

## Peran Ketamin pada Nyeri di Tingkat Sel

### *Role of Ketamine on Pain at the Cell Level*

Rizal Zainal<sup>✉\*</sup>, Irfannuddin<sup>\*\*</sup>, Legiran<sup>\*\*\*</sup>, Nurhadi Ibrahim<sup>\*\*\*\*</sup>, Muhammad Ramli Ahmad<sup>\*\*\*\*\*</sup>

\*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia

\*\*Departemen Fisiologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

\*\*\*Departemen Anatomi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

\*\*\*\*Departemen Fisiologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Indonesia

\*\*\*\*\*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makasar, Indonesia

✉Korespondensi: [rizalprabu@gmail.com](mailto:rizalprabu@gmail.com)

### **ABSTRACT**

*Ketamin is one of the commonly used analgesic agents and can be used both inside and outside the operating room. In addition to the analgesic effect, ketamine is a bronchodilator, sympathomimetic, and sedative which can provide convenience in the perioperative period. Ketamine functions in modulating central sensitization, decreases tolerance of opioid-induced hyperalgesia, provides potent opioid analgesia in hyperalgesia dose and reduces presynaptic excitation of substance P in the spinal cord. Ketamine can also modulate muscarinic acetylcholine receptors, which have the potential to reduce pain sensitivity resistance, up-regulation of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptors which can improve mood and emotional response to pain. Activation of NMDA receptors causes calcium influx, activating intracellular formation by secondary messengers, prostaglandins, and nitric oxide. Ketamine is a phencyclidine analog and is an N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, so the effect of ketamine can reduce the frequency and time of  $Ca^{2+}$  channel opening and prevent  $Ca^{2+}$  influx. Ketamine also plays a role in regulating immune responses related to pain signals, such as toll-like receptors. Molecular components involved in the action of ketamine at the cellular level include inhibition of substance P receptors, inhibition of mAChR, inhibition of serotonin 1 and 2 receptors, modulation of glial cell pharmacology of the glial inhibitor, L- $\alpha$ -aminoadipate, and inhibition of glial enzymes including the glutamate transporter (GLT1).*

**Keywords:** cellular; ketamine; n-methyl-d-aspartate (NMDA); pain; substance P

## ABSTRAK

Ketamin adalah salah satu analgesia yang dapat digunakan baik di dalam atau di luar kamar operasi. Selain efek analgesik, ketamin bersifat bronkodilator, simpatomimetik, dan sedasi yang dapat memberikan kemudahan dalam periode perioperatif. Ketamin berfungsi dalam modulasi sensitisasi sentral, menurunkan toleransi hiperalgesia yang diinduksi opioid, memberikan potensi analgesia opioid dalam dosis hiperalgesia, dan mengurangi eksitasi presinaptik substansi P di sum-sum tulang belakang. Ketamin juga dapat memodulasi reseptor *muscarinic acetylcholine* yang berpotensi mengurangi tahanan sensitivitas nyeri, *up*-regulasi reseptor *a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* (AMPA) yang dapat memperbaiki *mood* dan respons emosional terhadap nyeri. Aktivasi reseptor NMDA menyebabkan influks kalsium, mengaktivasi formasi intraseluler oleh *secondary messenger*, prostaglandin, dan *nitric oxide*. Ketamin adalah analog *phencyclidine* dan bersifat antagonis *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), sehingga efek ketamin dapat mengurangi frekuensi dan waktu pembukaan kanal  $Ca^{2+}$  dan mencegah influks  $Ca^{2+}$ . Ketamin juga berperan dalam regulasi respons imun yang berhubungan terhadap sinyal nyeri seperti *toll-like receptor*. Komponen molekuler yang terlibat pada kerja ketamin di tingkat seluler seperti inhibisi pada reseptor substansi P, inhibisi mAChR, inhibisi reseptor serotonin 1 dan 2, modulasi farmakologi sel glial pada inhibitor glial, *L-a-aminoadipate*, dan menghambat enzim glial termasuk transporter glutamat (GLT1).

**Kata Kunci:** ketamin; *n-methyl-d-aspartate* (NMDA); nyeri; seluler; substansi P

## PENDAHULUAN

Ketamin pertama kali disintesis pada awal tahun 1960 dan mendapatkan persetujuan dari *Food and Drug Administration* pada tahun 1970 untuk penggunaan anestesi klinis pada manusia. Ketamin mendapat banyak perhatian, khususnya penggunaannya dalam anestesi perioperatif dan analgesia.<sup>1</sup>

Ketamin merupakan antagonis reseptor *n-methyl-d-aspartate* (NMDA) berperan dalam blok reseptor NMDA di otak dan sum-sum tulang belakang. Mekanisme kerja ketamin dalam modulasi sensitisasi sentral, menurunkan, atau memperlambat toleransi hiperalgesia, bersifat analgesia opioid (dosis subanestetik), dan mengurangi pengeluaran presinaptik substansi P dan glutamat di sum-sum tulang belakang. Ketamin juga dapat memodulasi reseptor

*muscarinic acetylcholine* yang berpotensi mengurangi tahanan sensitivitas nyeri, *up*-regulasi reseptor *a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* (AMPA) yang dapat memperbaiki *mood* dan respons emosional terhadap nyeri dan modulasi jalur glutamatergik. Efek lain dari ketamin dapat mengubah ekspresi gen dan regulasi protein, sehingga menjelaskan alasan ketamin memiliki efek positif setelah dihentikan.<sup>2,3</sup>

Sampai saat ini belum ada metode objektif untuk mengukur efek negatif ketamin (efek psikotropik) bila dibandingkan dengan pengobatan nyeri lain. Selain penting dalam anestesi disosiatif dan analgesik, keuntungan penggunaan ketamin lainnya sebagai bronkodilator, simpatomimetik, dan sedasi dalam periode perioperatif.<sup>4</sup> Beberapa peneliti meneliti penggunaan

ketamin pada tatalaksana komplikasi umum intubasi endotrakeal yaitu nyeri tenggorok pascaoperasi.

Ketamin dapat digunakan di dalam dan luar ruang operasi. Efek positif simpatomimetik (peningkatan tonus vaskular dan denyut jantung) dapat memberikan keuntungan pada pasien trauma atau sepsis yang memerlukan intervensi operatif. Manfaat penggunaan ketamin adalah angka hipotensi selama induksi lebih rendah dan dapat digunakan pada hemodinamik tidak stabil (efek mempertahankan curah jantung dan protektif refleks laring tanpa depresi napas).<sup>5</sup>

Ketamin bermanfaat dalam modulasi terjadinya *persistent postoperative pain* (PPP), mengurangi waktu awal permintaan narkotik, dan menurunkan efek samping narkotik.<sup>6</sup> Pada satu meta-analisis, analisis sensitivitas mengenai ketamin intravena menunjukkan penurunan secara statistik risiko terjadinya PPP pada bulan ke 3 dan ke 6.<sup>7</sup> Hasil klinis analgesia relevan dengan efek samping minimal dapat dicapai dengan infus pascaoperasi 2 mcg/kg/menit. Pemberian infus ketamin 10mg/jam (~2,5 mcg/kg/menit untuk pasien 70 kg) dan jika diperlukan pada peningkatan titrasi infus pascaoperasi  $\geq 20$  mg/jam (~5 mcg/kg/menit untuk pasien 70 kg).<sup>8</sup>

Schwenk dkk., secara retrospektif menganalisis efek samping yang terjadi pada 321 pasien yang menerima infus

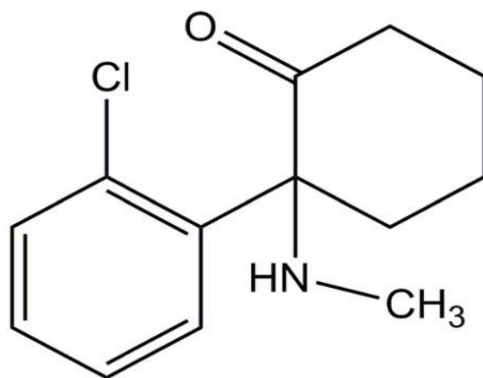
ketamin pascaoperasi. Efek samping paling umum adalah eksitasi sistem saraf pusat (16,2%; delirium, agitasi, disforia, halusinasi, *vivid dream*) dan sedasi (9,4%). Tinjauan mengenai target dan mekanisme seluler diharapkan mampu memberikan sudut pandang baru tentang potensi ketamin dan penggunaannya dalam tatalaksana nyeri.

## NYERI

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan dan berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial.<sup>9</sup> Menurut *American Academic For Pain* (2011), sebanyak 100 juta orang di Amerika Serikat menderita nyeri kronis dan 46 juta menderita nyeri akut pascaoperasi. Sebanyak 25-50% orang usia lanjut di Indonesia mengalami nyeri yang berdampak negatif bagi kualitas hidup mereka. Beberapa mekanisme pembentukan respons nyeri telah diketahui, seperti rangsangan nosiseptif, sensitisasi perifer, dan sensitisasi sentral.<sup>10</sup>

## KETAMIN

Ketamin adalah antagonis NMDA yang paling banyak diteliti dan digunakan saat ini. Pada awalnya ketamin digunakan untuk anestesi pembedahan dan belum digunakan sebagai terapi analgesik hingga akhir 1980. Ketamin saat ini digunakan untuk kondisi nyeri akut dan kronik.<sup>11</sup>

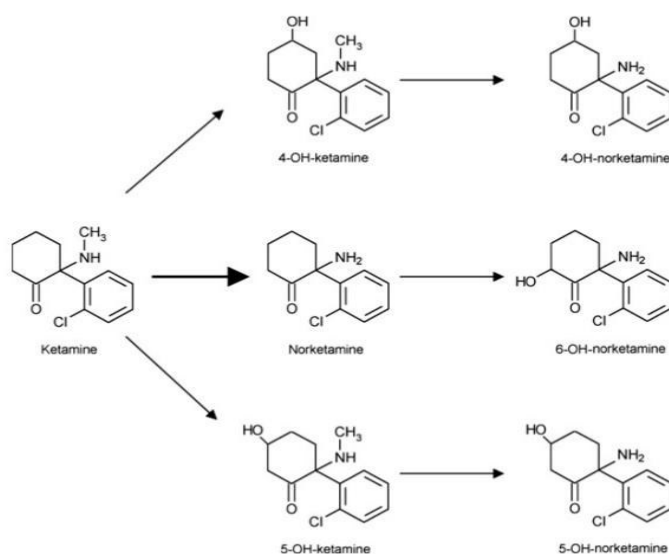


Gambar 1. Struktur ketamin<sup>12</sup>

**Farmakokinetik ketamin**

Ketamin bersifat larut lemak dan cepat didistribusikan ke otak dan jaringan lain dengan perfusi baik (waktu-paruh distribusi 2 sampai 4 menit). Ketamin dimetabolisme melalui jalur hepatic *cytochrome* p450 3A4 (CYP3A4) dan *cytochrome* p450 2B6. Ketamin dapat diberikan melalui intravena, subkutan, intramuskular, intranasal, oral, sublingual, dan topikal. Ketamin dimetabolisme menjadi *hydroxyketamine*, *norketamine*, dan *dehydronorketamine*. Senyawa metabolit mayoritas diekskresikan oleh ginjal. Waktu paruh eliminasi dari pemberian bolus tunggal dari ketamin adalah 2-3 jam. Pemberian ketamin dosis

tinggi (lebih dari 1 mg/kg BB) dapat menyebabkan anestesi disosiatif. Menurut rekomendasi dari *Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, dosis ketamin bolus tidak melebihi 0,35 mg/kg untuk nyeri akut.<sup>11,13</sup> Peneliti telah meneliti tentang ketamin S yang diberikan pada sepuluh relawan laki-laki sehat dengan alat yang dikontrol komputer. Klirens ketamin S lebih tinggi secara signifikan (26,3 mL/kg/menit) dibandingkan dengan ketamin rasemat bila diberikan isomer murni.<sup>14</sup>

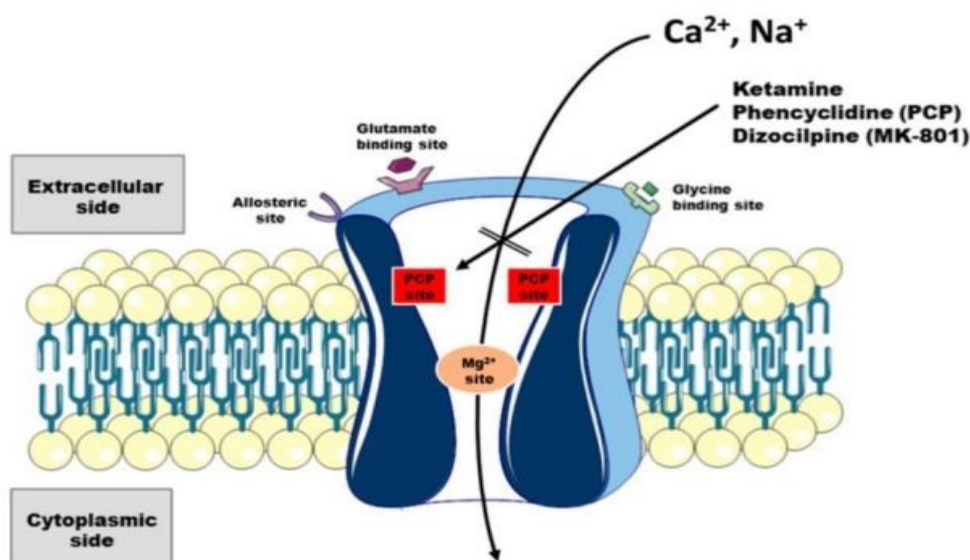


Gambar 2. Metabolisme ketamin<sup>15</sup>

### Farmakodinamik ketamin

Ketamin adalah analog *phencyclidine* dan bersifat antagonis nonkompetitif dari reseptor NMDA di sistem saraf pusat (SSP). Reseptor NMDA dipicu oleh asam amino eksitatori seperti glutamat. Aktivasi NMDA membutuhkan fosforilasi dan pengikatan glisin dan glutamat terhadap reseptor. Antagonis NMDA memiliki efek amnesia, psikosensori, dan analgesik. Aktivasi reseptor NMDA menyebabkan influx kalsium, mengaktifasi formasi intraseluler oleh *secondary messenger*, prostaglandin, dan *nitric oxide*. Ketamin mengurangi frekuensi dan rata-rata

pembukaan dari kanal kalsium dan mencegah influks dari kalsium. Ketamin memiliki isomer S dan R, isomer S memiliki afinitas lebih tinggi terhadap jalur NMDA dan secara klinis lebih relevan. Ketamin juga berperan dalam regulasi respons imun yang berhubungan terhadap sinyal nyeri seperti *toll-like receptor*. Ketamin perioperatif dosis rendah dapat mengurangi konsumsi opioid dan nyeri pascaoperasi setelah prosedur pembedahan. Dosis ketamin untuk dosis perioperatif adalah 0,15 mg/kg, dan dosis infus bervariasi antara 0,15 dan 1,2 kg/jam. Durasi pemberian bervariasi dari 2 sampai 48 jam.<sup>16</sup>

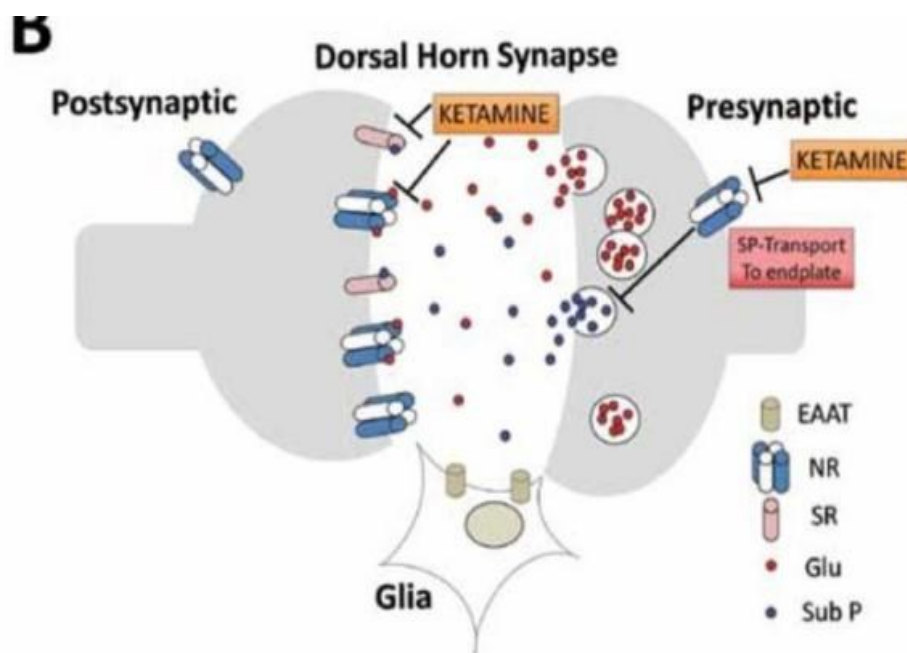


Gambar 3. Model skematik interaksi ketamin dengan reseptor NMDA<sup>17</sup>

### Mekanisme kerja ketamin di tingkat sel

Komponen molekuler yang terlibat pada kerja ketamin di tingkat seluler di antaranya adalah reseptor substansi P. Reseptor substansi P ditemukan pada sistem saraf pusat dan tepi yang penting terhadap nosisepsi dengan menangkap pengeluaran substansi P dari neuron serat C ke dalam sumsum tulang. Penelitian Abbadie dkk. menyatakan bahwa NMDAR presinaptik memodulasi pelepasan vesikuler dari substansi P.<sup>18</sup>

Ketamin mampu secara poten menstimulasi reseptor D2, sehingga menghasilkan kadar dopamin yang lebih tinggi. Walaupun ketamin memiliki afinitas 10-20 kali lebih rendah untuk reseptor muskarinik relatif terhadap NMDARs, kerja analgesik ketamin dapat terlibat dalam kerja langsung pada reseptor asetilkolin. Interaksi fungsional antara mAChRs dan NMDAR melalui protein G dan persinyalan intraseluler  $Ca^{2+}$ .



**Gambar 4.** Ilustrasi mekanisme kerja ketamin<sup>2</sup>

Ketamin diberikan sebagai campuran rasemat dari S(+) dan R(-) *enantiomers* yang dimetabolisme dengan cepat menjadi norketamin dan *enantiomers 6-hydroxy-norketamine*. Metabolisme norketamin sangat lambat dan lebih stabil. Meskipun produksinya cepat dan eliminasinya lambat, efek norketamin pada proses fisiologis kurang dipahami dengan baik. Penelitian pada model hewan pre-klinik *in vitro* dan *in vivo* telah mengidentifikasi bahwa norketamin juga menghambat NMDAR di neuron sentral. Proses sentral seperti sensitisasi sentral memerlukan aktivitas glial.<sup>12</sup> Peranan glial dalam proses nyeri sentral memungkinkan terjadinya pelepasan *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) untuk mengontrol plastisitas saraf dan pelepasan sitokin proinflamasi.<sup>14</sup> Inhibitor glial, *L-α-aminoadipate*, yang berdampingan dengan ketamin untuk mengobati nyeri menunjukkan dampak analgesik yang baik bila dibandingkan dengan ketamin tunggal. *L-α-aminoadipate* bertindak dengan menghambat enzim glial termasuk transporter glutamat (GLT-1)

dalam sistem saraf pusat dan perifer. *P-regulation* GLT-1 awal dapat mencegah kelebihan glutamat yang terakumulasi dari aktivasi NMDAR dan sensitisasi sentral. Di dalam sumsum tulang belakang, NMDAR yang terdiri dari subunit GluN2B dan GluN2D memediasi sebagian besar neurotransmisi glutamatergik, tetapi efek klinis ketamin pada komponen pensinyalan ini tetap ada untuk sepenuhnya dijelaskan.<sup>19</sup>

**Peranan ketamin sebagai analgesia di tingkat seluler**

Ketamin, suatu derivat *phencyclidine*, memiliki efek terapeutik yang secara reversibel memblokir aktivitas reseptor NMDA, sehingga memiliki fungsi analgesia. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya beberapa mekanisme seluler dan molekuler dalam pemberian ketamin.<sup>2</sup> Reseptor NMDA merupakan subklas dari reseptor ionotropik glutamat (iGluR) yang memediasi sebagian besar transmisi eksitasi sinaptik glutamaterik pada sistem saraf pusat. Prinsip iGluRs pada

sinap neuronal sentral merupakan reseptor AMPA dan reseptor NMDA. Reseptor NMDA sebagai heterotetramer terdiri dari 2 obligat sensitif-glisin GluN1 subunit dan 2 sensitif-glutamat GluN2 (A-D) atau subunit glisinerik GluN3 (A-B). Daerah ekor sitoplasmik GluN1 bersifat kritis untuk interaksi protein dan modifikasi paska translasi, tersusun menjadi beberapa lapisan yang ada pada beberapa kombinasi tergantung penggabungan pre-mRNA. Hal ini menyebabkan banyaknya kombinasi reseptor NMDA yang dapat terbentuk. Reseptor NMDA menyebabkan influksi ion natrium dan kalsium ke dalam sel, untuk memediasi komponen lambat pada *post* sinaptik eksitatorik, sehingga dapat meregulasi beberapa transduksi sinyal penting untuk pertahanan hidup sel atau apoptosis, mempelajari, dan memori.<sup>20</sup>

### Mekanisme molekuler ketamin sebagai analgesia

Efek analgesia dari ketamin pada nyeri kronik dapat memodulasi beberapa jalur pensinyalan perubahan fungsional dalam aktivitas saraf (neuroplastisitas), dan peningkatan ekspresi reseptor NMDA dan fosforilasi. Blokade NMDA dari ketamin dapat melemahkan induksi plastisitas sinaptik dan mencegah perubahan fungsional pada neuron pusat yang dapat menginduksi keadaan nyeri kronis.<sup>2</sup> Peningkatan aktivitas sinaptik telah terbukti meningkatkan kadar *brain-derived neurotrophic factor*. *Brain-derived neurotrophic factor* diketahui secara timbal balik meningkatkan kadar reseptor NMDA dan sebagai faktor penting dalam mempertahankan plastisitas jangka panjang dan perkembangan nyeri neuropatik, kemungkinan melalui modulasi aktivitas saraf tulang belakang dan supraspinal. Peningkatan aktivitas reseptor NMDA di neuron sentral *in vitro* ini memiliki efek penghambatan pada reseptor opioid.

Kemampuan ketamin untuk memodulasi analgesia yang dimediasi reseptor opioid telah dilaporkan pada beberapa studi kohort.<sup>2</sup> Selain itu, ketamin menghambat reseptor ini dengan mengurangi afinitasnya terhadap substansi P. Ketamin mengurangi arus reseptor substansi P sebesar  $6,6 \pm 2,0\%$ ,  $19,3 \pm 6,1\%$ , dan  $37 \pm 7,8\%$  pada konsentrasi masing-masing 10 M, 100 M, dan 1 mM, yang menunjukkan bahwa efek analgesik ketamin sebagian merupakan hasil dari inhibisi langsung reseptor substansi P.<sup>2</sup>

### RINGKASAN

Ketamin bersifat antagonis reseptor NMDA yang berfungsi dalam modulasi sensitivitas sentral, menurunkan toleransi hiperalgesia yang diinduksi opioid, memberikan potensi analgesia opioid dalam dosis hiperalgesia, dan mengurangi eksitasi presinaptik substansi P di sum-sum tulang belakang. Pada tingkat sel, ketamin melakukan blokade aktivitas pada reseptor *n-methyl-d-aspartate* (NMDAR). Blokade reseptor NMDA oleh ketamin merupakan peristiwa nonkompetitif yang mengurangi frekuensi dan waktu pembukaan kanal  $\text{Ca}^{2+}$  dan mencegah influksi  $\text{Ca}^{2+}$ . Komponen molekuler yang terlibat pada kerja ketamin di tingkat seluler di antaranya inhibisi pada reseptor substansi P, inhibisi mAChR, inhibisi reseptor serotonin 1 dan 2, modulasi farmakologi sel glial pada inhibitor glial, *L- $\alpha$ -amino adipate*, dan menghambat enzim glial termasuk transporter glutamat (GLT1). Sel glial dapat secara langsung berkontribusi pada remodeling sinaptik nyeri atau secara tidak langsung berkontribusi pada neuroplastisitas. Sel glial terdapat ASIC1a, ASIC2a, dan ASIC3 yang dapat memediasi respons inflamasi.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: A versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(5):633–8
2. Iacobucci GJ, Visnjevac O, Pourafkari L, Nader ND. Ketamine: An update on cellular and subcellular mechanisms with implications for clinical practice. *Pain Physician.* 2017;20(2):E285–301
3. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine\*. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(2):268–78
4. Wieruszewski PM, Leung JG, Nelson S. Ketamine use in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(2):101–6
5. Van BMA, Exline MC, Cape KM, Ryder LP, Phillips G, Ali NA, et al. Increased incidence of clinical hypotension with etomidate compared to ketamine for intubation in septic patients: A propensity matched analysis. *J Crit Care.* 2017;38:209–14
6. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
7. Mencil ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(10):1199–213
8. Porter SB, McClain RL, Howe BL, Ardon AE, Mazer LS, Knestrick BM, et al. Perioperative Ketamine for Acute Postoperative Analgesia: The Mayo Clinic-Florida Experience. *J Perianesthesia Nurs.* 2015;30(3):189–95
9. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *PAIN reports.* 2018. e643.
10. O’Neil, CL. Pain Management. Dalam : Marie A. Chisholms-Burns, Barbara G. Wells, Terry Schwinghammer, Patrick M. Malone, Jill M.Kolesar, John C.Rotschafer, Joseph T. Di Piro (Eds). *Pharmacotherapy Principles & Practice*, Edisi ke-7, New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2008:1089-104
11. Medicine AP, Hospital MG. Deer’s Treatment of Pain. *Deer’s Treat Pain.* 2019;199–204.
12. Watkins LR, Martin D, Ulrich P, Tracey KJ, Maier SF. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain.* 1997;71(3):225–35
13. Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: A review. *Addiction.* 2012;107(1):27–38.
14. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O’Connor K, Poole S, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci.* 2003;23(3):1026–40
15. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):370–80
16. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(9):1059–77



17. Jouguelet LJ, La CL, Schilling D, Chelly JE. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Med (United States)*. 2015;16(2):383–403
18. Francisco S. ~ P e r g a m o n SPINAL CORD SUBSTANCE P RECEPTOR. 1996;70(1):201–9
19. Sung B, Lim G, Mao J. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003;23(7):2899–910
20. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013; 14:383-400