

Karya Akhir

**EFEKTIFITAS KETAMIN SEBAGAI ANALGESIA PREEMPTIF
TERHADAP NYERI PASKA BEDAH ONKOLOGI**



UPT - PUSTAK - UNDIP	
No. Daft: 6131.1T/FK/e1	
Tgl. : 27-3-08	

Oleh :
dr. Langgeng Raharjo

Pembimbing :
dr. Uripno Budiono, SpAn (K)

BAGIAN / SMF ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FK UNDIP / RS DR. KARIADI
SEMARANG
2007

LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh :

PROGRAM PENDIDIKAN SPESIALIS I

BIDANG ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG

Telah diperiksa dan disetujui :

Pembimbing,

Dr.Uripno Budiono, SpAn(K)

NIP. 140 098 893

Mengetahui,

Ketua Progam Studi

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr. Uripno Budiono, SpAn(K)

NIP. 140 098 893

Kepala Bagian

Anestesiologi dan Terapi Intensif

RS Dr Kariadi Semarang

Dr. Hariyo Satoto, SpAn(K)

NIP. 140 096 999

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan.

Karya akhir ini diharapkan dapat bermanfaat bagi kita bersama, berfungsi sebagai masukkan maupun dapat dikembangkan oleh berbagai pihak dan diharapkan untuk mendukung pembangunan menuju hari esok yang lebih cerah.

Menyadari bahwa karya akhir ini banyak kelemahan dan kekurangan maka segala saran yang bersifat membangun untuk kesempurnaan karya akhir ini akan diterima dengan senang hati.

Akhirnya pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. **Dr. Soejoto, SpKK (K)**; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD, KPTI**; selaku Direktur Utama RS. Dr. Kariadi Semarang.
3. **Dr. Hariyo Satoto, SpAn (K)**; selaku Kepala Bagian / SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang.
4. **Dr. Uripno Budiono, SpAn (K)**; selaku Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan selaku pembimbing dalam penelitian ini.

5. **Prof. Dr. Soenarjo, SpAn KIC**; selaku Guru Besar Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. **Prof. Dr. Marwoto, SpAn KIC**; selaku Guru Besar Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
7. Seluruh staf pengajar di bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
8. Para pembantu peneliti dan seluruh rekan sejawat residen bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
9. Seluruh penderita yang telah secara sukarela bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.
10. Semua pihak yang telah membantu yang tidak mungkin disebut satu persatu.

Akhir kata kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun yang tidak kami sengaja selama menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Wassalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Penulis,

Langgeng Raharjo

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Nyeri.....	3
2.2 Analgesia Preemptif.....	7
2.3 Ketamin.....	8
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Teori.....	12
3.2 Kerangka Konsep.....	13
3.3 Hipotesis.....	13

BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....	14
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	14
4.3 Sampel Penelitian.....	14
4.4 Variabel Penelitian.....	16
4.5 Definisi Operasional.....	17
4.6 Bahan dan Alat Penelitian.....	17
4.7 Cara Kerja Penelitian.....	18
4.8 Alur Penelitian.....	21
4.9 Cara Pengumpulan Data.....	22
4.10 Analisis Data.....	22
BAB 5 HASIL PENELITIAN.....	22
BAB 6 PEMBAHASAN.....	29
BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Simpulan.....	33
7.2 Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34
LAMPIRAN.....	

DAFTAR TABEL

- Tabel 2.1 Derajat Nyeri Berdasarkan Tempat Pembedahan
- Tabel 5.1 Data Demografi Penderita
- Tabel 5.2 Jenis Operasi dan Lama Operasi
- Tabel 5.3 Tanda Vital Pra dan Paska Bedah
- Tabel 5.4 Nilai Rerata VAS kedua Kelompok
- Tabel 5.5 Kebutuhan Meperidin Selama 24 Jam dan Waktu Pertama Kali Diberi
- Tabel 5.6 Nilai Kesadaran Penderita Paska Bedah
- Tabel 5.7 Efek Samping pada Kedua Kelompok

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Struktur Kimia Ketamin**
- Gambar 2. Metabolisme Ketamin**
- Gambar 3. Grafik Jenis Kelamin pada Kedua kelompok**
- Gambar 4. Grafik Pendidikan pada Kedua Kelompok**
- Gambar 5. Grafik Jenis Operasi pada Kedua Kelompok**
- Gambar 6. Grafik Nilai Rerata VAS**

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lampiran Statistik

Lampiran 2 Lembar Penelitian

Lampiran 3. Surat Pernyataan

Lampiran 4. Personalia Penelitian

ABSTRACT

Latar belakang : Excitatory amino acids participate in the activation of nociceptive dorsal horn neurons as agonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. A series of experimental data provides evidence that NMDA receptors play a significant role in neuronal plasticity and processes leading to central sensitization to pain. The concept of preemptive analgesia is based on the assumption that the administration of an analgesic drug before the occurrence of nociceptive input can prevent sensitization and thus improve postoperative analgesia.

Purpose : The aim of our study was to test the hypothesis that preemptive ketamine administration would further reduce postoperative pain in oncology surgery.

Method : Our institutional review board approved the study protocol, and all patients gave informed, written consent. Patients were randomized to a preemptive or control group. Preoperatively, patients were instructed the visual analog scale (VAS) for pain assessment. Patient received premedication with midazolam 0,07 mg/kg iv, sulfas atropin 0,02 mg/kg, metoclopramide 10 mg/kg at the operating room. Anesthesia was induced with thiopental 5 mg/kg iv., atracurium 0,5 mg/kg iv, fentanyl 2 mcg/kg was administered to facilitate tracheal intubation. Maintenance with atracurium 0,02 mg/kg IV if needed. Maintenance of anesthesia consisted of O₂:N₂O=30%:70% and isoflurane 1 %. In the preemptive group, a ketamine bolus of 0,5 mg/kg IV was administered after induction of general anesthesia before incision. Postoperatively, analgesia was achieved with meperidine 0,5 mg/kg iv as needed during the postanesthesia care unit (PACU) stay. The time that the patient first requested analgesic medication (TFA) was recorded if VAS pain scores > 3 cm (0–10 cm; 0 = no pain, 10 = worst pain imaginable), vital sign pre and post operative. Meperidine consumption totals were recorded for the ward stay.

Result : There were no statistically significant differences between the two groups in meperidine consumption totals at 24 hours and VAS pain score, and there were statistically significant differences between the two groups in the first opioid required time.

Conclusion : Ketamine doses 0,5 mg/kg BB iv has no effect preemptive analgesia at oncology surgery.

Key word : ketamine, preemptive analgesia, oncology surgery pain.

ABSTRAK

Latar belakang : Asam amino eksitatori berperan dalam aktivasi saraf nosisepsi kornu medula spinalis pada reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA). Data penelitian melaporkan reseptor NMDA berperan dalam proses sensitiasi sentral terhadap nyeri. Analgesia preemptif berdasar bahwa pemberian obat analgesia sebelum input nosisepsi dapat mencegah sensitiasi dan memperbaiki nyeri paska bedah.

Tujuan : Mengetahui efektifitas ketamin sebagai analgesia preemptif terhadap derajat nyeri paska bedah onkologi.

Metode : Merupakan penelitian eksperimental *randomized post test only controlled group design*. 42 pasien yang menjalani operasi elektif onkologi dengan anestesi umum inhalasi di RS Dr. Kariadi Semarang, memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi dalam 2 kelompok. Dicatat tanda vital pra bedah. Premedikasi dengan midazolam 0,07 mg/kgBB iv, metoclopramid 10 mg iv, aulfas atropin 0,01 mg/kgBB. Induksi dengan tiopental 5 mg/kgBB, atrakurium 0,5 mg/kgBB, fentanil 2 mcg/kgBB, dilakukan intubasi. Rumatan anestesi dengan $N_2O:O_2=70\%:30\%$, isofluran 1%, atrakurium intermiten. Kelompok preemptif (I) diberi ketamin 0,5 mg/kgBB sebelum insisi, kelompok kontrol (II) diberi NaCl 0,9%. Selesai operasi pasien dieckstubasi, dilakukan observasi di ruang pemulihian. Bila skor nyeri atau nilai *Visual Analog Scale* (VAS) >3 cm diberi meperidin 0,5 mg/kgBB iv. Dicatat tanda vital paska bedah, waktu pertama kali diberikan analgetik. Di bangsal, diberi analgetik meperidin 0,5 mg/kgBB bila VAS > 3 cm. Dicatat jumlah total kebutuhan meperidin. Efek samping yang terjadi dicatat.

Hasil : Jumlah meperidin yang diberikan dan nilai VAS dalam 24 jam tidak berbeda bermakna pada dua kelompok ($p=0,692$) dan ($p>0,05$), dan berbeda bermakna pada waktu pertama kali diperlukan analgetik ($p=0,000$).

Simpulan : Ketamin dosis 0,5 mg/kgBB iv tidak memberikan efek analgesia preemptif pada operasi bedah onkologi.

Kata kunci : ketamin, analgesia preemptif, nyeri paska bedah onkologi.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

The International Association for the Study of Pain (IASP) mengatakan bahwa nyeri adalah suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan dan dihubungkan dengan adanya kerusakan jaringan yang telah terjadi atau yang akan terjadi.⁽¹⁾

Trauma jaringan selama pembedahan merubah jalur sentral persepsi nyeri. Terjadi perubahan sensitasi sentral melalui peningkatan sensitivitas terhadap rangsang nyeri. Adanya nyeri akan memperlambat pemulihan atau memperpanjang waktu rawat inap. Salah satu sensitasi sentral timbulnya nyeri adalah aktivasi dari *N-methyl-D-aspartat* (NMDA).^(2,3)

Ketamin suatu antagonis reseptor NMDA dapat diberikan untuk mencegah nyeri paska bedah.⁽⁴⁾

Efek preemptif ketamin masih kontroversi, beberapa peneliti melaporkan adanya efek terhadap pemberian analgesi selanjutnya^(5,6,7,8,9), namun peneliti lain tidak.^(10,11,12,13)

Perbedaan ini disebabkan variasi prosedur pembedahan, dosis pemberian dan waktu pemberian.

Berdasarkan pertimbangan diatas, penelitian ini bermaksud menilai efektifitas ketamin sebagai analgesia preemptif terhadap nyeri paska bedah onkologi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian ketamin sebagai analgesia preemptif mengurangi nyeri paska bedah onkologi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efektifitas ketamin sebagai analgesia preemptif terhadap derajat nyeri paska bedah onkologi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur derajat nyeri paska bedah pada pasien yang mendapat ketamin preemptif.
2. Membandingkan derajat nyeri paska bedah antara pasien yang mendapat ketamin preemptif dan yang tidak.
3. Mengukur kebutuhan opioid paska bedah antara pasien yang mendapat ketamin preemptif dan yang tidak.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumbangan teori dalam upaya menerangkan efektifitas pemberian ketamin preemptif terhadap nyeri paska bedah onkologi.
2. Penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri

Nyeri adalah suatu alarm atau tanda penting adanya ancaman atau kerusakan jaringan. Kemampuan untuk dapat merasakan nyeri membuat manusia dapat hidup dengan baik.⁽¹⁴⁾

Nyeri merupakan pengalaman jasmaniah dan rohaniah yang berhubungan erat satu dengan yang lainnya, merupakan rangkaian fenomena yang unik dan bersifat sangat subyektif, sehingga gejala-gejala yang berupa kenaikan tekanan darah, kenaikan laju jantung dan mengerang kesakitan dipakai untuk indikator nyeri. Antara satu individu dengan individu lainnya tidaklah sama dalam menerima persepsi nyeri. Cara penilaian nyeri secara subyektif umumnya memakai *Visual Analoug Scale (VAS)*⁽¹⁵⁾, walaupun ada beberapa cara-cara lain. Sedangkan penilaian nyeri dengan pemeriksaan kadar kortisol dan prostaglandin yang akhir-akhir ini sering digunakan lebih bersifat obyektif.⁽¹⁶⁾

2.1.1. Patofisiologi nyeri

Persepsi nyeri tidak tergantung hanya pada derajad kerusakan jaringan tetapi juga dipengaruhi oleh latar belakang budaya, pengalaman terhadap nyeri sebelumnya, rasa takut dan keadaan ketidakberdayaan.⁽¹⁷⁾

Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi nyeri terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologi yang disebut nosisepsi, terdapat 4 proses yang terjadi pada nosisepsi.^(18,19)

Respon dari nosisepsi dapat mengakibatkan hiperalgesia (timbulnya nyeri akibat peningkatan reaksi terhadap rangsangan) atau alodinia (nyeri akibat rangsangan yg biasanya tidak menimbulkan nyeri, misalnya sentuhan, terjadi karen sensitivitas nosiseptor yang meningkat).⁽²⁰⁾

2.1.1.1. Proses transduksi

Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu (panas) atau kimia.^(21,22) Adanya rangsang noxious ini menyebabkan pelepasan asam amino eksitasi glutamat pada saraf afferent nosisepsi terminal menempati reseptor AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid) dan sebagian menempati NMDA (N-methyl-D-aspartate), akibat penempatan pada reseptor menyebabkan ion Mg²⁺ pada saluran Ca²⁺ terlepas masuk ke dalam sel, demikian juga ion Ca²⁺, K⁺ dan H⁺. Terjadi aktivasi protein kinase C dan menghasilkan NO yang akan memicu pelepasan substansi P dan terjadi hipersensitisasi pada membran kornu dorsalis. Proses ini disebut aktifasi primer.^(14,20,22)

Mekanisme lain, substansi P menyebabkan degranulasi sel mast yang akan memicu pelepasan histamin, prostaglandin E₂ (PGE₂), kolagenase dan serotonin (5-hidroksi triptamin/5-HT) dari platelet, selanjutnya memicu pelepasan sitokin (interleukin-6 (IL-6), TNF α) dari makrofag. Selain itu substansi P memicu pelepasan NO, bradikinin, serotonin dan histamin yang menyebabkan terjadinya edema vaskuler. Terjadi pelepasan mediator yang lain, *growth factor*. Proses ini disebut aktifasi sekunder.^(14,20,22,23,24)

IL-6 yang dihasilkan memicu terjadinya sensitisasi sentral. Prostaglandin adalah derivat asam lemak essensial polyunsaturated 20 carbon, asam arakhidonat. Sekali asam arakhidonat terlepas akan memproduksi prostaglandin dengan bantuan siklooksigenase dan lipooksigenase.⁽²⁵⁾ Prostaglandin berkaitan dengan terjadinya kerusakan jaringan (inflamasi). Penelitian membuktikan bahwa prostaglandin mensensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulasi mekanik dan kimiawi. Jadi prostaglandin menimbulkan hiperalgesia, kemudian mediator kimiawi seperti bradikinin dan histamin merangsangnya dengan menimbulkan rasa nyeri yang nyata.⁽²⁶⁾ Penghambatan siklooksigenase dapat terjadi pada pemberian obat-obat seperti golongan AINS, dengan demikian pembentukan prostaglandin dicegah.⁽²⁷⁾

Proses transduksi ini dapat dihambat oleh obat analgesi AINS.^(19,28)

2.1.1.2. Proses transmisi

Proses transmisi dimaksudkan sebagai penyalur impuls melalui saraf sensoris menyusul proses transduksi. Impuls ini akan disalurkan oleh serabut saraf A delta bermielin dan serabut C tak bermielin sebagai neuron pertama, dari perifer ke medula spinalis dimana impuls tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke thalamus oleh traktus spinotalamikus sebagai neuron kedua. Dari thalamus selanjutnya impuls disalurkan ke daerah somato sensoris di kortek serebri melalui neuron ketiga, dimana impuls tersebut diterjemahkan sebagai persepsi nyeri. Proses transmisi ini dihambat oleh anestesi lokal.^(19,29)

2.1.1.3. Proses modulasi

Proses modulasi adalah proses dimana terjadi interaksi antara sistem analgesi endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan impuls nyeri yang masuk ke kornu posterior medula spinalis. Sistem analgesi endogen ini meliputi enkefalin, endorfin, serotonin dan noradrenalin memiliki efek yang dapat menekan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Proses modulasi ini dapat dihambat oleh golongan opioid.⁽¹⁹⁾

2.1.1.4. Proses persepsi

Proses persepsi merupakan hasil akhir proses interaksi yang komplek dan unik yang dimulai dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada gilirannya menghasilkan suatu perasaan yang subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.⁽¹⁹⁾

2.1.2. Nyeri paska bedah

Nyeri post operasi terdiri dari 2 tipe yaitu nyeri tajam dan nyeri tumpul. Nyeri tajam adalah nyeri yang timbul pada waktu penderita bergerak atau digerakkan, sedangkan nyeri tumpul adalah nyeri yang menetap pada waktu istirahat. Nyeri yang hebat sangat dirasakan penderita pada hari pertama pasca bedah dan berkurang setelah 24 jam, biasanya nyeri terasa minimal setelah 3-4 hari.^(30,31)

Sensitisasi perifer terjadi dengan menurunnya ambang terminal afferen nosisepsi pada tempat perlukaan, dan sensitivasi sentral atau *wind up* dengan meningkatkan eksitasi saraf spinal sampai dengan hiperekstasi, fenomena ini

disebut *neuroplastisitas* yang menimbulkan terjadinya nyeri paska bedah atau hiperalgesia.^(7,8,10)

Derajat nyeri dari suatu pembedahan tergantung dari tempat pembedahannya.

Tempat Pembedahan	Derajat Nyeri
Abdomen:	
- Atas	3
- Bawah	2
- Inguinal	1
Torakotomi	4
Ekstremitas/Tungkai	2
Fasiomaksila	2
Kulit/Jaringan Lunak	1
Perianal	2
Bedah Pelvis	2

Tabel 1. Derajat Nyeri Berdasarkan Tempat Pembedahan⁽²⁰⁾
Diambil dari Kuliah Nyeri Dr. Marwoto

Untuk mengelola pasien yang menderita nyeri, maka terlebih dahulu mengetahui skala nyeri. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) merekomendasikan salah satu alat ukur untuk menilai derajat nyeri dengan menggunakan VAS (Visual Analogue Scale).⁽³⁰⁾

Analgetik paska bedah dengan 0,5-1 mg/kgBB *loading dose* ditambah dengan 5 sampai 25 mg bolus tiap 2-4 jam atau sesuai kebutuhan. Dosis maksimal 600 mg dalam 24 jam.⁽³²⁾

2.2. Analgesia Preemptif

Konsep analgesia preemptif adalah pemberian obat analgesik sebelum terjadinya input nosisepsi sehingga akan mencegah terjadinya sensitisasi dengan hasil akhir akan terjadi perbaikan nyeri paska bedah.^(7,8,10,33)

Mekanisme analgesia preemptif melalui penghambatan input nosiseptif, peningkatan ambang nosiseptif dan atau blok reseptor.^(33,34)

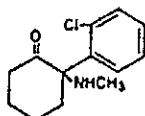
Untuk mengetahui analgesia preemptif menggunakan cara memberikan obat sebelum dan sesudah adanya rangsangan nosisepsi.⁽³⁵⁾

2.3. Ketamin

Ketamin ditemukan oleh Stevens dari Detroit dan dicobakan pada sukarelawan di penjara Michigan pada tahun 1964. Ketamin mulai digunakan untuk anestesi pada tahun 1965 oleh Domino dan Corssen.

Ketamin adalah derivat *phencyclidine* yang menimbulkan *anestesia disosiatif*, yang ditandai oleh bukti-bukti pada EEG tentang disosiasi antara sistem talamokortikal dan limbik.

Ketamin atau *2-(chlorophenyl)-2-methylaminocyclohexanone hydrochloride*, merupakan molekul yang dapat larut dalam air dan strukturnya menyerupai *phencyclidine*.⁽³⁶⁾



Gambar 1. Struktur Kimia Ketamin.

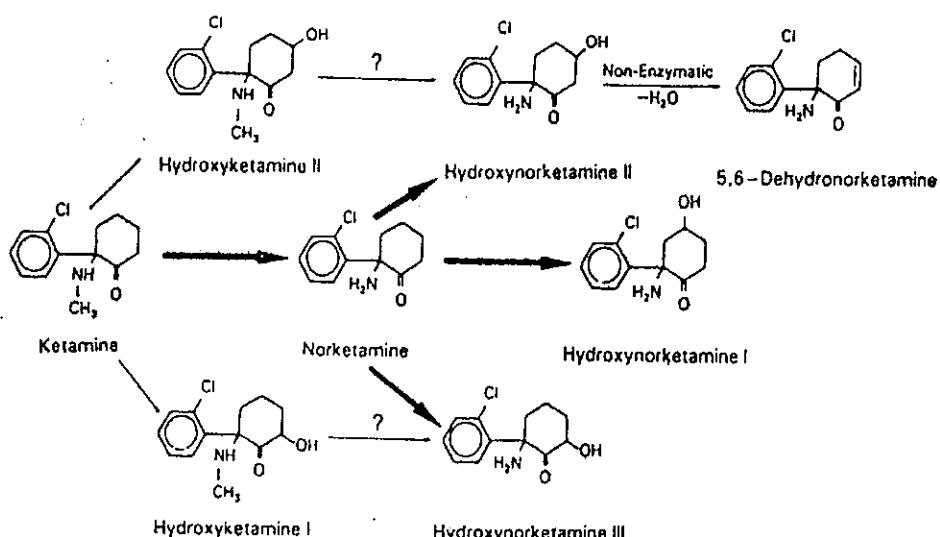
Dikutip dari Miller's Anesthesia 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia. 2005.⁽³⁶⁾

Ketamin adalah analgesik poten pada konsentrasi subanestetik dalam plasma. Secara spesifik, analgesia mungkin disebabkan oleh interaksi antara ketamin dengan reseptor opioid didalam sistem saraf pusat. Ketamin juga

berinteraksi dengan reseptor NMDA, reseptor monoaminergik, reseptor muskarinik, dan kanal Ca^{2+} . Tetapi berbeda dengan obat anestesi lain pada umumnya ketamin tidak berinteraksi dengan reseptor GABA.^(37,38)

Pada mekanisme terjadinya nyeri, ketamin sebagai antagonis reseptor NMDA bekerja pada jalur modulasi dan penghambatan jalur nyeri *descenden*.⁽³⁸⁾

Ketamin dimetabolisir oleh ensim mikrosom hati. Jalur metabolisme yang penting adalah demetilasi ketamin oleh enzim sitokrom P-450 untuk membentuk norketamin.



Gambar 2. Metabolisme Ketamin⁽³⁶⁾
dikutip dari Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anaesthesiology, 2 nd edition. London: Prentice-Hall International Inc. 1996..

Norketamin mempunyai aktivitas 1/5 sampai 1/3 ketamin. Akibat metabolit yang masih aktif ini dapat menyebabkan efek ketamin yang memanjang terutama apabila diberikan berulang atau secara kontinyu melalui infus. Ketamin kurang dari 4% akan diekskresikan melalui urin dalam bentuk aktifnya dan kurang

dari 5% diekskresikan melalui feses. Kecepatan metabolisme ketamin tergantung pada aliran darah ginjal. ⁽³⁹⁾

Ketamin akan berinteraksi dengan berbagai reseptor seperti NMDA, non NMDA, glutamat, kolinergik nikotinik 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 serebral. ⁽⁴⁰⁾ Secara klinis antagonis dengan reseptor NMDA berperan paling besar terhadap efek analgesik, amnestik, psikotomimetik dan efek neuroprotektif ketamin. Ketamin akan berikatan dengan reseptor phencyclidine dan menghambat aktivasi glutamat. Efek analgesik dan amnestik ketamin disebabkan oleh ikatan reseptor NMDA jika ketamin diberikan pada dosis yang kecil (0,1-0,5 mg/kgbb). ^(40,41)

Ketamin dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang ringan. Efek terhadap kardiovaskuler adalah peningkatan tekanan darah arteri paru dan sistemik, laju jantung dan kebutuhan oksigen jantung. Ketamin dapat meningkatkan isi semenit jantung, *Cardiac Index* akan meningkat dari 3,1 liter/menit/m² menjadi 3,5 liter/menit/m². Ketamin tidak menyebabkan pengeluaran histamin. ^(40,41)

Pada susunan saraf pusat ketamin dapat menyebabkan suatu keadaan yang disebut anestesia disosiatif yang ditandai dengan katalepsi, amnesia dan analgesia yang kuat. Ketamin juga meningkatkan kebutuhan oksigen serebri, aliran darah serebri dan tekanan cairan serebrospinal. ^(40,41)

Pada sistem respirasi, setelah pemberian dosis klinis dapat timbul depresi pernafasan yang minimal dan bersifat sementara. Secara spesifik ketamin

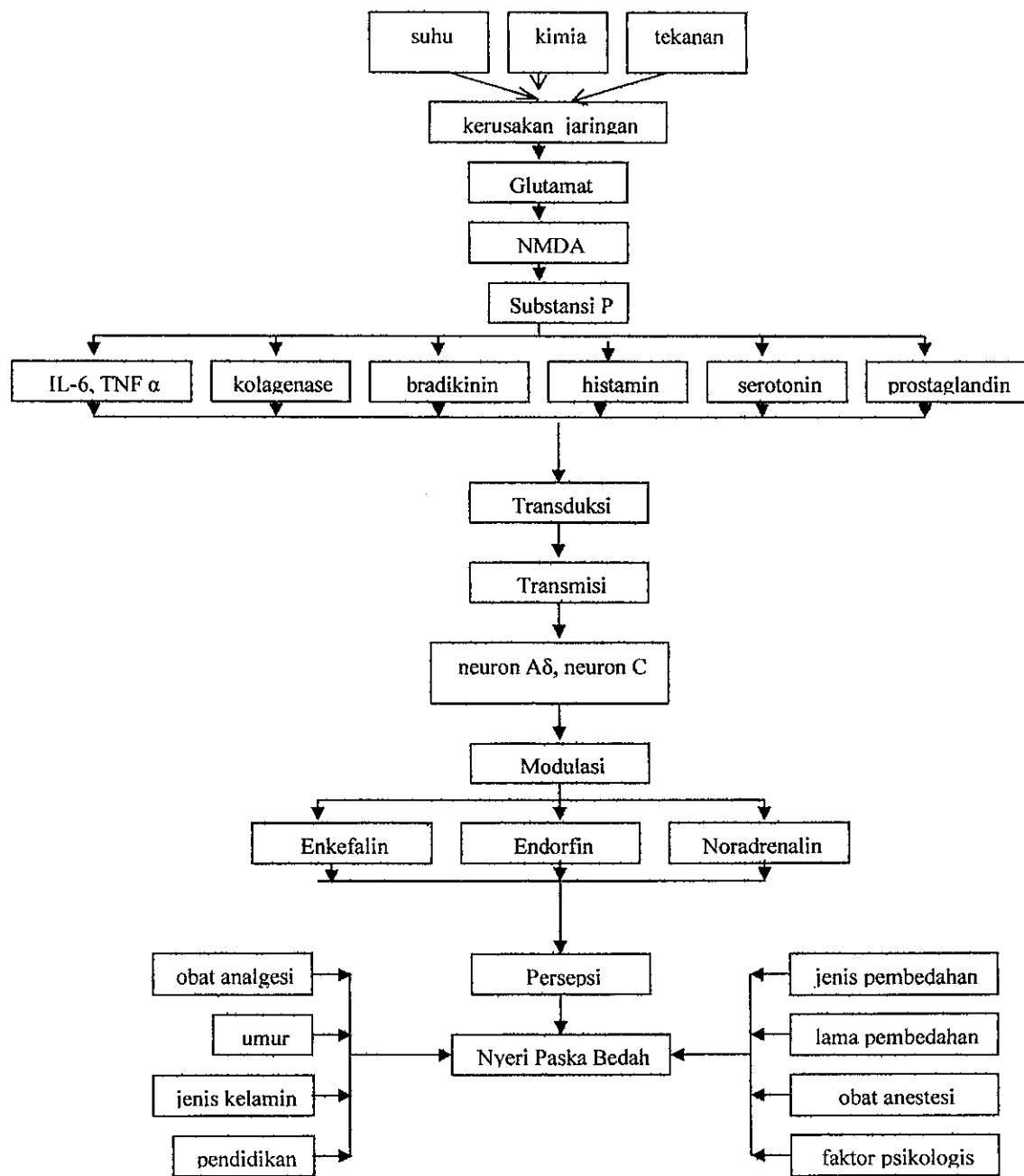
menimbulkan dilatasi pada percabangan bronkial dan mengantagonisir efek bronkokonstriktor dari histamin sehingga menjadikan ketamin merupakan obat induksi yang baik untuk pasien asma. ^(40,41)

Efek samping yang timbul adalah anestesia disosiatif, peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik serta peningkatan kebutuhan oksigen serebral. ^(40,41)

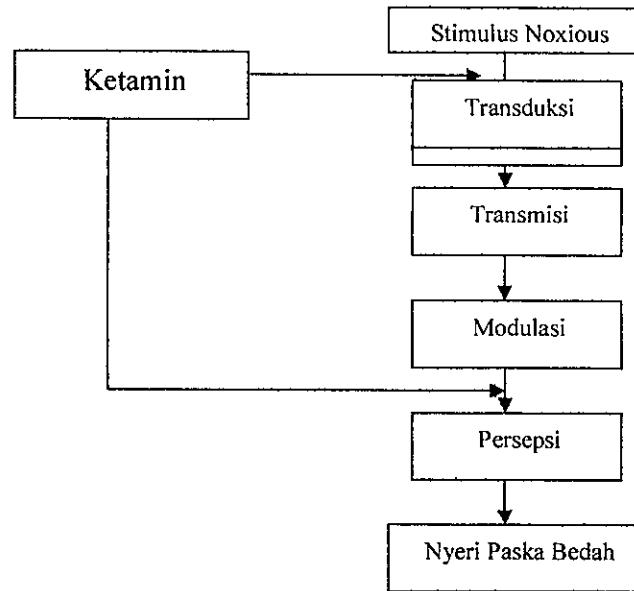
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis

Pemberian ketamin sebagai analgesia preemptif lebih efektif mengatasi nyeri paska bedah onkologi.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian "*randomized post test only controlled group design*". Kelompok penelitian dibagi menjadi dua kelompok sebagai berikut:

Kelompok I : mendapat ketamin 0,5 mg/kgBB iv setelah induksi sebelum insisi dan salin isotonik 10 ml iv setelah berakhir pembedahan.

Kelompok II : mendapat saline isotonik 10 ml iv setelah induksi sebelum insisi dan setelah berakhir pembedahan.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian adalah di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian selama 20 minggu sejak usulan penelitian disetujui.

4.3. Sampel Penelitian

4.3.1. Kriteria inklusi

- Usia antara 16-65 tahun
- Pendidikan SD sampai perguruan tinggi
- Status fisik ASA I-II
- Menjalani operasi bedah onkologi dengan lama operasi 1-4 jam
- Tidak ada kontraindikasi obat anestesi yang digunakan
- Bersedia mengikuti penelitian

4.3.2. Kriteria ekslusi

- Lama operasi <1 jam atau > 4 jam
- Alergi terhadap obat-obat penelitian
- Gangguan psikologi
- Menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi sistem saraf pusat
- Nyeri kronik
- Peningkatan tekanan intrakranial
- Penyakit kardiovaskuler, hepar, ginjal atau psikiatri. ⁽⁸⁾

4.3.3. Besar sampel penelitian

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi, maka dalam penelitian ini pemilihan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi. ⁽⁴²⁾

Banyak hal yang dapat mengganggu hasil penelitian (variabel perancu), sehingga perlu randomisasi dan pengendalian variabel-variabel terebut dengan melakukan seleksi penderita yang kriterianya sebagaimana telah terpapar dalam kerangka kerja diatas.

Untuk menentukan besar sampel penelitian digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda rerata dua populasi, yaitu ⁽⁴³⁾

$$n_1 = n_2 = n_3 = \frac{\left(Z_\alpha + Z_\beta \right) \times Sd}{d}^2$$

n = jumlah sampel
Sd = perkiraan simpang baku

d = selisih rerata kedua kelompok
 α = tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) = 5 %, maka $Z_\alpha = 1,960$
 (dari tabel)
 β = tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan tipe II) = 10 %
 maka $Z_\beta = 1,282$ (*power* = 90%)

S_d adalah simpang baku yang diharapkan, dan d adalah perbedaan klinis, dimana nilai ini ditetapkan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Berdasar hasil penelitian Menigaux, didapatkan nilai simpang baku 38,3 dengan d adalah 27,6.

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,96 + 1,282) \times 38,3}{27,6}$$

$$= 20,2 \approx 21$$

Jumlah n total = $21 + 21 = 42$

Total sampel adalah 42 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

1. Kelompok I = 21 orang
2. Kelompok II = 21 orang

4.4. Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel bebas

Pemberian ketamin dosis rendah 0,5 mg/kgBB pada preinsisi dan post insisi bedah onkologi.

4.4.2. Variabel terikat

Nyeri paska bedah onkologi.

4.5. Definisi operasional

1. Ketamin

Sediaan injeksi dalam vial 1000 mg (Anesject®), diberikan pada saat awal atau akhir operasi, dengan dosis 0,5 mg/kgBB intravena yang diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 10 mg per cc.

2. Nyeri

Derajat nyeri ditentukan dengan menggunakan VAS dengan nilai 0 berarti tidak ada nyeri dan nilai 10 cm berarti nyeri sekali. Meperidin diberikan paska bedah bila nilai VAS > 3 cm.

3. Subjek penelitian

Pasien yang menjalani operasi onkologi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RS Dr. Kariadi Semarang

4. Status kardiovaskuler sebagai parameter dalam penelitian ini dibatasi hanya tekanan darah, laju jantung dan laju nafas.

4.6. Bahan dan Alat Penelitian

4.6.1. Bahan penelitian dan obat

- Ketamin injeksi
- Midazolam injeksi
- Thiopental injeksi
- Atrakurium besilat injeksi
- Fentanyl injeksi
- Meperidin injeksi
- Isofluran

- Oksigen
- Nitrogen oksida
- Ringer Laktat
- NaCl 0,9%

4.6.2. Alat penelitian

- Mesin anestesi merk Drager
- Tensimeter air raksa merk *Reister*
- Kateter intravena 18 G dan set infus
- Semprit disposibel 10 cc, 5 cc dan 3 cc.

4.7. Cara Kerja Penelitian

Seleksi penderita dilakukan pada penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal-hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*.

Semua penderita dipuaskan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Sebelum masuk ke kamar operasi, semua penderita akan menerima premedikasi Midazolam 0,07 mg/kgBB iv. Tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), laju jantung (LJ) diukur 5 menit sebelum dilakukan induksi anestesi. Setelah 5 menit preoksidigenasi, dilakukan induksi dengan menggunakan thiopental 5 mg/kgBB. Setelah refleks bulu mata hilang, diberikan atrakurium besilat 0,5 mg/kgBB iv dan fentanyl 2 mcg/kgBB iv, kemudian dilakukan intubasi endotrachea. Rumatan anestesi dengan menggunakan Isofluran 0,8-1,5 vol%, N₂O

70% dan O₂ 30%. Jika diperlukan atrakurium intermiten diberikan dengan dosis 0,2 mg/kgBB.

Sebelum dilakukan insisi pembedahan, diberikan obat sesuai dengan pembagian kelompok penelitian. Kelompok I (kelompok preemptif) mendapat ketamin 0,5 mg/kgBB iv setelah induksi sebelum insisi dan salin isotonik 10 ml iv saat penutupan kulit, kelompok II (kontrol) mendapat saline isotonik 10 ml iv setelah induksi sebelum insisi dan saat penutupan kulit. Pelumpuh otot di *revers* dengan neostigmin 30 mcg/kgBB dan sulfas atropin 10 mcg/kgBB.

Selesai operasi pasien dimonitor di ruang pemulihan, dimonitor derajat nyeri. Derajat nyeri dinilai dengan menggunakan VAS dengan menggunakan sebuah penggaris dengan skala 0-10 cm. Angka 0 menunjukkan tidak ada rasa nyeri dan angka 10 cm menunjukkan rasa nyeri yang hebat (nyeri sekali). Pengertian rasa nyeri ini telah dijelaskan pada penderita sebelum menjalankan operasi.⁽⁸⁾

Derajat nyeri dengan nilai VAS >3 cm diterapi dengan meperidin 0,5 mg/kgBB setiap 15 menit.⁽²⁾ Waktu pertama kali diberikan analgetik dicatat. Tekanan darah, laju jantung, laju nafas dan nilai VAS diukur pada menit 30, 60, selanjutnya tiap 4 jam sampai dengan 24 jam setelah operasi.

Pasien dikirim ke bangsal bila *Aldrett Score* > 8.⁽⁸⁾ Analgetik menggunakan Parasetamol 1 g oral tiap 6 jam.^(5,44) Pasien dengan nilai VAS >3 cm diberi terapi meperidin 0,5 mg/kgBB iv.

Penderita dikeluarkan dari penelitian apabila saat penelitian terjadi kesakitan yang hebat sehingga memerlukan analgesia tambahan yang lain, alergi terhadap salah satu macam obat serta terjadi efek samping yang membahayakan akibat obat-obatan yang dipakai penelitian.

Apabila terdapat efek samping obat, maka dicatat dan diberikan terapi yang sesuai. Mual dan muntah, sedasi dinilai dengan *4-point rating scale* :

0 = bangun, sadar penuh;

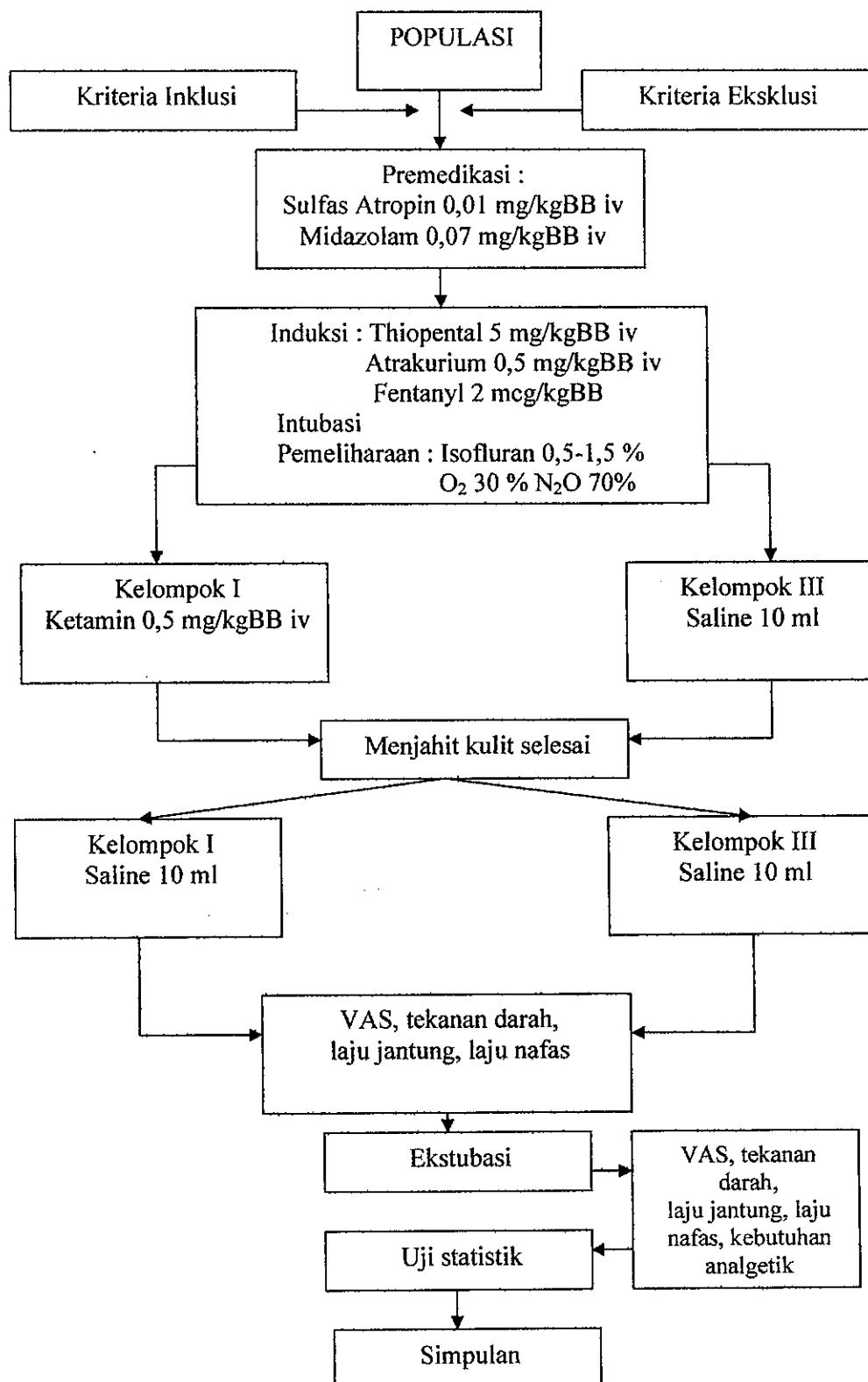
1 = mengantuk;

2 = mengantuk dan terbangun dengan kontak verbal;

3 = mengantuk tidak terbangun dengan kontak verbal^(2,45)

gangguan psikodisleptik (halusinasi, mimpi indah, mimpi buruk).

4.8. Alur Penelitian



4.9. Cara Pengumpulan Data

Data yang terkumpul dibagi menjadi dua kelompok, yaitu satu kelompok Pre (I) dan kelompok kontrol (II). Data-data tersebut meliputi atas karakteristik penderita, tekanan darah, laju jantung, waktu pertama kali diberikan meperidin, nilai VAS dan jumlah meperidin yang diberikan.

4.10. Analisis Data

Data diolah dengan komputer menggunakan program SPSS (Statistical Package for Social Science) Windows version 11.5 dan dinyatakan dalam rerata \pm simpang baku (mean \pm SD) disertai kisaran (range). Uji statistik untuk data nominal meliputi variabel jenis kelamin, pendidikan, jenis operasi dilakukan dengan *Mann-Whitney*. Data numerik yang meliputi tekanan darah sistolik dan diastolik, laju jantung, laju nafas, waktu pertama kali meperidin diberikan dan jumlah total meperidin dalam 24 jam dilakukan uji statistik dengan *independent t-test*. Uji kemaknaan dilakukan menggunakan uji 2 arah dengan derajat kemaknaan yaitu $p < 0,05$. Penyajian dalam bentuk tabel dan grafik.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian ini adalah penderita yang menjalani operasi atau tindakan bedah elektif di bidang bedah onkologi dengan anestesi umum di Instalasi Bedah Sentral Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang. Jumlah subyek penelitian 42 orang penderita status fisik ASA I, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 21 orang penderita kelompok perlakuan mendapat ketamin preemptif 0,5 mg/kgBB intravena dan 21 orang kelompok kontrol yang mendapat NaCl 0,9%.

Subyek penelitian terdiri dari 12 laki-laki dan 30 perempuan. Pada kelompok preemptif subyek laki-laki sejumlah 7 dan perempuan sejumlah 14, sedangkan pada kelompok kontrol subyek laki-laki ada 5 dan perempuan sejumlah 16 penderita. Rerata umur kelompok preemptif adalah 40,05 tahun (\pm 14,84) sedangkan kelompok kontrol 43,71 tahun (\pm 14,10). Selisih umur ini, tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,417$).

Data penderita berdasarkan pendidikan meliputi SD, SMP, SMA, setelah diuji beda tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,698$). Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Tabel 5.1. Data Demografi Penderita

Variabel	Kelompok Preemptif (n=21)	Kelompok Kontrol (n=21)	p
Umur (tahun)	40,05 ± 14,84	43,71 ± 14,10	0,417 ¹
Jenis kelamin (% dan n)			
Laki-laki	7 (33,3%)	5 (23,8%)	1,000 ²
Perempuan	14 (66,6%)	16 (76,2%)	
Pendidikan (% dan n)			
SD	12 (57,1%)	13 (61,9%)	0,698 ²
SMP	6 (28,6%)	6 (28,6%)	
SMA	3 (14,3%)	2 (9,5%)	

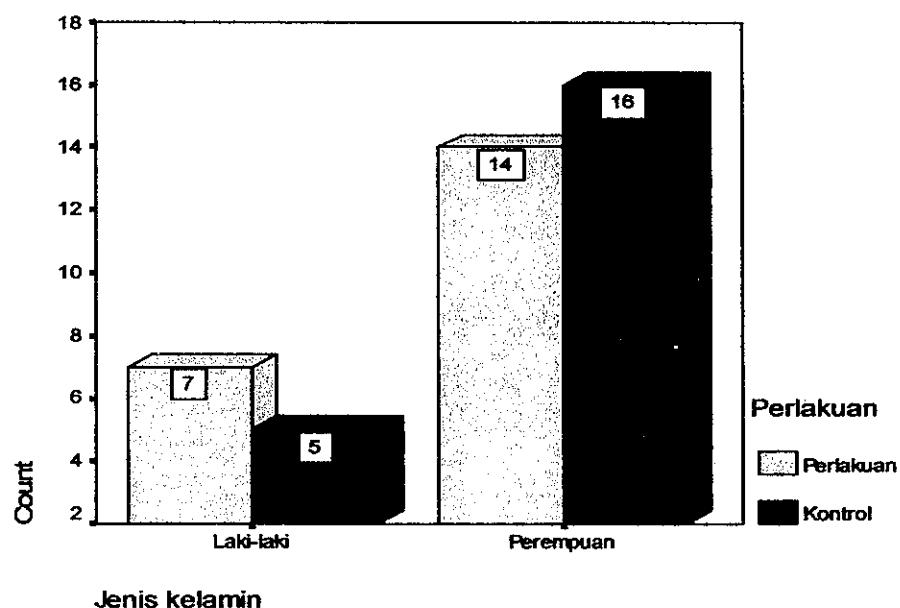
Ket : ¹ = independent t-test

² = mann-whitney test

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$)

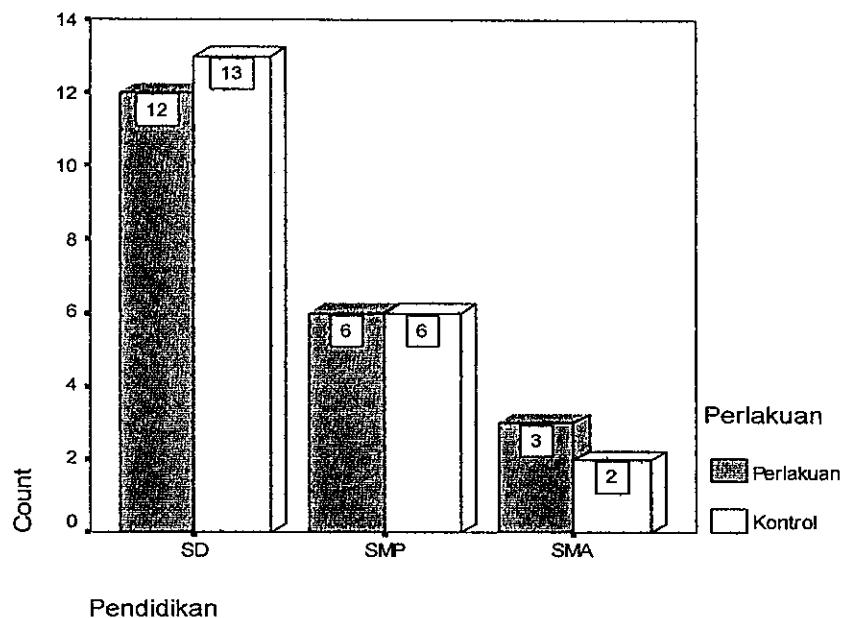
$p < 0,05$ = ada perbedaan bermakna

$p > 0,05$ = perbedaan tidak bermakna



Gambar 3. Grafik Jenis Kelamin pada Kedua kelompok

Antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kelompok preemptif dan kontrol tidak didapat hasil berbeda bermakna. ($p = 0,500$) (lihat lampiran statistik)



Gambar 4. Grafik Pendidikan pada Kedua Kelompok

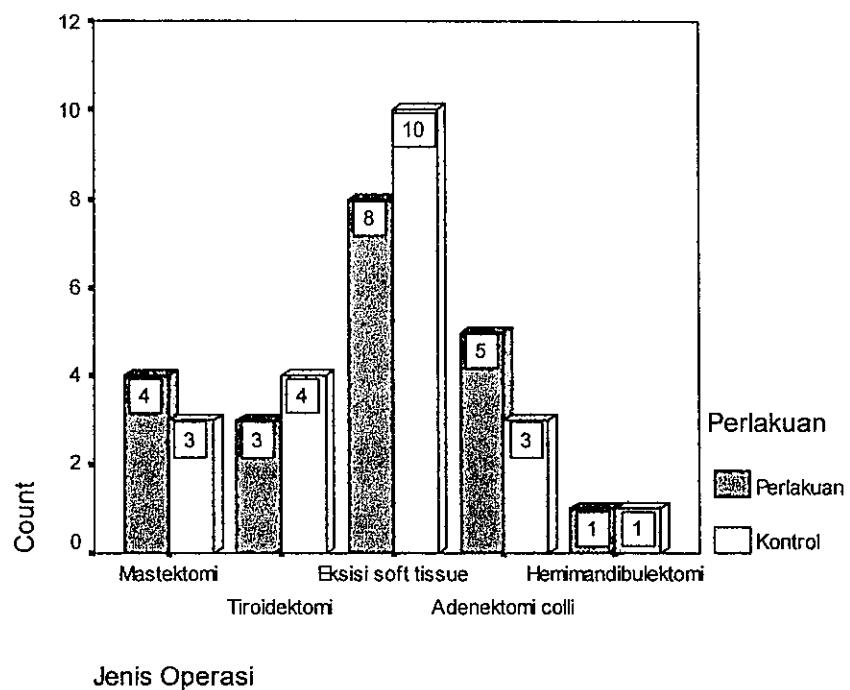
Tabel 2. Jenis Operasi dan Lama Operasi

Variabel	Kelompok Preemptif (n=21)	Kelompok Kontrol (n=21)	p
Jenis Operasi (n dan %)			
- Mastektomi	4 (19%)	3 (14,3%)	
- Tiroidektomi	3 (14,3%)	4 (19%)	
- Eksisi soft tissue	8 (38,1%)	10 (47,6%)	0,802 ¹
- Adenektomi Colli	5 (23,8%)	3 (14,3%)	
- Hemimandibulektomi	1 (4,8%)	1 (4,8%)	
Lama Operasi (menit)	120,95	113,33	0,565 ²

Ket : ¹ = mann-whitney test

² = independent t-test

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p>0,05$)



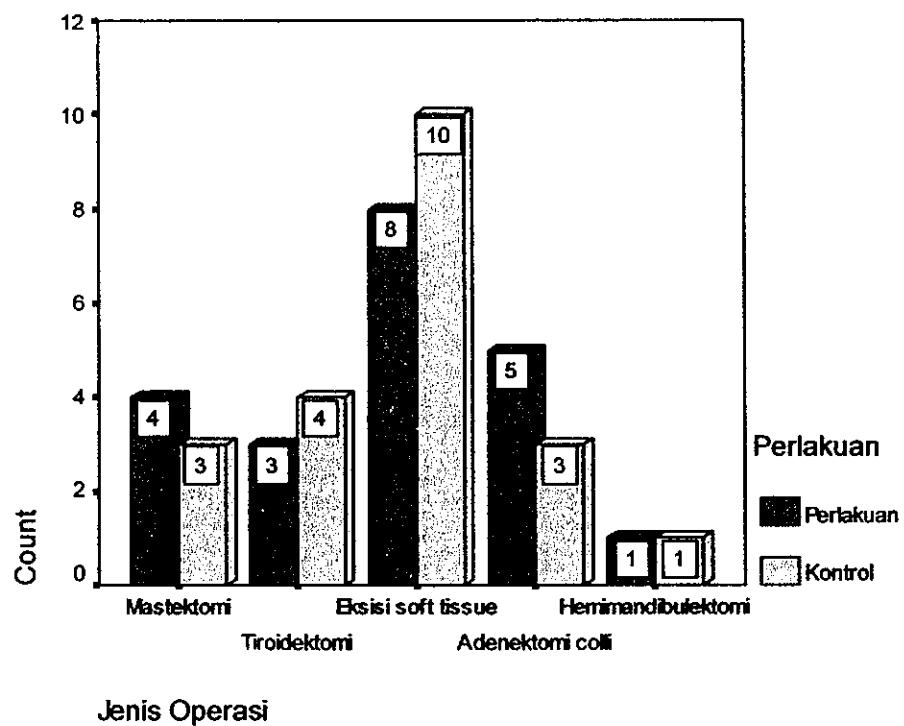
Gambar 5. Grafik Jenis Operasi pada Kedua Kelompok

Table 3. Tanda Vital Pra dan Paska Bedah

Variabel	Kelompok Preemptif (n=21)	Kelompok Kontrol (n=21)	p
Pra Bedah			
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	120,95 ± 11,35	124,29 ± 10,87	0,337 ¹
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	71,67 ± 7,96	74,29 ± 9,12	0,327 ¹
Nadi (x/menit)	78,76 ± 13,26	74,24 ± 7,92	0,189 ¹
Laju Nafas (x/menit)	19,24 ± 3,06	19,24 ± 3,06	1 ²
Paska Bedah			
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	121,90 ± 10,43	124,29 ± 9,78	0,450 ¹
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	72,14 ± 9,16	74,76 ± 8,44	0,341 ¹
Nadi (x/menit)	78,14 ± 10,16	79,24 ± 7,64	0,695 ¹
Laju Nafas (x/menit)	18,86 ± 1,01	18,86 ± 1,01	1 ²

Ket : ¹ = independent t-test

² = mann-whitney test



Gambar 5. Grafik Jenis Operasi pada Kedua Kelompok

Table 5.3. Tanda Vital Pra dan Paska Bedah

Variabel	Kelompok Preemptif (n=21)	Kelompok Kontrol (n=21)	p
Pra Bedah			
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	$120,95 \pm 11,35$	$124,29 \pm 10,87$	0,337 ¹
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	$71,67 \pm 7,96$	$74,29 \pm 9,12$	0,327 ¹
Nadi (x/menit)	$78,76 \pm 13,26$	$74,24 \pm 7,92$	0,189 ¹
Laju Nafas (x/menit)	$19,24 \pm 3,06$	$19,24 \pm 3,06$	1 ²
Paska Bedah			
Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	$121,90 \pm 10,43$	$124,29 \pm 9,78$	0,450 ¹
Tekanan Darah Diastolik (mmHg)	$72,14 \pm 9,16$	$74,76 \pm 8,44$	0,341 ¹
Nadi (x/menit)	$78,14 \pm 10,16$	$79,24 \pm 7,64$	0,695 ¹
Laju Nafas (x/menit)	$18,86 \pm 1,01$	$18,86 \pm 1,01$	1 ²

Ket : ¹ = independent t-test

² = mann-whitney test

Nilai dinyatakan sebagai rerata ± simpangan baku, kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p>0,05$) dalam jumlah meperidin yang dibutuhkan dalam 24 jam dan berbeda bermakna dalam kebutuhan meperidin pertama kali diberikan.

Tabel 5.6 Nilai Kesadaran Penderita Paska Bedah

Kesadaran	Kelompok Preemptif	Kelompok Kontrol
Sadar	7 (16,7%)	6 (14,3%)
Mengantuk	11 (26,2%)	12 (28,6%)
Bangun dengan verbal	2 (4,8%)	3 (7,1%)
Tidak bangun dengan verbal	1 (2,4%)	0 (0%)

Selesai operasi, penderita di bawa ke ruang pemulihan, didapatkan nilai sadar penuh 13 penderita (31,0%), 7 penderita kelompok preemptif dan 6 penderita dari kelompok kontrol, mengantuk (54,8%) dengan kelompok preemptif sejumlah 11 dan kontrol 12 penderita, bangun dengan verbal (11,9%), 2 penderita kelompok preemptif dan 3 tidak bangun dengan verbal, 1 penderita tidak bangun dengan verbal (2,4%). Tidak ada beda skor sedasi diantara dua kelompok ($p = 0,833$).

Efek samping yang terjadi berupa mual, muntah dan pusing. Didapatkan perbedaan yang tidak bermakna diantara kedua kelompok ($p = 1,000$) pada efek samping yang terjadi. Tidak didapatkan efek samping disosiasi atau mimpi buruk dan hipertensi dari ketamin pada kelompok preemptif.

Tabel 5.7 Efek Samping pada Kedua Kelompok

	Kelompok Preemptif	Kelompok Kontrol
Mual	6 (46,2%)	3 (23,1%)
Muntah	0 (0%)	1 (7,7%)
Pusing	2 (15,4%)	1 (7,7%)

BAB 6

PEMBAHASAN

Efek analgesia preemptif masih kontroversi.⁽¹¹⁾ Tujuan preemptif analgesia adalah untuk mencegah atau menurunkan timbulnya memori dan rangsang nyeri di sistem saraf pusat serta untuk menurunkan kebutuhan analgetik.⁽⁶⁾

Reseptor NMDA diaktivasi oleh rangsangan input serabut C oleh trauma jaringan bedah melalui pelepasan transmiter nociceptive kornu dorsalis medula spinalis. Aktivasi reseptor ini menyebabkan sensitasi sistem saraf pusat dan timbul persepsi nyeri postoperasi. Obat analgesik lebih adekuat untuk mencegah sensitasi sentral ini bila diberikan sebelum adanya trauma. Konsep ini dikenal sebagai preemptive analgesia.⁽⁵⁾

Anestesi umum tidak mencegah transmisi impuls nosiseptif dari tempat operasi ke medula spinalis.⁽⁶⁾ Nyeri paska bedah memanjang karena reaksi inflamasi akibat kerudukan jaringan lebih dominan daripada rangsangan intraoperatif jangka pendek pada rangsang medula spinalis.⁽⁵⁾

Dilaporkan infiltrasi bupivakain atau blok spinal dengan bupivakain sebelum dilakukan irisan bedah dapat mengurangi nyeri paska bedah dan hiperalgesia di sekitar luka operasi yang lebih lama dari efek farmakologi langsung bupivakain.⁽⁶⁾

Pada penelitian ini, pemberian ketamin dosis 0,5 mg/kgBB sebagai analgesia preemptif, kebutuhan opioid untuk analgetik paska bedah didapatkan hasil berbeda tidak bermakna yaitu $2,67 \pm 0,59$ mg/kgBB pada kelompok preemptif dan $2,73 \pm 0,56$ mg/kgBB pada kelompok kontrol ($p = 0,692$).

Hasil ini sesuai dengan penelitian Adam yang melaporkan tidak adanya efek preemptif dosis kecil ketamin pada operasi total mastektomi, pada dosis 0,15 mg/kg iv.⁽¹¹⁾ Demikian juga dengan Dahl melaporkan hasil tidak ada efek preemptif dengan dosis 0,4 mg/kgBB pada operasi histerektomi.⁽¹³⁾

Hasil ini tidak sesuai dengan yang dilaporkan Barbieri dengan pemberian ketamin 1 mg/kg im sebelum operasi pada pasien yang menjalani laparoskopi elektif kista ovarium, didapatkan yang bermakna lebih rendah selama 24 jam setelah pembedahan.⁽⁴⁹⁾ Roytblat 40% menurunkan kebutuhan opioid paska bedah ketika diberikan ketamin dosis 0,15 mg/kg sebelum insisi bedah.⁽⁵⁾ Fu melaporkan terdapat penurunan konsumsi morpin PCA (*Patient Controlled Analgesia*) 48 jam sampai 30% untuk setelah pembedahan dosis prabedah loading 0,5 mg/kgBB dilanjutkan infus kontinyu 10 mcg/kg/menit dengan dosis postbedah 0,5 mg/kg. namun terdapat kelemahan yaitu prosedur pembedahan heterogen dan dosis ketamin tidak sama pada kedua grup.⁽⁷⁾ Menigaux melaporkan pada dosis 0,15 mg/kgBB pada operasi *anterior cruciat ligament repair* juga didapatkan adanya efek preemptif.⁽⁵⁾

Pada penelitian ini, dosis kecil ketamin gagal membuktikan efek analgesia preemptif . Alasan mungkin karena pemilihan prosedur pembedahan. Semua pembedahan tidak menginduksi sensitiasi sentral yang sama. Intensitas nyeri maksimal pada evaluasi pertama di ruang pemulihan (3 cm). Setelah pembedahan, intensitas nyeri bersifat moderat dan tidak cukup kuat perbedaan antara preemptif dan kontrol grup. Alasan lain karena prosedur anestesi. Pada semua pasien anestesi diinduksi dengan fentanil. Ini menutupi efek analgesia preemptif ketamin. Ini tidak dipertimbangkan karena etika untuk memberi opioid dalam pembedahan,

dan tujuan untuk mengevaluasi pemberian ketamin prabedah dapat memperbaiki analgesia paska bedah ketika ditambahkan pada protokol anestesi standar. Anestesi diberikan pemeliharaan dengan N₂O dan isofluran, menurunkan sensitiasi nosiseptsi spinal pada tikus. Dosis kecil ini memiliki waktu kerja pendek, dan sensitiasi sentral telah terinduksi pada kedua grup ketika aksi farmakologi ketamin hilang.⁽¹¹⁾ Fu dikritisi karena perbedaan dosis ketamin perioperatif antara kontrol dan perlakuan, sparing efek ketamin terhadap opioid berhubungan dengan dosis total yang besar, loading dose 0,5 mg/kgBB dilanjutkan 10 mcg/kg/menit, sehingga lebih mudah tercapai anestesi yang dalam, wind up fenomena blok lebih efektif. Tambahan obat terhadap anestesi umum mempengaruhi efek sensitiasi sentral rangsang operasi yang membuat lebih sulit untuk mendeteksi adanya efek preemptif.⁽⁷⁾

Terjadinya analgesia preemptif bisa karena blok antinosisepsi afferen tidak komplit, adanya efek preemptif parsial pada grup kontrol yang meminimalkan perbedaan hasil dengan grup preemptif, rangsangan noxious yang tidak adekuat, masalah pengukuran outcome.⁽¹³⁾

Waktu pertama kali diberikan analgesia terdapat perbedaan yang bermakna yaitu $54,05 \pm 7,85$ menit pada kelompok preemptif dan $40,00 \pm 6,52$ menit pada kelompok kontrol ($p = 0,000$). Dilaporkan reseptor NMDA berhubungan dengan hiperalgesia dan toleransi morfin. Pada tikus pemberian opioid dosis tunggal menghambat sistem yang bertanggungjawab untuk timbulnya hiperalgesia, sistem fasilitatori. Sistem fasilitatori tergantung pada reseptor NMDA. Blokade pada NMDA akan meningkatkan potensi analgesi opioid. Ini

menjelaskan potensiasi antara dosis kecil ketamin dan morfin.⁽¹¹⁾ Sesuai dengan Menigaux ketamin memperlambat kebutuhan analgetik.⁽⁵⁾

Dosis besar menghasilkan lebih kuat dan efek analgesi lebih lama, tetapi memiliki efek psikomimetik, yang membatasi penggunaan ketamin sebagai analgesia paska bedah.⁽¹³⁾

Tanda vital sebelum dan sesudah operasi pada kedua kelompok menunjukkan hasil berbeda bermakna ($p > 0,05$). (Tabel 5.3)

Nilai VAS pada kedua kelompok didapatkan hasil berbeda tidak bermakna pada 24 jam pertama. (tabel 5.4) Didapatkan penurunan nilai VAS pada kedua kelompok selama 24 jam.

Skor sedasi paska bedah didapatkan hasil berbeda tidak bermakna ($p = 0,833$) pada kedua kelompok.

Efek samping yang didapatkan berupa mual 9 penderita (20,9%), muntah 1 penderita (2,3%), pusing 3 penderita (3%).

Sebagai kesimpulan pemberian ketamin dosis 0,5 mg/kgBB tidak menyingkirkan adanya efek analgesia preemptif pada operasi bedah onkologi.⁽¹¹⁾

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

1. Pemberian ketamin sebagai analgesia preemptif dengan dosis 0,5 mg/kgBB tidak mengurangi kebutuhan opioid untuk analgesia paska bedah onkologi di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang.
2. Dengan dosis 0,5 mg/kgBB, penelitian ini belum berhasil memperlihatkan manfaat pemberian ketamin preemptif, tetapi didapatkan pemanjangan waktu kebutuhan analgetik paska bedah.

7.2 Saran

1. Adanya nyeri yang dapat mengganggu kualitas kesehatan penderita, maka untuk mengatasi nyeri bedah diberikan analgesia sebelum, pada saat dan setelah pembedahan.
2. Dengan adanya teori tentang ketamin sebagai preemptif analgesia, namun baru didapat bahwa ketamin memperpanjang kebutuhan analgetik paska bedah dan belum didapatkan adanya penurunan kebutuhan opioid, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang ketamin sebagai analgesia preemptif dengan dosis yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amata AO, Mitchell V. Post operative analgesia, management of post operative pain. J.Medicine Digest. 1998; 16:5-10
2. Lebrun T, Elstraete AC, Sandefo I, polin B, Louis LP. Lack of pre-emptive effect of low dose ketamine on postoperative pain following oral surgery. Can J Anest 2006; 52: 146-152
3. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesth Analg 1993; 77: 362-79.
4. Kohrs R, Duriex ME. Ketamine : teaching an old drug new tricks. Anest Analg 1998; 87: 1186-93
5. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guerimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg 2000; 90: 129-35.
6. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain : the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. Anesth Analg 1993; 77: 1161-5
7. Fu ES, Miguel R, Scarf JE. Pre-emptive ketamine decrease postoperative narcotic requirement in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 1997; 84: 1086-90
8. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan Merritt, Fuhrman T, Ignacio C, et al. Small-dose ketamine enhance morphine-induce analgesia after outpatient surgery. Anesth Analg 1999; 89: 98-103

9. Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopyc surgery. Anest Analg 2000; 98: 1044-9
10. Santosa T. Karya Akhir : Pengaruh Pemberian Ketamin *Preemptive* Pada Kebutuhan Meperidin Paska Bedah. 1999. Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
11. Adam F, Libier M, Oszustowics T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no pre-emptive analgesic effect in patient undergoing total mastectomy. Anest Analg 1999; 89: 444-7
12. Reeves m, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery : a double-blinded, randomized controlled trial. Anest Analg 2001; 93: 116-20
13. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Dose ketamine have preemptive effect in women undergoing abdominal hysterectomy procedure? Anest Analg 2000; 90 : 1419-22
14. Deluca. Chronic Pain. <http://www.doctordeluca.com>
15. Edward W, Hahn, CEW, Adam AP. Principle and practice. Series Patient Control Analgesia. BMJ. Pumble group. London, 1995: 1-121
16. Basuki, Madjid AS, Garwati L. Perbandingan efek preemptif ketorolac-petidin dengan petidin terhadap kebutuhan petidin dan kadar prostaglandin pada anesthesia bedah perut bagian bawah. Dibawakan pada workshop on regional analgesia. Malang, 1996: 1-12.
17. Phillips GD, Cousin MJ. Pain relief in intensive care manual. 3rd ed. Sydney : Butterwort, 1990: 318-9

18. Fileds HL. The peripheral pain sensory system. In : Pain. 1st ed. New York : Mc Graw Hill Companies Inc, 1987 : 13-37
19. Tanra H. Analgesia balans suatu pendekatan multimodal pada pengelolaan nyeri pasca bedah. Dibawakan pada workshop on regional analgesia. Malang, 1996: 1-3
20. Marwoto. Kuliah Nyeri. Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
21. Raymond RG, Williamm GB. Pain management. In : Morgan GE, Mukhail MS, editors. Clinicall anesthesiology. 1st ed. New Jersey : Prentice Hall International Inc, 1992: 269-273.
22. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth 2001; 87: 3-11.
23. Stoelting RK. Pain. In : Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 1th ed. Philadelphia : JB Lippincott company, 1987: 633-38.
24. Available from : <http://www.cambridge-medical.com>
25. Stoelting RK. Prostaglandine. In : Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 1th ed. Philadelphia : JB Lippincott company, 1987: 365-6.
26. Korevaar WC. Post operative analgesia the pain service. In : Healy TEJ, Cohen PJ. A Practice of anaesthesia. London : Edward Arnold, 1995 : 879-81.
27. Sujatno HRM. Tinjauan farmakologik obat analgetik narkotik dan analgetik non narkotik seta kombinasinya untuk rasa nyeri. Maj. Kedokt. Indon. 1998, 48: 135-40.

28. Pleuvry BJ. The chemical modulation of nociceptive responses and pain. In : Healy TEJ, Cohen PJ, editors. A Practice of anaesthesia. 6th ed. London : Edward Arnold, 1995: 80-6.
29. Sandkuhler J, Ruscheweyh. European Journal of Pain 2005; 9 : 145-148.
30. Blumstein HA, Moore D. Visual Analog Pain Scores Do Not Define desire for Analgesia in Patient with Acute Pain. Acad Emerg Med 2003; 10: 3:211-214
31. Stoelting RK. Opioid agonist and antagonist In : Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 1th ed. Philadelphia : JB Lippincott company, 1987: 69-86.
32. Anonim. Criteria for Use of Meperidin. 2003. <http://www.vapbm.org>.
33. Kelly DJ, Ahmad M. Preemptive analgesia II : recent advances and current trends. Can J Anesth 2001; 48: 1091-1101.
34. Available from : <http://cambridge-medical.com>
35. Kissin I. Preemptive Analgesia. Anesthesiology 92:1624-30, 2000)
36. Miller's Anesthesia 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia. 2005.
37. Hirota K, Lambert DG. Ketamine : its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. British Journal of Anaesthesia 1996; 77: 441-444
38. Rainer K, Marcel D. Ketamine Teaching an Old Drug New Tricks. Anesth Analg 1998; 87: 1186-93.
39. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Nonvolatile anesthetic agent. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP. Clinical Anesthesiology 3rd ed. New York : Lange medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Edition, 2002: 164.

40. Miller RD, 2000. Anesthesia. 5th ed. Churchill Livingstone. Philadelphia, 240-244.
41. Kay B, 1991. Total intravenous anesthesia. Elsevier Science Publisher BV. Amsterdam, 125-135.
42. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 144-64.
43. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sample. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta : Sagung Seto, 2002 : 260-9.
44. Managing Complication in Pregnancy and Childbirth. 2003. Available from : <http://www.who.int>.
45. Adam F, Chauvin M, Manoir BD, Lnglois M, Sessler DI, Fletcher D. Small Dose Ketamine Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100(2) :475-480.
46. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003; 97: 1108-16.
47. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist in Preventive Analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98: 1385-400.
48. Gottschalk A, Smith DS. New Concept in Acute Pain Therapy : Preemptive Analgesia. *American Family Physician* 2001;63 :1979-84.