

## ABSTRACT

**Background:** The analgesic class non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) are routinely used following colorectal resection as part of multimodal analgesia. Several publications in the recent years show that post-operative NSAID use after gastrointestinal surgeries increases the incidence of anastomosis leakage caused by the inhibition of the cyclooxygenase (COX) enzyme by NSAIDs which disturbs the wound healing processes including cell proliferation.

**Objective:** The general objective of this study is to investigate the effect of NSAIDs (paracetamol, metamizole, ketorolac) on cell proliferation in rat colon fibroblast culture. The specific objectives of this study are to investigate which NSAIDs has the largest and least effect on cell proliferation in in vitro rat colon fibroblast culture.

**Method:** The experimental in-vitro study was conducted using fibroblast culture obtained from the colon of *Sprague dawley* rats. The fibroblasts were treated with 3 kinds of NSAID which are paracetamol, metamizole, or ketorolac. The percentage of cell death was then analyzed using the probit method to obtain the IC<sub>50</sub> value of each NSAID. Proliferation of fibroblast is shown by the IC<sub>50</sub> value.

**Results:** The IC<sub>50</sub> values obtained are  $240,7 \pm 4,1 \mu\text{g/mL}$ ;  $51,5 \pm 71,7 \mu\text{g/mL}$ ;  $2,3 \pm 2,9 \mu\text{g/mL}$  for paracetamol, metamizole, and ketorolac respectively. All three IC<sub>50</sub> values differs significantly with a p value of 0,027 ( $\alpha=95\%$ ) using the Kruskal-Wallis test. Followed by Mann-Whitney test which gives a p value of 0,05 for all three NSAID.

**Conclusion:** NSAID decreases fibroblast proliferation. Ketorolac has the largest effect on decreasing cell proliferation, and paracetamol has the least effect on decreasing cell proliferation, in in vitro rat colon fibroblast culture.

**Key Words:** NSAID, anastomosis leakage, fibroblast proliferation

## INTISARI

**Latar Belakang:** Analgesik golongan anti inflamasi non-steroid (AINS) digunakan secara rutin pasca operasi kolorektal sebagai bagian dari analgesik multimodal. Publikasi beberapa tahun terakhir menunjukkan penggunaan AINS pasca-operasi gastrointestinal dapat meningkatkan kejadian kebocoran anastomosis yang diakibatkan terinhibisinya enzim *cyclooxygenase* (COX) oleh AINS sehingga proses penyembuhan luka termasuk proliferasi sel menjadi terganggu.

**Tujuan:** Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menginvestigasi pengaruh AINS (parasetamol, metamizol, dan ketorolak) terhadap proliferasi sel pada kultur fibroblas kolon tikus. Tujuan khusus penelitian ini adalah untuk mengetahui jenis AINS yang memberikan pengaruh paling besar dan paling sedikit terhadap proliferasi sel pada kultur fibroblas kolon tikus secara *in vitro*.

**Metode:** Penelitian dilakukan secara eksperimental *in-vitro* menggunakan kultur fibroblas dari kolon tikus *Sprague dawley*. Kultur fibroblas diberikan perlakuan tiga jenis AINS berupa parasetamol, metamizol, atau ketorolak. Persentase kematian sel dianalisis menggunakan metode probit untuk memperoleh nilai  $IC_{50}$  setiap jenis AINS. Proliferasi fibroblas ditunjukkan dengan nilai  $IC_{50}$ .

**Hasil:** Nilai  $IC_{50}$  dari parasetamol, metamizol, dan ketorolak secara berturut-turut adalah sebagai berikut:  $240,7 \pm 4,1 \mu\text{g/mL}$ ;  $51,5 \pm 71,7 \mu\text{g/mL}$ ;  $2,3 \pm 2,9 \mu\text{g/mL}$ . Ketiganya berbeda secara signifikan dengan  $p=0,027$  ( $\alpha=95\%$ ) pada uji Kruskal-Wallis. Dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney dan diperoleh  $p=0,05$  untuk ketiga jenis AINS.

**Kesimpulan:** AINS menurunkan proliferasi fibroblast. Ketorolak menyebabkan penurunan proliferasi paling besar, dan parasetamol menyebabkan penurunan proliferasi paling sedikit, terhadap sel pada kultur fibroblas kolon tikus secara *in vitro*.

**Kata Kunci:** AINS, kebocoran anastomosis, proliferasi fibroblas