***TINJAUAN PUSTAKA***

**Peran Ketamin Pada Nyeri di Tingkat Sel**

***Mechanisms of Pain and the Role of Ketamine on Pain at the Cell Level***

Rizal Zainal1, Irfannuddin2, Legiran3, Nurhadi Ibrahim4, Muhammad Ramli Ahmad5

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Departemen Fisiologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
3. Departemen Anatomi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
4. Departemen Fisiologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
5. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, RS.Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar

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 a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptors which can improve mood and emotional response to pain. At the cellular level, ketamine blocks activity at the N-methyl-D-aspartate (NMDAR) receptor. 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 Ca2+ channel opening and prevent Ca2+ 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-α-aminoadipate, and inhibition of glial enzymes including the glutamate transporter (GLT1).*

*Keywords: Cellular; ketamine; N-methyl-D-aspartate (NMDA); pain*

**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* yangberpotensi mengurangi tahanan sensitivitas nyeri, *up*-regulasi reseptor *a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* (AMPA) yang dapat memperbaiki *mood* dan respon emosional terhadap nyeri. Pada tingkat sel, ketamin melakukan blokade aktivitas pada reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDAR). Aktivasi reseptor NMDA menyebabkan influks kalsium, mengaktivasi formasi intraseluler oleh *secondary messenger*, prostaglandin, dan *nitric oxide*. Ketamin adalah analog *phencyclidine* danbersifat antagonis *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), sehingga efek ketamin dapat mengurangi frekuensi dan waktu pembukaan kanal Ca2+ dan mencegah influks Ca2+. Ketamin juga berperan dalam regulasi respon 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-α-aminoadipate*, dan menghambat enzim glial termasuk transporter glutamat (GLT1).

Kata Kunci: Ketamin; N-*methyl-D-aspartate* (NMDA); nyeri; seluler

**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.1-4

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* yangberpotensi mengurangi tahanan sensitivitas nyeri, *up*-regulasi reseptor *a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid* (AMPA) yang dapat memperbaiki *mood* dan respon 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.5,6

Sampai saat ini belum ada metode objektif untuk mengukur efek negatif ketamin (efek psikotropik) bila dibandingkan dengan pengobatan nyeri lain.7 Selain penting dalam anestesi disosiatif dan analgesik, keuntungan penggunaan ketamin lainnya sebagai bronkodilator, simpatomimetik, dan sedasi dalam periode perioperatif.8 Beberapa peneliti meneliti penggunaan ketamin pada tatalaksana komplikasi umum intubasi endotrakeal yaitu nyeri tenggorok pasca operasi.9,10

Ketamin dapat digunakan di dalam dan luar ruang operasi.11 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).12,13

Ketamin bermanfaat dalam modulasi terjadinya *persistent postoperative pain* (PPP), mengurangi waktu awal permintaan narkotik, dan menurunkan efek samping narkotik.14 Pada satu meta-analisis, analisis sensitivitas mengenai ketemin intravena menunjukkan penurunan secara statistik risiko terjadinya PPP pada bulan ke 3 dan ke 6.15 Hasil klinis analgesia relevan dengan efek samping minimal dapat dicapai dengan infus pasca operasi 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 pasca operasi ≥20 mg/jam (~5 mcg/kg/menit untuk pasien 70 kg).16

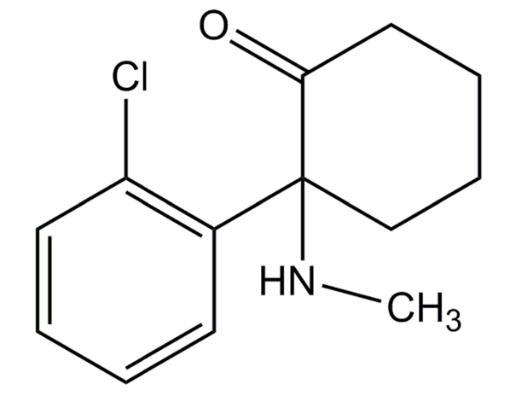
Schwenk dkk*.*, secara retrospektif menganalisis efek samping yang terjadi pada 321 pasien yang menerima infus ketamin pasca operasi. Efek samping paling umum adalah eksitasi sistem saraf pusat (16,2%; delirium, agitasi, disforia, halusinasi, *vivid dream*) dan sedasi (9,4%).17 Tinjauan mengenai target 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.18 Menurut*American Academic For Pain* (2011), sebanyak 100 juta orang di Amerika Serikat menderita nyeri kronis dan 46 juta menderita nyeri akut pasca operasi. Sebanyak 25-50% orang usia lanjut di Indonesia mengalami nyeri yang berdampak negatif bagi kualitas hidup mereka.Beberapa mekanisme pembentukan respon nyeri telah diketahui, seperti rangsangan nosiseptif, senstisasi perifer, dan sensitisasi sentral.19,20,21

**KETAMIN**

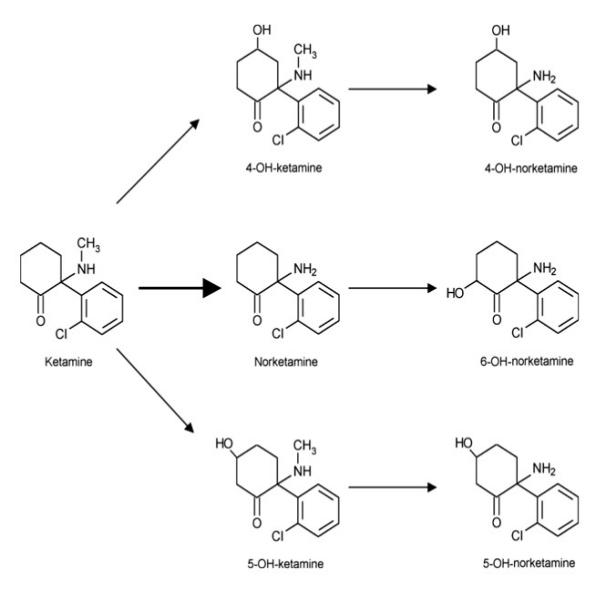
Ketamin adalah antagonis NMDA yang paling banyak diteliti dan digunakan saat ini. Pada awalnya ketamin digunakan untuk anestesi pembedahan dan belum digunakan sebagai terapi analgesik hingga akhir 1980. Ketamin saat ini digunakan untuk kondisi nyeri akut dan kronik.23



**Gambar 1. Struktur Ketamin42**

**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 hepatik *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.23,24 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.44

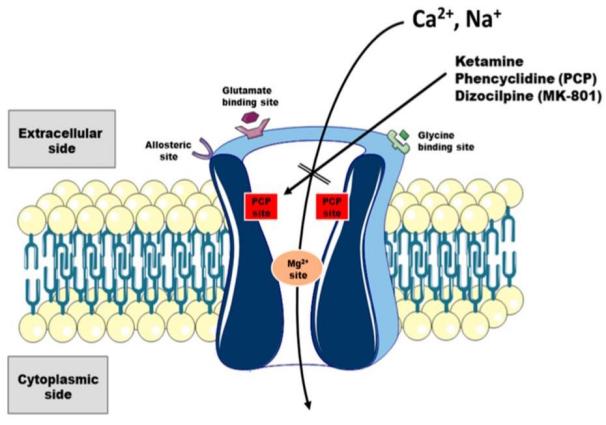


**Gambar 2. Metabolisme ketamin26**

**Farmakodinamik Ketamin**

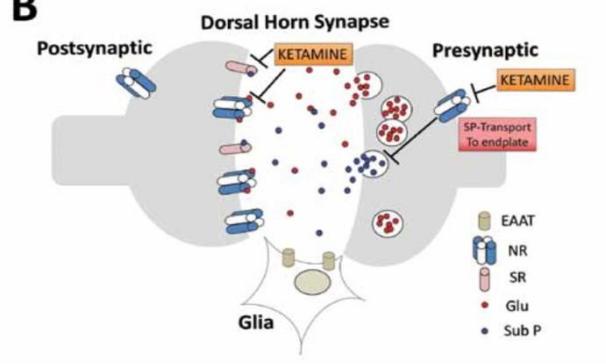
Ketamin memiliki efek yang bergantung pada dosis. Ketamin dosis yang lebih tinggi (1 sampai 2 mg/kg intravena) dapat menghasilkan anestesi disosiatif. Pada dosis rendah (0,2-0,8 mg/kg IV), ketamin memberikan efek sedasi dan analgesia. Pada dosis yang lebih rendah (0,15 mg/kg IV bolus atau sebagai infus dosis rendah), ketamin memberikan efek analgesia dan mengurangi atau menunda toleransi yang diinduksi opioid dan hiperalgesia.27

Ketamin adalah analog *phencyclidine* danbersifat 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 influks kalsium, mengaktivasi 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 respon imun yang berhubungan terhadap sinyal nyeri seperti *toll-like receptor.* Ketamin perioperatif dosis rendah dapat mengurangi konsumsi opioid dan nyeri pasca operasi 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.27,28,29,30

 **Gambar 3. Model skematik interaksi ketamin dengan reseptor NMDA30**

**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.31,32 Penelitian Abbadiedkk*.* menyatakan bahwa NMDAR presinaptik memodulasi pelepasan vesikuler dari substansi P.33 Ketamin mampu secara poten menstimulasi reseptor D2, sehingga menghasilkan kadar dopamin yang lebih tinggi.34,35,36 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.37 Interaksi fungsional antara mAChRs dan NMDAR melalui protein G dan persinyalan intraseluler Ca2+.38



**Gambar 4. Ilustrasi mekanisme kerja ketamin.5**

Ketamin diberikan sebagai campuran rasemat dari S(+) dan R(-) *enantiomers* yang dimetabolisme dengan cepat menjadi norketamin dan *enantiomers* *6-hydroxy-norkemtamine*. Metabolisme norketamin sangat lambat dan lebih stabil.Meskipun produksinya cepat dan eliminasinya lambat, efek norketamin pada proses fisiologis kurang dipahami dengan baik.39 Penelitian pada model hewan pre-klinik *in vitro* dan *in vivo* telah mengidentifikasi bahwa norketamin juga menghambat NMDAR di neuron sentral.40 Proses sentral seperti sensitisasi sentral memerlukan aktivitas glial.41,42 Peranan glial dalam proses nyeri sentral memungkinkan terjadinya pelepasan *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) untuk mengontrol plastisitas saraf dan pelepasan sitokin proinflamasi.43,44 Inhibitor glial, *L-α-aminoadipate*, yang berdampingan dengan ketamin untuk mengobati nyeri menunjukkan dampak analgesik yang baik bila dibandingkan dengan ketamin tunggal.45 *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.46,47,48 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.49,50,51

**Peranan Ketamin sebagai Analgesia di Tingkat Seluler**

Ketamin, suatu derivat *phencyclidine,* memiliki efek terapeutik yang secara reversibel memblok aktivitas reseptor NMDA, sehingga memiliki fungsi analgesia. Beberapa penelitian telah membuktikan adanya beberapa mekanisme seluler dan molekuler dalam pemberian ketamin.5 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 influks 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.52

**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.5 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.5 Selain itu, ketamin menghambat reseptor ini dengan mengurangi afinitasnya terhadap substansi P. Ketamin mengurangi arus reseptor substansi P sebesar 6,6 ± 2,0%, 19,3 ± 6,1%, dan 37 ± 7,8% pada konsentrasi masing-masing 10 M, 100 M, dan 1 mM, yang menunjukkan bahwa efek analgesik ketamin sebagian merupakan hasil dari inhibisin langsung reseptor substansi P. 5,53,54

**RINGKASAN**

Ketamin bersifat antagonis reseptor NMDA yang 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. 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 Ca2+ dan mencegah influks Ca2+. 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-α-aminoadipate*, 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 respon 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. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 years of modulating the mind. Front Hum Neurosci. 2016;10(NOV2016):1–15.

3. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: Reevaluation of an old drug. J Clin Pharmacol. 2009;49(8):957–64.

4. Chowdhury S, Chakraborty P pratim. Universal health coverage ‑ There is more to it than meets the eye. J Fam Med Prim Care. 2017;6(2):169–70.

5. 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.

6. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine\*. J Pain Symptom Manage. 2015;50(2):268–78.

7. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell M V., et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. Pain Physician. 2012;15(3 Suppl):67–116.

8. Wieruszewski PM, Leung JG, Nelson S. Ketamine use in the intensive care unit. AACN Adv Crit Care. 2018;29(2):101–6.

9. Charan S, Khilji MY, Jain R, Devra V, Saxena M. Inhalation of ketamine in different doses to decrease the severity of postoperative sore throat in surgeries under general anesthesia patients. Anesth Essays Res. 2018;12(3):625.

10. Kuriyama A, Nakanishi M, Kamei J, Sun R, Ninomiya K, Hino M. Topical application of ketamine to prevent postoperative sore throat in adults: A systematic review and meta-analysis. Vol. 64, Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2020. 579–591 p.

11. Ragule CA, Wade KL, Rubino S. Update on the physiologic effects of ketamine in general anesthesia and spinal blockade: A review of the literature. AANA J. 2019;87(6):489–94.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. Mcnicol 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.

16. 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.

17. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(5):456–66.

18. 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.

19. 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 Principels & Practice, Edisi ke-7, New York : McGraw-Hill Medical Publishing Division.2008:1089-104.

20. Susilo. Pengaruh Pemberian Antagonis Reseptor N-Metil-DAspartat (NMDA) Mk-801 Terhadap Penurunan Sensasi Nyeri Inflamasi pada Mencit Putih (Mus Musculus) Strain Balb/C. Jurnal Ilmiah Kedokteran Hewan. Surabaya : Universitas Airlangga.2011: 25-36.

21. Andarmoyo, S. Konsep & Proses Keperawatan Nyeri. Jogjakarta : Ar-Ruzz Media.2013:51-88.

22. Khotib J. Mekanisme Molekuler Toleransi Obat Anti Nyeri Opioid. Jurnal Farmasi Indonesia.2006; Vol.3(1):2.

23. Medicine AP, Hospital MG. Deer’s Treatment of Pain. Deer’s Treat Pain. 2019;199–204.

24. Morgan CJA, Curran HV. Ketamine use: A review. Addiction. 2012;107(1):27–38.

25. Brunette KEJ, Anderson BJ, Thomas J, Wiesner L, Herd DW, Schulein S. Exploring the pharmacokinetics of oral ketamine in children undergoing burns procedures. Paediatr Anaesth. 2011;21(6):653–62.

26. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). CNS Neurosci Ther. 2013;19(6):370–80.

27. 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.

28. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. Pharmacol Rev. 2018;70(3):621–60.

29. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: Pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. Pharmacol Res. 2012;65(4):411–29.

30. 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.

31. Khasabov SG, Rogers SD, Ghilardi JR, Peters CM, Mantyh PW, Simone DA. Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization. J Neurosci. 2002;22(20):9086–98.

32. Winslow RM, Intaglietta M, Pawlowski M, Wilson DF. (> -0.5. 1999;286.

33. Francisco S. ~ P e r g a m o n SPINAL CORD SUBSTANCE P RECEPTOR. 1996;70(1):201–9.

34. Kapur S, Seeman P. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptors - Implications for models of schizophrenia. Mol Psychiatry. 2002;7(8):837–44.

35. Seeman P, Guan HC, Hirbec H. Dopamine D2High receptors stimulated by phencyclidines, lysergic acid diethylamide, salvinorin A, and modafinil. Synapse. 2009;63(8):698–704.

36. Lindefors N, Barati S, O’Connor WT. Differential effects of single and repeated ketamine administration on dopamine, serotonin and GABA transmission in rat medial prefrontal cortex. Brain Res. 1997;759(2):205–12.

37. Hustveit O, Maurset A, Øye I. Interaction of the Chiral Forms of Ketamine with Opioid, Phencyclidine, σ and Muscarinic Receptors. Pharmacol Toxicol. 1995;77(6):355–9.

38. Morita T, Hitomi S, Saito S, Fujita T, Uchihashi Y, Kuribara H. Repeated ketamine administration produces up-regulation of muscarinic acetylcholine receptors in the forebrain, and reduces behavioral sensitivity to scopolamine in mice. Psychopharmacology (Berl). 1995;117(4):396–402.

39. Pratik K. Mutha, Robert L. Sainburg KYH, Mhatre V. Ho, Ji-Ann Lee and KCM. 基因的改变NIH Public Access. Bone. 2008;23(1):1–7.

40. Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C, Borgbjerg FM. Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. Eur J Pharmacol. 1997;333(1):99–104.

41. Guo W, Wang H, Watanabe M, Shimizu K, Zou S, LaGraize SC, et al. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain. J Neurosci. 2007;27(22):6006–18.

42. 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.

43. Coull JAM, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. Nature. 2005;438(7070):1017–21.

44. 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.

45. Garry EM, Delaney A, Blackburn-Munro G, Dickinson T, Moss A, Nakalembe I, et al. Activation of p38 and p42/44 MAP kinase in neuropathic pain: Involvement of VPAC2 and NK2 receptors and mediation by spinal glia. Mol Cell Neurosci. 2005;30(4):523–37.

46. Mei XP, Wang W, Wang W, Zhu C, Chen L, Zhang T, et al. Combining ketamine with astrocytic inhibitor as a potential analgesic strategy for neuropathic pain. Ketamine, astrocytic inhibitor and pain. Mol Pain. 2010;6:1–11.

47. McBean GJ. Inhibition of the glutamate transporter and glial enzymes in rat striatum by the gliotoxin, ocaminoadipate. Br J Pharmacol. 1994;113(2):536–40.

48. Wang W, Wang W, Wang Y, Huang J, Wu S, Li YQ. Temporal changes of astrocyte activation and glutamate transporter-1 expression in the spinal cord after spinal nerve ligation-induced neuropathic pain. Anat Rec. 2008;291(5):513–8.

49. 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.

50. Weng HR, Chen JH, Cata JP. Inhibition of glutamate uptake in the spinal cord induces hyperalgesia and increased responses of spinal dorsal horn neurons to peripheral afferent stimulation. Neuroscience. 2006;138(4):1351–60.

51. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. Trends Neurosci. 2001;24(8):450–5.

52. 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.

53. Watkins LR, Maier SF. Immune regu- lation of central nervous system func- tions: From sickness responses to path- ological pain. Journal of Internal Medicine. 2005; 257:139-55.

54. De Felipe C, Herrero JF, O’Brien JA, Palmer JA, Doyle CA, Smith AJ, et al. Altered nociception, analgesia and ag- gression in mice lacking the receptor for substance P. Nature.1998; 392:394-7.