

**PENELITIAN**

**Perbandingan Efek Pemberian Ketamin 0,15 Mg/Kgbb Iv Prainsisi dan Ketamin 0,15 Mg/Kgbb Iv Pascabedah terhadap Kebutuhan Analgesik Morfin Pascabedah pada Pasien Operasi Ortopedi Ekstremitas Bawah**

***Comparison of Effect Between Preincisional and Postoperative Administration of Intravenous Ketamine 0.15 Mg/Kg on Postoperative Morphine Analgesic Requirement in Patients Underwent Lower Limb Orthopedic Surgery***

*Asyikun Nasyid Room* ✉\*, *Andi Husni Tanra*\*, *Muhammad Ramli Ahmad*\*,  
*Syafri Kamsul Arif*\*, *Ilhamjaya*\*\*

\*Bagian Anestesiologi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

\*\*Bagian Ilmu Faal Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

✉Korespondensi/ correspondence: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, 90245 E-mail:  
chikunk\_md@yahoo.com

**ABSTRACT**

**Background:** *Ketamine has been a component of perioperative analgesia for years. However its most effective administration method is still unclear.*

**Objective:** *This study aimed to know the effect of ketamine administration during preincisional, intraoperative, and 24 hours postoperative period compare with ketamine during 24 hours postoperative period to postoperative morphine requirements.*

**Methods:** *This is an experimental research using double blind random technique. Total sample 50, which divided into 2 groups which underwent lower limb orthopedic surgery with spinal anesthesia. First group get preincisional IV ketamine 0.15 mg/kg + 0.1 mg/kgBW during surgery and 24 hrs postoperatively; and second group get postoperative IV ketamine 0.15 mg/kg + 0.1 mg/kgBW 24 hrs postoperatively.*

*Both groups get morphine as postoperative analgesia via patient-controlled analgesia device with 2 mg loading dose, 1 mg bolus dose, and 7 minutes lockout interval. Time to first postoperative morphine administration was measured from the end of surgery to the time of morphine loading dose administration on patient's demand; postoperative morphine consumption was counted within 24 hours.*

**Result:** *Neither time to first analgesic administration nor morphine consumption within 24 hours were significantly different between two groups.*

**Conclusion:** *Ketamine has no preventive analgesia effect in patients undergo spinal anesthesia.*

**Keywords:** *ketamine, analgesia, preventive, morphine.*

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** *Ketamin telah digunakan sebagai analgesia perioperatif sejak lama. Namun cara pemberian yang efektif masih belum jelas.*

**Tujuan:** membandingkan efek pemberian ketamin prainsisi, selama operasi dan 24 jam pascabedah dengan pemberian ketamin selama 24 jam pascabedah terhadap kebutuhan morfin pascabedah.

**Metode:** Penelitian ini merupakan uji tersamar acak ganda. Total sampel 50 dibagi dalam 2 kelompok pasien dengan operasi ortopedi ekstremitas bawah dengan anestesi spinal. Kelompok pertama, mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV prainsisi + 0,1 mg/kg/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah. Kelompok kedua mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV pascabedah + 0,1 mg/kg/jam selama 24 jam pascabedah. Kedua kelompok mendapatkan analgesia pascabedah morfin via patient-controlled analgesia dengan loading dose 2 mg, bolus dose 1 mg dan lockout interval 7 menit. Jangka waktu pemberian morfin pertama pascabedah dihitung dari akhir operasi hingga saat pemberian morfin loading dose atas permintaan pasien; konsumsi morfin pascabedah dihitung dalam 24 jam.

**Hasil:** Tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok baik dalam waktu pemberian analgesik pertama ( $p=0,055$ ) maupun konsumsi morfin dalam 24 jam ( $p=0,351$ ).

**Simpulan:** Ketamin tidak memiliki efek analgesia preventif pada pasien yang menjalani anestesi spinal.

**Kata kunci:** ketamin, analgesia, preventif, morfin.

---

## PENDAHULUAN

Berbagai modalitas telah dimanfaatkan dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah, salah satunya adalah ketamin. Pertama kali disintesis pada tahun 1963, ketamin telah lama dikenal sebagai anestetik intravena. Efek antagonis ketamin pada reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) menjadikan ketamin sebagai agen yang menarik minat para peneliti. Namun, meskipun telah banyak bukti mutakhir seputar peran penting reseptor NMDA, penelitian klinis seputar penggunaan ketamin dalam pengobatan nyeri pascabedah masih belum lengkap. Dosis ketamin yang direkomendasikan adalah 1 mg/kg (dosis inisial) dan 0,5 mg/kg/jam (dosis kontinyu). Himmelseher dan Durieux

mengusulkan penjadwalan dosis ketamin sebagai analgesia tambahan untuk anestesia umum dan PCA; dengan dosis 0,5 mg/kg sebelum insisi, 500 µg/kg/jam selama pembedahan, dan 120 µg/kg/jam selama 24 jam pascabedah.<sup>1,2</sup>

Penelitian ini mencoba membandingkan efektifitas pemberian ketamin 0,15 mg/kg prainsisi (dilanjutkan dengan infus ketamin 0,1 mg/kg/jam selama operasi) dengan pemberian ketamin 0,15 mg/kg pascabedah terhadap kebutuhan morfin pascabedah. Kedua jenis perlakuan ini dikombinasikan dengan infus ketamin 0,1 mg/kg/jam selama 24 jam pascabedah. Penelitian ini dipandang perlu mengingat ketamin sebagai agen anestesi klasik yang ada di hampir

semua rumah sakit, termasuk di rumah sakit dengan sumber daya terbatas, ternyata memiliki potensi untuk dimanfaatkan sebagai modalitas penatalaksanaan nyeri pascabedah. Penelitian ini membandingkan efektifitas ketamin dosis 0,15 mg/kg IV antara pemberian prainsisi dan pascabedah dalam mengurangi kebutuhan analgesik morfin; dari perbandingan ini diharapkan dapat diketahui penentuan waktu yang tepat untuk memberikan ketamin sebagai adjuvan analgesia pascabedah.

#### **METODE**

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda (randomized double blind clinical trial) melibatkan 50 pasien di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dilakukan sejak April – Juni 2013.

Kriteria inklusi, yaitu pasien yang akan menjalani pembedahan elektif ekstremitas bawah dengan anestesi spinal, ASA 1 atau 2, usia 20-64 tahun, indeks massa tubuh 18-25 kg/m<sup>2</sup>, tinggi badan di atas 150 cm dan mampu memahami penjelasan tentang penggunaan patient-controlled analgesia (PCA). Kriteria eksklusi adalah lama operasi lebih dari 2 jam, menderita asma dan penyakit penyulit lain. Sampel dibagi secara acak dalam dua kelompok: kelompok Pre, yaitu kelompok yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV bolus sebelum insisi (prainsisi) + 0,1 mg/kg/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah; dan

kelompok Post, yaitu kelompok yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV bolus setelah operasi selesai (pascabedah) + 0,1 mg/kg/jam selama 24 jam pascabedah.

Pengukuran jangka waktu pemberian morfin pertama pascabedah dihitung mulai dari akhir operasi (ditandai dengan selesainya jahitan kulit terakhir) hingga saat pemberian morfin loading dose 2 mg atas permintaan pasien; konsumsi morfin pascabedah dihitung dengan menggunakan alat PCA (Perfusor® Space, B.Braun AG Melsungen). Data pasien mengenai jangka waktu pemberian analgesik pertama, konsumsi analgesik morfin dalam 24 jam pascabedah, serta tekanan arteri rerata, laju jantung, laju napas, efek samping, dan skor nyeri, dicatat dan dianalisis dengan program SPSS 17. Kejadian efek samping dan skor nyeri dianalisis dengan Mann-Whitney U test. Hasil penelitian bermakna bila  $p < 0,05$  maka dengan interval kepercayaan 95%.

#### **HASIL**

Dari 50 pasien penelitian, sebanyak 4 pasien dikeluarkan (drop-out) dari penelitian ini karena lama operasi lebih dari 2 jam, sehingga total ada 46 pasien yang menjalani prosedur penelitian ini, 23 pasien pada kelompok Pre dan 23 pasien pada kelompok Post. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada data karakteristik sampel pada kedua kelompok penelitian.

Kebutuhan Analgesik Morfin Pascabedah

Hasil analisis statistik dapat dilihat pada Tabel 1 - 3. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa jangka waktu pemberian morfin pertama (yang identik dengan waktu rescue analgesik) lebih panjang pada kelompok Post dibandingkan dengan kelompok Pre, tetapi tidak berbeda bermakna. Sedangkan konsumsi analgesik morfin dalam 24 jam pascabedah pada kelompok Post lebih rendah dibandingkan dengan kelompok Pre, tetapi tidak berbeda bermakna.

Hasil pengamatan variasi tekanan arteri rerata (TAR) menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada setiap waktu pengamatan. Pada pengamatan variasi laju jantung ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik di antara kedua kelompok pada waktu T2 (1 menit setelah pemberian bolus plasebo NaCl 0,9% pada kelompok Pre dan ketamin 0,15 mg/kg pada kelompok Post setelah operasi selesai;  $p=0,037$ ) dan T1P (1 jam setelah operasi selesai;  $p=0,025$ ) di mana pada kedua waktu tersebut kelompok Post lebih tinggi daripada kelompok Pre. Hasil pengamatan variasi TAR menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan TAR yang bermakna secara statistik di antara kedua kelompok pada setiap waktu pengamatan.

Pada penelitian ini diamati pula timbulnya efek samping yang dapat ditimbulkan pada penggunaan ketamin

dan atau morfin serta skor nyeri pada akhir pengamatan (24 jam pascabedah). Delirium teramati hanya pada satu sampel yang masuk dalam kelompok Post, dan teramati pada satu kali pengamatan (12 jam pascabedah). Hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kejadian PONV (post operative nausea and vomitus) di setiap waktu pengamatan dan skor nyeri pada 24 jam pascabedah yang bermakna secara statistik di antara kedua kelompok.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan menilai serta membandingkan efek pemberian ketamin 0,15 mg/kgBB intravena prainsisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah dengan ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah dalam mengurangi kebutuhan analgesik morfin pascabedah pada pasien operasi ortopedi ekstremitas bawah. Secara konseptual penelitian ini dimaksudkan untuk menilai adanya efek analgesia preemtif (atau preventif) ketamin.

Istilah analgesia preemtif (preemptive analgesia) pertama kali dipublikasikan oleh Wall tahun 1988, didefinisikan sebagai intervensi sebelum operasi untuk tujuan mencegah atau mengurangi rasa sakit pascaoperasi dengan mencegah sensitisasi sentral. Jenis penatalaksanaan ini secara farmakologis menginduksi keadaan analgesia yang efektif sebelum trauma pembedahan. Ini

dapat mencakup infiltrasi pada luka dengan anestetik lokal, blokade neural sentral, atau pemberian dosis efektif opioid, NSAID, atau ketamin. Bukti-bukti eksperimental memberi kesan bahwa analgesia preemtif dapat secara efektif melemahkan sensitisasi perifer dan sentral terhadap nyeri.<sup>3,4</sup>

Pada penelitian ini analgesia preemtif (atau preventif) dengan menggunakan ketamin diberikan pada kelompok Pre. Sementara kelompok Post mendapatkan analgesia dengan ketamin setelah operasi selesai. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna secara statistik baik dalam waktu pemberian analgesik pertama morfin pascabedah (yang identik dengan waktu rescue analgesik) maupun dalam konsumsi analgesik morfin pascabedah antara kelompok Pre dengan kelompok Post. Hasil ini mendukung hasil dari penelitian-penelitian sebelumnya, termasuk tinjauan sistematis oleh Laskowski dkk. mengenai manfaat penambahan ketamin intravena perioperatif untuk analgesia pascabedah. Tinjauan ini mencakup 70 studi yang melibatkan 4701 pasien, dengan 47 studi dievaluasi dalam metaanalisis inti dan 23 studi digunakan untuk menguatkan hasilnya. Reduksi konsumsi opioid total dan peningkatan waktu penggunaan analgesik pertama diamati di semua studi.<sup>5</sup>

Tinjauan sistematis ini menyimpulkan bahwa ketamin IV adalah tambahan yang efektif untuk analgesia

pascabedah, tetapi efek analgesia ketamin tidak tergantung pada jenis opioid yang digunakan intraoperatif, waktu pemberian ketamin, dan dosis ketamin. Akan tetapi, hasil penelitian ini berlawanan dengan tinjauan sistematis oleh Katz dkk. yang menyimpulkan bahwa ketamin memiliki efek analgesia preventif pada periode pascabedah dini.<sup>6</sup>

Efektifitas analgesia preemtif baik dengan menggunakan obat-obat analgesik utama (seperti golongan opioid, NSAID) maupun obat-obat yang bersifat adjuvan (termasuk antagonis reseptor NMDA seperti ketamin) hingga saat ini masih merupakan kontroversi. Berbagai penelitian maupun tinjauan sistematis (metaanalisis) seputar efektifitas analgesia preemtif memberikan hasil yang berlawanan. Di antaranya adalah metaanalisis oleh Ong dkk yang mencakup 66 RCT (3261 pasien) yang secara spesifik membandingkan intervensi analgesik preoperatif dengan intervensi analgesik pascaoperatif yang sama melalui rute yang sama. Metaanalisis ini menyimpulkan bahwa pemberian preemtif antagonis NMDA (dan opioid) sistemik tidak terbukti memberikan efek menguntungkan yang bermakna. Meskipun demikian hasil metaanalisis ini tetap meragukan. Ada dua faktor yang mungkin dapat menjelaskan hasil negatif pada studi-studi tersebut. Pertama, efek menguntungkan dari ketamin mungkin tertutupi ketika obat ini digunakan dengan dosis kecil (<0,15 mg/kg) dan dengan latar belakang

analgesia multimodal atau epidural. Kedua, jadwal dosisnya mungkin tidak adekuat. Studi-studi tersebut membandingkan efek pemberian ketamin sebelum pembedahan dengan pemberian ketamin setelah pembedahan untuk menguji sifat analgesia “preemptif”nya. Akan tetapi, sinyal nosiseptif dan inflamasi dihasilkan sepanjang pembedahan dan setelah prosedur. Karenanya injeksi tunggal obat kerja-pendek seperti ketamin baik sebelum atau setelah insisi tidak akan menghasilkan analgesia yang berlangsung lama hingga periode pascaoperatif. Untuk mencegah nyeri patologis, ketamin perlu diberikan setidaknya sepanjang operasi dan sebaiknya untuk jangka waktu tertentu dalam fase pascaoperatif, sebagai upaya untuk mengurangi sensitisasi jalur nyeri sentral dan perifer.<sup>2,7</sup>

Sulit untuk membuktikan adanya efek analgesia preventif ketamin pada keadaan di mana efek potensial ketamin tertutupi oleh analgesia multimodal atau epidural (pada penelitian ini, analgesia spinal). Kanal ion reseptor NMDA harus terbuka atau “aktif” sebelum ketamin dapat berikatan dengan atau berdisosiasi dari tempat berikatannya di dalam kanal secara teoritis, hal ini bisa menjelaskan mengapa pada analgesia (anestesi) spinal efek analgesia preventif ketamin sulit untuk dibuktikan.<sup>1</sup>

Penelitian ini juga mengamati adanya peningkatan laju jantung yang bermakna secara statistik pada waktu

T2 (1 menit setelah pemberian bolus plasebo NaCl 0,9% pada kelompok Pre dan ketamin 0,15 mg/kg pada kelompok Post setelah operasi selesai) dan T1P (1 jam setelah operasi selesai) dimana kelompok Post lebih tinggi daripada kelompok Pre. Hal ini dapat dijelaskan dengan melihat bahwa pada kelompok Post pemberian bolus ketamin (yang secara teoritis dapat menyebabkan stimulasi sistem saraf simpatis) dilakukan pada T2 (setelah operasi selesai), keadaan di mana efek anestesi spinal telah mengalami regresi, sehingga efek stimulasi sistem saraf simpatis berupa peningkatan laju jantung akan lebih nyata dibandingkan saat onset anestesi spinal (yang diketahui menyebabkan blokade sistem saraf simpatis) baru saja tercapai (T1). Namun peningkatan ini tidak bermakna secara klinis, karena nilai rerata laju jantung pada kelompok Post masih dalam batas normal ( $79,4 \pm 14,11$  pada T2 dan  $77,0 \pm 12,61$  pada T1P).

Penelitian ini juga tidak menemukan perbedaan bermakna dalam kejadian PONV dan skor nyeri di antara kedua kelompok. Di samping itu delirium ditemukan hanya pada satu pasien pada satu waktu pengamatan, dan tidak ditemukan timbulnya efek samping penggunaan opioid morfin berupa depresi napas (laju napas  $< 10$  x/menit). Pada tinjauan sistematis oleh Bell dkk. disimpulkan bahwa di samping reduksi konsumsi opioid, pemberian ketamin subanestetik perioperatif dapat menurunkan kejadian PONV, dengan

Tabel 1. Karakteristik sampel

Variabel	Kelompok Pre (n=23)	Kelompok Post (n=23)	<i>p</i>
Umur (tahun)	37,1 ± 14,01	36,9 ± 15,37	0,960
Tinggi badan (cm)	160,7 ± 5,27	159,4 ± 7,31	0,506
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	22,45 ± 2,290	22,02 ± 2,756	0,569
Lama operasi (menit)	97,2 ± 22,06	89,2 ± 20,38	0,208
Ketinggian blok (Th)	6,0 ± 1,04	5,6 ± 1,30	0,323

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata (*mean*) ± simpang baku (*standart deviation*); probabilitas (nilai *p*) diuji dengan *independent sample t-test*, *p*<0,05 dinyatakan bermakna.

Tabel 2. Karakteristik status fisik dan jenis kelamin

Variabel	Kelompok		Total	<i>p</i>
	Pre	Post		
ASA PS	PS 1	6	7	0,743
	PS 2	17	16	
Total	23	23	46	
Jenis Kelamin	Laki-laki	18	19	0,710
	Perempuan	5	4	
Total	23	23	46	

Probabilitas (nilai *p*) diuji dengan *Pearson chi-square test*; *p*<0,05 dinyatakan bermakna

Tabel 3. Kebutuhan analgesik morfin pascabedah

Variabel	Kelompok Pre (n=23)	Kelompok Post (n=23)	<i>p</i>
Jangka waktu pemberian morfin pertama (menit)	181,0 ± 96,84	281,6 ± 225,32	0,055
Konsumsi morfin pascabedah (mg/24 jam)	23,4 ± 12,80	19,8 ± 13,49	0,351
Konsumsi morfin pascabedah (mg/kgBB/24 jam)	0,400 ± 0,2046	0,356 ± 0,2475	0,515

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata (*mean*) ± simpang baku (*standart deviation*); probabilitas (nilai *p*) diuji dengan *independent sample t-test*, *p*<0,05 dinyatakan bermakna.

efek samping yang ringan atau bahkan tidak ada. Studi oleh Yamauchi dkk. yang meneliti efek adjuvan ketamin terhadap patient-controlled analgesia (PCA) pada pasien-pasien yang menjalani operasi tulang belakang (servikal dan lumbal) menemukan bahwa infus pascabedah ketamin 83 µg/kg/jam selama 24 jam menurunkan skor nyeri dan kebutuhan analgesik secara bermakna. Meskipun pada penelitian ini kejadian PONV dan skor nyeri pada kedua kelompok tidak dibandingkan dengan kelompok kontrol (plasebo), tetapi skor PONV rerata pada kedua kelompok <0,1 pada setiap waktu pengamatan dan NRS pada 24 jam pascabedah <2. Penurunan kejadian PONV pada penggunaan ketamin dapat dihubungkan dengan berkurangnya penggunaan analgesik opioid, sehingga mengurangi efek samping opioid.<sup>8,9</sup>

### SIMPULAN

Jangka waktu pemberian morfin pertama pascabedah dan konsumsi morfin pascabedah pada kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena prainsisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah. Ketamin tidak memiliki efek analgesia preventif pada pasien yang menjalani anestesi spinal

### DAFTAR PUSTAKA

1. Hocking G, Visser EJ, Schug SA. Ketamine: does life begin at 40? Pain: clinical updates (IASP) 2007;3:1-6.
2. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102:211-20.
3. Aida, S. The challenge of preemptive analgesia. Pain: clinical updates (IASP) 2005;13:1-4.
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534-540.
5. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anesthesi* 2011;58:911-23
6. Katz J, Clarke K. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence and future directions. In: *Clinical Pain Management: Acute Pain* edn. Macintyre PE, Walher SM and Rowbotham D, J. (eds). London, Hodder Arnold 2008;13:23-37
7. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins, BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia Analgesia* 2005;100: 757-73
8. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;1, doi: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
9. Yamauchi M, Asano M, Watanabe M, Iwasaki S, Furuse S, Namiki A. Continuous low-dose ketamine improves the analgesic effects of fentanyl patient-controlled analgesia after cervical spine surgery. *Anesth Analg* 2008;107: 1041-44.