective anaphylaxis to paracetamol in a child*. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2012;44(4):163 – 6.
33. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. *Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE*. Int Arch Allergy Immunol. 2012;159(1):60 – 4.