

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ketamin

Ketamin adalah satu-satunya anestetik intravena yang selain bersifat analgesik kuat juga mampu merangsang sistem kardiovaskuler sesuai dengan dosis pemberiannya. Frekuensi jantung, tekanan darah arteri, dan curah jantung meningkat secara bermakna dari nilai dasarnya. Puncak peningkatan variabel-variabel tersebut terjadi 2-4 menit setelah pemberian bolus intravena dan menurun secara perlahan pada nilai normalnya setelah 10-20 menit. Peningkatan plasma, epineprin dan norepineprin terjadi dalam 2 menit pertama setelah pembersihan bolus intravena dan kadarnya akan kembali pada kadar dasar pada waktu kurang dari 15 menit.<sup>16</sup>

Ketamin bekerja nyata untuk meningkatkan darah ke otak, konsumsi oksigen dan tekanan intrakranial. Ketamin menurunkan frekuensi pernafasan, tonus otot saluran nafas akan terkontrol dengan baik dan reflek-reflek saluran nafas biasanya tidak terganggu. Penggunaan ketamin telah dikaitkan dengan kondisi disorientasi paska operasi, ilusi penginderaan, persepsi dan gambaran mimpi yang seolah hidup (yang disebut fenomena awal sadar / *emergence phenomena*).<sup>16</sup>

Ketamin sangat berguna bagi pasien geriatrik yang beresiko kecil dan pasien lain yang beresiko besar terhadap syok septik atau syok kardiogenik, karena anestetik ini bersifat kardiostimulator. Dalam dosis kecil ketamin dapat diberikan pada pasien rawat jalan (dikombinasikan dengan propofol) dan pada anak yang akan menjalani prosedur yang menimbulkan nyeri (misalnya ganti balut pada luka bakar) dalam rangka meningkatkan

efikasi dan mengurangi efek samping ketamin, para peneliti memisahkan kedua isomernya dan didapatkan bahwa ketamin S(+) mempunyai efek anestetik dan analgetik yang lebih kuat akan tetapi isomer tersebut juga memiliki efek samping psikotomimetik.<sup>16</sup>

Refleks faring dan laring tetap normal atau sedikit meninggi pada anestesia dengan ketamin. Pada dosis anestesi, ketamin bersifat merangsang sedangkan dengan dosis berlebihan akan menekan pernapasan. Sebagian besar ketamin mengalami dealkilasi dan hidrolisis dalam hati, kemudian diekskresi terutama dalam bentuk metabolit dan sedikit dalam bentuk utuh.<sup>17</sup>

### **2.1.1 Sifat Kimia dan Formulasinya**

Ketamin ialah larutan yang tidak berwarna, stabil pada suhu kamar dan relatif aman. Ketamin merupakan derivat sikloheksan berupa lipofili 5-10 kali lebih tinggi dari pada thiopental. Pemberiannya dapat dilakukan secara iv dan im. Ketamin mempunyai pusat asimetri dimana enantiomer S lebih efektif daripada enantiomer R dan memberikan lebih sedikit reaksi saat pasien sadar kembali. anestetik yang diperdagangkan memang berupa campuran rasemik.<sup>18</sup>

### **2.1.2 Farmakokinetika dan Farmakodinamik**

Dosis induksi ketamin adalah 1-2 mg/KgBB IV atau 3-5 mg/KgBB IM. Stadium depresi dicapai dalam 5-10 menit. Untuk mempertahankan anestesia dapat diberikan dosis 25-100 mg/KgBB/menit. Stadium operasi terjadi dalam 12-25 menit.<sup>17</sup> Mekanisme kerja ketamin bekerja sebagai antagonis nonkompetitif pada reseptor NMDA yang tidak tergantung pada tegangan akan mempengaruhi ikatan pada tempat ikatan fensiklidin. Reseptor NMDA adalah suatu reseptor kanal ion (untuk ion

$Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ , dan  $K^+$ ) maka blockade reseptor ini berarti bahwa pada saat yang sama, ada blockade aliran ion sepanjang membrane neuron sehingga terjadi hambatan pada depolarisasi neuron di SSP.<sup>18,19</sup>

Mekanisme kerja ketamin mungkin dengan cara menghambat efek membrane eksitatori neurotransmitter asam glutamat pada suptipe reseptor NMDA . Ketamin merupakan obat yang sangat lipofilik dan didistribusikan dengan cepat ke dalam organ-organ yang kaya vaskuler, termasuk otak, hati dan ginjal kemudian obat ini di distribusikan kembali kedalam jaringan-jaringan yang kurang vaskularisasinya, bersamaan dengan metabolismenya di hati untuk selanjutnya dibuang ke urin dan empedu.<sup>18</sup>

### **2.1.3 Efek Samping**

Ketamin memberikan efek pada sistem kardiovaskuler melalui rangsangan dari sistem simpatis pusat dan sebagian kecil melalui hambatan pengambilan norepineprin pada terminal saraf simpatis.<sup>16</sup> Kenaikan Tekanan darah dan frekuensi jantung sekitar 30 % serta peningkatan Noradrenalin di dalam tubuh. Pada tahap pemulihan dapat timbul mimpi buruk dan halusinasi. Persepsi ilusi ini dapat berulang kembali pada tahap lanjutan sampai beberapa jam, bahkan setelah beberapa hari. Kejadian seperti ini dapat dicegah dengan pramedikasi dengan benzodiazepin. Serta produksi saliva yang bertambah banyak.<sup>18</sup>

Ketamin tidak menimbulkan nyeri dan tidak menimbulkan iritasi, obat ini dapat merangsang kardiovaskuler yaitu dipertahankannya tekanan darah pada penderita dengan risiko buruk dan sebagai bronkodilator.<sup>20</sup> Ketamin juga sering digunakan untuk pasien anak karena efek anestesia dan analgesia dapat dicapai dengan

pemberian injeksi intramuskular. Ketamin juga dapat digunakan pada pasien geriatri yang beresiko tinggi mengalami syok, karena dapat memberikan stimulasi jantung.<sup>21</sup> Namun demikian, pada pemberian ketamin telah dilaporkan beberapa efek samping antara lain: *transien erythema*, keadaan mimpi buruk, halusinasi, dan delirium dapat disertai dengan fonasi dapat terjadi pada anestesi ketamin ringan.<sup>22</sup>

### 2.1.5 Ketamin sebagai Induksi Anestesi

Anestesi umum dapat dilakukan dengan induksi intravena, inhalasi, dan intramuskular. Induksi intravena merupakan teknik yang mudah bagi ahli anestesi tetapi harus hati-hati karena dosis sering berlebihan. Induksi intravena tidak boleh diberikan pada pasien dengan gangguan pernafasan yang sulit di tangani.<sup>23</sup>

Induksi ketamin pada dasarnya sama dengan induksi thiopental dengan dosis 1-2 mg/KgBB. Untuk prosedur yang singkat, ketamin dapat diberikan secara intravena dan intramuskular setiap beberapa menit untuk mencegah rasa sakit. Pada induksi intramuskular dibutuhkan ketamin dengan dosis 6-8 mg/KgBB. Pada dosis 8 mg/KgBB, ketamin meningkatkan sekresi saliva, sehingga dibutuhkan injeksi atropin. Pemberian secara intramuskular dapat bertahan lebih lama. Jika ketamin digunakan sebagai anestesi tunggal, kadang-kadang menimbulkan mimpi buruk dan halusinasi. Halusinasi dapat dikurangi dengan pemberian diazepam sebelum atau pada akhir anestesi.<sup>24</sup>

## 2.2 Deksametason

Deksametason adalah sintesis kelas glukokortikoid obat steroid yang memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresan. Deksametason mempunyai kemampuan dalam menanggulangi peradangan dan alergi 10 kali lebih baik daripada prednison.<sup>25</sup>

### 2.4.1 Indikasi dan kontraindikasi

Zat ini menekan adrenal relatif kuat, maka risiko insufisiensi juga agak besar.

<sup>24</sup> Deksametason digunakan secara sistemik dan lokal untuk berbagai macam gangguan seperti :

1. Kelainan endokrin : insufisiensi adrenokortikal primer-sekunder, hiperplasia, adrenal kongenital, tiroiditis nonsupuratif, hiperkalsemia.
2. Kelainan rematik : arthritis psoriatic, arthritis rheumatoid, arthritis juvenile spondilosis, ankylosis, bursitis akuta-subkuta, osteoarthritis post traumatic, synovitis, apikondilitis.
3. Penyakit kolagen : eritematosus sistemik, karditis reumatik akuta
4. Penyakit dermatologis: pemfigus, dermatitis bulosa hirpetiformis,, eritema multiformis, sindrom Steven-Jhonson, dermatitis eksfoliativa, mikosis fugoides, psoriasis berat, dermatitis seborrhoik berat.
5. Keadaan alergi berat yang tidak bisa diobati dengan konvensional. Rhinitis, alergikamusisman, asma bronchial, dermatitis kontak-atopik, serum sickness, reaksi hipersensitif, edema.
6. Penyakit mata : konjungtivitis alergi, keratitis, tukak corneal marginal alergik, herpes zoster, ophthalmikus, iritis, dan iridoskilitis, khorioentinitis, inflamasi

segmen anterior, uveitis posterior difusa dan khoroiditis, neuritis optic, ophtalmia simpatetik.

7. Penyakit saluran pernafasan: sarkoidosis simpatomatik, sindrom Loeffler, berylliosis, TBC pulmolar fulminan/diseminata, pneumonitis aspirasi.
8. Kelainan hematologis: trombositopenia purpura idiopatik (oral, IV), sitopeniasekunder, eritroblastop, anemia hipoplas, hemolitik (autoimun).
9. Leukemia, limfoma.
10. Penyakit saluran cerna, ulsersativa, enteritis regional.
11. Meningitis tuberkuosa, trikhinosis, kelainan neurologis dan myukardial
12. Gangguan inflamasi kronis, alergi, penyakit hematologik, neoplasma
13. Masalah autoimun, penatalaksanaan edema otak dan syok septik.<sup>9</sup>

Obat ini dikontraindikasikan pada penderita dengan infeksi yang tidak terkontrol, pasien yang hipersensitivitas terhadap deksametason, penderita malaria serebral, menderita infeksi jamur sistemik, penggunaan bersamaan dengan vaksin virus hidup (termasuk cacar), penggunaan bersamaan dengan reagen enzim mikrosomal hati seperti barbiturat, fenitoin dan rifampisin dapat mengurangi waktu paruh deksametason. Selain itu, penggunaan bersamaan dengan kontrasepsi oral akan meningkatkan volume distribusi.<sup>24</sup>

Selain itu juga dikontraindikasikan pada :

1. Sensitivitas deksametason.
2. Suntikan ke dalam sendi yg terinfeksi atau tidak stabil.
3. Infeksi fungal sistemik, infeksi aktif yang tidak diobati (kecuali untuk meningitis)
4. Hindari Penggunaan kronik selama menyusui

5. Hipersensitif terhadap bisulfit, faraben atau alkohol – alkohol <sup>10</sup>

Gunakan secara hati – hati pada:

1. Pengobatan kronis (akan menyebabkan supresi adrenal)
2. Jangan pernah menghentikan pemberian penggunaan obat ini secara mendadak
3. Dosis tambahan mungkin diperlukan selama stress
4. Kehamilan
5. Anak - anak gunakan dosis yang serendah mungkin dengan waktu yang sesingkat mungkin <sup>9</sup>

#### 2.4.2 Farmakokinetik

Deksametason diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan IM. Penggunaan kronis dosis tinggi topikal atau inhalasi juga dapat menimbulkan efek sistemik. Deksametason didistribusikan secara luas dan menembus plasenta dan ASI.<sup>25</sup> Jumlah dosis yang didasarkan pada efek yang diinginkan efek anti inflamamatori terlihat pada dosis 0,1-0,2 mg/kgBB dan efek immunosupresif pada 0,2-0,5 mg / kgBB. <sup>26</sup>

Untuk mensintesis deksametason, *16 $\beta$ -methylprednisolone acetate* adalah dehidrasi dengan turunan 9,11-dehidrogenase. Hal ini kemudian direaksikan dengan sumber hipobromit, seperti dasar N-Bromosuccinimide, untuk membentuk 9 $\alpha$ -bromo-11 $\beta$ -Hydrin derivatif, yang kemudian cincin tertutup untuk epoksida. Reaksi pembukaan cincin dengan hidrogen fluoride dalam tetrahidrofur memberikan deksametason.<sup>27</sup>

Deksametason dapat diberikan secara oral, intramuskular (suntikan yang dalam), intravena, topikal, intranasal, dan salep atau tetes mata. Pemberian obat secara intravena, obat langsung berada di sirkulasi sistemik, didistribusikan,

sebagian berikatan dengan protein plasma dan sebagian lagi berada dalam bentuk bebas. Bentuk oral dan intramuskular diabsorpsi dengan baik oleh mukosa saluran gastrointestinal, ruang sinovial, dan otot. Presentase yang terikat protein tidak diketahui, waktu paruhnya 2-5 jam. Deksametason dimetabolisasi oleh hepar, dan sebagian kecil dieksresikan melalui urin.<sup>9</sup>

Diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dengan IM. Penggunaan kronis dosis tinggi topikal juga inhalasi dapat menimbulkan absorpsi sistemik. Garam asetat IM mempunyai aksi yang sama. Biasanya absorpsi terjadi pada 2 jam pertama. Didistribusi secara luas, dengan menembus plasenta dan memungkinkan memasuki ASI. Kebanyakan (paling sedikit 70%) di metabolisme oleh hati, sejumlah kecil diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah oleh ginjal. Metabolit inaktif / berpotensi rendah setelah penyuntikan IV, sebagian besar dalam waktu 72 jam disekresi dalam urin, di feses dan empedu hampir tidak ada.<sup>9</sup>

### **2.4.3 Farmakodinamik**

Kerja utama deksametason adalah untuk menekan proses peradangan akut. Awitan kerja dari obat ini belum ditentukan tetapi, bentuk obat yang diberikan secara oral dan intramuskular memiliki lama kerja yang panjang (beberapa hari). Pada waktu memasuki jaringan, glukokortikoid berdifusi atau ditransor menembus sel membran dan terikat pada kompleks reseptor sitoplsmik glukokortikoid heat-shock protein kompleks. Heat-shock protein dilepaskan dan kemudian kompleks hormon reseptor di transpor ke dalam inti dimana akan berinteraksi dengan respon unsur glukokortikoid di berbagai gen protein lain.<sup>18</sup>

#### 2.4.4 Efek Samping

Efek samping yang dapat ditimbulkan dari pemakaian deksametason antara lain :

1. Gangguan air dan elektrolit: retensi natrium, retensi air. Gagal jantung kongensif pada penderita yang rentan, kehilangan kalium, alkalosis hipokalema dan hipertensi.
2. Musculoskeletal: kelemahan otot, miopati steroid, hilangnya masa otot, fraktura, nekrosis aseptic kaput femoris, dan reptura tendon.
3. Dermatologi: petechiae, achy mose, eretima fasial, bertambahnya keringat, penekanan reaksi terhadap tes kulit, alergi kulit, urtikaris edema engioneurotik.
4. Endokrinologi: ketidakteraturan menstruasi, cushingoid, hambatan pertumbuhan, tidak responsifnya adreno-kortikal dan pituitary, hipoglikemik oral.
5. Saluran pencernaan: tukak lambung, perforasi, pancreatitis, distensi abdominal, oesofagitis ulserativa, mual.
6. Mata : subkapsular posterior, peningkatan tekanan intraocular, glaucoma, eksophthalmus.
7. Metabolik : penambahan berat badan, keseimbangan nitrogen yang negatif.
8. Lain-lain: reaksi anafilaktoid atau hipersensitivitas-trombo-embolisme-malaise.
9. SSP : sakit kepala, psikosis, gelisah, depresi, euforia, perubahan kepribadian, peningkatan intrakranial.
10. Mata dan THT : katarak, peningkatan tekanan intraokuler
11. KV : Hipertensi
12. GI : mual, muntah, anoreksia, ulkus peptikum.
13. Derm : lambatnya penyembuhan luka , jerawat. <sup>9</sup>

Efek samping dan reaksi yang merugikan dari glukokortikoid karena dosis tinggi atau pemakaian yang lama mencakup peningkatan gula darah, deposit lemak yang abnormal diwajah dan tubuh (moon face, muka rembulan, dan buffalo hump penimbunan lemak di daerah pengecilan ukuran ekstremitas, musede waasting, edema, retensi natrium dan air, hipertensi, euforia atau psikosis, kulit tipis dengan pura – pura, meningkatkan tekanan okular (glaukoma), tukak petik dan retardasi pertumbuhan, insomnia, osteoporosis, retensi cairan tubuh. Pemakaian glukokortikoid jangka panjang dapat menyebabkan atrofi adrenal (hilangnya fungsi kelenjar adrenal). Jika terapi dihentikan, maka dosis harus diturunkan perlahan untuk memberikan kesempatan bagi korteks adrenal untuk memproduksi kortisol dan kortikosteroid lain. Penghentian obat mendadak dapat menyebabkan insufisiensi adrenokortikal berat.<sup>9</sup>

#### **2.4.5 Efek Glukokortikoid**

Efek glukokortikoid diartikan sebagai efek obat terhadap pengaturan metabolisme glukosa. Efek tersebut dapat diterangkan di bawah ini.

1. Meningkatkan glukoneogenesis, yaitu pembentukan glukosa dari protein sehingga beresiko meningkatkan gula darah. Karena itu penggunaan obat kortikosteroid pada penderita diabetes dapat meningkatkan kadar gula darahnya.
2. Efek katabolik, yaitu mengurai protein termasuk protein pembentukan tulang. Akibatnya terjadi osteoporosis atau keropos tulang, karena matrik protein tulang menyusut. Efek ini juga menimbulkan gangguan pertumbuhan jika diberikan pada anak-anak dalam jangka waktu panjang.

3. Mempengaruhi metabolisme lemak dalam tubuh dan distribusinya, sehingga menimbulkan penimbunan lemak pada bagian tubuh tertentu seperti, bahu, perut dan wajah.
4. Mengurangi atau menghambat proses radang sehingga merupakan obat pilihan pada beberapa penyakit peradangan.
5. Menurunkan fungsi jaringan limfa sehingga menyebabkan berkurangnya dan mengecilnya sel limfosit. Efek ini menyebabkan menurunnya kekebalan tubuh atau immunosupresan.<sup>10</sup>

### **2.3 Glukosa Darah**

Glukosa (kadar gula darah), suatu gula monosakarida, karbohidrat terpenting yang digunakan sebagai sumber tenaga utama dalam tubuh. Glukosa merupakan prekursor untuk sintesis semua karbohidrat lain di dalam tubuh seperti glikogen, ribose dan deoxiribose dalam asam nukleat, galaktosa dalam laktosa susu, dalam glikolipid, dan dalam glikoprotein dan proteoglikan.<sup>28</sup>

Glukosa terbentuk dari 2 kelompok senyawa yang menjalani glukoneogenesis, yaitu (1) kelompok yang terlibat dalam perubahan netto langsung menjadi glukosa, termasuk sebagian besar asam amino dan propionat dan (2) kelompok yang merupakan produk metabolisme glukosa di jaringan. Kadar gula dalam darah akan dijaga keseimbangannya oleh hormone insulin yang diproduksi oleh kelenjar beta sel pancreas.<sup>28</sup>

Mekanisme kerja hormon insulin dalam mengatur keseimbangan kadar gula dalam darah adalah dengan mengubah gugusan gula tunggal menjadi gugusan gula majemuk

yang sebagian besar disimpan dalam hati dan dan sebagian kecil disimpan dalam otak sebagai cadangan pertama. Namun, jika kadar gula dalam darah masih berlebihan, maka hormone insulin akan mengubah kelebihan gula tersebut menjadi lemak dan protein melalui suatu proses kimia dan kemudian menyimpannya sebagai cadangan kedua.<sup>28</sup>

### **2.3.1. Glukoneogenesis**

Glukoneogenesis adalah proses mengubah prekursor nonkarbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utamanya adalah asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Hati dan ginjal adalah jaringan glukoneogenik utama. Glukoneogenesis memenuhi kebutuhan glukosa tubuh jika karbohidrat dari makanan atau cadangan glikogen kurang memadai. Pasokan glukosa merupakan hal yang esensial terutama bagi sistem saraf dan eritrosit. Glukosa juga penting dalam mempertahankan kadar zat-zat antara siklus asam sitrat meskipun asam lemak adalah sumber utama asetil-KoA di jaringan.<sup>28</sup>

### **2.3.2 Glukagon**

Glukagon adalah hormon yang dihasilkan oleh sel  $\alpha$  pulau pankreas. Sekresinya dirangsang oleh hipoglikemia. Di hati, glukagon merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase. Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat.<sup>28</sup> Hormon ini membantu pelepasan glukosa ke aliran darah yang semula tersimpan di hati.<sup>29</sup>

Suatu polipeptida rantai lurus dengan 29 residu asam amino. Hormon ini digetahkan oleh pankreas dan menyebabkan kenaikan pemecahan glikogen yang

tersimpan dalam sel hati menjadi glukosa. Glukagon merupakan hormon katabolik yang membatasi sintesis makromolekul sel dan mengakibatkan penyimpanan bahan bakar yang berlebihan. Hormon peptide ini berperan dalam perubahan bentuk tak aktif enzim (fosforilase B ) menjadi enzim fosforilase aktif (fosforilase a) setelah difosforilase oleh ATP.<sup>28</sup>

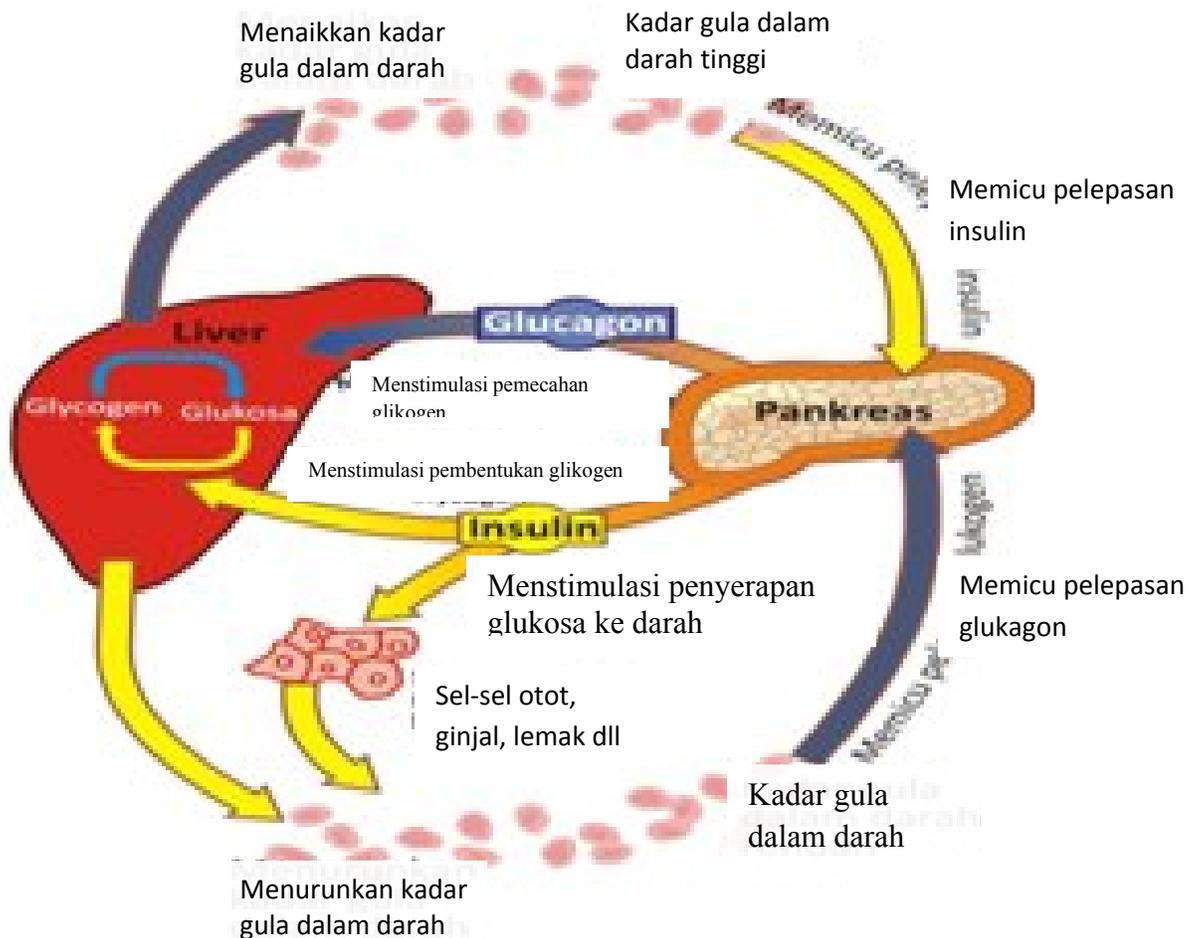
### **2.3.3 Glikolisis**

Kebanyakan jaringan setidaknya memerlukan glukosa terutama di otak. Glikolisis yaitu jalur utama metabolisme glukosa, terjadi di sitosol semua sel. Jalur ini unik karena dapat berfungsi baik dalam keadaan aerob maupun anaerob, tergantung pada ketersediaan oksigen dan rantai transport elektron. Eritrosit yang tidak memiliki mitokondria, bergantung sepenuhnya pada glukosa sebagai bahan bakar metaboliknya, dan memetabolisme glukosa melalui glikolisis anaerob. Namun untuk mengoksidasi glukosa melewati piruvat (produk akhir glikolisis) oksigen dan sistem enzim mitokondria diperlukan, misalnya kompleks piruvat dehidrogenase, siklus asam sitrat, dan rantai respiratorik. Glikolisis diatur oleh tiga enzim yang mengatalisis reaksi yang tak seimbang yaitu: heksokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Eritrosit adalah tempat pertama dalam glikolisis untuk menghasilkan ATP dapat dipindai sehingga terbentuk 2,3-bisfosfoglisarat yang penting untuk menurunkan afinitas hemoglobin terhadap O<sub>2</sub>. Piruvat dioksidasi menjadi asetil-KOA oleh suatu kompleks multi enzim, piruvat dehidrogenase yang bergantung pada kofaktor tiamin difosfat yang berasal dari vitamin.<sup>30</sup>

### 2.3.4 Glikogen

Glukosa diproduksi dari pemecahan karbohidrat dalam makanan dan pemecahan cadangan glikogen dan molekul-molekul endogen lain seperti protein dan lemak. Agar dapat berfungsi secara optimal, tubuh hendaknya dapat mempertahankan konsentrasi gula darah dalam batas tertentu. Respon hiperglikemik dapat terjadi pada agen-agen anestesi tertentu.<sup>30</sup>

Dalam pengaturan kadar glukosa darah hormon insulin adalah hormon yang disekresi oleh sel-sel  $\beta$  pankreas. Sel  $\beta$  pankreas mempunyai reseptor akan adanya rangsang glukosa sehingga bila ada peningkatan konsentrasi glukosa darah terjadi rangsangan pada sel  $\beta$ , hormon insulin disekresi dan disintesis ke dalam darah sesuai dengan kebutuhan tubuh untuk proses regulasi glukosa darah. Karena mekanisme kenaikan kadar glukosa darah sangat kompleks, salah satu mekanisme yang dianut adalah obat-obat anestesi langsung menekan sel beta pankreas melalui pelepasan ketokolamin yang berakibat menurunkan produksi insulin.<sup>31</sup>



Gambar 2.1 Proses Glukoneogenesis<sup>26</sup>

Fungsi glukoneogenesis mempertahankan gula darah yang cukup saat kelaparan. Saat asupan karbohidrat terbatas ataupun saat latihan berat, yaitu ketika asam laktat yang terbentuk di dalam otot rangka diubah kembali menjadi glukosa di dalam hati.<sup>32</sup>

Glikogen merupakan bentuk simpanan utama karbohidrat di dalam tubuh terutama di hati dan otot. Di hati fungsi utamanya adalah menyediakan glukosa untuk jaringan ekstrahepatik. Di otot senyawa ini berfungsi utama sebagai sumber bahan bakar metabolik yang dapat segera digunakan oleh otot. Glikogen disintesis oleh

glukosa melalui jalur glikogenesis. Senyawa ini diuraikan melalui jalur tersendiri yaitu glikogenolisis. Glikogenolisis menyebabkan terbentuknya glukosa di hati dan laktat di otot masing masing karena keberadaan dan ketiadaan glukosa 6-fosfatase. AMP siklik mengintegrasikan regulasi glikogenolisis dan glikogenesis dengan memacu pengaktifan fosforilase secara bersamaan dan penghambatan glikogen sintase. Insulin bekerja secara timbal balik dengan menghambat glikogenolisis dan merangsang glikogenesis.<sup>28</sup> Peningkatan glukosa darah di atas titik pasang (sekitar 90mg/100ml pada manusia) merangsang pankreas untuk mensekresi insulin yang memicu sel-sel targetnya untuk mengambil kelebihan glukosa dari darah, ketika kelebihan itu telah dikeluarkan atau ketika konsentrasi glukosa darah turun di bawah titik pasang, maka pankreas akan merespon dengan cara mensekresikan glukagon, yang mempengaruhi hati untuk menaikkan kadar glukosa darah.<sup>33</sup>

#### **2.4 Pengaruh Ketamin Terhadap Glukosa Darah**

Beberapa obat anestesi dapat mengakibatkan perubahan dalam metabolisme karbohidrat sehingga dapat meningkatkan kadar gula darah.<sup>34</sup> Ketamin langsung menekan sel beta pankreas melalui pelepasan ketokolamin yang berakibat menurunkan produksi insulin.<sup>31</sup>

Selama pembedahan atau sakit/stres yang menggunakan obat anestesi akan terjadi respon katabolik dimana terjadi peningkatan sekresi katekolamin, glukagon dan kortisol, tetapi di sana juga terjadi penurunan sekresi insulin. Jadi pembedahan menyebabkan hiperglikemia, penurunan penggunaan gula darah, peningkatan glukoneogenesis dan katabolisme protein. Respon tersebut dipacu tidak hanya oleh nyeri tetapi juga oleh

sekresi, peptida seperti interleukin I dan berbagai hormon termasuk *growth hormon* dan prolaktin. Efek pembiusan pada respon tersebut sangat bervariasi. Analgesia epidural tinggi dapat menghambat respon katabolik terhadap pembedahan dengan cara blokade aferen dan saraf otonom. Teknik narkotik dosis tinggi (fentanyl 50 mg/kg) sebagian dapat mencegah respon stres, sedangkan anestesia umum mempunyai efek menghambat yang lebih kecil, meskipun dengan pemberian konsentrasi tinggi.<sup>35</sup>

## **2.5 Pengaruh Deksametason Terhadap Glukosa Darah**

Deksametason adalah golongan kortikosteroid kelas glukokortikoid sintesis dan sekresi kortisolnya diregulasi secara ketat oleh sistem saraf pusat, dan sensitif terhadap umpan balik negatif oleh kortisol dan glukokortikoid sintetik (eksogen) dalam peredaran. Penggunaan deksametason dapat menyebabkan peningkatan gula darah. Oleh sebab itu digunakan secara hati-hati bagi penderita diabetes melitus.<sup>36</sup>

Kortikosteroid adalah hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal. Hormon ini dapat mempengaruhi volume dan tekanan darah, kadar gula darah, otot dan resistensi tubuh. Kelompok obat ini memiliki aktifitas glukokortikoid dan mineralokortikoid sehingga memperlihatkan efek yang sangat beragam meliputi efek terhadap metabolisme karbohidrat. Efek utama glukokortikoid ialah pada penyimpanan glikogen hepar. Selama periode stres, kortisol memainkan peran penting dalam meningkatkan kadar glukosa darah dan meningkatkan tekanan darah. Dalam keadaan berpuasa, kortisol merangsang beberapa proses yang secara kolektif berfungsi untuk meningkatkan dan menjaga konsentrasi normal glukosa dalam darah. Salah satu efek penggunaan deksametason adalah stimulasi glukoneogenesis, khususnya dalam hati. Hasil jalur ini dalam sintesis glukosa dari substrat

nonhexose, seperti asam amino dan gliserol dari pemecahan trigliserida. Mobilisasi asam amino dari jaringan ekstrahepatik ini berfungsi sebagai substrat untuk glukoneogenesis. Efek yang lain adalah penekanan sumbu Hypothalamic Pituitary Adrenal (HPA), yang mengakibatkan tidak disekresinya adrenokortikosteroid endogen, sehingga terjadi insufisiensi adrenal, dimana parameter yang tampak adalah penurunan kadar kortisol plasma. Selain penekanan HPA axis, dapat pula terjadi hipertensi, hiperglikemia dan osteoporosis.<sup>37</sup>

Efek glukokortikoid deksametason mampu meningkatkan glukoneogenesis, yaitu pembentukan glukosa yang mengaktivasi konversi dari protein menjadi glukosa melalui lintasan glukoneogenesis di dalam hati dan menstimulasi konversi lebih lanjut menjadi glikogen, sehingga beresiko meningkatkan kadar gula darah.<sup>35</sup> Pemecahan protein dan pengalihan asam amino menjadi glukosa secara berkelanjutan oleh efek deksametason, dapat menimbulkan peningkatan kebutuhan akan insulin.<sup>25</sup> Kontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus dengan insulin atau obat antidiabetes oral dapat berkurang oleh penggunaan deksametason.<sup>38</sup> Setelah pemberian deksametason, profil glukosa darah secara signifikan mengalami peningkatan.<sup>15</sup>

## 2.6 Interaksi Obat

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obat) atau oleh makanan, obat tradisional dan senyawa kimia lain. Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi jika dua atau lebih obat digunakan bersama-sama. Interaksi farmakokinetik ditandai dengan perubahan kadar plasma obat, area di bawah kurva (AUC), onset aksi dan waktu paro. Interaksi farmakokinetik diakibatkan

oleh perubahan laju atau tingkat absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Interaksi farmakodinamik biasanya dihubungkan dengan kemampuan suatu obat untuk mengubah efek obat lain tanpa mengubah sifat-sifat farmakokinetiknya. Interaksi farmakodinamik meliputi aditif (efek obat A = 1, efek obat B = 1, efek kombinasi keduanya = 2), potensiasi (efek A = 0, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 2), sinergisme (efek A = 1, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 3) dan antagonisme (efek A = 1, efek B = 1, efek kombinasi A+B = 0). Mekanisme yang terlibat dalam interaksi farmakodinamik adalah perubahan efek pada jaringan atau reseptor.<sup>39</sup>

Penggunaan obat campuran atau beberapa obat secara bersamaan dapat menimbulkan hal-hal berikut : Efek adisi, efek sinergis, efek potensiasi, efek antagonis dan interaksi obat. Potensiasi obat adalah timbulnya efek yang lebih besar daripada jumlah efek kedua obat<sup>40</sup> atau beberapa obat yang diberikan bersama-sama dengan aksi-aksi yang tidak sama, memberikan efek yang lebih besar pada pasien, dari pada efek masing-masing obat secara terpisah.<sup>41</sup>

Aksi spesifik obat dapat dibedakan menjadi agonis dan antagonis. Obat yang dapat bergabung dengan reseptor dan dapat memulai memunculkan aksi obatnya disebut agonis. Hal ini terjadi karena agonis merupakan obat yang memiliki afinitas kimia terhadap suatu reseptor dan membentuk kompleks. Sebagai hasilnya kompleks tersebut akan mengubah fungsi sel atau menimbulkan efek. Selain itu, ada juga obat yang berhubungan dengan reseptor tetapi gagal untuk memulai aksi obat. Dalam hal ini, obat tersebut dikatakan memblokir letak reseptor. Obat yang memblokir letak reseptor terhadap agonis endogen dari alam dapat bekerja sebagai antagonis (yang berlawanan). Antagonis obat dapat disebabkan oleh bermacam-macam mekanisme, tetapi secara umum

dapat digolongkan berdasarkan bergabungnya antagonis dengan reseptor yang sama seperti pada agonis atau dengan reseptor yang lain. Reseptor terletak pada kelompok kimia didalam sel yang berpartisipasi dalam kombinasi reseptor - obat dan pada bagian yang berbatasan dengan sel yang merupakan jalan masuknya obat ke kelompok yang aktif ini. Peristiwa bergabungnya agonis atau antagonis dengan reseptor disebut antagonis farmakologis, dan bila reseptornya berlainan disebut antagonis fisiologis atau antagonis fungsional.<sup>42</sup>