

617.36
81A
E a

KARYA AKHIR

EFEK ANALGESIA
KETAMIN 0,1 mg/Kg BB INTRAVENA
TERHADAP NYERI PENYUNTIKAN
PROPOFOL



Disusun oleh :

EDWIN M.P. SIAHAAN

Pembimbing

Dr. Soenarjo, Sp An. KIC

**BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2003**

KATA HALAMAN PENGESAHAN

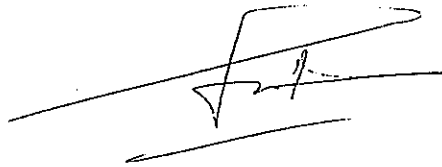
Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :

Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Telah diperiksa dan disetujui,

Pembimbing : _____



Dr. Soenarjo, SpAnK. IC

NIP : 130 352 558

Ketua Bagian

Anestesiologi FK Undip Semarang

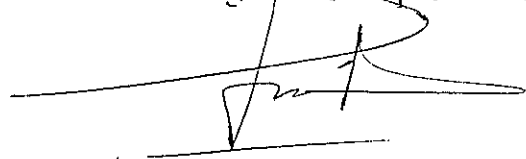


Dr. H. Marwoto, SpAnK. IC

NIP : 130 516 880

Ketua Program Studi

Anestesiologi FK-Undip Semarang



Dr. Soenarjo SpAnK. IC

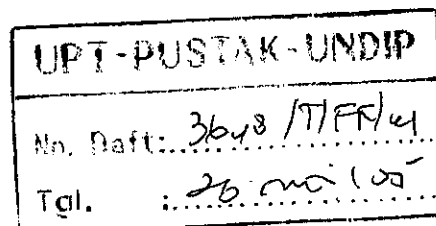
NIP : 130 352 558

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas semua berkat dan perlindungannya sehingga kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

Atas kesempatan, bantuan, dorongan dan bimbingan yang diberikan kepada saya dalam melakukan penelitian ini saya menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya terlebih kepada yang terhormat :

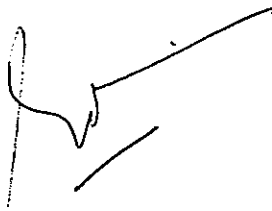
1. Prof. Dr. Kabulrachman,SPKK(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.
2. Dr. Gatot Soeharto, Mkes, MMR. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Dr. H. Marwoto, SpAnK, IC. Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, Semarang.
4. Dr Soenarjo SpAnK, IC. Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi, Semarang dan selaku pembimbing / penanggung jawab pelaksanaan penelitian ini.
5. Dr Johny Syoeib, SpBD. Kepala Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi, Semarang.
6. Seluruh staf pengajar/ dokter spesialis Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.
7. Sejawat residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi Semarang.
8. Seluruh staf dan karyawan SMF Anestesiologi FK UNDIP dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
9. Seluruh penderita yang secara sukarela bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.



Kami menyadari bahwa pelaksanaan penelitian ini masih jauh dari sempurna, oleh karenanya kami sangat mengharapkan saran dan kritik sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu anestesi.

Akhirnya kami mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan yang disengaja atau tidak dalam pelaksanaan penelitian ini.

Hormat saya,

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'E' followed by a long horizontal stroke that curves upwards at the end, and a shorter horizontal stroke below it.

Dr Edwin M. P. Siahaan

NIP 140 345 359

RINGKASAN

Latar belakang : Induksi anestesi dengan propofol intravena sering menyebabkan nyeri penyuntikan. Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena memiliki efek analgesia.

Tujuan : Membuktikan apakah pemberian ketamin 0,1 mg/kg BB intravena efektif mengurangi timbulnya nyeri penyuntikan propofol.

Metode : Randomisasi dengan disain “*pretest posttest control group*” terhadap uji klinis yang dilakukan secara acak tersamar ganda dipergunakan meneliti efek analgesia ketamin 0,1 mg/kg BB intravena terhadap nyeri penyuntikan propofol saat induksi pada 50 penderita, usia 18-50 tahun dengan status fisik ASA I-II yang akan menjalani operasi elektif dengan teknik anestesi umum di RS Dr Kariadi Semarang, yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok I (n = 25) mendapat ketamin 0,1 mg/kg BB intravena (larutan 0,25%) diikuti pemberian propofol 1% (2,5 mg/kg BB) 3 menit kemudian melalui vena dorsum manus. Kelompok II (n = 25) mendapat NaCl 0,9% 3 menit sebelum pemberian propofol. Skor nyeri diukur memakai skala empat nilai (0 = tidak nyeri, 1 = nyeri ringan, 2 = nyeri sedang, 3 = nyeri berat). Uji statistik dilakukan dengan *student t test*, *chi square* dan uji non parametrik *Mann-Whitney U test* dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada keempat skala nyeri di mana kelompok I lebih tinggi pada skala 0 dan 1 sementara kelompok II lebih tinggi pada skala 2 dan 3. Median skor nyeri juga berbeda bermakna antara kedua kelompok di mana kelompok I dengan median $< 1(0-1)$ dan kelompok II dengan median 2 (1-3). Insiden nyeri menurun dari 88% pada kelompok II menjadi 52% pada kelompok I. Terdapat perbedaan bermakna dalam perubahan hemodinamik pascahipnosis antara kedua kelompok.

Kesimpulan : Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena dapat menurunkan insiden dan intensitas nyeri penyuntikan propofol disertai perubahan hemodinamik yang lebih kecil.

Kata kunci : *Induksi anestesi, propofol, nyeri penyuntikan, ketamin, efek analgesia.*

ANALGESIC EFFECT OF INTRAVENOUS KETAMINE 0,1 MG/KG BW ON PROPOFOL INJECTION PAIN

ABSTRACT

Background : Anesthetic induction using propofol induces pain on injection. Intravenous ketamine of 0,1 mg/kg.BW has analgesic effect.

Objective : The purpose of this research was to study the influence of the analgesic effect of 0,1 mg/kg.BW intravenous ketamine on pain induced by intravenous injection of propofol.

Methods : This research used a randomized, controlled, double blinded design to study the effect of ketamine on propofol induced pain. Fifty patients, age 18-50 years (ASA physical status I-II) undergoing elective surgery with general anesthesia in Dr Kariadi Hospital, Semarang were randomly allocated into one of the two groups: Group I (n = 25) received intravenous ketamine 0,1 mg/kg.BW (0,25% solution) three minutes before induction of anesthesia with 2,5 mg/kg BB of 1% propofol, and group II received placebo (NaCl 0,9%) before propofol. Pain score was evaluated using four point scale (0 = no pain; 1 = minimal pain, 2 = moderate pain, 3 = severe pain). Statistical analyzes was carried out using student *t*-test, chi square and the Mann-Whitney *U* test. A *p* value of < 0,05 was regarded as significant.

Results : Different between groups are significant ($p < 0,05$) in all four scale of pain score. Group I is higher at no pain and minimal pain, while group II is higher at moderate pain and severe pain. Median pain score is significantly different between groups. Median for group I is <1(0-1) and median for group II is 2 (1-3), at 25-75 percentiles. The incidence of pain is significantly different between groups and it was lowered from 88% in group II to 52 % in group I. Changes in haemodynamic parameters are significantly different between groups after induction of anesthesia.

Conclusion : Intravenous ketamine of 0,1 mg /kg BB reduces the incidence and intensity of propofol induced pain with minimal haemodynamic parameter changes.

Keywords : *Anesthetic induction, propofol, pain on injection, ketamine, analgesic effect.*

DAFTAR ISI

KATA HALAMAN PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN.....	v
ABSTRACT.....	vi
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Propofol	4
II.2 Nyeri Penyuntikan Propofol	9
II.3 Ketamin dan Efek Analgesia	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESA DAN DEFINISI OPERASIONAL	
III.1 Kerangka Teori	13
III.2 Kerangka Konsep	14
III.3 Hubungan Antar Variabel	14
III.4 Hipotesis	15
III.5 Definisi Operasional	15
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1 Rancangan Penelitian	17
IV.2 Ruang Lingkup Penelitian	17
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian	17

IV.4 Kerangka Kerja Penelitian	19
IV.5 Cara Kerja Penelitian	20
IV.7 Alat dan Obat Penelitian	20
IV.8 Pengumpulan Data	21
IV.9 Analisa Data	21
BAB V HASIL PENELITIAN	22
V.1 Data Dasar Subyek Penelitian dan Karakteristik Hemodinamik Praperlakuan.....	22
V.2 Skor Nyeri Penyuntikan Propofol	23
V.3 Perubahan Hemodinamik.....	26
V.4 Efek Samping.....	30
BAB VI PEMBAHASAN	31
BAB VII KESIMPULAN	34
BAB VIII SARAN.....	35
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN: 1. PERSONALIA PENELITIAN	
2. LEMBAR PENELITIAN	

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Induksi anestesi dengan propofol sering disertai nyeri penyuntikan^{1,2}. Propofol menjadi salah satu pilihan obat induksi anestesi intravena yang efektif dengan onset cepat dan durasi yang singkat^{1,2,3}. Dosis dan masa untuk induksi dapat dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, berat badan, status fisik dan kecepatan penyuntikan. Propofol juga mempunyai keuntungan dengan sifat yang dimilikinya berupa sifat atau efek amnesia, antiemetik dan antipruritik. Propofol juga akan menurunkan aliran darah serebral (CBF), kebutuhan metabolik serebral terhadap O₂ (CMRO₂), menurunkan tekanan intrakranial (ICP), menekan respon hipertensi terhadap intubasi, sebagai anti oksidan serta depresi reflek faring untuk fasilitasi intubasi^{4,5}.

Tetapi propofol juga memiliki beberapa kekurangan dengan efek-efek berupa depresi kardiovaskular, depresi respiratorik (penurunan volume tidal dan apnu), bersifat neuroeksitatorik, adanya ketidaknyamanan oleh terjadinya nyeri akibat penyuntikan dan tentunya reaksi alergi juga dapat terjadi meskipun sangat jarang^{6,7,8}.

Ketamin dikatakan memiliki efek stimulan langsung pada SSP yang akan meningkatkan tekanan darah dan laju jantung dengan efek puncak setelah 5 menit dan menurun lagi setelah 10-20 menit^{9,10}. Ketamin juga disebut memiliki efek analgesia yang kuat bahkan pada dosis yang sangat kecil yaitu 0,1-0,5 mg/kg BB intravena¹¹⁻¹⁷.

T.W. Hui melaporkan bahwa dengan pemakaian kombinasi ketamin dan propofol akan terjadi kombinasi aksi kardiostimulan dari ketamin dan efek kardiodepresan propofol. Penelitian ini mempergunakan dosis ketamin mulai dari 0,15 mg/kg BB intravena, dimana untuk kombinasi dengan propofol adalah didasari oleh sifat aditif antara ketamin dan propofol. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa dengan kombinasi ketamin dan propofol akan terjadi penurunan yang sangat minimal dari tekanan darah arteri dan juga laju jantung ¹⁴.

Kita ketahui bahwa obat induksi yang ideal akan memberikan efek analgesia, amnesia dan immobilitas tanpa efek depresi kardiorespiratori yang signifikan. Propofol memiliki efek sedatif, hipnotik dan amnesia yang baik. Tetapi propofol tidak memiliki efek analgesia ditambah tingginya angka kejadian nyeri penyuntikan ^{9,10}.

Pada penelitian sebelumnya SP Ambesh dkk meneliti berdasarkan efek analgesia dan dugaan efek anestesi lokal ondansetron untuk mengurangi kejadian nyeri penyuntikan propofol dari 55% menjadi 25% ²². Sementara ketamin diketahui memiliki efek analgesia sentral dan perifer melalui efek antagonis reseptor NMDA di SSP dan korda spinalis serta inhibisi saluran natrium neuronal untuk efek anestesi lokal ^{15,16}. Maka dari itu adalah penting untuk menilai efektivitas ketamin terhadap nyeri penyuntikan propofol. Ketamin memiliki efek analgesia yang kuat, bahkan pada dosis yang sangat kecil ^{16,18,19}. Untuk itu peneliti ingin membuktikan bahwa ketamin dengan dosis analgesia yang paling kecil, yaitu sebesar 0,1mg/kg BB intravena dapat mengurangi dan mengatasi nyeri akibat penyuntikan pada induksi dengan propofol ^{20,21}.

I.2. Rumusan Masalah

Dari uraian latar belakang masalah tersebut di atas dapat dirumuskan suatu masalah penelitian sebagai berikut :

- Propofol intravena menyebabkan nyeri penyuntikan
- Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena memiliki efek analgesia
- Apakah pemberian ketamin 0,1 mg/kg BB intravena efektif terhadap nyeri akibat penyuntikan propofol intravena.

I.3. Tujuan Penelitian

Membuktikan apakah pemberian Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena efektif mengurangi timbulnya nyeri penyuntikan propofol.

I.4. Manfaat Penelitian

Apabila peneliti dapat membuktikan bahwa pemberian Ketamin 0,1 mg/kg BB masih efektif dalam menekan nyeri penyuntikan pada induksi dengan propofol, maka diharapkan cara ini akan menjadi alternatif dalam mengurangi nyeri penyuntikan pada induksi dengan propofol, selama tidak didapati kontra indikasi terhadap ketamin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Propofol

Propofol merupakan obat anestesi intravena yang relatif baru dan telah dipergunakan secara luas dalam anestesi, karena mempunyai mula kerja yang cepat, waktu kerja yang singkat, mudah pemberiannya, aman dan efektif dalam membawa pasien ke dalam status teranestesi^{1,2}. Obat ini sering dipakai pada pembedahan yang singkat maupun pembedahan yang lama dengan pemberian berulang maupun melalui tetesan / drip infus⁸.

SIFAT-SIFAT UMUM PROPOFOL

Propofol merupakan larutan berwarna putih susu yang tidak larut dalam air, termasuk golongan alkilfenol dengan nama kimia 2,6 diisopropil fenol. Obat ini ditemukan pertama kali oleh James dan Glenn, dan lebih lanjut diteliti oleh Kay dan Rolly pada tahun 1977. Awal mulanya dibuat dalam larutan *kremofor EL*, akan tetapi larutan ini terbukti dapat menimbulkan reaksi hipersensitif pada pemberian ulangan. Maka, untuk mengurangi reaksi yang terjadi bahan pelarut diganti dengan formula baru berupa emulsi intralipid¹⁻⁹. Efek anestesi maupun perubahan hemodinamik yang ditimbulkan propofol dengan pelarut *kremofor EL* maupun dalam bentuk emulsi intralipid adalah sama^{4,8,10}. Bentuk emulsi intralipid lebih menguntungkan karena tidak terjadi pelepasan histamin, sehingga tidak menimbulkan reaksi hipersensitif^{8,11,12}. Emulsi intra lipid ini terdiri dari air 1%, minyak kedelai 10%, fosfatida telur 1,3%, gliserol 2,5%.

Formula ini menyebabkan rasa nyeri pada tempat injeksi yang diakibatkan oleh iritasi lokal dan aktivasi aliran kinin. Sementara untuk mengurangi rasa nyeri dapat diberikan lidokain atau obat-obat lain sebelumnya¹⁰⁻¹³.

Mekanisme kerja dari propofol belum diketahui secara pasti. Kemungkinan propofol bekerja melalui aksi primer terhadap susunan saraf pusat yang berinteraksi dengan reseptor kompleks GABA chloride^{1,9}. Reseptor ini juga menghalangi masuknya Na⁺ melalui salurannya pada korteks serebral¹⁻¹².

Propofol sebagai obat hipnotik baru, dipergunakan pada manusia sejak tahun 1985. Menurut Grant pada tahun 1984, propofol mempunyai kekuatan 1,8 kali dibanding tiopenton. Pada orang dewasa, dosis induksi propofol adalah 2-2,5 mg/kg BB. Pemberian propofol tergantung pada hubungan antara dosis dan usia. Menurut Dundee dkk, dosis propofol harus dikurangi sesuai dengan umur. Penderita kurang dari 60 tahun memerlukan dosis antara 1,5-3 mg/ kgBB atau rata-rata 2 mg/ kgBB, sedangkan penderita lebih dari 60 tahun memerlukan dosis antara 1,25-2 mg /kgBB atau rata-rata 1,6 mg/ kgBB^{8,9}. Pemberian propofol dilakukan secara titrasi sesuai dengan respon penderita. Untuk pasien dewasa sehat biasanya diawali 40 mg bolus iv perlahan dengan interval 10 detik, sedangkan pasien dengan status fisik ASA III-IV diawali dengan pemberian 20 mg. Kecepatan penyuntikan propofol dilakukan diatas 20 detik. Obat ini dapat menghambat respon hemodinamik terhadap laringoskopi dan intubasi^{1,2,9}. Propofol tidak mempunyai sifat analgesia tetapi bukan antianalgesia. Propofol kemungkinan mempunyai efek anti emetik intrinsik. Dosis subhipnotik propofol efektif dalam mengobati mual dan muntah paska bedah¹⁻⁹.

FARMAKOKINETIK

a. Absorpsi / penyerapan

Sediaan propofol yang ada sekarang ini hanya untuk pemakaian intravena, sehingga propofol tidak melalui fase ini.

b. Distribusi / penyebaran

Propofol mempunyai sifat lipofilik yang tinggi, sehingga dengan cepat akan segera didistribusikan dari darah ke jaringan. Kadar dalam plasma akan cepat sekali menurun, dengan waktu paruh rata-rata 2,5 menit. Penderita akan memberikan respon dengan membuka mata setelah sekitar 4,4 menit dengan dosis 2 mg/ kgBB dan 5,2 menit berikutnya penderita sudah dapat menjawab pertanyaan dengan benar^{1,7}.

Konsentrasi propofol dalam darah mengalami 3 fase, yaitu distribusi propofol dari darah ke jaringan, kliren propofol dan kembalinya propofol dari jaringan ke darah.

c. Metabolisme

Metabolisme propofol yang utama adalah di hati. Selain di hati propofol juga dimetabolisme di tempat lain yaitu di paru-paru dan ginjal.

d. Ekskresi / pengeluaran

88% propofol diekskresikan melalui urin dan 3% melalui tinja. Kurang dari 0,3% diekskresi dalam bentuk asal atau tidak berubah. Sisanya berupa metabolit dalam bentuk konjugasi / gabungan yang terdiri dari 1 dan 4 glukoronida propofol.

Kliren Propofol

Kliren permulaan propofol dalam darah didominasi oleh distribusi propofol ke jaringan. Hal ini berlangsung kira-kira 20 menit setelah pemberian intravena. Selanjutnya,

selama 3-4 jam kliren propofol ini didominasi oleh metabolisme. Setelah itu diikuti oleh fase kliren lambat.

FARMAKODINAMIK^{1,2,27}

1. Susunan saraf pusat.

Propofol menyebabkan hilangnya kesadaran dengan cepat dan berlangsung dengan singkat. Bila dibandingkan dengan tiopenton, propofol tidak mempunyai efek antikolinergik terhadap susunan saraf pusat.

2. Sistem pernafasan

Pemberian pada dosis induksi propofol sering menyebabkan penurunan volume tidal bahkan sampai terjadi apnu. Induksi biasanya berjalan mulus tanpa batuk namun demikian sering terjadi kesukaran bernafas sehingga perlu dibantu dengan pernafasan tambahan.

3. Sistem kardiovaskular

Pada penelitian dengan pemberian propofol infus didapatkan perubahan hemodinamik yang lebih besar pada preparat emulsi dibandingkan dengan *kremofor EL*. Hipotensi arteri terjadi sebagai akibat menurunnya curah jantung, tetapi perubahan laju jantung hanya sedikit³⁻⁸. Menurut Robinson, penurunan tekanan darah terendah terjadi pada menit pertama setelah induksi, setelah itu tekanan darah berangsur-angsur stabil^{3,6,9}.

4. Fungsi hati

Pengaruh propofol terhadap fungsi hati telah dilakukan dua penelitian. Kawar dkk menggunakan preparat *kremofor EL* 3,8 mg/ kgBB. Robinson dan Paterson menggunakan N₂O dan O₂ tanpa gas-gas lainnya. Pada pemeriksaan prabedah dan paska bedah ternyata tidak ditemukan perubahan yang bermakna pada enzim-enzim hati atau fosfatase alkali.

INDIKASI PEMBERIAN PROPOFOL UNTUK^{2,8} :

- ù Induksi anestesi
- ù Rumatan anestesi
- ù Sedasi pada tindakan singkat
- ù Sedasi suplemen regional anestesi

KONTRAINDIKASI :

- ù Alergi terhadap obat
- ù Hipotensi
- ù Dehidrasi
- ù Tromboflebitis

EFEK SAMPING

1. Efek eksitasi

Stark dkk melaporkan bahwa hampir 14 % penderita yang diinduksi dengan propofol mengalami eksitasi dan manifestasinya sering berupa gerakan spontan¹⁻¹³.

2. Nyeri pada tempat suntikan.

Nyeri adalah perasaan tidak menyenangkan yang ada kaitannya dengan kerusakan jaringan. Iritasi propofol pada vena menyebabkan aktivasi protease yang akan memecah kininogen jaringan plasma menjadi bradikinin nonpeptida yang merupakan substansi nyeri yang sangat kuat¹⁰⁻¹³.

Nyeri akibat pemberian propofol dipengaruhi oleh :

- ù Kecepatan injeksi
- ù Tempat suntikan pada vena
- ù Pemberian narkotik sebelum injeksi propofol
- ù Pengenceran larutan propofol/ konsentrasi
- ù Pendinginan larutan propofol sebelum diinjeksikan
- ù Pemberian lidokain sebelum injeksi propofol.

Rasa nyeri akibat pemberian propofol dapat dikurangi dengan memberikan lidokain 2% intravena dengan dosis 0,1 mg/kgBB, karena lidokain dapat :

- Menstabilkan membran karena aktivasi aliran kinin.
- Mencegah vasospasme
- Menyebabkan dilatasi vena superficial.

Stark dkk melaporkan rasa nyeri pada penyuntikan di vena fossa cubiti kurang lebih 6% kasus. Sementara pada pemberian melalui vena dorsum manus kejadian nyeri kurang lebih 28,5%. Berdasarkan evaluasi dari National Adverse Reaction Consultancy Service (NARCOS) menyebutkan kejadian reaksi kardiovaskular lebih tinggi pada pemberian bersama-sama (campuran) lidokain dengan propofol dari pada pemberian secara sendiri sendiri. Mekanisme reaksi yang tidak dikehendaki kemungkinan karena terjadi agregasi atau formasi *micelle*¹⁰⁻¹³.

II.2. Nyeri Penyuntikan Propofol

Nyeri pada saat penyuntikan propofol merupakan efek samping yang paling sering terjadi. Chadwick dkk, melaporkan kejadian ini mencapai 28-90% kasus. Bahkan pada dosis kecil propofol, insiden nyeri suntikan dapat terjadi sebesar 33-50%¹⁰⁻¹³. Walaupun demikian mekanisme nyeri vena akibat induksi propofol masih belum dapat dipastikan. Diperkirakan hal ini berkaitan dengan aktivasi sistem kaskade kinin. Nyeri yang hebat diperkirakan terjadi sekitar 25-74%. Sementara nyeri sedang terjadi sekitar 32-52%¹⁰⁻¹³.

Berbagai metode telah dipergunakan untuk mengurangi nyeri penyuntikan propofol. Kejadian nyeri penyuntikan akan lebih tinggi jika propofol disuntikkan pada vena yang lebih kecil di dorsum tangan dibanding pada fossante kubital atau "forearm". Scott dkk, melaporkan bahwa menurunkan kecepatan penyuntikan dan pemberian propofol pada vena besar serta aliran cairan infus yang lebih cepat hanya mempunyai efek yang

kecil dalam menurunkan nyeri penyuntikan. Melarutkan propofol dengan larutan glukosa 5% atau intralipid 10% akan signifikan dalam menurunkan insiden nyeri.

Nyeri penyuntikan propofol juga dapat diturunkan dengan pemakaian Lidokain 1% dan 2% baik dengan dicampur bersama propofol maupun dengan pemberian lidokain intravena secara terpisah. Selain itu juga telah diteliti mengenai efektivitas pemakaian opiat, metoklopramida, larutan salin yang didinginkan, nitrogliserin topikal, pemberian propofol pada suhu 4-5°C, koinduksi dengan pentotal, pemakaian torniket dan EMLA untuk mengurangi nyeri penyuntikan. Lomax, memperkirakan bahwa nyeri yang timbul mungkin berhubungan dengan reaksi propofol pada bahan plastik dari jarum suntik¹⁰⁻¹³.

II.3. Ketamin dan Efek Analgesia

FARMAKOLOGI

Ketamin merupakan larutan yang larut dalam air, jernih, tidak berwarna, pH 3,5-5,5. Larutan ini tersedia dalam sediaan 50 mg/ml atau 100 mg/ml. Ketamin dapat diberikan lewat intramuskuler ataupun intravena²³⁻²⁷.

Farmakodinamik

Ketamin menyebabkan tekanan darah sistolik meningkat dan tekanan darah diastolik meningkat ringan. Dibanding dengan tekanan darah sebelum pemberian ketamin, tekanan sistolik naik (maksimum) 31% dan diastolik naik (maksimum) 27%^{23,24,25}. Kenaikan tekanan sistolik rata-rata sebesar 15-25 mmHg²⁴⁻²⁷. Ketamin meningkatkan isi semenit jantung (*cardiac out put*) pada menit ke 5-15 sejak induksi. *Cardiac index* (CI) akan naik dari 3,1 liter/menit/m² menjadi 3,5 liter/ menit / m²^{26,27}.

Pemulihan anestesi dengan ketamin terjadi secara lambat dan bertahap. Berbeda dengan obat anestesi lain, seringkali penderita mengalami mimpi buruk yang tidak

menyenangkan. diikuti adanya suara dan gerakan-gerakan yang tidak terkoordinir²³. Benzodiazepin merupakan obat terpilih untuk mencegah timbulnya penyulit tersebut, dapat diberikan sebagai premedikasi atau diberikan sebelum penderita mulai bangun^{23,25}.

Farmakokinetik

Ketamin hampir seluruhnya dimetabolisme dalam tubuh dan sangat sedikit yang diekskresikan tanpa mengalami perubahan. Metabolisme utama terjadi di dalam hepar. Norketamin, salah satu metabolit dari ketamin yang masih bersifat aktif^{26,27}.

Efek analgesia timbul akibat adanya interaksi antara ketamin dan beberapa reseptor opioid, yang dapat ditunjukkan secara invitro²⁶. Ketamin juga membuat blok terhadap jalur nyeri spinoretikuler, depresi talamus dan depresi komponen afektif emosional terhadap persepsi nyeri²⁸.

INDIKASI²³⁻²⁸

1. Induksi intra muskuler pada anak-anak terutama dengan kelainan retardasi mental.
2. Analgesia pada pengelolaan luka bakar, debridement, skin graft.
3. Induksi pada pasien hipovolemia, syok karena perdarahan, syok kardiogenik.
4. Induksi pada pasien dengan asma, perikarditis restriktiva dan tamponade perikardial

KONTRA INDIKASI²³⁻²⁸ :

- | | |
|-----------------------------------|---|
| 1. Hipertensi | 5. Trauma tembus mata |
| 2. Penyakit pembuluh darah otak | 6. Kelainan psikiatri |
| 3. Pre eklamsi / eklamsi | 7. Penyakit koroner dan iskemia miokard |
| 4. Kenaikan tekanan intra kranial | |

MEKANISME AKSI ANALGESIA KETAMIN²⁸⁻³³

Ketamin akan berinteraksi dengan berbagai reseptor seperti N-Methyl-D-Aspartate (NMDA), non-NMDA glutamat, kolinergik nikotik dan muskarinik, monoaminergik dan reseptor opiat. Selain itu juga terjadi interaksi dengan *ion channels Na* dengan efek anestesi lokal, dan *Ca channel* yang akan dihambat oleh ketamin sehingga terjadi vasodilatasi serebral²⁹⁻³².

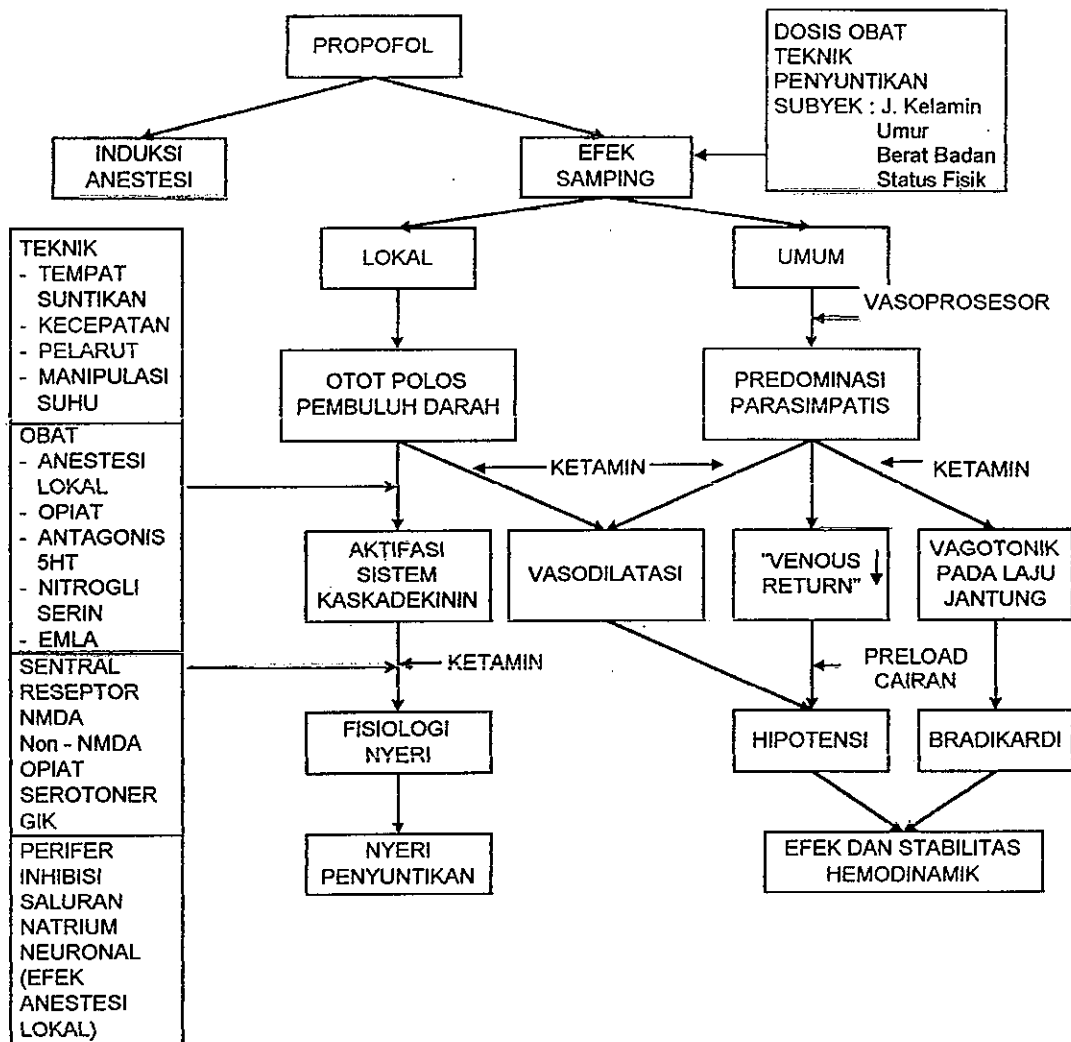
Secara klinis, antagonis dengan reseptor NMDA berperan paling besar terhadap efek analgesia, amnesia, psikotomimetik dan efek neuroprotektif ketamin. Ketamin akan berikatan dengan reseptor phencyclidine dan menghambat aktivasi glutamat. Efek analgesia dan anestesi ketamin disebabkan oleh ikatan pada reseptor NMDA. Pada reseptor non NMDA glutamat, ketamin akan menimbulkan aktivasi simpatis dan neuroprotektif di samping sifat analgesia yang dimediasi oleh inhibisi induksi *NO-synthase*. Ketamin juga disebut bersifat agonis pada reseptor opiat²⁹⁻³².

Pada dosis yang kecil (0,1-0,5 mg/kgBB) ketamin memiliki efek analgesia yang kuat. Reseptor NMDA berperan terhadap memori nyeri. Antagonis terhadap NMDA akan menghambat induksi sensitisasi nyeri sentral dan menekan hipersensitivitas nyeri setelah terjadi stimulasi nyeri. Dosis kecil ketamin telah terbukti sebagai analgesia yang adekuat.

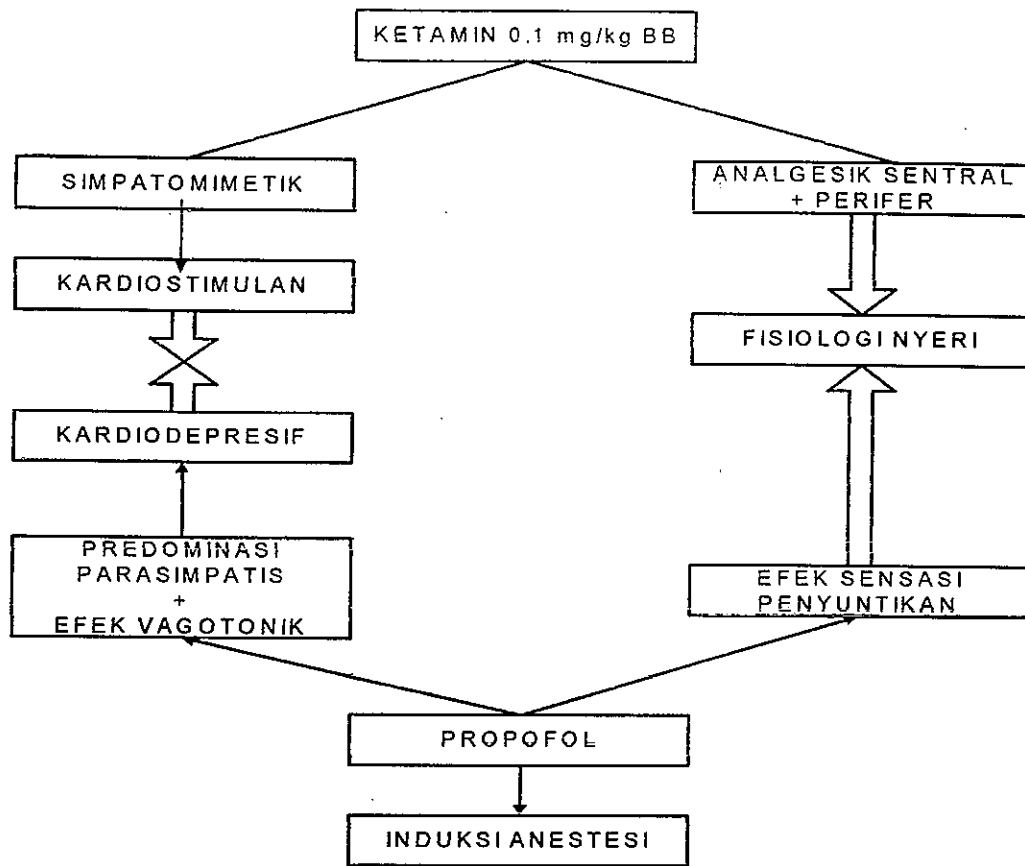
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL

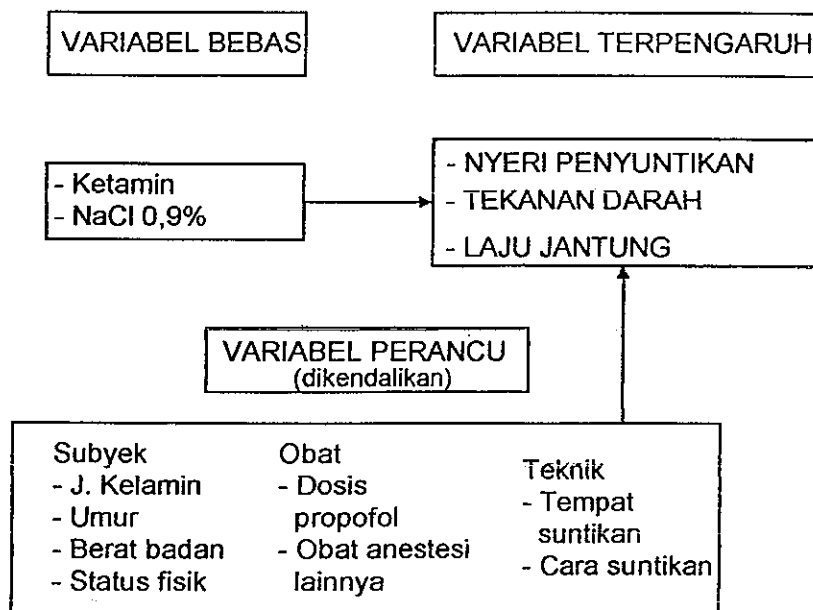
III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



III.3 Hubungan Antar Variabel



III.4 Hipotesis

Pemberian Ketamin 0,1mg/kgBB intravena sebagai analgesia efektif terhadap nyeri penyuntikan pada induksi dengan propofol.

III.5 Definisi Operasional

1. Induksi Anestesi dengan Propofol

Induksi anestesi dengan pemberian propofol 2,5 mg/kg BB intravena, kecepatan suntikan diatas 20 detik sampai tingkat hipnosis yang diharapkan dimana tidak terdapat respon terhadap stimulasi verbal, stimulasi refleks bulu mata dan rangsang taktil minimal.

2. Nyeri penyuntikan

Nyeri yang dinilai adalah nyeri yang ditimbulkan akibat dan saat penyuntikan propofol intravena, yang dinilai menurut skor nyeri dengan skala empat nilai pada penilaian nyeri selama penyuntikan propofol (tabel) ²².

Pengukuran nyeri Penyuntikan propofol

Skor Nyeri	Derajat Nyeri	Respon	Penilaian
0	Tidak nyeri	Tidak merespon/tidak nyeri	
1	Nyeri ringan	Dijawab nyeri tanpa tanda sikap perilaku nyeri yang bisa terlihat	
2	Nyeri sedang	Dijawab nyeri dan disertai sikap kesakitan atau spontan menyatakan nyeri tanpa ditanya	
3	Nyeri hebat	Respon vokal yang kuat disertai refleks wajah, gerak tangan dan air mata	

3. Analgesia

Efek analgesia yang dimaksud adalah efek analgesia ketamin dosis kecil (subhipnotik/subanestetik) terhadap nyeri penyuntikan propofol yang dinilai kualitasnya berdasarkan skor nyeri penyuntikan.

4. Ketamin 0,1mg/kgBB

Ketamin merupakan obat yang bersifat simpatomimetik dengan efek langsung pada SSP, yang meningkatkan tekanan darah arteri dan laju jantung, serta memiliki efek analgesia sentral dan perifer (lokal). Larutan dasar ketamin dibuat dengan mengencerkan ketamin 25 mg menjadi 10 cc (2,5mg/cc). Ketamin diberikan intravena 0,1 mg/kg BB sebelum induksi dengan propofol.

5. Efek hemodinamik

Perubahan tekanan darah sistolik, diastolik, arteri rerata dan laju jantung.

6. Subyek penelitian

Subyek penelitian terdiri dari pasien di RS. Dr. Kariadi yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum yang memenuhi persyaratan : umur 18-50 tahun, BMI 21-25kg/m², ASA I-II, tidak ada kontraindikasi pemberian ketamin dan propofol serta setuju ikut dalam penelitian ini.

7. Efek samping

Efek yang tidak diharapkan, yang terjadi akibat dan setelah pemberian ketamin 0.1 mg/kg BB intravena, yaitu³³ :

- a. Mual muntah (0 = tidak mual, 1 = mual ringan, 2 = mual berat, 3 = muntah)
- b. Sedasi (0 = sadar penuh, 1 = sadar tetapi agak mengantuk, 2 = mengantuk tetapi masih dapat menjawab dengan baik, 3 = tidur, dan bangun hanya bila dirangsang, 4 = tidur dan tidak dapat dibangunkan)
- c. Pusing, vertigo, bingung, halusinasi/ilusi dan lain-lain.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

IV.1 Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini termasuk eksperimental murni berupa uji klinis tahap 2 fase III yang dilakukan secara acak tersamar ganda³⁴, dengan tujuan untuk mengetahui efektifitas ketamin 0,1mg/kgBB intravena terhadap nyeri penyuntikan pada induksi dengan propofol. Penelitian ini dilakukan dengan "*pretest-post test control group design*" untuk variabel nyeri penyuntikan tekanan darah dan laju jantung³⁵.

IV.2 Ruang Lingkup Penelitian

IV.2.1 Subyek Penelitian

Semua pasien yang menjalani operasi elektif dengan teknik anestesi umum yang memenuhi kriteria seleksi

IV.2.2 Tempat Penelitian

Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi Semarang

IV.2.3 Waktu Penelitian

Dimulai sejak proposal disetujui hingga kurang lebih 12 (dua belas) minggu.

IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Penelitian dilakukan terhadap penderita yang akan menjalani operasi elektif di Instalasi Bedah Sentral RS. Dr. Kariadi dengan teknik anestesi umum, usia antara 18-50

tahun, ASA I-II dengan BB sesuai BMI 21-25kg/m² dan tidak ada kontraindikasi terhadap ketamin dan propofol.

Kriteria Inklusi :

- ù Penderita untuk operasi elektif dengan teknik anestesi umum
- ù ASA I - II
- ù BMI 21-25 kg/m²
- ù Umur 18-50 tahun
- ù Tidak ada kontra indikasi terhadap ketamin dan propofol
- ù Setuju ikut dalam penelitian

Kriteria Eksklusi :

- ù Terdapat keadaan yang mengganggu penilaian seperti kecemasan dan reaksi alergi
- ù Terjadi apnu dan penurunan SpO₂ (<97%) pada saat pengukuran dan penilaian
- ù Menyalahi etika dalam penelitian
- ù Penderita menolak melanjutkan keikutsertaannya

Kriteria *Drop Out* :

Terdapat efek samping ketamin 0.1 mg/kg BB/iv yang memerlukan intervensi dan mengganggu penilaian seperti mual muntah dengan skor 3 dan sedasi dengan skor 3 atau 4.

Untuk menentukan besar sampel minimal agar memenuhi syarat representatif digunakan perhitungan untuk uji hipotesis terhadap dua proporsi³⁶:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} - Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Z α (dua arah) = 1,960 (95%) P₁ (kontrol) = 55% (dari kepustakaan 22)

Z β = 1,282

P₂ (treatment) = 45%

Power 90%

P = 1/2 (P₁ + P₂) = 50%

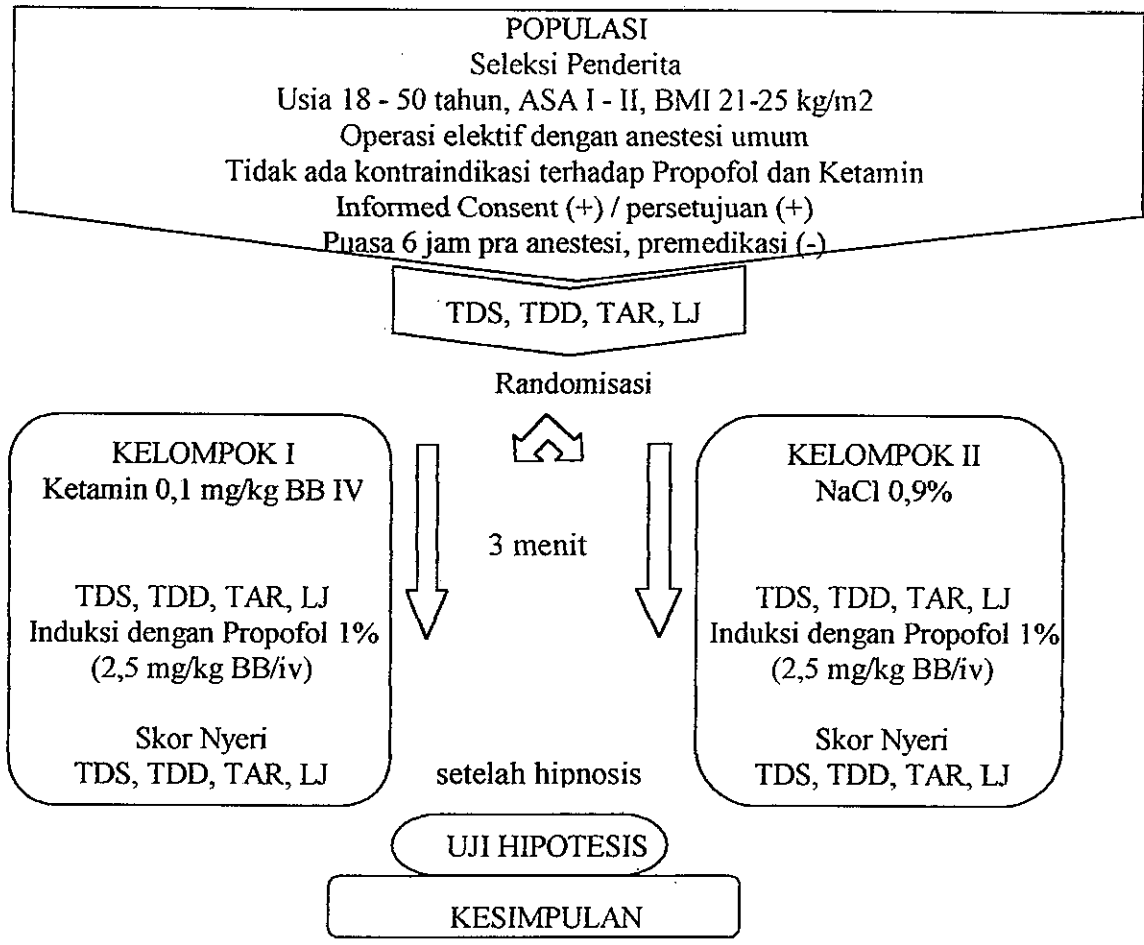
Maka dapat dihitung besar sampel :

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,960 \sqrt{2(0,50 \times 0,50)} - 1,282 \sqrt{0,55 \times 0,45 + 0,45 \times 0,55})^2}{(0,55 - 0,45)^2}$$

$$n_1 = n_2 = 23,42$$

Maka besar sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 48 pasien. Namun peneliti memutuskan mengambil 50 pasien. Dengan cara randomisasi pasien dibagi dalam 2 kelompok, masing-masing 25 pasien. Sebelumnya penderita mendapat penjelasan tentang prosedur yang akan dijalani, menyatakan kesediaannya dalam lembar informed consent dan disetujui oleh komite etik RS. Dr. Kariadi.

IV.5 Kerangka Kerja Penelitian



IV.6. Cara Kerja Penelitian

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan pra bedah, setelah mendapat penjelasan dan setuju untuk mengikuti semua prosedur penelitian, penderita yang memenuhi kriteria ditetapkan sebagai sampel. Dipuasakan 6 jam pra anestesi dan tidak mendapatkan premedikasi. Kebutuhan cairan selama puasa telah dipenuhi sebelum operasi dengan infus NaCl 0,9% 2 ml/kgBB/jam di ruangan. Infus dipasang pada vena dorsum manus.

Di ruang IBS dilakukan randomisasi dengan menggunakan tabel random, diukur TDS, TDD, TAR, LJ.

ù Kelompok I (perlakuan) diberikan ketamin 0,1mg/kgBB intravena

ù Kelompok II (kontrol) diberikan Nacl 0,9% bolus intravena (volume disesuaikan)

Sebelum dilakukan induksi dengan propofol atau 3 menit setelah pemberian ketamin 0,1 mg/kg BB /iv dilakukan pengukuran TDS, TDD, TAR, LJ. Kemudian dilakukan induksi anestesi dengan pemberian propofol 1%, 2.5 mg/kg BB intravena dengan kecepatan diatas 20 detik. Sementara propofol diberikan, ditanya apakah pada tempat penyuntikan terasa nyeri atau rasa tidak enak lainnya. Respon verbal, tanda fisik dan perilaku seperti gerak wajah kesakitan, gerak tangan dan air mata dicatat dan dinilai dengan skor nyeri (0-3) dan derajat (ringan, sedang, berat) oleh penilai yang tidak mengetahui perlakuan terhadap pasien. Dilakukan juga pengukuran TDS, TDD, TAR, LJ, setelah tercapainya tingkat hipnosis. Selama penilaian dilakukan pencatatan terhadap efek samping ketamin 0.1 mg/kg BB/iv.

IV.7 Alat dan Obat

IV.7.i Alat-alat

- Sphigmomanometer air raksa dan stetoskop untuk mengukur TDS, TDD, LJ di ruangan

- Alat ukur tinggi badan dan berat badan
- Alat pengukur waktu pada monitor Siemens SC7000
- Siemens SC7000 mengukur TDS, TDD, TAR, LJ
- Kateter intravena dan set infus
- Semprit disposable 1cc/3cc/5cc/10cc

IV.7.ii Obat

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| - Cairan infus Nacl 0,9% | - Injeksi Propofol |
| - Injeksi Ketamin | - Oksigen |

IV.8 Pengumpulan Data

Data dikumpulkan dan dicatat dalam lembar penelitian khusus yang sudah disediakan, satu lembar untuk setiap subyek penelitian dan dipisahkan antara kelompok I dan kelompok II. Data-data tersebut meliputi data demografi dasar, status fisik, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata, laju jantung serta pengukuran skor dan derajat nyeri penyuntikan.

IV.9 Analisa Data

Data diolah dan disajikan dalam nilai rerata \pm simpang baku (*mean \pm SD*). Uji statistik menggunakan *student t test*, *chi-square*, dan uji non parametrik *Mann Whitney U test*, dimana untuk uji t digunakan harga *p* dua ekor (*two tail significance*) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Penyajian hasil penelitian direncanakan dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 50 orang penderita yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu terdiri dari 25 orang kelompok I yang menerima ketamin 0,1 mg/kg BB intravena dan 25 orang kelompok II (kontrol) yang mendapat NaCl 0,9 % intravena. Data dasar subyek penelitian, data karakteristik hemodinamik praperlakuan, skor nyeri penyuntikan propofol, perbandingan perubahan hemodinamik antara kedua kelompok selama pengamatan, perubahan hemodinamik pada masing-masing kelompok dan efek samping perlakuan dapat dilihat pada tabel dan grafik berikut.

V.1. Data Dasar Subyek Penelitian dan Karakteristik Hemodinamik Praperlakuan

Tabel 1. Data Dasar Subyek Penelitian

No	Variabel		kelompok		uji	P
			ketamin	kontrol		
1	Jenis kelamin	Laki-laki	13 (52%)	14 (56%)	X ²	0,777
		perempuan	12 (48%)	11 (44%)		
2	Umur (th)		34,76±9,636	32,32±10,641	t	0,298
3	Berat badan (Kg)		56,52±7,422	55,20±6,862	t	0,406
4	Tinggi Badan (Cm)		157,36±7,46	155,64±8,093	t	0,440
5	Pendidikan	SD	5 (20%)	6 (24%)	X ²	0,853
		SLTP	7 (28%)	6 (24%)		
		SLTA	6 (24%)	8 (32%)		
		PT	7 (28%)	5 (20%)		
6	ASA	ASA I	24 (96%)	23 (92%)	X ²	0,552
		ASA II	1 (4%)	2 (8%)		

Keterangan : $p < 0,05$ berarti berbeda bermakna dan $p > 0,05$ berarti berbeda tidak bermakna.

Dari data dasar subyek penelitian di atas ternyata pada kedua kelompok tersebut secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$).

Tabel 2. Data Karakteristik Hemodinamik Praperlakuan

No	Variabel	Kelompok		<i>p</i>
		Ketamin	Kontrol	
1	TDS (mmHg)	124,60±10,685	124,52±11,016	0,979
2	TDD (mmHg)	76,16±7,543	74,92±7,477	0,562
3	TAR (mmHg)	91,76±8,545	90,68±8,528	0,657
4	LJ (kali/menit)	87,72±9,948	85,12±11,837	0,405

TDS = Tekanan darah sistolik

TAR = Tekanan arteri rerata

TDD = Tekanan darah diastolik

LJ = Laju jantung

Dengan menggunakan uji *t* (independent *t* test), maka didapatkan bahwa data karakteristik hemodinamik praperlakuan antara kedua kelompok tersebut secara statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) pada semua variabel yang diperbandingkan.

Atas dasar hasil uji statistik yang dilakukan pada data dasar subyek dan karakteristik hemodinamik praperlakuan yang menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok maka keduanya adalah homogen dan layak untuk diperbandingkan.

V.2. Skor Nyeri Penyuntikan Propofol

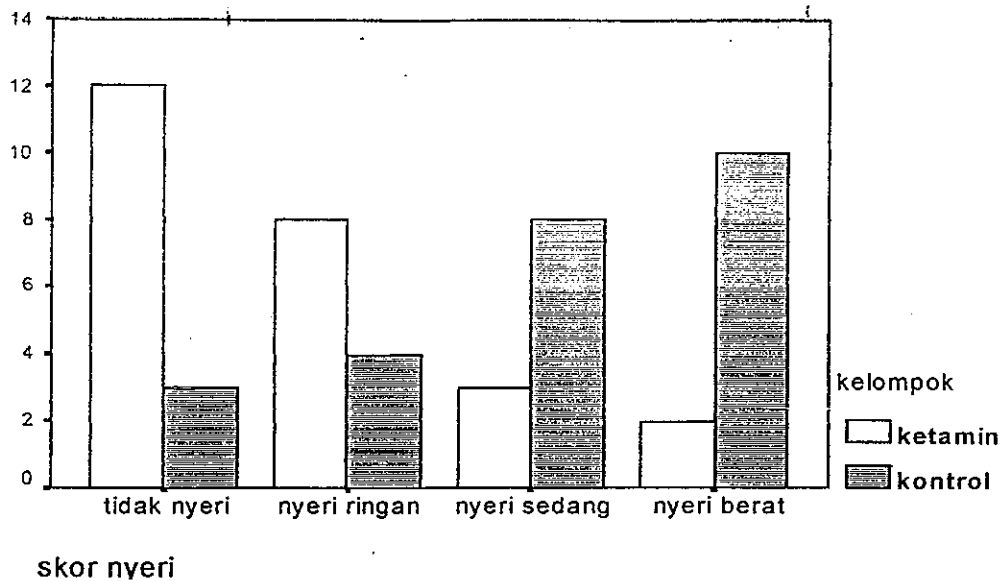
Data hasil penilaian skor nyeri terhadap penyuntikan propofol dapat dilihat pada tabel dan grafik berikut.

Tabel 3. Skor Nyeri Penyuntikan Propofol

Variabel			Kelompok		<i>p</i>
Skor nyeri			Ketamin	Kontrol	
0	Tidak nyeri	Tidak merespon /tidak nyeri	12	3	0,004
1	Nyeri ringan	Nyeri tanpa tanda perilaku nyeri	8	4	0,004
2	Nyeri sedang	Nyeri serta sikap kesakitan/tanpa ditanya	3	8	0,012
3	Nyeri berat	Respon vokal kuat,reflek wajah, gerak tangan dan air mata	2	10	0,030
Median (25,75 persentil)			<1(0,1)	2(1,3)	0,002

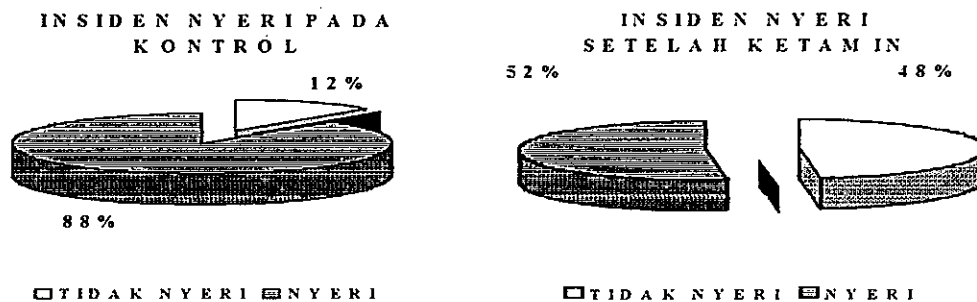
Pada tabel 3 terlihat perbedaan yang bermakna secara statistik ($p < 0,05$) pada keempat skala nyeri yang dinilai setelah diuji dengan uji non-parametrik Mann-Whitney. Pada skala 0 (tidak nyeri), kelompok I (ketamin) secara signifikan lebih banyak dibanding kelompok II (kontrol), sehingga pada penelitian ini insiden nyeri penyuntikan propofol dapat dikurangi dari 88% menjadi 52%. Pada skala 1 (nyeri ringan) kelompok I masih lebih baik secara signifikan. Pada skala 2 (nyeri sedang) kejadian pada kelompok II secara signifikan lebih besar , demikian pula pada skala 3 (nyeri berat).

Median skor nyeri pada kelompok I adalah $< 1 (0-1)$, yang secara signifikan lebih rendah dibanding kelompok II dengan median skor nyeri $2 (1-3)$.



Grafik 1. Perbandingan Skor dan Derajat Nyeri Penyuntikan Propofol

Dari grafik 1 terlihat jelas bahwa kejadian tidak nyeri dan nyeri ringan lebih besar pada kelompok I, sedang nyeri sedang dan berat lebih tinggi pada kelompok II.



Grafik 2. Perbandingan Insiden Nyeri Penyuntikan Propofol

Dari grafik 2. terlihat penurunan insiden nyeri dari 88% pada kelompok kontrol menjadi 52% pada kelompok ketamin atau menurun sebesar 36%.

V.3. Perubahan Hemodinamik

Tabel 4. Perbandingan Perubahan Hemodinamik Selama Pengamatan pada Kedua Kelompok

No	Variabel		Kelompok		p
			Ketamin	Kontrol	
1.	TDS(mmHg)	Praperlakuan	124,60±10,685	124,52±11,016	0,974
		Pascaperlakuan	129,88±10,978	126,08±9,376	0,194
		Pascahipnosis	117,88±9,306	106,52±8,954	0,000 *
2.	TDD(mmHg)	Praperlakuan	76,16±7,543	74,92±7,477	0,562
		Pascaperlakuan	80,36±6,855	77,16±7,010	0,109
		Pascahipnosis	71,60±8,261	65,56±9,465	0,020 *
3.	TAR(mmHg)	Praperlakuan	91,76±8,545	90,68±8,526	0,657
		Pascaperlakuan	95,80±6,646	92,56±6,212	0,081
		Pascahipnosis	86,56±9,768	77,32±11,018	0,003 *
4.	LJ(kali/mnt)	Praperlakuan	87,72±9,948	85,12±11,837	0,405
		Pascaperlakuan	90,40±10,169	91,64±9,966	0,665
		Pascahipnosis	84,60±9,895	70,40±10,000	0,000 *

Keterangan: -Praperlakuan = saat sebelum pemberian ketamin 0,1 mg/kg BB intravena pada kelompok I atau NaCl 0,9% pada kelompok II.

- * = berbeda bermakna ($p < 0,05$).

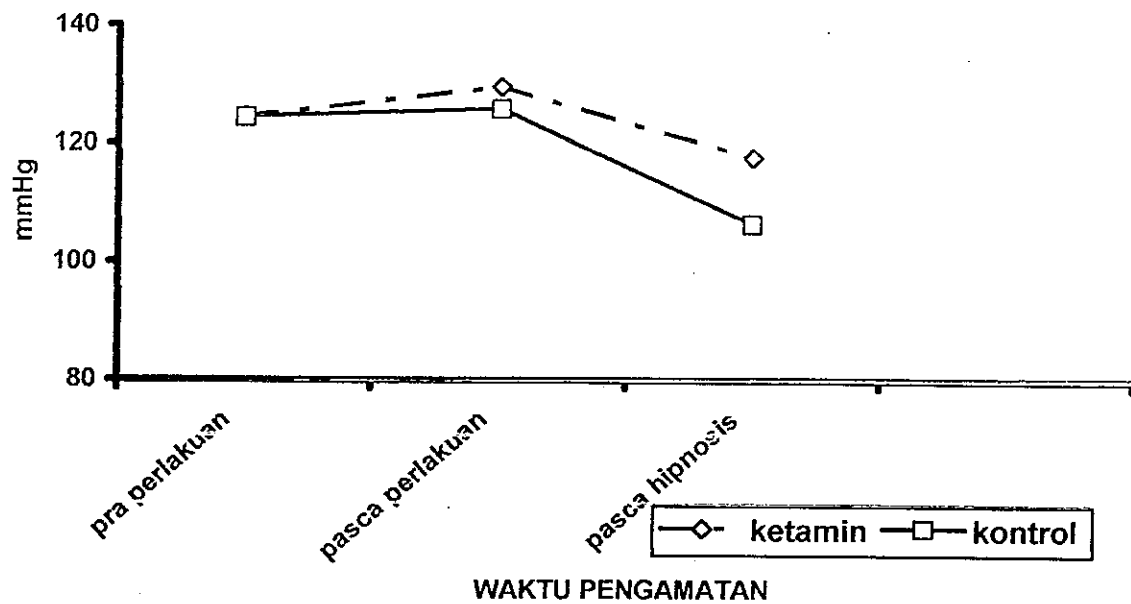
Dengan menggunakan uji *t* (independent *t* test) maka dari tabel 4 dapat diperlihatkan terdapatnya perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok I dan II ($p < 0,05$) pada variabel tekanan darah sistolik pasca hipnosis, tekanan darah diastolik pasca hipnosis, tekanan arteri rerata pasca hipnosis dan laju jantung pasca hipnosis.

Sementara perubahan hemodinamik pada masing-masing kelompok juga dilakukan analisa statistik dengan uji *t* (paired *t* test) dengan hasil yang dapat dilihat pada tabel 5 berikut ini.

Tabel 5. Perubahan Hemodinamik Pada Masing-Masing Kelompok

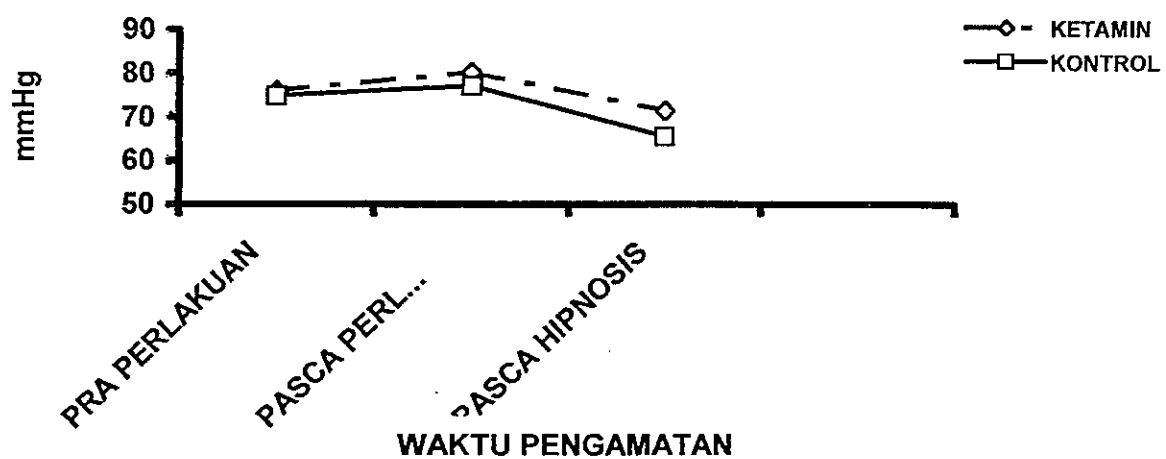
Kelompok	Variabel	<i>p</i> Pengamatan yang dibandingkan		
		Pra Perlakuan dengan Pasca Perlakuan (<i>p</i>)	Pasca Perlakuan dengan Pasca Hipnosis (<i>p</i>)	Pra Perlakuan dengan Pasca Hipnosis (<i>p</i>)
Ketamin	TDS	0,000*	0,001*	0,043*
	TDD	0,024*	0,000*	0,041*
	TAR	0,004*	0,003*	0,077
	LJ	0,330	0,041*	0,284
Kontrol	TDS	0,441	0,000*	0,000*
	TDD	0,331	0,000*	0,001*
	TAR	0,181	0,000*	0,000*
	LJ	0,066	0,000*	0,000*

Dari tabel 5 dapat terlihat perbedaan yang bermakna pada kelompok I pada variabel tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik antara ketiga waktu pengamatan ($p < 0,05$), sedangkan untuk variabel tekanan arteri rerata adalah antara praperlakuan dengan pascaperlakuan dan antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis serta pada variabel laju jantung terlihat perbedaan bermakna hanya antara pascaperlakuan dan pascahipnosis. Pada kelompok II untuk variabel tekanan darah sistolik, diastolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung terdapat perbedaan bermakna antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis dan antara pra perlakuan dan pasca hipnosis ($p < 0,05$). Hal-hal di atas juga akan kita lihat pada grafik-grafik berikut yang terdiri dari :



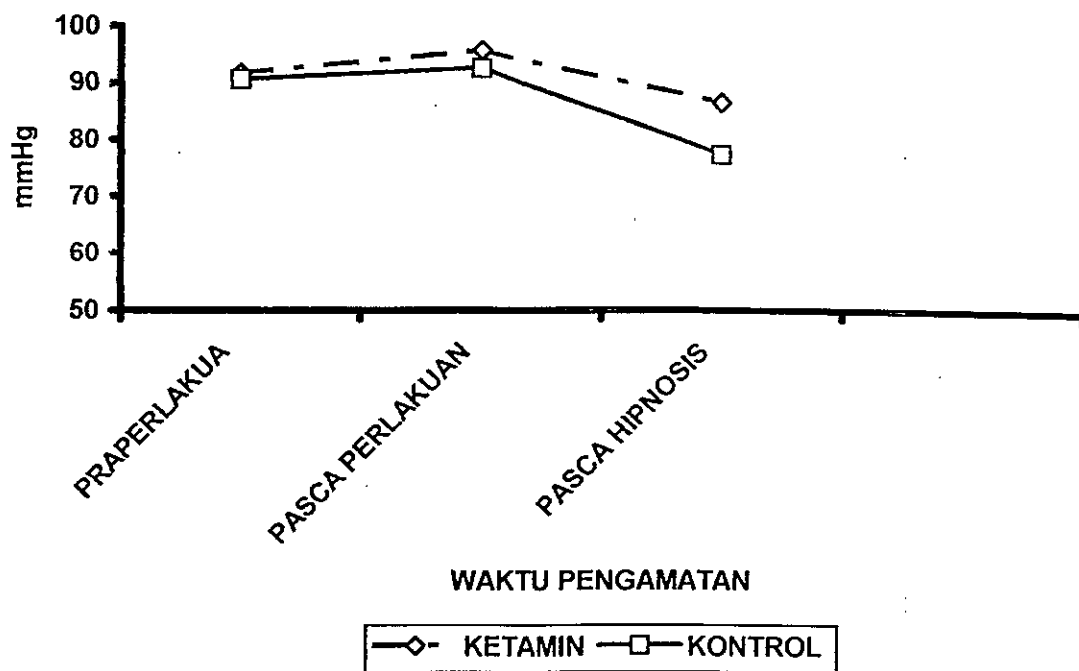
Grafik 3 . Perubahan Tekanan Darah Sistolik

Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada tekanan darah sistolik pasca hipnosis antara kedua kelompok. Pada kelompok I terdapat perbedaan bermakna antara ketiga waktu pengamatan. Sedang pada kelompok II terdapat perbedaan bermakna antara praperlakuan dengan pascahipnosis dan antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis.



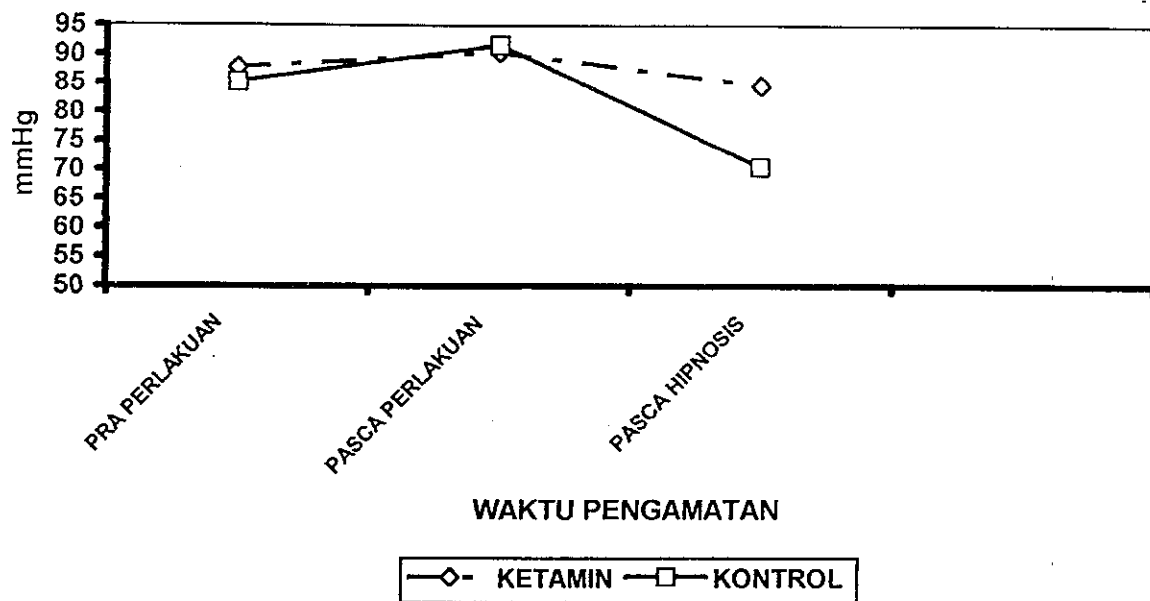
Grafik 4. Perubahan Tekanan Darah Diastolik

Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada pascahipnosis. Pada kelompok I terdapat perbedaan bermakna antara ketiga waktu pengamatan. Sedang pada kelompok II terdapat perbedaan bermakna antara pengamatan praperlakuan dengan pascahipnosis dan antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis.



Grafik 5. Perubahan Tekanan Arteri Rerata

Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada pascahipnosis. Pada kelompok I antara preperlakuan dengan pascaperlakuan dan antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis adalah berbeda bermakna. Sedang pada kelompok II antara preperlakuan dan pascaperlakuan dengan pascahipnosis, berbeda bermakna.



Grafik 6. Perubahan Laju Jantung

Terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada pascahipnosis. Pada kelompok I antara pascaperlakuan dengan pascahipnosis berbeda bermakna. Pada kelompok II antara praperlakuan dan pascaperlakuan dengan pascahipnosis adalah berbeda bermakna.

V.4. Efek Samping

Dalam penelitian ini juga dilakukan pencatatan pelaporan efek samping ketamin 0,1 mg/kg BB intravena yang dalam hal ini selama pelaksanaan penelitian efek samping yang terjadi tidak memerlukan intervensi farmakologis.

Efek samping yang terjadi dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6. Efek Samping Perlakuan (Ketamin)

No	Efek Samping	Kualitas	n	%
1.	Sedasi	Skor sedasi (1)	9	36%
		Skor sedasi (2)	1	4%
2.	Mual muntah	Skor mual muntah (1)	2	8%

BAB VI

PEMBAHASAN

Propofol merupakan obat anestesi intravena yang cukup populer sebagai obat induksi anestesi. Namun demikian selain memiliki beberapa kelebihan, propofol juga mempunyai efek yang tidak diharapkan terutama dengan timbulnya nyeri pada saat penyuntikan. Berbagai cara dan obat telah banyak diteliti agar dapat mengurangi rasa nyeri tersebut¹⁻¹³. Secara farmakologi sebagian besar obat yang diteliti untuk mengurangi nyeri penyuntikan propofol adalah dilatarbelakangi adanya efek analgesia sistemik dan lokal¹⁰⁻¹³. Dalam hal ini tentunya juga termasuk obat-obatan yang biasanya bukan merupakan obat yang dipergunakan sebagai analgesik ataupun anestesi lokal seperti ephedrin, clonidin dan metoklopramid^{22,37,38}.

Ketamin memiliki efek analgesia mulai dari dosis kecil, dosis subanestesi dan subhipnotik²⁰⁻²¹. Efek analgesia ketamin yang lebih dikenal adalah efek sistemik. Ketamin akan menghambat sintesa nitrikoksida melalui inhibisi *NMDA* pada jalur *NO-cGMP* akan menurunkan dan menghambat stimulus nosiseptif. Inhibisi tersebut di atas akan menimbulkan efek analgesia dan anestesi. Ketamin akan menghambat pada reseptor *non-NMDA* seperti reseptor kolinergik, nikotik, muskarinik, monoaminergik dan opiat. Ketamin juga potensial menghambat pelepasan asetilkolin dari reseptor kolinergik nikotik sentral yang menimbulkan efek tidak mengerti lingkungan dan kebingungan. Inhibisi ketamin terhadap *Excitatory Amino Acid (EAA)* akibat inhibisi *NMDA* dan glutamat menimbulkan efek neuroprotektif. Efek terhadap *EAA* dan asetilkolin akan menyebabkan amnesia anterograde. Ketamin juga menghambat *up-take* neuronal terhadap norepinefrin, menghambat uptake dopamin dan 5-Hidroksitriptamin sehingga terjadi

kenaikan aktivitas dopaminergik sentral dan emesis²⁴⁻³⁰. Ketamin memiliki efek anestesi lokal dengan potensi yang mendekati prokain. Efek analgesia perifer ketamin diperkirakan terjadi melalui hambatan pada saluran natrium dan kalium pada saraf perifer. Efek perifer ini juga diduga sebagai akibat inhibisi pada reseptor NMDA di perifer dan hambatan pada saluran kalsium³⁹⁻⁴⁵.

Pada penelitian ini dibandingkan antara ketamin 0,1 mg/kg BB intravenadengan kontrol (NaCl 0,9%). Masing-masing kelompok terdiri dari 25 penderita. Dari data dasar subyek penelitian pada kedua kelompok ternyata tidak terdapat perbedaan yang bermakna sehingga keduanya layak diperbandingkan. Dari hasil penelitian yang diperoleh , ternyata terdapat perbedaan yang bermakna dalam hal insiden dan intensitas nyeri yang timbul di antara kelompok yang mendapatkan ketamin 0,1 mg/kg BB intravena dan kelompok kontrol. Dari 25 subyek penelitian pada kelompok ketamin, terdapat 12 (48%) penderita dengan skor nyeri 0 (tidak nyeri).Sedangkan pada kelompok kontrol dari 25 subyekpenelitian hanya 3 (12%) penderita dengan skor nyeri 0 (tidak nyeri).Sehingga telah terjadi penurunan insiden nyeri penyuntikan dari 88% menjadi 52% atau menurun sebesar 36%. Pada keempat skala nyeri terdapat pula perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Sehingga telah terjadi penurunan intensitas nyeri pada kelompok ketamin di mana secara akumulatif dapat pula dilihat perbedaan median skor nyeri yaitu pada kelompok ketamin adalah < 1(0-1), sementara pada kontrol adalah 2 (1-3).

Mekanisme terjadinya nyeri penyuntikan propofol sampai saat ini belum dapat dijelaskan secara pasti. Dari penelitian ini kita dapat melihat efek ketamin terhadap insiden dan intensitas nyeri tersebut, terlepas dari pertanyaan apakah efek analgesia yang terjadi adalah efek sistemik atau efek perifer sehingga terjadi penurunan nyeri penyuntikan propofol.

Nyeri adalah keadaan yang bersifat subyektif, sehingga walaupun dicoba melakukan pengukuran dengan skala yang obyektif tetapi peran subyektivitas akan tetap cukup besar. Untuk itu dalam penelitian ini juga diperlukan parameter obyektif yaitu perubahan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata dan laju jantung.

Dalam penelitian ini didapati fluktuasi atau perubahan hemodinamik (tekanan darah sistolik , diastolik , tekanan arteri rerata dan laju jantung) pada kelompok ketamin adalah lebih minimal dibanding kelompok kontrol. Perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok didapatkan pada pengamatan hemodinamik setelah induksi dengan propofol atau pascahipnosis. Sementara jika dilihat pada masing-masing kelompok, maka pada kelompok ketamin antara ketiga waktu pengamatan (praperlakuan, pascaperlakuan dan pascahipnosis) terdapat perbedaan yang bermakna pada hampir semua variabel kecuali pada tekanan arteri rerata praperlakuan dengan pascahipnosis dan pada laju jantung antara praperlakuan dan pascaperlakuan serta antara praperlakuan dengan pascahipnosis. Sedangkan pada kelompok kontrol terdapat perbedaan bermakna pada keempat variabel kecuali antara pengamatan praperlakuan dan pascaperlakuan.

Pada penelitian ini juga dilakukan pencatatan terhadap efek samping ketamin yang terdiri dari sedasi, mual muntah, halusinasi dan ilusi serta rasa kebingungan. Efek samping tertinggi adalah sedasi (40%) diikuti mual ringan (8%). Keseluruhan efek samping yang terjadi tidak memerlukan intervensi.

BAB VII

KESIMPULAN

1. Efek analgesia pada pemberian ketamin 0,1 mg/kg BB intravena menyebabkan terjadinya penurunan insiden dan intensitas nyeri penyuntikan propofol.
2. Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena 3 menit sebelum induksi anestesi dengan propofol akan meminimalkan fluktuasi hemodinamik yang ditimbulkan propofol

BAB VIII

SARAN

1. Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena dapat dipertimbangkan sebagai alternatif untuk mengurangi nyeri penyuntikan propofol saat induksi.
2. Ketamin 0,1 mg/kg BB intravena dapat dipertimbangkan juga untuk memperkecil efek kardiodepresif propofol.

DAFTAR PUSTAKA

1. Langley MS, Heel RC. Propofol, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988; 35 : 334-72.
2. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol, an update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50 : 513-59.
3. Merin RG. Propofol causes cardiovascular depression. *Anesthesiology* 1990; 72 : 393-4.
4. Hug CC Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML. Hemodynamic effects of propofol, data from over 25.000 patients. *Anesth Analg* 1993; 77 : 21-9.
5. Muzi M, Berens RA, Kampine JP. Venodilation contributes to propofol - mediated hypotension in humans. *Anesth Analg* 1992; 74 : 877-83.
6. Sellgren J, Ejnell H, Elam M. Sympathetic muscle nerve activity, peripheral blood flow, and baroreceptor reflexes in humans during propofol anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1994; 80 : 534-44.
7. Deutchman CS, Harris AP, Fleisher L.A. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia, a possible explanation for propofol - induced bradycardia. *Anesth Analg* 1994; 79 : 573-7.
8. Biebuyck JF, Gouldson R, Nathanson M, White PF, Smith I. Propofol, an update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994; 81 : 1005-43.
9. Adachi YU, Watanabe K, Higuchi H, Satoh T. The determinants of propofol induction of anesthesia dose. *Anesth Analg* 2001; 92 : 656-61.
10. Lomax D. Propofol injection pain. *Anaesth Intens Care* 1994; 22 : 500-4.
11. Helmers JH, Kraaijenhagen RJ, Von Leeuwen L. Reduction of pain on injection caused by propofol. *Can J Anaesth* 1990; 37 : 267 - 8
12. Johnson RA, Harper NJN, Chadwick S. Pain on injection of propofol. Methods of alleviation. *Anaesthesia* 1990; 45 : 439-42.
13. Scott RPF, Saunders DA, Norman J. Propofol : Clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1990; 45 : 439-42.
14. Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interaction between propofol and ketamin when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995; 82 : 641-8.
15. Guit JBM, Koning HM, Coster ML, Niejmeije RPE, Mackie DP. Ketamin as analgesiac for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991; 46 : 24-7.

16. Mayor M, Ochmann O, Doenicke A, Angster JR, Su Suttman H. Influence of propofol - ketamine versus propofol-fentanyl anaesthesia on hemodynamics and analgesia. *Anaesthesist* 1990; 39 : 609-16.
17. Tweed WA, Minuck MS, Mymin D. Circulatory responses to ketamine anesthesia. *Anesthesiology* 1972; 37 : 613-19.
18. Frey K, Sukhani R, Pawlowski J, Pappas AL, Slogoff S. Propofol versus propofol - ketamine sedation for retrobulbar nerve block, comparison of sedation quality, intraocular pressure changes and recovery profiles. *Anesth Analg* 1999; 89 : 317 - 21.
19. Schuttler J, Shultter M, Kloos S. Total intravenous anesthesia with ketamine and propofol with optimized dosing strategies. *Anaesthetist* 1991; 40 : 199-204.
20. Slogoff S, Allen GW, Wessels JV. Clinical experience with subanesthetic ketamine. *Anesth Analg* 1974; 53 : 354-8.
21. Sadove MS, Shulman M, Hatano S. Analgesic effect of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg* 1971; 50 : 452-7.
22. Ambesh SP, Subey PK, Sinha PK. Ondansetron pretreatment to alleviate pain on propofol injection, an randomized, controlled, double blinded study. *Anesth Analg* 1999; 89 : 451-5.
23. Clarke RSJ. Intravenous anesthetic agents : induction and maintenance. In : Wylie DC ed. *A practice of anesthesia*. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995 : 91-103.
24. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine, its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56 : 119-36.
25. Kay B. Ketamine. In : *Total intravenous anesthesia*. Amsterdam : Elsevier Science Publisher BV, 1991 : 125-35.
26. Morgan GE, Mikhail MS. Non volatile anaesthetic agents. In : *Clinical anesthesiology*. 2nd ed. Stamford : Appleton and Lange, 1996 : 128-48.
27. Stoelting RK. Non barbiturate induction drugs. In : *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Raven, 1991 : 134-47.
28. Kohrs R, Duriens ME. Ketamine, teaching and old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87 : 1186-93.
29. Bokesch PM, Kapural M, Drummond WJ, Baird K, Kapural L, Roger M, Trapp B. Neuroprotective, anesthetic and cardiovascular effects of NMDA antagonist in isoflurane anesthetized lambs. *Anesthesiology* 2000; 93 : 202-8.

30. Hollmann MW, Lin HT, Holnemann CW, Liu WH, Duriex ME. Modulations of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. *Anesth Analg* 2001; 92 : 1182 - 91.
31. Flood P, Krakowski MD. Intravenous anesthetics differentially modulate ligand gated ion channels. *Anesthesiology* 2000; 92 : 1418-25.
32. Kissin I. A concept for assessing interactions of general anesthetics. *Anesth Analg* 1997; 85 : 204-10.
33. Soenarjo. Ketamin subdosis per infus versus kombinasi petidin ketoprofen intramuskular, perbedaan analgetik paska bedah. *Maj. Anestesia & Critical Care* 2002; 20 : 46-54.
34. Sastroasmoro S. Pemilihan subyek penelitian. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto CV, 2002 : 67-78.*
35. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji Klinis : Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto CV, 2002 : 144-65.*
36. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sample. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi penelitian klinis. Edisi ke-2. Jakarta : Sagung Seto CV, 2002 : 259-86.*
37. Cheong MA, Kim KS, Choi WJ. Ephedrine reduce the pain from propofol injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1293-6.
38. Yoshikawa T, Wajima Z, Ogura A, Inoue T, Ogawa R, Orally administered clonidine significantly reduce pain during injection of propofol. *Br J Anaesth* 2001; 86: 874-6.
39. Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effect of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998; 89: 58-66.
40. Tverskoy M, Oren M, Vaskorich M, Dashkovsky I, Kissin I. Ketamine enhances local anesthetic and analgesic effects of bupivacaine by peripheral mechanism, a study in postoperative patients. *Neurosci Lett* 1996; 215: 5-8.
41. Warncke T, Jorum E, Stubhaug A. Local treatment with the N-methyl D-aspartate receptor antagonist ketamin, inhibit development of secondary hyperalgesia in man by peripheral action. *Neurosci Lett* 1997; 227: 1-4.
42. Durrani Z, Winnie AP, Zeigmond EK, Burnett ML. Ketamine for intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68: 328-32.
43. Amiot JF, Bouju P, Palacci JH, Balliner E. Intravenous regional anaesthesia with ketamine. *Anaesthesia* 1985; 40: 899-901.

44. Dowdy EG, Kaya K, Gocho Y. Some pharmacologic similarities of ketamine, lidocaine and procaine. *Anesth Analg* 1973; 52: 839-42.
45. Koppert W, Zeck S, Blunk JA, Schmlz M, Likar R, Sittl R. The effects of intradermal fentanyl and ketamine on capsaicin-induced secondary hyperalgesia and flare reaction. *Anesth Analg* 1999; 89: 1521-7.