

## ABSTRACT

**Background:** Leakage following colorectal anastomosis surgery causes various complications associated with high morbidity and mortality, especially in pediatric patients. It might be caused by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as postoperative analgesics. We aimed to compare the effect of metamizole and paracetamol on colonic anastomosis and fibroblast activities, including proliferation, migration, and collagen synthesis, in Wistar rats.

**Methods:** We divided rats into three groups: control, paracetamol and metamizole groups. Colonic anastomosis was evaluated *in vivo* by determining the integrity of the muscle layers, formation of granulation tissue, and mucosal anastomosis using the hematoxylin and eosin method. Fibroblast activities *in vitro*, involving proliferation, migration, and collagen synthesis, were analyzed using the half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) value, scratch assay, and Sirius Red method, respectively.

**Results:** For intestinal anastomosis effect, *in vivo* study showed that metamizole caused more damage to muscle layer integrity ( $1.57 \pm 0.8$  vs.  $3 \pm 1.3$  vs.  $3.86 \pm 0.38$ ;  $p < 0.05$ ), more inhibition of granulation tissue formation in the anastomosis area ( $1.71 \pm 0.5$  vs.  $3.43 \pm 0.8$  vs.  $3.86 \pm 0.4$ ;  $p < 0.05$ ) and lower mucosal anastomosis ( $0.57 \pm 0.5$  vs.  $2.57 \pm 0.5$  vs.  $2.57 \pm 0.5$ ;  $p < 0.05$ ) compared with paracetamol and control groups. For fibroblast activities impact, metamizole has a higher cytotoxic effect than paracetamol, which can suppress the proliferation ( $50.08 \pm 6.73$  vs.  $194.8 \pm 48.1$   $\mu\text{g/mL}$ ;  $p < 0.05$ ) and migration of fibroblasts ( $1.92 \pm 1.11$  vs.  $4.08 \pm 0.44$  mm;  $p < 0.05$ ). Furthermore, both drugs did not affect the synthesis of collagen ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** Metamizole shows worse effects on integrity of muscle layers, inhibition of granulation tissue formation, mucosal anastomosis, fibroblast proliferation and migration, but not collagen synthesis, than paracetamol in Wistar rat intestines following colonic anastomosis. These findings might indicate that paracetamol is safer than metamizole as analgesic following colonic anastomosis.

**Key Words:** colonic anastomosis; metamizole; paracetamol; fibroblast activities; Wistar rat

## INTISARI

**Latar Belakang:** Kegagalan penyembuhan luka anastomosis menyebabkan berbagai komplikasi yang dapat membahayakan nyawa. Salah satu faktor yang berkontribusi dalam terjadinya kebocoran anastomosis adalah penggunaan golongan AINS (Antiinflamasi Non Steroid) sebagai analgesik pasca operasi. Mekanisme AINS dalam menghilangkan nyeri adalah dengan cara menghambat kerja enzim *cyclooxygenase* (COX-1/COX-2) sehingga dapat mengganggu proses inflamasi yang penting saat proses penyembuhan luka anastomosis kolon. Metamizol dan parasetamol merupakan analgesik yang banyak digunakan pasca operasi anastomosis kolorektal pada kasus bedah anak. Meskipun demikian efek kedua analgesik tersebut dalam penyembuhan anastomosis usus masih belum jelas.

**Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efek pemberian metamizol dan parasetamol baik secara *in vivo* pada proses anastomosis kolon tikus maupun secara *in vitro* pada fibroblas kolon tikus untuk mengidentifikasi pengaruhnya terhadap proliferasi, migrasi, dan sintesis kolagen dari fibroblas.

**Metode:** Dilakukan penelitian eksperimental *in vivo* dan *in-vitro* dengan desain berupa *posttest only control group design*, dengan menilai anastomosis kolon tikus dan kultur fibroblas dari kolon tikus Wistar yang diberi perlakuan kontrol dan 2 jenis AINS berupa parasetamol, dan metamizol. Infiltrasi sel-sel inflamasi, deposisi kolagen di evaluasi dalam luka anastomosis kolon. Pada kultur fibroblas diamati aktivitas proliferasi migrasi, dan sintesis kolagen pada masing-masing kelompok perlakuan.

**Hasil:** Penelitian *in vivo* menunjukkan metamizol lebih menghambat proses anastomosis kolon tikus daripada parasetamol. Metamizol lebih dominan dalam menyebabkan kerusakan integritas lapisan otot kolon dan hambatan pembentukan jaringan granulasi pada daerah anastomosis. Metamizol memiliki efek sitotoksik yang lebih tinggi daripada parasetamol, sehingga dapat menekan proses proliferasi dan migrasi dari fibroblas. Sedangkan keduanya tidak mempengaruhi sintesis dari kolagen. Efek hambatan metamizol tersebut kemungkinan merupakan efek langsung pada aksi enzim COX-2 yang lebih kuat dibandingkan parasetamol, sehingga mengganggu aktifitas fibroblas dalam proses penyembuhan luka anastomosis usus kolon tikus.

**Kesimpulan:** Metamizol memiliki efek lebih dominan dibandingkan parasetamol dalam menghambat proses anastomosis kolon tikus dengan menekan aktifitas proliferasi dan migrasi namun tidak pada sintesis kolagen dari fibroblas.

**Kata Kunci:** metamizol, parasetamol, kebocoran anastomosis, fibroblas

