

PENELITIAN

Pengaruh Pemberian *Pre Emptive* Ketamin 0,15 mg/kgbb iv Terhadap Intensitas Nyeri Pasca Operasi Bedah Onkologi Mayor Dengan Anestesi Umum Di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

The Effect of Preemptive Ketamine 0.15 mg/kg iv on Pain Intensity Post Major Oncologic Surgery with General Anesthesia in Saiful Anwar General Hospital Malang.

Umi Satiyah**, Djudjuk Rahmad Basuki*, Ristiawan Muji Laksono*

* Bagian Anesthesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

* Correspondence/ korespondensi : umi.taqin@gmail.com

ABSTRACT

Background : *Preemptive and multimodal analgesia play important roles in pain management during perioperative period by blocking pain pathways consisting of transduction, transmission, modulation, and perception. Ketamine as an anti-NMDA (N-methyl D-aspartate) receptor acts by blocking transmission and modulation, and also has synergistic effect with opioid. Small dose of ketamine, 0.15 mg/kg has preemptive analgesic effect with no significant side effect.*

Objective : *to examine the effect of preemptive ketamine 0.15 mg/kg iv on pain intensity post major oncologic surgery with general anesthesia in 1,2, and 3 hour postoperatively.*

Method. *This was an experimental randomized double blind clinical study. The sample of this study is 17-40 year-old patients, with ASA-PS I-II, minimum educational degree of junior high, and BMI 20-30 kg/M² planned for elective major oncological surgery with moderate pain, consisting of thyroid and breast surgery, except modified radical mastectomy (MRM). The number of sample in this study was 44 patients, divided into 2 groups, they are group 1 (treatment group) which received 0.15 mg/kg ketamine and group 2 (control group) which did not receive ketamine. Other treatments for all of the patients were analgesics (multimodal analgesia), which were fentanyl (opioid) and ketorolac (NSAID), and other drugs for general anesthesia. The pain intensity in all of the samples were measured in 1, 2, and 3 hour postoperatively with Verbal numerical rating scale (VNRS) which was equal to VAS (visual Analogue scale). The result of normality statistical test, shapiro-wilk test revealed that the data was not normally distributed, so a mann whitney non parametric test was conducted.*

Result. *This study showed that ketamine 0.15 mg/kg reduced acute pain in 1, 2, and 3*

hour postoperatively. In the first hour postoperatively, the treatment group had 0 VAS score mean or 0,77 cm lower than the control group with a p value <0,005. In the second hour postoperatively, the treatment group had 0,3 cm VAS score mean or 1,4 cm lower than the control group with a p value <0,005. In the third hour postoperatively, the treatment group had 0,9 cm VAS score mean or 1,6 cm lower than the control group with a p value <0,005

Conclusion. In this study, preemptive ketamine 0.15 mg/kg could reduce pain intensity in 1, 2, and 3 hour post major oncologic surgery with moderate pain.

Keywords : Ketamin, Preemptive analgesia, pain intensity, mayor oncologyc surgery, general anestesi

ABSTRAK

Latar Belakang : Preemptive analgesia dan multimodal analgesia mempunyai peranan penting dalam penanganan nyeri selama dan pasca operasi dengan memblok jalur nyeri yang terdiri dari tranduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Ketamin sebagai Anti NMDA (N metil D Aspartat) reseptor bekerja memblok jalur transmisi dan modulasi serta sinergis dengan opioid. Ketamin dosis kecil 0,15 mg/kgbb mempunyai efek preemptive analgesia dan tidak memiliki efek samping yang berat.

Tujuan : mengetahui pengaruh pemberian preemptive ketamin 0,15 mg/kgbb iv terhadap intensitas nyeri pasca bedah onkologi mayor dengan anestesi umum pada 1,2 dan 3 jam pasca operasi

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda, bersifat eksperimental. Sampel penelitian adalah pasien usia 17-40 tahun, kriteria klinis ASA I-II, pendidikan minimal SMP, dan BMI antara 20-30 kg/M² yang menjalani pembedahan elektif bedah onkologi mayor kategori nyeri sedang yang meliputi operasi struma dan mammae selain radikal mastektomi (MRM). Jumlah sampel adalah 44 pasien yang dibagi secara random menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 (perlakuan) yang menerima ketamin 0,15 mg/kgbb dan kelompok 2 (kontrol) tanpa menerima ketamin 0,15mg/kgbb. Semua pasien menerima (multimodal analgesia) yaitu fentanyl (opioid), ketorolac (NSID) dan juga obat2an lain untuk anestesi umum. Intensitas nyeri pada semua sampel diamati pada 1, 2 dan 3 jam pasca operasi dengan menggunakan Verbal numerical rating scale (VNRS) yang setara dengan VAS (visual Analogue scale). Uji statistik normalitas menggunakan uji saphiro wilk diperoleh hasil bahwa data yang ada tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan uji beda non parametrik mann whitney test

Hasil: Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ketamin 0,15 mg/kgbb mengurangi nyeri akut lebih baik pada 1, 2 dan 3 jam pasca operasi. Pada 1 jam pasca operasi kelompok perlakuan memiliki nilai rerata VAS 0 atau lebih rendah 0,77 cm dbandingkan kelompok kontrol dengan nilai p<0,001. Pada 2 jam pasca operasi kelompok perlakuan memiliki rerata VAS 0,3 cm atau lebih rendah 1,4 cm bila dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai

$p < 0,001$. Pada 3 jam pasca operasi kelompok perlakuan memiliki rerata 0,9 cm atau lebih rendah 1,6 cm dengan nilai $p < 0,001$.

Kesimpulan: Pada penelitian ini preemptive ketamin 0,15 mg/kgbb iv memberikan pengaruh menurunkan intensitas nyeri pada 1 jam, 2 jam dan 3 jam pasca pembedahan onkologi mayor kategori nyeri sedang.

Kata kunci : Ketamin, preemptive analgesia, Intensitas nyeri, bedah onkologi mayor, anestesi umum

PENDAHULUAN

Nyeri akut pasca operasi merupakan permasalahan yang kompleks, dimana bila tidak memperoleh penanganan yang adekuat dapat menimbulkan konsekuensi negatif terhadap psikologis, fungsi fisiologis sistem respirasi, kardiovaskuler dan sistem saraf otonom, gastrointestinal, renal dan hepatic, neuroendokrin, serta fungsi imunologis pasien. Adanya perubahan ini menyebabkan terjadinya *prolong* imobilisasi, terhambatnya penyembuhan luka, meningkatnya pembiayaan dan lama tinggal di rumah sakit, serta berpotensi untuk berkembang menjadi nyeri kronik.¹

Penanganan nyeri akut pasca operasi dilakukan dengan cara pemberian obat yang bekerja mempengaruhi aktivitas hantaran stimulus nyeri dari perifer ke sentral sesuai dengan perjalanan stimulus nyeri. Modalitas terapi yang efektif digunakan dalam menangani nyeri akut ini adalah konsep pendekatan secara multimodal, menggunakan kombinasi dua atau lebih agen atau pun tehnik analgesia yang bekerja di titik tangkap yang berbeda. Konsep multimodal ini bertujuan untuk

meningkatkan kualitas analgesia, menurunkan dosis agen analgesia yang digunakan sehingga mampu menekan efek samping yang ditimbulkan.² Penggunaan kombinasi analgetika opioid dan non opioid (termasuk agen adjuvant) yang bekerja di titik tangkap yang berbeda di sistem saraf pusat dan perifer, dapat meningkatkan efikasi analgesia pasca operasi, menurunkan efek samping opioid yang menyertai, diantaranya mual, muntah, sedasi, pruritus, depresi respirasi, retensi urin dan konstipasi.³

Analgesia *preemptive* adalah pengobatan yang dimulai sebelum operasi untuk mencegah pembentukan sensitisasi sentral yang ditimbulkan oleh luka insisi dan inflamasi yang terjadi selama operasi dan pada periode awal pasca operasi. Mengingat efek 'pelindung' ini pada sistem nosiseptif, analgesia preemptive memiliki potensi untuk menjadi lebih efektif daripada pengobatan analgesik yang sama yang dimulai setelah operasi. Akibatnya, analgesia preemptive mampu mengurangi rasa sakit pasca operasi yang segera timbul dan juga mencegah berkembangnya rasa nyeri kronis dengan mengurangi

perubahan proses sensorik pusat.⁴

Obat yang bisa digunakan sebagai *preemptive* analgesia adalah non-steroidal anti inflammation (NSAID), opioid, N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA). Di antara Modalitas *preemptive* analgesia yang ada, NMDA reseptor antagonis merupakan salah satu terapi yang efektif untuk mencegah perkembangan nyeri akut menjadi nyeri kronik.⁵

Ketamin adalah noncompetitive nmda reseptor antagonis yang pertama kali disintesis pada tahun 1963 yang digunakan sebagai agen anestesi dan analgesi, mudah didapat, dan harga yang murah. Dosis ketamin yang direkomendasikan untuk *preemptive* analgesia adalah antara 0,075 mg/kgbb sampai dengan 0,5 mg/kgbb dan rekomendasi yang lain menyebutkan 0,15-0,25 mg/kgbb.⁶⁻⁷ Beberapa penelitian memberikan dosis ketamin *preemptive* yang dilanjutkan pemberian ketamin kontinyu, dan penelitian lainnya ada yang memberikan dosis sekali untuk *preemptive* analgesia. Penelitian sebelumnya dengan menggunakan *preemptive* ketamin dosis 0,15 mg/kgbb ada kontroversi hasil dimana terdapat penelitian yang memberikan hasil yang signifikan dan ada penelitian yang belum memberikan hasil yang signifikan, sedangkan dengan menggunakan ketamin dosis 0,5 mg memberikan efek mual dan muntah.^{5,8,9}

Efek ketamin sebagai *preemp-*

tive analgesia, pada penelitian sebelumnya dilakukan mulai dari 1 jam sampai dengan 24 jam pasca operasi, namun pada penelitian ini kami memilih pada 1 jam, 2 jam dan 3 jam pasca operasi dengan perkiraan ketamin masih bekerja dan fentanyl (opioid yang digunakan selama operasi) sudah tidak bekerja bila fentanyl ini tidak *bersinergis* dengan ketamin. Selama ini penggunaan *preemptive* ketamin sebagai multimodal analgesia belum lazim digunakan di RSSA, sehingga peneliti ingin mengetahui pengaruh *preemptive* ketamin dengan dosis rendah 0,15 mg/kgbb *intra vena* terhadap intensitas nyeri pasca operasi bedah onkologi mayor kategori nyeri sedang dengan anestesi umum di ruang bedah sentral RSUD Dr Saiful Anwar Malang. Dengan penelitian ini diharapkan pasien-pasien di RSUD dr Saiful Anwar Malang yang menjalani operasi bedah onkologi mayor memperoleh penanganan nyeri yang baik

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda (randomized double blind clinical trial) yang melibatkan 44 pasien di RSUD dr Saiful Anwar Malang dan dilakukan di ruang operasi, recovery room bedah sentral serta ruang rawat inap.

Kriteria inklusi yaitu pasien yang menjalani operasi elektif bedah onkologi mayor di instalasi bedah sentral RSSA Malang dengan kategori

nyeri sedang (VAS 4-7), termasuk operasi struma yang akan dikerjakan isthmolobektomy atau total thyroidektomy tanpa riwayat hipertyroid dan tumor mammae yang akan dikerjakan operasi simple mastektomy atau eksisi tumor, lama operasi kurang dari 3 jam, usia 17-40 tahun, tingkat pendidikan minimal SMP, status fisik ASA I-II, tidak sedang mendapatkan terapi obat lain, BMI 20-30 kg/M², Bersedia menjadi peserta penelitian dan menandatangani informed consent, tidak memiliki kontraindikasi terhadap ketamin (hipertensi), tidak mengalami nyeri sebelum operasi. Kriteria eksklusi adalah Setelah pembedahan pasien mengalami kondisi yang menurunkan kesadarannya sehingga tidak dapat dinilai intensitas nyerinya dengan VAS.

Sampel dibagi secara acak dalam dua kelompok: kelompok 1 dengan pemberian obat ketamin 0,15 mg/kgbb sebelum insisi dan dan kelompok 2 yang menerima placebo yang keduanya diberikan secara *intra vena*. Semua sampel memperoleh perlakuan sama dalam manajemen anestesi umum, yaitu induksi dengan menggunakan midazolam 0,05 mg/kgbb dan propofol titrasi sampai dengan 2 mg/kgbb, analgetik fentanyl 2 ug/kgbb dan muscle relaxan atracurium 0,5 mg/ kgbb. Untuk pasien yang menerima perlakuan maka diberikan ketamin 0,15 mg/kgbb iv, sedangkan kelompok pembanding hanya diberikan Nacl 0,9 % iv. Selain itu juga diberikan analgetik fentanyl 1 ug/kgbb,

ketorolac 30 mg, dexamethason 10 mg dan ondansetron 4 mg sebelum insisi. Setiap 1 jam dari pasca fentanyl pertama ditambahkan fentanyl 1 ug/kgbb.

Pengukuran tekanan darah dan frekuensi nadi dilakukan 5 menit setelah pemberian obat dan placebo. Setelah operasi selesai, peneliti menanyakan kepada semua peserta penelitian/ pasien, nilai intensitas nyeri (VAS) pada setiap kelompok pada 1 jam, 2 jam dan 3 jam pasca operasi yang dihitung dari pasca extubasi sadar penuh

Data yang telah direkam dan dimasukkan ke dalam tabel dilakukan uji normalitas, bila menghasilkan distribusi data yang tidak normal maka dilakukan uji beda non parametrik mann whietney

HASIL

Karakteristik subyek yang digunakan pada penelitian ini yang terdiri dari 22 kelompok perlakuan (I) yaitu diberikan ketamin preemptive 0,15 mg dan kelompok kontrol (II) yang diberikan placebo (Nacl 0,9%) ditunjukkan pada tabel 1. Dari tabel tersebut memberikan makna bahwa tidak ada perbedaan usia, IMT, status ASA dan proporsi jenis kelamin antara kelompok I dan II (nilai $p > 0,05$). Sebagian besar subyek berada pada rentang usia 25-40 tahun, berdasarkan IMT tergolong normoweight, ASA II, berjenis kelamin perempuan, tingkat pendidikan

SMP-SMU, lama operasi antara 2- 3 jam dan jumlah fentanyl yang digunakan 2-3 ampul. Berdasarkan semua gambaran karakteristik variabel tersebut diatas, dengan nilai $p > 0,05$ yang tidak berbeda bermakna maka dapat disimpulkan bahwa kedua kelompok perlakuan sudah sebanding (*comparable*)

Penelitian ini untuk mengetahui perbedaan intensitas nyeri kelompok ketamin dan kontrol dianalisis secara statistik dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil analisis tersebut ditunjukkan pada tabel 2.

Sebelum dilakukan uji beda maka data yang ada dilakukan uji normalitas terlebih dahulu dengan uji *Shapiro-wilk*. Dari hasil uji *saphiro-wilk* didapatkan nilai 0,000 yang berarti bahwa data yang ada tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan uji beda non parametrik *mann whitney test*.

Dari hasil uji beda *mann whitenay* sebagaimana ditunjukkan pada tabel 3, diperoleh hasil untuk VAS pre-op dengan nilai *significancy* 1,000 atau lebih dari 0,001 yang berarti tidak ada perbedaan bermakna VAS pasien sebelum operasi baik dari kelompok ketamin maupun kelompok kontrol. Sementara pada VAS 1 jam setelah operasi diperoleh angka *significancy* kurang dari 0,001 dengan nilai rerata kelompok I adalah 0 dan kelompok II 0,77 sehingga data tersebut memiliki arti bahwa kelompok ketamin memiliki intensitas nyeri yang lebih rendah bila dibanding-

kan kelompok kontrol. Pada VAS 2 jam setelah operasi diperoleh angka *significancy* kurang dari 0,001 dan memiliki rerata kelompok I 0,3 dan kelompok II 1,7 sehingga memiliki makna bahwa kelompok ketamin memiliki intensitas nyeri yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Untuk VAS 3 jam pasca operasi diperoleh hasil *significancy* kurang dari 0,001 dengan nilai rerata kelompok I 0,9 dan kelompok II 2,5 maka data tersebut memberikan arti bahwa kelompok ketamin memiliki intensitas nyeri yang lebih rendah bila dibandingkan kelompok kontrol. Dari ketiga waktu yang ada, untuk selisih mean yang paling besar terdapat pada 3 jam pasca operasi

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ketamin 0,15 mg/kg intravena yang diberikan sebelum insisi dalam mengurangi nyeri pasca operasi onkologi mayor yang termasuk di dalamnya operasi struma dan mamae. Efektifitas ini diukur berdasarkan respon nyeri pasca operasi struma dan mamae (onkologi) yang dinilai dari perbedaan intensitas nyeri antara pasien yang diberikan ketamin dengan kontrol (plasebo) sebelum insisi.

Pada penelitian ini, berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa ada perbedaan yang bermakna secara statistik rerata nilai VAS pada semua kategori antara kelompok ketamin dengan kelompok kontrol. Pada penelitian ini

didapatkan hasil bahwa selisih nilai VAS lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan kontrol. Pada 1 jam setelah operasi diperoleh rerata VAS kelompok ketamin lebih rendah 0,7 cm dibandingkan kelompok kontrol dan dengan uji statistic mann whitnay diperoleh angka significancy kurang dari 0,001, sehingga intensitas nyeri kelompok ketamin lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Pada 2 jam setelah operasi kelompok ketamin memiliki rerata VAS 1,4 cm lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan diperoleh angka significancy kurang dari 0,001 yang memiliki arti bahwa intensitas nyeri kelompok ketamin lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Untuk 3 jam pasca operasi diperoleh rerata VAS kelompok ketamin lebih rendah 1,6 cm dibandingkan kelompok kontrol dan hasil significancy mann whitnay kurang dari 0,001 yang berarti bahwa kelompok ketamin memiliki intensitas nyeri yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Sehingga dapat disimpulkan bahwa mulai dari 1 jam, 2 jam dan 3 jam setelah operasi, ketamin dosis kecil 0,15 mg/kgbb mempunyai efek analgetik pasca operasi yang lebih baik dibandingkan tanpa pemberian ketamin. Diantara ketiga waktu yang diperiksa, pada 3 jam pasca operasi diperoleh selisih rerata yang paling besar dibandingkan dengan waktu yang lain.

Dari hasil ini didapatkan bahwa dengan penghambatan reseptor NMDA

oleh ketamin akan menghambat aktivasi NMDA reseptor yang pada akhirnya akan mencegah terjadinya sensitisasi sentral yang terjadi akibat stres pembedahan lebih rendah dibandingkan plasebo.

Berdasarkan teori bahwa ketamin mempunyai efek analgesia dengan menghambat sensitisasi sentral pada proses transmisi dan modulasi. Ketamin yang diberikan sebelum insisi memiliki efek preemptif pada nyeri pasca operasi dan mengurangi kebutuhan analgesik. Hal ini terbukti dari penelitian Langgeng bahwa pemberian ketamin preemptif dapat mengurangi kebutuhan opioid pasca bedah onkologi.¹⁰ Masukan impuls nyeri durante operasi dan pasca operasi menyebabkan stimulasi terus-menerus pada nosiseptor serabut C dan menyebabkan pelepasan glutamat. Glutamat adalah neurotransmiter eksisatori utama pada susunan saraf pusat yang mengaktifkan reseptor postsinaptik NMDA. Aktivasi reseptor NMDA ini berkontribusi pada proses nyeri seperti *wind up* dan sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor ini yang terus-menerus memiliki peranan dalam inflamasi dan proses nyeri neuropatik, yang nantinya akan menyebabkan hiperalgesia sekunder. Intervensi analgesik sebelum terjadinya stimulasi nyeri (analgesia preemptif) dapat menghambat sensitisasi dan mengurangi nyeri akut.¹¹⁻¹⁴

Ketamin menghasilkan antinosisepsi melalui interaksi dengan

reseptor mu pada saraf spinal, antagonis NMDA reseptor, dan aktivasi jalur monoaminergik *descending pain inhibitory*. Afinitas ketamin pada reseptor NMDA lebih besar dibandingkan terhadap mu reseptor, dan jauh lebih besar dibandingkan reseptor monoamin atau reseptor non-NMDA lain (misalnya asetilkolinesterase dan reseptor sigma), yang menyebabkan semakin kecil dosis ketamin semakin selektif ketamin berinteraksi dengan reseptor NMDA.¹⁵

Selain diberikan ketamin 0,15 mg/kg intravena sebelum insisi, pasien juga diberikan modalitas analgetika lain selama operasi yaitu golongan NSAID yaitu ketorolac 30 mg dan fentanyl (opioid) secara intravena. Ketorolac sebagai NSAID non selektif mencegah terbentuknya prostaglandin yang sangat berpotensi menyebabkan nyeri karena trauma pembedahan. Ketorolac menghambat jalur *cyclooxygenase* 1 dan 2. Ketika terjadi trauma, fosfolipid pada membran sel oleh fosfolipase A₂ diubah menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat akan melalui dua jalur yaitu jalur *cyclooxygenase* dan *lypoxigenase*. Melalui jalur *lypooksigenase*, asam arakhidonat akan dirubah menjadi leukotrien. Asam arakidonat yang melalui jalur *cyclooxygenase* (COX) akan menjadi prostaglandin. COX dibagi menjadi COX1 dan COX2. COX1 banyak ditemukan di lambung, ginjal, usus, trombosit, dan endotel. Sedangkan COX2 ditemukan di sel inflamasi (makrofag, *synoviocytes*). Ketorolac

menghambat jalur COX1 dan COX2 sehingga sehingga menghambat terbentuknya PGE₂, TxA₂, dan PGI₂. Kapasitas prostaglandin dalam mensensitisasi reseptor nyeri terhadap stimulus mekanik dan kimia merupakan hasil penurunan ambang rangsang serabut saraf C. Ketorolac memiliki efek analgesik dengan menghambat sintesa dari prostaglandin ini.^{16,17}

Pasien juga menerima kortikosteroid yang bekerja sebagai anti inflamasi dan dapat mengurangi sintesis prostaglandin tapi tidak memblok secara komplit.¹⁸ Dengan demikian pasien diberikan multimodal analgesia durante operasi. Pemberian multimodal analgesia diharapkan mengurangi nyeri dengan dosis obat minimal sehingga efek samping obat yang diberikan juga minimal. Selain itu dipergunakannya multimodal terapi diharapkan lebih menekan respon stres terhadap pembedahan dengan lebih baik sehingga intensitas nyeri lebih ditekan.

Dari hasil penelitian tadi didapatkan bahwa waktu 3 jam pasca operasi pemberian pre emptive ketamin 0,15 mg memiliki pengaruh yang paling besar dalam menurunkan intensitas nyeri. Hal ini kemungkinan disebabkan karena efek sinergis ketamin dengan opioid dalam hal ini fentanyl yang digunakan selama operasi memiliki efek memanjang dan juga efek multimodal analgesia seperti yang dijelaskan sebelumnya.

Penggunaan ketamin sebelum

insisi telah dibuktikan efektif untuk mengurangi konsumsi opioid dan oleh sebab itu efek samping terkait dengan opioid seperti sedasi berlebihan, mual dan muntah dapat dikurangi.¹⁹ Penambahan ketamin dosis kecil terhadap opioid menghasilkan efek sinergistik yang sebagian besar dikarenakan kombinasi inhibisi presinaptik opioid mengurangi transmisi aferen dengan mengurangi pelepasan neurotransmitter dan penghambatan post sinaptik NMDA yang mengurangi *wind up* dan sentral sensitisasi. Sensitisasi sentral terjadi melalui stimulus (pembedahan) yang menyebabkan aktivasi protein-kinase C (PKC). PKC sangat sensitif terhadap kalsium, setiap stimulus yang meningkatkan kalsium intraselular di kornu dorsalis akan mengaktifkannya. Fosforilasi reseptor NMDA menurunkan inhibisi magnesium pada potensial membran istirahat dan menghasilkan aktivitas sinaptik yang terus-menerus. Aktivasi ini yang mendasari sentral sensitisasi. Dari berbagai obat atau teknik hanya antagonis NMDA yang mengembalikan sensitisasi yang telah terjadi. Analgesia preemptif bertujuan untuk mencegah atau mengurangi sensitisasi ini sehingga mengurangi nyeri pasca operasi.²⁰

Pada penelitian Parikh B, ketamin yang diberikan sebelum insisi dengan dosis 0,15 mg/kg memberikan efek analgesik sampai pasca operasi. Waktu paruh ketamin adalah kurang dari 17 menit dan analgesia yang

dihasilkan oleh ketamin dengan dosis 0,125-0,25 mg/kg intravena bertahan sampai 5 menit ketika konsentrasi plasma >100 ng/mL. Akan tetapi pada penelitian ini ditemukan bahwa efek analgesia ketamin bertahan sampai pasca operasi. Analgesia pasca operasi yang bertahan lama ini dapat dijelaskan dengan mekanisme hambatan pada sensitisasi sentral.¹⁹

Nesek-Adam V et al menyimpulkan bahwa pemberian preemptive dari kombinasi ketamin IV dosis rendah dengan natrium diklofenak meningkatkan analgesia pasca operasi setelah kolesistektomi laparoskopi; sedangkan, IV ketamin dengan dosis 0,15 mg / kg tidak memberikan efek analgesik preemptive.

Penelitian sebelumnya pemberian ketamin 0,15 mg/kg intravena sebelum insisi menurunkan intensitas nyeri dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai 52 ± 11 mm dan 59 ± 9 mm (Aveline C, 2006) . Sementara penelitian lainnya menunjukkan bahwa pemberian ketamin 0,15 mg/kg intravena sebelum insisi menurunkan nyeri secara bermakna dimana kelompok ketamin memiliki VAS $1,25 \pm 79$ mm dibandingkan dengan kelompok kontrol $3,3 \pm 47$ mm dimana nilai $p < 0,001$.²¹

Skala numerik verbal (SNV, VNRS = Verbal Numerical Rating Scale) adalah pengukuran derajat nyeri yang dilakukan dengan meminta pasien mengukur derajat nyeri yang dilakukan

Tabel 1. Data Karakteristik Subyek Penelitian

	Kelompok I (dengan ketamin 0.15mg)	Kelompok II (kontrol tanpa ketamin)	Hasil Uji Beda (nilai p)
Usia (tahun)	33.68 ± 8.408	35.04 ± 7.114	0.816 ^b
IMT (kg/m ²)	22.95 ± 1.917	23.30 ± 3.853	0.705 ^a
ASA			0.531 ^c
I	9	7	
II	13	15	
Jenis Kelamin			0.517 ^c
Laki-laki	6	8	
Perempuan	16	14	
Pendidikan			0.949 ^c
SMP	9	10	
SMU	10	9	
S1/D3	3	3	
Kategori Operasi			0.761 ^c
Mamma	12	13	
Struma	10	9	
Lama operasi (jam)	2,29	2,36	0,589 ^b
Jumlah fentanyl(ampul)	2,34	2,47	0,343 ^b

1. ^a : Independent Sample T Test; ^b : Mann-Whietney Test; ^c : Chi-Square Test

Tabel 2 Data VAS kelompok I dan II

No	Waktu	Variabel	Kelompok I (perlakuan)(cm)	Kelompok II (kontrol) (cm)	Selisih (cm)
1	1 jam pasca operasi	Mean	0	0,77	0,77
		Standar deviasi	0	0,429	
		Minimum	0	0	
		Maximum	0	1	
3	3 jam pasca operasi	Mean	0,32	1,73	1,4
		Standar deviasi	0,476	0,550	
		Minimum	0	1	
		Maximum	1	3	
3	3 jam pasca operasi	Mean	0,91	2,5	1,6
		Standar deviasi	0,61	0,596	
		Minimum	0	1	
		Maximum	2	3	

Tabel 3. Hasil Analisis Perbedaan Intensitas Nyeri Kelompok I dan II menggunakan Mann-Whitney Test

Variabel	Nilai p
VAS Pre Operatif	1.000
VAS 1 jam Setelah Operasi	< 0.001
VAS 2 jam Setelah Operasi	< 0.001
VAS 3 jam Setelah Operasi	< 0.001

dengan meminta pasien mengukur derajat nyeri dengan membayangkan 0 sebagai “tidak nyeri “ dan 10 sebagai “sangat nyeri”. Pengukuran dengan skala ini cukup mudah dilakukan, serta memberikan hasil yang konsisten dan berkorelasi baik dengan VAS (22). Sehingga pada penelitian ini untuk mempermudah pasien menyampaikan kondisi derajat nyeri maka kami menggunakan VNRS, dikarenakan VNRS ini berkorelasi baik dengan VAS maka nilai yang muncul dari VNRS kita tampilkan sebagai VAS.

Dari penelitian ini, dapat dibuktikan secara statistik bahwa ketamin dosis kecil 0,15 mg/kgbb dapat menurunkan intensitas nyeri pasca operasi bedah onkologi mayor (struma dan mammae) meskipun tingkat penurunannya antara 0,77 sampai dengan 1,6 dari nilai VAS dan kondisi intensitas nyeri kedua kelompok berada pada kategori nyeri ringan akan tetapi nilai tersebut dapat bermakna terhadap kondisi klinis pasien. Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan sehingga perasaan nyeri sekecil apapun akan menimbulkan trauma psikologis pada pasien dan berdampak pada penyembuhan luka pasca operasi serta bisa menyebabkan terjadinya nyeri kronik sebagaimana disebutkan sebelumnya bahwa nyeri kronik pasca operasi mastektomy adalah 11-57 %.²² Sehingga pemberian *preemptive* ketamin 0,15 mg/kgbb sebelum insisi dapat menjadi

prosedur tata laksana multimodal analgesia di ruang operasi.

Penelitian ini memiliki keterbatasan dengan hanya melihat dampak pemberian *preemptive* ketamin 0,15 mg/kgbb pada jam- jam awal pasca operasi, kategori operasi nyeri sedang, dan penilaian VAS yang bisa subyektif meskipun sudah kita bandingkan dengan penilaian wong baker dikarenakan kondisi nyeri pasca operasi termasuk kategori nyeri ringan. Sehingga untuk mengetahui lebih jauh dari efek pemberian *preemptive* ketamin maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk waktu yang lebih lama atau dikombinasikan dengan obat opioid lainnya. Selain itu penelitian juga bisa dilakukan pada operasi kategori nyeri berat sehingga kemungkinan dampak perbedaan pemberian ketamin dosis kecil akan memiliki makna yang lebih besar serta pemeriksaan lain yang lebih akurat seperti kadar glukosa,CRP, Interleukin yang memiliki hubungan dengan patofisiologi nyeri. Pemberian ketamin dosis kecil 0,15 mg/kgbb juga berperan dalam pencegahan nyeri akut menjadi nyeri kronik, sehingga diperlukan juga penelitian sampai dengan munculnya nyeri kronik pada pasien yang memerlukan waktu lebih lama sampai dengan sekitar 3 bulan

SIMPULAN

Pada penelitian ini kami simpulkan bahwa pemberian ketamin 0,15 mg/kg intravena sebelum insisi pada pasien yang menjalani bedah onkologi mayor

dengan anestesi umum menyebabkan intensitas nyeri (VAS) secara statistik lebih rendah bermakna dibandingkan dengan plasebo. Rerata nilai VAS (intensitas nyeri) 1 jam pasca operasi pada kelompok ketamin 0,7 cm lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol sedangkan rerata nilai VAS 2 jam pasca operasi pada kelompok ketamin 1,4 cm lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dan rerata nilai VAS 3 jam pasca operasi 1,6 cm lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Sehingga ketamin 0,15 mg/kg intravena sebelum insisi dapat menjadi salah satu pilihan kombinasi multimodal analgesia yang efektif menurunkan intensitas

DAFTAR PUSTAKA

1. Coda, B.A; Hofman H.G; Pain Syndroms, *The Clinical Journal Of Pain*, 2001, p 229-235
2. Buvanendran, A., Kroin, J.S; Multimodal Analgesia for Controlling Acute Postoperative Pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009,22(5), 588-593.
3. Vadivelu, N., Mitra, S., Narayan, D; Recent Advances in Postoperative Pain Management. *Yale J Biol Med*. 2010, 83(1), 11-25.
4. Amiya K, Mumtaz afzal, et all; Pre emptive Analgesia : Recent Trends And Evidences, *Indian Journal Of Pain*, 2013, 27(3), 114-120
5. Liqiao Yang, et all, Pre emptive Analgesia Effects of Ketamin in Patient Undergoing Surgery, A Meta Analysis. *Acta Cirurgica Brasileira*, 2014, 29 (12)
6. Suzuki, M., Tsueda, K., Lansing, PS., Tolan, MM., Fuhrman, TM., Ignacio, CI., Sheppard, RA., Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1999,89(1), 98-103.
7. Miller Ronald D , intravenus anesthesia, In : *Miller's Anesthesia*, 8th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone , 2015, p 845-850
8. Asyikun nasyid room, Andi husni tara, et all, perbandingan efek ketamin 0,15 mg/kgbb iv prainsisi dan ketamin 0,15 mg/kgbb iv pasca bedah pada pasien operasi Orthopedi Ekstremitas Bawah, *Jurnal anestesiologi Indonesia*, 2014, 6(1), 34-41
9. Forozan Millani, et all, The Effect of Low Dose Ketamine (Preemptive Dose) on Postcesarean Section Pain Relief, 2014, 3(2), 97-100
10. Raharjo L, Budiono U. Efektifitas Ketamin Sebagai Analgesia Preemptif Terhadap Nyeri Pasca Bedah Onkologi. *Jurnal anestesiologi Indonesia*, 2009, 1(3), 132-140
11. Helmy, N., Badawy, AA., Hussein, M., Reda, H. Comparison of The Preemptive Analgesia Of Low Dose Ketamine Versus Magnesium Sulfate on Parturient Undergoing Cesarean Section Under General Anesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 2015, 31(1), 53-58.
12. Sinatra, R.S., Leon Casasola , O.A.D, Ginsberg, B., Viscusi, Eugene R , Acut pain Management. Cambridge press. United Kingdom, 2009, P.3-70
13. Singh, H., Kundra, S., Singh, RM.,

- Grewal, A., Kaul, TK., Sood, D. (2013). Preemptive Analgesia With Ketamine for Laparoscopic Cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011, 29(4), 478.
14. Stolting R.K et al, Stolting's hand book of pharmacology and physiology of anaesthetic practice, 2006, 4th ed, p 167-175
15. Price, D.D., Mayer, DJ., Mao, J., Caruso, FS. (2000). NMDA-receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance. *Journal of pain and symptom management*, 19(1), 7-11.
16. Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D., Buxton, I. (2008). Analgesic-Antipyretic and Anti Inflammatory Agents. In *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 1st edition, 2008, p 429-432.
17. Hanna Misiolek, et all, The 2014 Guideline for Post Operative Pain Management, Departement of Anesthesiology and Intensive Therapy Poland, 2014, 46 (4), 221-244
18. O'Banion MK, Winn VD, Young DA, cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89, 4888-4892.
19. Parikh B, Preventive analgesia: Effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery, *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2011 ; 27(4): 485-488.
20. Hajipour, A; Effects of preemptive Ketamine on post-cesarean analgesic requirement. *Acta Medica Iranica*, 2002, 40(2), 100-103.
21. Ahmed, S., Hossain, MM., Khatun, US; Pre-emptive Analgesia: Effect of Low Dose Ketamine as Pre-Emptive Analgesia in Postoperative Pain Management After Lower Abdominal Surgery. *Journal of the Bangladesh Society of Anaesthesiologists*, 2004, 17(1), 17-22.
22. Aida T, Penilaian dan Pengukuran Nyeri akut, Panduan tata laksana nyeri perioperatif, Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Reanimasi Indonesia, 2009, h. 27-29.