

**PERBANDINGAN EFEK ANALGESIA PASCABEDAH ANTARA
PEMBERIAN KETAMIN 0,15 mg/kgBB IV PRAINSISI DAN KETAMIN
0,15 mg/kgBB IV PASCABEDAH PADA PASIEN OPERASI
ORTOPEDI EKSTREMITAS BAWAH**

***COMPARISON OF POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFECT BETWEEN
PREINCISIONAL AND POSTOPERATIVE ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS
KETAMINE 0.15 mg/kgBW IN PATIENTS UNDERWENT LOWER LIMB
ORTHOPEDIC SURGERY***

ASYIKUN NASYID ROOM



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERBANDINGAN EFEK ANALGESIA PASCABEDAH ANTARA
PEMBERIAN KETAMIN 0,15 mg/kgBB IV PRAINSISI DAN KETAMIN
0,15 mg/kgBB IV PASCABEDAH PADA PASIEN OPERASI
ORTOPEDI EKSTREMITAS BAWAH**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan diajukan oleh

ASYIKUN NASYID ROOM

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS

PERBANDINGAN EFEK ANALGESIA PASCABEDAH ANTARA PEMBERIAN KETAMIN 0,15 mg/kgBB IV PRAINSISI DAN KETAMIN 0,15 mg/kgBB IV PASCABEDAH PADA PASIEN OPERASI ORTOPEDI EKSTREMITAS BAWAH

Disusun dan diajukan oleh :

ASYIKUN NASYID ROOM

Nomor Pokok : P1507209108

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 19 September 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV **Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN**

Ketua

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Asyikun Nasyid Room
No.Stambuk : P1507209108
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 September 2013

Yang menyatakan

Asyikun Nasyid Room

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah *Subhanahu wa Ta'ala* atas rahmat, petunjuk dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Program Pascasarjana / PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis menghaturkan terima kasih yang tidak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materi. Ungkapan terima kasih dan rasa hormat penulis haturkan kepada :

1. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, selaku pembimbing kami sekaligus sebagai selaku Kepala Program Studi Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FK UNHAS yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN selaku pembimbing kami yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

3. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP,KMN, Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberi kesempatan yang luas dalam menyelesaikan karya ini.
4. Dr.dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes., selaku pembimbing metodologi yang tidak pernah jemu memberi arahan pada karya tulis ini.
5. Kepala Bagian dan Ketua Program Studi Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas kerjasamanya selama menjalankan penelitian ini.
6. Seluruh konsulen di Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS yang mendukung dan membimbing penulis selama studi.
7. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik Program Pascasarjana / PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif Universitas Hasanuddin.
8. Direktur RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur rumah sakit jejaring yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, perawatan intensif dan manajemen nyeri.
9. Semua sejawat residen PPDS Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif FK UNHAS yang selama ini memberi dukungan dan bantuan yang ikhlas terhadap penelitian ini.

10. Kepada Bapak dan Ibu penulis, Muh.Room Narsam dan St.Rohani serta kakak-kakak dan adik, penulis haturkan segala hormat dan terima kasih atas segala kasih sayang, dukungan, dan doa-doanya yang tulus dan tanpa henti.
11. Istriku tercinta dr.Aztiah dan anakku tersayang Rayyan Az-Zuhdi atas kesabaran, pengertian dan dukungan selama penulis mengikuti pendidikan.

Akhirnya penulis berharap semoga karya ini bermanfaat dan menjadi motivasi untuk rekan sejawat meneliti dan menyempurnakan tema ini lebih lanjut. Penulis juga menyadari karya ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mohon maaf bila terdapat banyak kekeliruan dan segala yang tidak berkenan pada karya ini, dan mengharapkan saran serta kritikan yang membangun untuk kesempurnaan karya tulis ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang telah mendidik dan membantu penulis selama pendidikan hingga karya tulis ini selesai.

Makassar, September 2013

Asyikun Nasyid Room

ABSTRAK

ASYIKUN NASYID ROOM. *Perbandingan Efek Analgesia Pascabedah Antara Pemberian Ketamin 0,15 mg/kgBB IV Prainsisi dan Ketamin 0,15 mg/kgBB IV Pascabedah Pada Pasien Operasi Ortopedi Ekstremitas Bawah* (dibimbing oleh Syafri Kamsul Arif).

Peran ketamin sebagai komponen analgesia perioperatif masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan membandingkan efek pemberian ketamin prainsisi, selama operasi dan 24 jam pascabedah dengan pemberian ketamin selama 24 jam pascabedah terhadap kebutuhan morfin pascabedah.

Penelitian dilakukan pada 50 pasien ASA PS I dan II yang akan menjalani operasi ortopedi ekstremitas bawah dengan anestesi spinal. Subyek penelitian dibagi secara acak dalam dua kelompok: Pra, mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV prainsisi + 0,1 mg/kg/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah (n=23); dan Pasca, mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB IV pascabedah + 0,1 mg/kg/jam selama 24 jam pascabedah (n=23). Empat subyek dikeluarkan karena operasi memanjang (>2 jam). 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 dihitung dari akhir operasi hingga saat pemberian morfin *loading dose* atas permintaan pasien; konsumsi morfin pascabedah dihitung dalam 24 jam. Data dianalisis menggunakan *Mann-Whitney U test* dan *independent samples t-test*, dengan tingkat kepercayaan 95% dan kemaknaan $p < 0,05$.

Tidak ada perbedaan yang bermakna di antara kedua kelompok baik dalam waktu pemberian analgesik pertama ($p=0,054$) maupun konsumsi morfin dalam 24 jam ($p=0,351$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa waktu pemberian morfin pertama dan konsumsi morfin pascabedah pada kelompok Pra tidak berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kelompok Pasca.

Kata kunci : ketamin, analgesia, pascabedah, morfin.

ABSTRACT

ASYIKUN NASYID ROOM. *Comparison of Postoperative Analgesic Effect Between Preincisional and Postoperative Administration of Intravenous Ketamine 0.15 mg/kgBW in Patients Underwent Lower Limb Orthopedic Surgery* (supervised by Syafri Kamsul Arif).

The role of ketamine as a component of perioperative analgesia is still unclear. This study aimed to compare effect of ketamine administration during preincisional, intraoperative, and 24 hours postoperative period with ketamine administration during 24 hours postoperative period to postoperative morphine requirements.

The study was performed to 50 ASA PS class I and II patients underwent lower limb orthopedic surgery with spinal anesthesia. The subjects was randomized into two groups: Pra, which get preincisional IV ketamine 0.15 mg/kg + 0.1 mg/kgBW during surgery and 24 hrs postoperatively (n=23); and Pasca, which get postoperative IV ketamine 0.15 mg/kg + 0.1 mg/kgBW 24 hrs postoperatively (n=23). Four subjects were excluded due to prolonged surgery (> 2 hrs). Both groups got 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 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. The data was analyzed using Mann-Whitney U test and independent samples t-test, with 95% CI and significancy $p < 0.05$.

Neither time to first analgesic administration ($p=0.054$) nor morphine consumption within 24 hours ($p=0.351$) were significantly different between two groups. The study concludes that time to first morphine administration and postoperative morphine consumption in the Pra group (which get preventive administration of ketamine) is not significantly different compared with the Pasca group.

Keywords : ketamine, analgesia, postoperative, morphine.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Pengesahan	i
Pernyataan Keaslian Tesis	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR GRAFIK	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Nyeri Pascabedah	8
B. Anatomi Jalur Penghantar Nyeri	9
C. Fisiologi Nyeri	12
D. Ketamin	20

	E. Morfin	25
	F. <i>Patient-Controlled Analgesia</i> (PCA)	27
	G. Anestesi Spinal	28
	H. Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (NSAID)	31
	I. Kerangka Teori	33
BAB III	KERANGKA KONSEP	34
BAB IV	METODE PENELITIAN	35
	A. Desain Penelitian	35
	B. Tempat dan Waktu Penelitian	35
	C. Populasi dan Sampel Penelitian	35
	D. Perkiraan Besar Sampel	36
	E. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Drop Out</i>	36
	F. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>) ...	37
	G. Metode Kerja	38
	H. Alur Penelitian	41
	I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	43
	J. Definisi Operasional	45
	K. Kriteria Obyektif	48
	L. Pengolahan dan Analisis Data	49
	M. Personalia Penelitian	49
BAB V	HASIL PENELITIAN	50
	A. Karakteristik Sampel	50
	B. Kebutuhan Analgesik Morfin Pascabedah	51

C. Hemodinamik dan Laju Napas	53
D. Efek Samping dan Skor Nyeri	57
BAB VI PEMBAHASAN	60
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	67
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN-LAMPIRAN	73

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik sampel	51
2.	Karakteristik status fisik dan jenis kelamin	51
3.	Kebutuhan analgesik morfin pascabedah	52
4.	Variasi TAR pada kedua kelompok	54
5.	Variasi laju jantung pada kedua kelompok	55
6.	Variasi laju napas pada kedua kelompok	56
7.	Variasi PONV pada kedua kelompok	58
8.	NRS pada kedua kelompok	59

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Jalur penghantaran nyeri	10
2.	Gambaran skematis medula spinalis pada level segmen C-8 ..	11
3.	" <i>Noxious soup</i> " dan respon nosiseptor terhadap cedera perifer	15
4.	Reseptor NMDA	17
5.	Target-target mediator <i>noxious</i> eksitatori pada sel neuron orde kedua	19
6.	Rangkaian reaksi intraseluler neuron akibat pengaktifan reseptor	20

DAFTAR GRAFIK

Nomor		Halaman
1.	Jangka waktu pemberian analgesik pertama pada kedua kelompok	53
2.	Konsumsi analgesik morfin pascabedah pada kedua kelompok	54
3.	Variasi nilai rerata dan simpang baku TAR pada kedua kelompok	55
4.	Variasi nilai rerata dan simpang baku laju jantung pada kedua kelompok	57
5.	Variasi nilai rerata dan simpang baku laju napas pada kedua kelompok	58

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Pernyataan persetujuan pasien	73
2.	Lembar pengumpulan data/pengamatan	74
3.	Contoh surat	78

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Meskipun pengetahuan tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut pascabedah (Apfelbaum dkk., 2003). Empat puluh persen pasien mengalami nyeri sedang hingga berat selama 24 jam pertama pascabedah (Beauregard dkk., 1998). Penelitian lainnya melaporkan prevalensi nyeri pascabedah 41% mengalami nyeri sedang dan berat pada hari 1-4. Prevalensi nyeri sedang dan berat adalah 30-55% (Sommer dkk., 2008).

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 masih belum lengkap (Hocking dkk., 2007).

Metaanalisis oleh Ong dkk. (2005) menyimpulkan bahwa pemberian preemtif antagonis NMDA sistemik tidak terbukti memberikan efek menguntungkan yang bermakna. Meskipun demikian hasil metaanalisis ini tetap meragukan. Tinjauan sistematis oleh Elia dkk. (2005) mendapatkan tidak ada efek klinis pemberian ketamin yang bermakna terhadap skor nyeri hingga 48 jam setelah pembedahan, tetapi ada efek pengurangan opioid yang bermakna (30%). Tinjauan ini menyimpulkan bahwa meskipun telah banyak uji acak yang telah dipublikasikan, peran ketamin sebagai komponen analgesia perioperatif masih belum jelas.

Penggunaan ketamin dosis tunggal sebagai analgesia 'preemtif' tidak akan menghasilkan analgesia yang berlangsung lama hingga periode pascabedah, mengingat masa kerja ketamin yang singkat. Karena itu beberapa pakar menganjurkan pemberian infus ketamin setelah bolus dosis tunggal untuk adjuvan analgesia; di antaranya kombinasi analgesia/anestesia epidural dan ketamin dosis rendah intravena untuk analgesia preemtif, dengan pemberian yang berkesinambungan sejak sebelum insisi hingga setelah penutupan kulit. Dosis ketamin yang direkomendasikan adalah 1 mg/kg (dosis inisial) dan 0,5 mg/kg/jam (dosis kontinyu) (Aida, 2005). Himmelseher dkk. (2005) 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.

Penelitian ini mencoba membandingkan efek 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. Ini berbeda dengan studi-studi yang telah dipublikasikan mengenai pengaruh ketamin terhadap kebutuhan opioid yang membandingkan pemberian bolus ketamin prainsisi + infus ketamin vs plasebo (Yamauchi dkk., 2008); bolus ketamin pascabedah + infus ketamin vs plasebo (Guillou dkk., 2003), atau pemberian bolus ketamin prainsisi vs pascabedah (Kwok dkk., 2004).

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.

Pasien operasi ortopedi ekstremitas bawah dipilih sebagai populasi penelitian ini, di samping karena jenis operasi ini termasuk yang banyak dilakukan di rumah sakit di Indonesia, juga karena nyeri pascabedah pada

operasi ortopedi ekstremitas bawah termasuk dalam kategori nyeri moderat, dan dalam beberapa kasus dapat terjadi nyeri berat. Sehingga pengetahuan tentang modalitas yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan nyeri pascabedah pada pasien operasi ortopedi ekstremitas bawah merupakan hal yang penting untuk dieksplorasi melalui penelitian-penelitian, dan diharapkan salah satunya melalui penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti adalah sebagai berikut:

Apakah pemberian ketamin 0,15 mg/kgBB intravena prainsisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah lebih efektif dari pemberian 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?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Membandingkan efek pemberian ketamin 0,15 mg/kgBB intravena prainsisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah serta 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.

2. Tujuan khusus

- a. Membandingkan jangka waktu mulai dari akhir operasi hingga pemberian pertama bolus morfin pascabedah dengan menggunakan *patient-controlled analgesia* (PCA) antara kelompok pasien yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB intravena praoperasi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah dengan kelompok pasien yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah.
- b. Membandingkan konsumsi morfin dalam 24 jam pascabedah dengan menggunakan *patient-controlled analgesia* (PCA) antara kelompok pasien yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB intravena praoperasi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah dengan kelompok pasien yang mendapatkan ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah.
- c. Mengamati respon hemodinamik setelah pemberian ketamin pada kedua kelompok.
- d. Mengamati timbulnya efek lain yang dapat menyertai pemberian ketamin pada kedua kelompok.

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Jangka waktu pemberian morfin pertama pascabedah pada kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pra-insisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah lebih panjang dibandingkan dengan kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah.
2. Konsumsi morfin pascabedah pada kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pra-insisi + 0,1 mg/kgBB/jam selama operasi dan 24 jam pascabedah lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pascabedah + 0,1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai perbandingan efek antara pemberian ketamin 0,15 mg/kgBB intravena pra-insisi + 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 terhadap kebutuhan analgesik morfin pascabedah pada pasien operasi ortopedi ekstremitas bawah.
2. Dapat diaplikasikan secara klinis sebagai modalitas tambahan dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah pada pasien operasi ortopedi ekstremitas bawah.

3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam penggunaan ketamin sebagai adjuvan analgesik pascabedah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri Pascabedah

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang dihubungkan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi rusak, atau yang digambarkan seperti kerusakan jaringan itu (IASP, 2012). Sedangkan nyeri akut didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan oleh stimulasi yang berbahaya (*noxious*) karena cedera, proses penyakit, atau fungsi otot atau organ dalam yang abnormal. Nyeri akut biasanya bersifat nosiseptif. Nyeri nosiseptif berfungsi untuk mendeteksi, melokalisir, dan membatasi kerusakan jaringan. Nyeri akut secara tipikal dihubungkan dengan stres neuroendokrin yang sebanding dengan intensitasnya. Bentuk nyeri akut yang paling sering mencakup nyeri pascatrauma, pascabedah, dan obstetrik, begitu pula nyeri yang dihubungkan dengan penyakit medis akut. Kebanyakan bentuk nyeri akut hilang dengan sendirinya atau berkurang dengan pengobatan dalam beberapa hari atau pekan (Morgan dkk., 2006d).

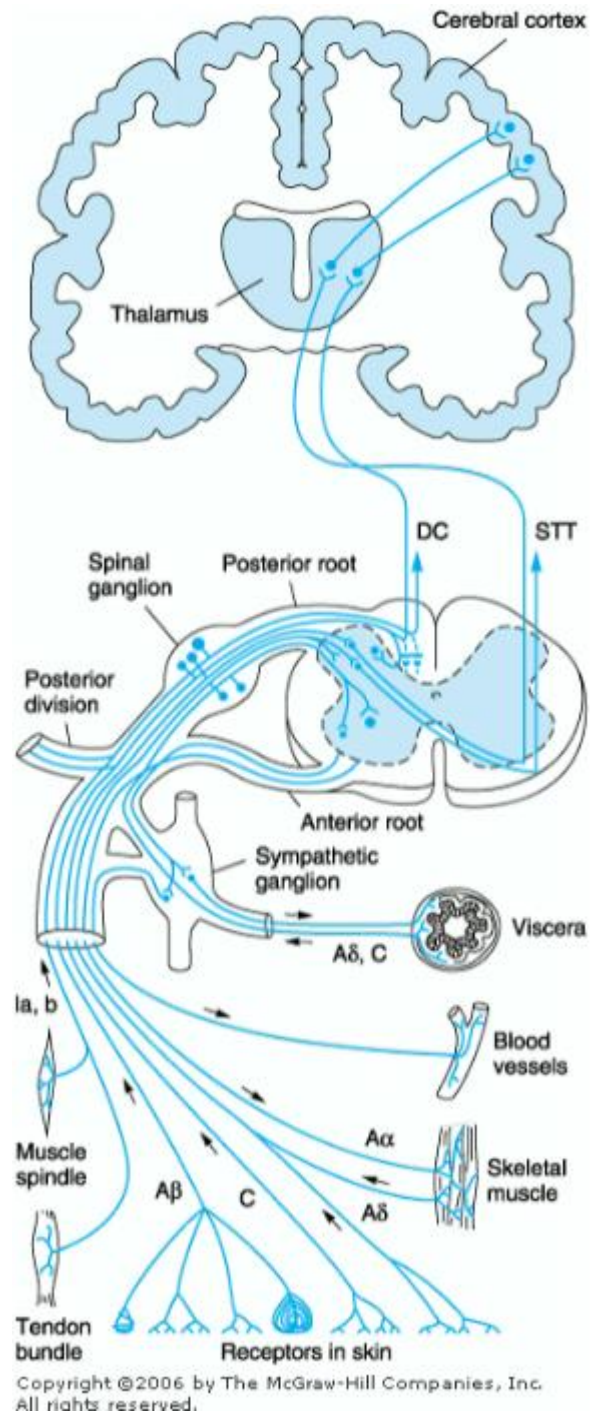
Nyeri akut pascabedah adalah suatu reaksi fisiologis yang kompleks terhadap cedera jaringan, distensi viseral, atau penyakit. Hal ini dimanifestasikan dengan respon-respon otonom, psikologis, dan tingkah

laku yang menghasilkan rasa tidak nyaman dan tidak diinginkan yang spesifik pada pasien, serta pengalaman emosional yang subyektif. Di masa lalu, penanganan nyeri pascabedah ditempatkan pada prioritas rendah baik oleh ahli bedah maupun ahli anestesi, dan nyeri dipandang sebagai bagian yang pasti ada dalam pengalaman pascabedah komprehensif. Dengan berkembangnya kepedulian terhadap epidemiologi dan patofisiologi nyeri, perhatian yang lebih telah dipusatkan pada manajemen nyeri multimodal di dalam upaya untuk meningkatkan kualitas hidup dan kualitas kerja, memperbaiki aktifitas hidup keseharian, dan menurunkan morbiditas fisiologis dan emosional (Lubenow dkk., 2006).

B. Anatomi Jalur Penghantar Nyeri

Nyeri dihantarkan melalui jalur tiga-neuron yang mentransmisikan stimuli *noxious* dari perifer ke korteks serebri (Gambar 1). Neuron orde pertama (*first-order neuron*) merupakan neuron aferen primer yang terletak di ganglia akar dorsal, yang berada di foramina vertebralis pada setiap tingkatan medula spinalis. Setiap neuron memiliki akson tunggal yang bercabang dua, mengirimkan ujung yang satu ke jaringan perifer yang diinervasinya dan ujung yang lain ke dalam kornu dorsalis medula spinalis. Di kornu dorsalis, neuron aferen primer bersinapsis dengan neuron orde kedua (*second-order neuron*) yang aksonnya menyilang *midline* dan naik pada traktus spinothalamikus kontralateral untuk mencapai talamus. Neuron orde kedua bersinapsis di nuklei talamus dengan neuron

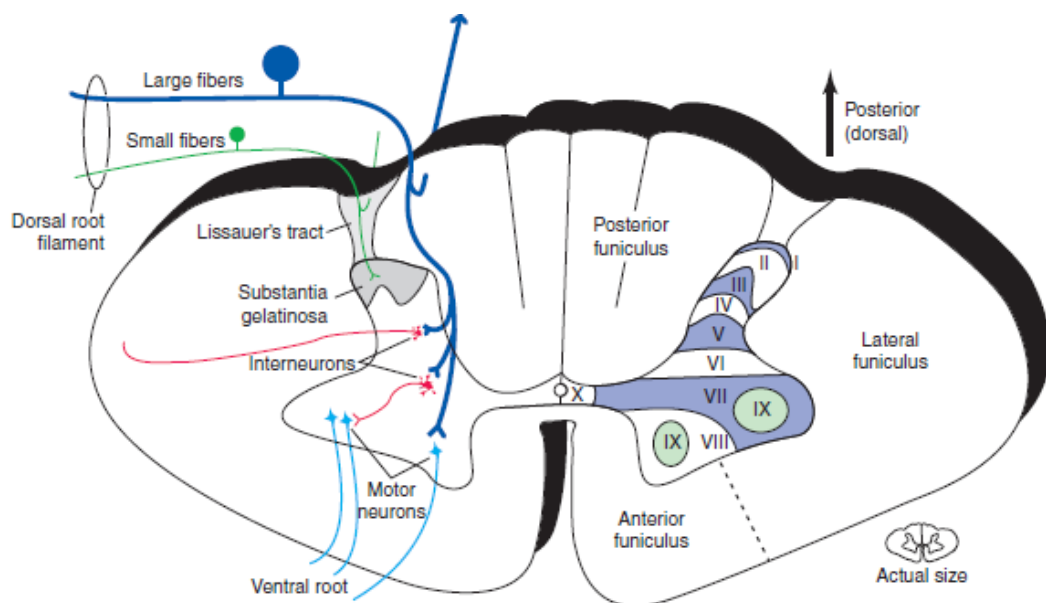
orde ketiga (*third-order neuron*), yang pada gilirannya mengirimkan proyeksi melalui kapsula interna dan korona radiata ke girus postsentralis korteks serebri (Morgan dkk., 2006d).



Gambar 1. Jalur penghantaran nyeri.
Dikutip dari Morgan dkk., 2006d

Lamina medulla spinalis

Substantia grisea medula spinalis dibagi oleh Rexed menjadi 10 lamina (Gambar 2). Enam lamina pertama yang membentuk kornu dorsalis menerima semua aktifitas neural aferen, dan mewakili tempat utama modulasi nyeri oleh jalur-jalur neural yang naik dan turun. Neuron orde kedua pada medula spinalis dapat berupa neuron nosiseptif spesifik atau neuron *wide dynamic range* (WDR). Neuron spesifik nosiseptif hanya melayani stimuli *noxious*, tetapi neuron WDR juga menerima input aferen *non-noxious* dari serat-serat A β , A δ , dan C (Morgan dkk., 2006d).



Gambar 2. Gambaran skematis medula spinalis pada level segmen C-8.
Dikutip dari
<http://www.us.elsevierhealth.com/media/us/samplechapters/9780323045735/9780323045735.pdf>

Neuron spesifik nosiseptif tersusun secara somatotopikal di lamina I dan memiliki lapangan reseptif somatik yang berbeda-beda; dalam

keadaan normal bersifat diam dan hanya berespon terhadap stimulasi *noxious* yang berambang tinggi, mengkode intensitas stimulus dengan kurang baik. Neuron WDR merupakan tipe sel yang paling umum pada kornu dorsalis. Meskipun ditemukan di seluruh kornu dorsalis, neuron WDR paling banyak terdapat di lamina V. Selama stimulasi yang berulang, neuron WDR secara khas meningkatkan kecepatannya secara eksponensial dalam pola yang bertingkat ("*wind-up*"), meskipun dengan intensitas stimulus yang sama. Neuron WDR juga memiliki lapangan reseptif yang luas jika dibandingkan dengan neuron spesifik nosiseptif (Morgan dkk., 2006d).

Kebanyakan serat C nosiseptif mengirim kolateral ke, atau berakhir pada, neuron orde kedua di lamina I dan II, dan dalam jumlah yang lebih sedikit, di lamina V. Sebaliknya, serat A δ nosiseptif terutama bersinapsis pada lamina I dan V, dan pada derajat yang lebih kecil, di lamina X. Lamina I terutama berespon terhadap stimuli *noxious* (nosiseptif) dari jaringan kulit dan somatik dalam. Lamina II, disebut juga substansia gelatinosa, mengandung banyak interneuron dan diyakini memainkan peran utama dalam memproses dan memodulasi input nosiseptif dari nosiseptor kulit. Lamina II juga menarik perhatian khusus karena diyakini sebagai tempat kerja utama opioid (Morgan dkk., 2006d).

C. Fisiologi Nyeri

Pengalaman nyeri melibatkan suatu rangkaian proses

neurofisiologis kompleks yang merefleksikan empat komponen yang berbeda (Stoelting dkk., 2006e):

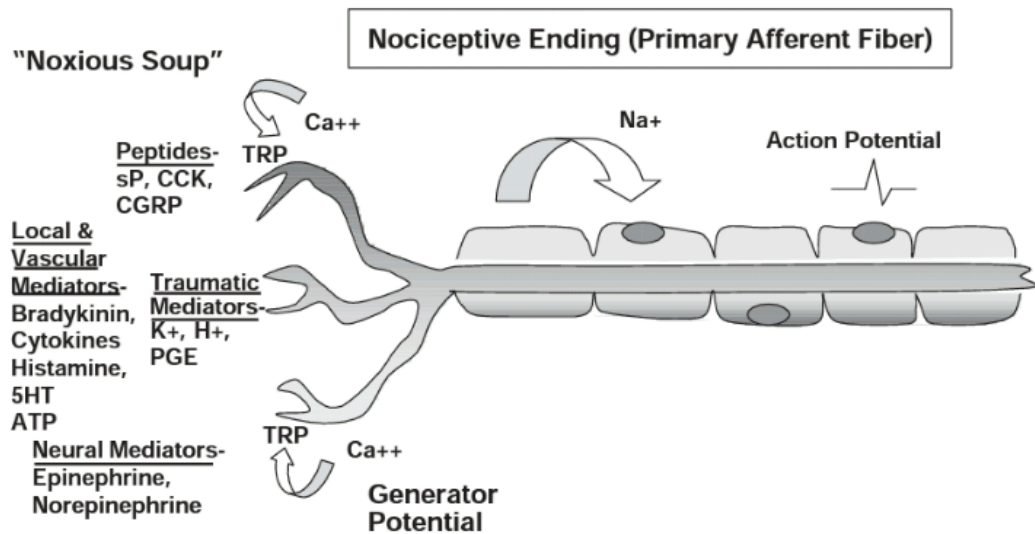
1. Transduksi, merupakan proses di mana stimulus *noxious* dikonversi menjadi impuls elektrik pada bagian akhir saraf sensoris.
2. Transmisi, adalah konduksi dari impuls-impuls elektrik tersebut ke SSP dengan koneksi utama untuk saraf-saraf ini terdapat di *dorsal horn* dari *spinal cord* dan talamus dengan proyeksi ke korteks cingulate, insular, dan somatosensoris.
3. Modulasi, merupakan proses mengubah transmisi nyeri. Kemungkinan mekanisme inhibisi dan eksitasi memodulasi transmisi impuls nyeri (nosiseptif) pada susunan saraf perifer dan SSP.
4. Persepsi, diperkirakan terjadi pada talamus dengan korteks yang berperan penting untuk diskriminasi berbagai pengalaman sensoris yang spesifik.

Transduksi

Transduksi mendefinisikan respon nosiseptor perifer terhadap stimulasi kimiawi, termal, atau mekanikal yang traumatik atau berpotensi merusak. Stimuli *noxious* dikonversi menjadi depolarisasi listrik yang dimediasi oleh ion kalsium (Ca^{2+}) di dalam ujung distal nosiseptor yang menyerupai jari. Mediator-mediator *noxious* perifer dilepaskan dari sel-sel yang rusak selama cedera maupun sebagai hasil respon humoral dan neural terhadap cedera. Kerusakan sel di kulit, fascia, otot, tulang, dan ligamen dihubungkan dengan pelepasan ion hidrogen (H^+) dan kalium (K^+)

intraseluler, demikian pula dengan asam arakidonat (AA) dari membran sel yang lisis. Akumulasi AA menstimulasi dan meregulasi isoform enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang mengkonversi AA menjadi metabolit-metabolit yang aktif secara biologis, termasuk prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin G₂ (PGG₂), dan kemudian prostaglandin H₂ (PGH₂). Prostaglandin dan ion-ion H⁺ dan K⁺ intraseluler memegang peran kunci sebagai aktifator primer nosiseptor perifer. Mereka juga menginisiasi respon-respon inflamasi dan sensitisasi perifer yang meningkatkan pembengkakan jaringan dan nyeri pada tempat cedera. Keadaan yang dihasilkan dari sensitisasi perifer ini disebut hiperalgesia primer (Vadivelu dkk., 2009).

Di samping mediator-mediator *noxious* yang dilepaskan secara lokal dan humoral, respon neural memainkan peran penting dalam mempertahankan sensitisasi perifer dan juga hiperalgesia primer. Mediator-mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi mengaktifasi molekul-molekul transduser seperti saluran ion *transient receptor potential* (TRP). Aliran masuk ion Ca²⁺ melalui saluran ion TRP bertanggungjawab terhadap potensial generator. Potensial generator mengumpulkan dan mendepolarisasi segmen aksonal distal dan potensial aksi yang dihasilkan kemudian dikonduksikan secara sentral ke terminal di kornu dorsalis (Vadivelu dkk., 2009). "*Noxious soup*" dari mediator-mediator humoral dan neural lokal yang dilepaskan setelah cedera jaringan akut dan juga respon nosiseptor terhadap cedera perifer diringkas pada Gambar 3.



Gambar 3. "Noxious soup" dan respon nosiseptor terhadap cedera perifer
Dikutip dari Vadivelu dkk., 2009

Transmisi

Sinyal nyeri ditransmisikan dari nosiseptor sepanjang serat A-delta yang bermielin (konduksi cepat untuk respon segera) dan serat C yang tidak bermielin (konduksi lambat untuk respon yang lebih lambat). Serat-serat aferen ini memasuki medula spinalis melalui akar saraf dorsal dan berakhir pada sel-sel di kornu dorsalis (Stoelting dkk., 2006e).

Mediator kimiawi nyeri

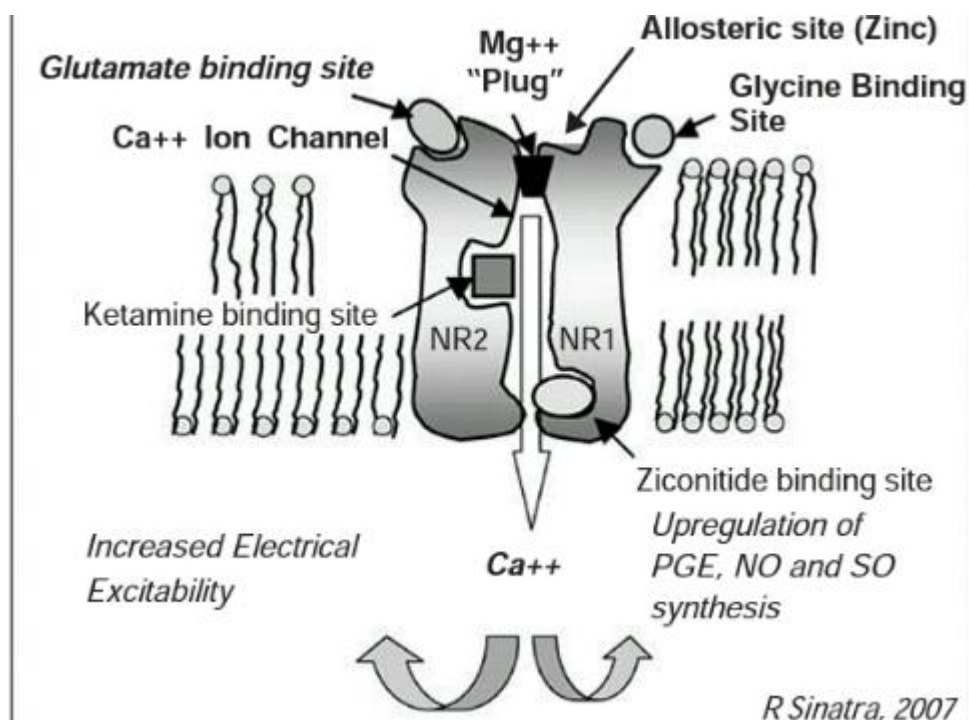
Beberapa neuropeptida dan asam amino eksitatorik berfungsi sebagai neurotransmitter untuk neuron-neuron aferen yang mengantarkan nyeri. Kebanyakan neuron mengandung lebih dari satu neurotransmitter, yang secara simultan dilepaskan bersama-sama. Peptida yang paling penting adalah substansia P (sP) dan *calcitonin gene-related protein* (CGRP). Glutamat adalah asam amino eksitatorik yang paling penting

(Morgan dkk., 2006d).

Asam amino eksitatorik seperti glutamat (Glu) dan aspartat bertanggungjawab terhadap transmisi sinaptik yang cepat dan depolarisasi neuronal yang cepat. Asam amino eksitatorik mengaktifkan reseptor *2-(aminomethyl)phenylacetic acid* (AMPA) dan kainit (KAR) ionotropik yang meregulasi influks ion Na^+ dan K^+ serta voltase intraneuronal. AMPA dan KAR secara relatif impermeabel terhadap Ca^{2+} dan kation lainnya (Vadivelu dkk., 2009).

Dalam keadaan stimulasi *noxious* frekuensi tinggi yang berkesinambungan, aktivasi reseptor AMPA dan KAR menginisiasi perangsangan awal reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) yang dimediasi oleh voltase. Reseptor NMDA merupakan suatu protein membran dengan 4 subunit (2 subunit NR1, 1 subunit NR2A dan 1 subunit NR2B) yang mengatur aliran masuk Na^+ dan Ca^{2+} serta aliran K^+ keluar sel melalui kanal ion intrinsik. Bagian ekstraseluler dari subunit NR2 mengandung tempat berikatan Glu, sedangkan tempat berikatan glisin (Gly) terletak pada subunit NR1. Setiap subunit mempunyai bagian sitoplasmik yang luas dan dapat dimodifikasi oleh protein kinase serta bagian allosterik eksternal yang dapat diubah oleh ion seng. Reseptor NMDA bersifat tergantung ligan dan juga dibuka oleh voltase. Aktifasinya membutuhkan depolarisasi membran yang diinduksi oleh AMPA dan perubahan positif pada voltase intraseluler, demikian pula ikatan glutamat atau aspartat terhadap reseptor (Gambar 4) (Vadivelu dkk., 2009).

Reseptor AMPA yang teraktifasi menginisiasi potensial postsinaptik eksitatorik tipe lambat (EPSPs) yang berlangsung selama beberapa ratus milidetik. Potensial sebesar $< 5\text{Hz}$ berakumulasi dan memproduksi kumpulan depolarisasi yang pada gilirannya melepaskan “sumbat” ion magnesium yang normalnya menutup kanal ion NMDA. Mengikuti terlepasnya Mg^{2+} , dimulailah influks cepat ion-ion Ca^{2+} . Reseptor NMDA yang teraktifasi lebih lanjut tersensitasi oleh efek langsung glutamat pada tempat ikatan glutamat (Vadivelu dkk., 2009).

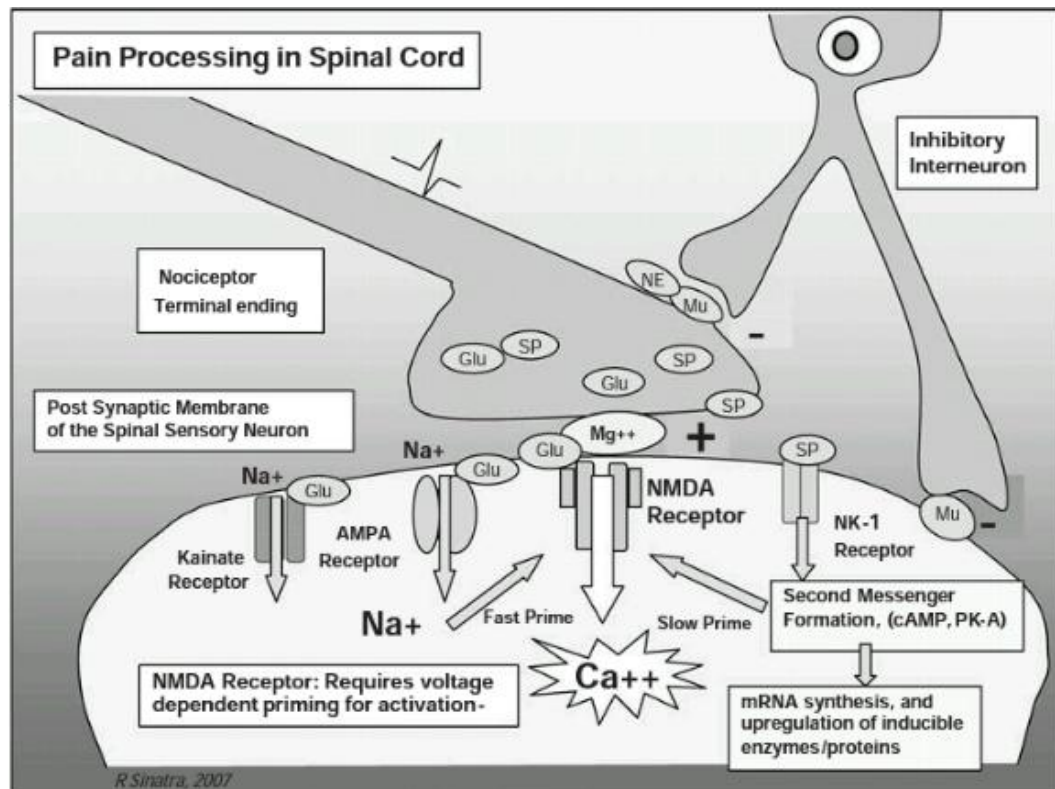


Gambar 4. Reseptor NMDA
Dikutip dari Vadivelu dkk., 2009

Akumulasi Ca^{2+} intraseluler menginisiasi suatu seri perubahan neurokimiawi dan neurofisiologis yang mempengaruhi pemrosesan nyeri akut. Neuron spinal orde kedua menjadi sangat tersensitisasi dan

melepaskan impuls dengan sangat cepat dan tidak tergantung lagi pada stimulasi sensoris. Proses ini diistilahkan dengan *wind-up*, secara spesifik merujuk pada eksitasi neuron kornu dorsalis yang tidak tergantung pada transkripsi (Vadivelu dkk., 2009). Aktifasi reseptor NMDA, *wind-up*, dan sensitisasi sentral bertanggung jawab untuk hiperalgesia klinis dan dapat terjadi mengikuti cedera saraf serta trauma dan inflamasi (Woolf dkk., 2000).

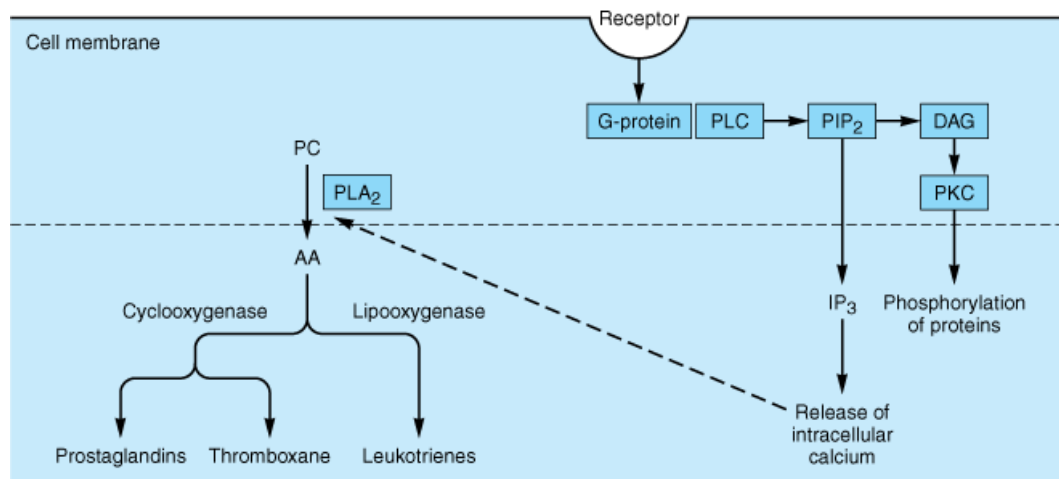
Ion-ion Ca^{2+} intraseluler juga mengaktifasi enzim-enzim yang dapat diinduksi (*inducible*), termasuk nitrat oksida sintase (NOS) dan COX-2. Peptida seperti sP dan CGRP bertanggungjawab terhadap depolarisasi lambat dan bertahan lama pada neuron-neuron kornu dorsalis orde kedua. Substansia P berikatan pada reseptor neurokinin-1 (NK-1) metabotropik yang secara sinergis mengaktifkan reseptor NMDA dan tampaknya dibutuhkan untuk pengembangan potensiasi jangka panjang (LTP). Setelah aktivasi NK-1, pembawa pesan kedua adenosin monofosfat siklik (cAMP) dan fosfokinase A (PKA) disintesis dan memediasi sejumlah perubahan seluler, termasuk *priming* lambat reseptor NMDA, kaskade pembawa pesan kedua, dan aktivasi genom. Sintesis protein fase akut bersama dengan peningkatan PGE dan NO intraseluler dan ekstraaseluler bertanggungjawab terhadap sensitisasi sentral yang bergantung pada transkripsi dan perubahan serta respon plastisitas neural terkait yang memfasilitasi transmisi nyeri (Vadivelu dkk., 2009). Proses aktivasi reseptor NMDA dan konsekuensinya dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Target-target mediator *noxious* eksitatori pada sel neuron orde kedua
Dikutip dari Vadivelu dkk.,2009

Aktifasi reseptor NMDA meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler pada neuron spinal dan mengaktifkan fosfolipase C (PLC). Peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler mengaktifkan fosfolipase A₂ (PLA₂), mengkatalisasi konversi fosfatidilkolin (PC) menjadi asam arakidonat (AA), dan menginduksi pembentukan prostaglandin. Fosfolipase C mengkatalisasi hidrolisis fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat (PIP₂) untuk menghasilkan inositol trifosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG), yang berfungsi sebagai pembawa pesan kedua; DAG, pada gilirannya, mengaktifkan protein kinase C (PKC) (Gambar 6). Aktifasi reseptor NMDA juga menginduksi nitrat oksida sintetase, menyebabkan pembentukan

nitrat oksida. Baik prostaglandin maupun nitrat oksida memfasilitasi pelepasan asam amino eksitatorik di medula spinalis (Morgan dkk., 2006d).



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

Gambar 6. Rangkaian reaksi intraseluler neuron akibat pengaktifan reseptor
Dikutip dari Morgan dkk., 2006d

D. Ketamin

Ketamin merupakan suatu derivat fensiklidin yang menghasilkan “anestesia disosiatif”, dengan karakteristik bukti pada EEG adanya disosiasi antara sistem talamokortikal dan limbik. Anestesia disosiatif menyerupai keadaan katalepsi di mana mata tetap terbuka dengan pandangan nistagmus lambat. Pasien nonkomunikatif meskipun mungkin dapat dibangunkan. Hipertonus dalam derajat yang bervariasi dan pergerakan otot skelet yang bertujuan sering terjadi dengan tidak bergantung pada stimulasi pembedahan. Pasien mengalami amnesia dan

analgesia kuat. Akan tetapi, kemungkinan terjadinya delirium pada saat pulih sadar membatasi kegunaan klinis ketamin. Berbagai macam obat digunakan sebagai medikasi prabedah sebagai upaya untuk mencegah delirium setelah pemberian ketamin. Benzodiazepin telah terbukti sebagai yang paling efektif dalam mencegah fenomena ini, di mana midazolam lebih efektif daripada diazepam (Stoelting dkk., 2006c).

Mekanisme kerja

Ketamin berikatan secara nonkompetitif dengan tempat pengenalan fensiklidin pada reseptor NMDA. Sebagai tambahan, ketamin dapat menimbulkan efek pada tempat yang lain, termasuk reseptor opioid, reseptor monoaminergik, reseptor muskarinik, dan kanal sodium sensitif-voltase serta kanal kalsium tipe L. Tidak seperti propofol dan etomidat, ketamin hanya memberikan aksi yang lemah pada reseptor GABA_A. Inhibisi langsung sitokin dalam darah oleh ketamin dapat berkontribusi terhadap efek analgesik obat ini (Stoelting dkk., 2006c).

Ketamin menginhibisi aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat, menurunkan pelepasan glutamat presinaptik, dan mempotensiasi efek neurotransmitter inhibisi, asam gamma aminobutirat (GABA). Interaksi dengan tempat berikatan fensiklidin ini tampaknya bersifat stereoselektif, dengan afinitas yang paling besar pada isomer ketamin S(+). Ketamin juga dilaporkan berinteraksi dengan reseptor opioid μ , δ , κ ; sebaliknya, beberapa studi memberi kesan bahwa ketamin mungkin bersifat antagonis pada reseptor μ dan agonis pada reseptor κ . Aksi antinosiseptif ketamin

dapat melibatkan jalur nyeri monoaminergik inhibitorik yang turun. Konsisten dengan sifat yang agak serupa dengan anestetik lokal, ketamin berinteraksi dengan kanal natrium *voltage-gated*, dengan membagi tempat berikatan yang sama dengan anestetik lokal (Stoelting dkk., 2006c).

Dalam keadaan istirahat, reseptor NMDA tidak aktif dan tidak berpartisipasi dalam modulasi sinaptik karena kanal ionnya disumbat oleh magnesium. Sumbatan ini terlepas oleh depolarisasi pascasinaptik atau ketika residu serin pada protein kanal terfosforilasi mengikuti aktivasi protein kinase yang tergantung kalsium. Kanal ion reseptor NMDA harus terbuka atau “aktif” sebelum ketamin dapat berikatan dengan atau berdisosiasi dari tempat berikatannya di dalam kanal. Terikatnya ketamin pada tempat ikatan fensiklidin di dalam kanal ion menurunkan waktu dan frekuensi pembukaan kanal, sehingga menurunkan influks ion kalsium dan menghambat kaskade sinyal intraseluler sekunder (Hocking dkk., 2007).

Farmakokinetik

Ketamin memiliki mula kerja yang cepat, masa kerja yang relatif singkat, dan kelarutan dalam lemak yang tinggi. Konsentrasi plasma puncak ketamin terjadi dalam 1 menit setelah pemberian IV dan dalam 5 menit setelah injeksi IM. Ketamin tidak berikatan secara signifikan dengan protein plasma dan meninggalkan darah dengan cepat untuk didistribusikan ke dalam jaringan. Pada mulanya ketamin didistribusikan ke dalam jaringan yang berperfusi tinggi seperti otak, di mana konsentrasi puncak dapat menjadi 4-5 kali dari yang ada di plasma. Kelarutan dalam

lemak yang ekstrim memastikan transfer ketamin yang cepat melewati sawar darah-otak. Selanjutnya, peningkatan aliran darah otak yang diinduksi oleh ketamin/dapat memfasilitasi pengantaran obat ini sehingga menambah cepatnya pencapaian konsentrasi dalam otak yang tinggi. Kemudian ketamin didistribusikan dari otak dan jaringan berperfusi tinggi lainnya ke jaringan lain yang diperfusi baik tapi lebih sedikit. Ketamin mengalami bersihan hepatic yang tinggi (1 liter/menit) dan volume distribusi yang besar (3 liter/kg), menghasilkan waktu paruh eliminasi selama 2-3 jam (Stoelting dkk., 2006c).

Ketamin dimetabolisme secara ekstensif oleh enzim mikrosomal hati. Jalur metabolisme yang penting adalah demetilasi ketamin oleh enzim sitokrom P-450 untuk membentuk norketamin. Pada binatang, norketamin memiliki potensi seperlima hingga sepertiga potensi ketamin. Metabolit aktif ini dapat berkontribusi pada pemanjangan efek ketamin (analgesia), terutama dengan dosis berulang atau infus IV kontinyu. Norketamin akhirnya dihidroksilasi dan kemudian dikonyugasi untuk membentuk metabolit glukoronida yang lebih larut dalam air dan inaktif dan diekskresikan oleh ginjal (Stoelting dkk., 2006c).

Ketamin sebagai analgesik perioperatif

Analgesia yang kuat dapat dicapai dengan dosis subanestetik ketamin, 0,2-0,5 mg/kgBB IV (Himmelseher dkk., 2005). Analgesia diperkirakan lebih besar untuk nyeri somatik ketimbang nyeri viseral. Efek analgesia ketamin terutama disebabkan oleh aktifitasnya pada sistem

talamus dan limbik, yang bertanggungjawab terhadap interpretasi sinyal nyeri. Dosis kecil ketamin juga merupakan adjuvan yang berguna untuk analgesia opioid (Subramaniam dkk., 2004).

Sensitisasi medula spinalis bertanggungjawab terhadap nyeri yang terkait dengan menyentuh atau menggerakkan bagian tubuh yang cedera. Pusat untuk pengembangan sensitisasi medula spinalis adalah aktivasi reseptor NMDA yang berlokasi di kornu dorsalis medula spinalis. Reseptor NMDA adalah reseptor asam amino eksitasi yang penting dalam pemrosesan nyeri dan modulasi nyeri. Asam amino eksitasi, terutama glutamat, yang bekerja pada reseptor NMDA memainkan peran yang penting pada jalur nosiseptif spinal. Inhibisi reseptor NMDA spinal oleh ketamin bermanfaat dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah termasuk penurunan konsumsi analgesik (Stoelting dkk., 2006c).

Pada dosis rendah (subanestetik), ketamin bekerja terutama sebagai antagonis non-kompetitif pada reseptor NMDA, meskipun juga berikatan dengan banyak tempat yang lain di sistem saraf perifer dan sentral (Visser dkk., 2006; Hocking dkk., 2007). Efek utama ketamin pada dosis ini adalah sebagai agen 'antihiperalgnesia', 'antiallodinia', dan 'antitoleransi', serta bukan sebagai analgesik primer tunggal (Hocking dkk., 2007). Karena itu, peran utama ketamin adalah sebagai adjuvan pada penanganan nyeri yang dihubungkan dengan sensitisasi sentral seperti pada nyeri akut yang berat, nyeri neuropatik, dan nyeri 'resisten-opioid'. Ketamin juga mengurangi insidens nyeri pascabedah kronis (CPSP) dan

melemahkan toleransi yang diinduksi opioid serta hiperalgesia (Stoelting dkk., 2006c).

E. Morfin

Morfin merupakan prototipe agonis opioid di mana semua opioid dibandingkan dengannya. Pada manusia, morfin menghasilkan analgesia, euforia, sedasi, dan berkurangnya kemampuan berkonsentrasi. Penyebab nyeri tetap berlangsung, akan tetapi morfin dalam dosis rendah sekalipun meningkatkan ambang nyeri dan memodifikasi persepsi stimulasi nyeri sedemikian rupa sehingga tidak lagi dialami sebagai nyeri. Nyeri tumpul yang berkesinambungan dikurangi secara lebih efektif oleh morfin dibandingkan nyeri tajam yang intermiten. Berbeda dengan analgesik non-opioid, morfin efektif terhadap nyeri yang timbul dari visera maupun dari struktur otot rangka, persendian, dan kulit (Stoelting dkk., 2006d).

Morfin biasanya diberikan secara IV pada periode perioperatif. Efek puncak setelah pemberian IV membutuhkan 15-30 menit. Jalur utama metabolisme morfin adalah konyugasi dengan asam glukoronida di hepar dan di luar hepar, terutama di ginjal. Konsentrasi morfin plasma lebih tinggi pada orang tua dibandingkan pada dewasa muda. Morfin memberikan potensi analgesik yang lebih besar dan kecepatan berkurangnya efek yang lebih lambat pada wanita dibandingkan pria. Observasi ini konsisten dengan konsumsi opioid pascabedah yang lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita (Stoelting dkk., 2006d).

Mekanisme kerja

Aktifasi reseptor opioid menghambat pelepasan presinaptik dan respon pascasinaptik terhadap neurotransmitter eksitatorik (mis. asetilkolin, substansia P) dari neuron nosiseptif. Semua reseptor opioid berikatan dengan protein G dan selanjutnya menghambat adenil siklase, menurunkan konduktansi kanal kalsium yang dibuka oleh voltase, atau membuka kanal kalium yang mengalirkan ke arah dalam sel. Seluruh efek ini akhirnya menyebabkan menurunnya aktifitas neuronal. Reseptor-reseptor opioid juga memodulasi kaskade pensinyalan fosfoinositida dan fosfolipase C (PC). Pencegahan aliran masuk ion kalsium menyebabkan supresi pelepasan neurotransmitter (sP) di banyak sistem neuronal. Sehingga, hiperpolarisasi yang dihasilkan dari aksi kanal kalium mencegah eksitasi atau propagasi potensial aksi. Reseptor opioid dapat meregulasi fungsi kanal ion lainnya, termasuk arus pascasinaptik eksitatori yang ditimbulkan oleh reseptor NMDA (Stoelting dkk., 2006d; Morgan dkk., 2006c).

Interaksi morfin dan ketamin

Ketamin sebagai antagonis nonkompetitif reseptor NMDA dapat mencegah induksi sensitisasi sentral yang disebabkan oleh stimulasi nosisepsi perifer dan juga memblok fenomena *wind-up*. Telah dilaporkan pula bahwa aktifasi reseptor oleh opioid menyebabkan peningkatan yang berkelanjutan pada efektifitas sinaptik glutamat pada tingkat reseptor NMDA. Ketika opioid digunakan sendiri dalam dosis yang besar untuk

periode yang lama, maka akan menginduksi toleransi, yang dapat menyebabkan peningkatan nyeri pascabedah. Ketamin, dengan memblok reseptor NMDA ini, dapat mencegah berkembangnya toleransi. Konsep ini merupakan dasar dari berbagai uji klinis yang melibatkan ketamin sebagai adjuvan terhadap opioid dan analgesia multimodal (Stoelting dkk., 2006c).

Pemberian ketamin dosis tunggal 0,15 mg/kgBB intraoperatif menunda permintaan pertama analgesik dan menghasilkan efek penghematan morfin sebesar 50% (Menigaux dkk., 2000). Pemberian ketamin dosis kecil (bolus 0,5 mg/kg dilanjutkan dengan perfusi 2 µg/kg/menit selama 24 jam pertama dan 1 µg/kg/menit selama 24 jam berikutnya) dapat mengurangi konsumsi morfin kumulatif (Guillou dkk., 2003). Tinjauan sistematis oleh Bell dkk menyimpulkan bahwa pemberian ketamin dengan dosis subanestetik (yaitu dosis di bawah yang dibutuhkan untuk menghasilkan anestesi) efektif menurunkan kebutuhan morfin dalam 24 jam pertama setelah pembedahan (Bell dkk., 2006).

F. *Patient-Controlled Analgesia (PCA)*

Konsep PCA intravena (IV) sebagai suatu teknik yang memungkinkan pasien memberikan sendiri opioid IV sesuai yang dibutuhkan bermula pada pertengahan tahun 1960-an, ketika ditemukan bahwa dosis kecil opioid IV dapat memberikan pereda nyeri yang lebih efektif daripada rejimen opioid intramuskuler (IM) konvensional. Tidak lama kemudian, suatu sistem pemberian analgesik “*on-demand*”

digunakan sebagai suatu pengukuran untuk menilai nyeri pada pasien, dengan prinsip “nyeri dapat dideskripsikan sebagai kebutuhan analgesik”. Untuk lebih memudahkan pasien mengakses dosis kecil opioid IV berulang (tanpa perlu adanya perawat yang segera ada), dikembangkan peralatan elektronik yang dapat memberikan larutan opioid setelah pasien memencet tombol (Macintyre dkk., 2009).

Ketamin sebagai adjuvan PCA opioid

Penggunaan ketamin dosis rendah (yaitu dosis subanestetik) yang dijalankan sebagai infus terpisah yang ditambahkan pada morfin PCA atau ditambahkan pada larutan morfin PCA, menurunkan kebutuhan morfin pada 24 jam pertama setelah pembedahan dan juga insidens mual dan muntah pascabedah. Tidak ada rejimen dosis yang terbaik yang dapat direkomendasikan, karena adanya variasi dosis ketamin yang digunakan pada berbagai penelitian (Macintyre dkk., 2009).

G. Anestesi Spinal

Anestesi spinal memblok akar saraf ketika melewati ruang subaraknoid. Ruang subaraknoid spinal membentang dari foramen magnum hingga S2 pada orang dewasa dan S3 pada anak-anak. Injeksi anestetik lokal di bawah L1 pada orang dewasa dan L3 pada anak-anak membantu mencegah trauma langsung terhadap medula spinalis. Anestesi spinal juga disebut sebagai blok subaraknoid atau injeksi intratekal (Morgan dkk., 2006e).

Tempat utama kerja dari blokade neuraksial (termasuk di dalamnya anestesi spinal) adalah akar saraf. Anestetik lokal diinjeksikan ke dalam cairan serebrospinal (CSS) dan membasahi akar saraf pada ruang subaraknoid. Injeksi langsung anestetik lokal ke dalam CSS untuk anestesi spinal memungkinkan volume dan dosis anestetik lokal yang relatif kecil untuk mencapai blokade sensorik dan motorik yang kuat. Blokade transmisi (konduksi) saraf sensorik pada serat akar saraf posterior memutuskan sensasi somatik dan viseral, sedangkan blokade serat akar saraf anterior menghambat aliran motorik dan otonom eferen. Dengan menginterupsi transmisi stimuli nyeri dan menghilangkan tonus otot skelet, blok neuraksial dapat menghasilkan kondisi yang sempurna untuk operasi. Faktor-faktor yang mempengaruhi level anestesi spinal dapat dibagi atas (Morgan dkk., 2006e):

1. Faktor-faktor yang paling penting: barisitas larutan anestetik, posisi pasien selama penyuntikan dan segera setelah penyuntikan, dosis obat, dan tempat penyuntikan.
2. Faktor-faktor lainnya : umur, cairan serebrospinal, kelengkungan tulang belakang, volume obat, tekanan intraabdominal, arah jarum, tinggi pasien, dan kehamilan.

Mekanisme kerja anestetik lokal

Kanal natrium merupakan protein yang terikat dengan membran yang terdiri dari satu subunit- α yang besar, yang mana dilalui oleh ion natrium, dan satu atau dua subunit- β yang lebih kecil. Kanal natrium yang

dibuka oleh voltase (*voltage-gated*) berada pada tiga keadaan; istirahat, teraktifasi (terbuka), dan tidak diaktifkan. Kebanyakan anestetik lokal berikatan dengan subunit- α dan memblok kanal natrium yang dibuka oleh voltase dari dalam sel, sehingga mencegah aktivasi kanal lebih lanjut dan mengganggu influks natrium transien dalam jumlah besar yang berhubungan dengan depolarisasi membran. Hal ini tidak mengubah potensial membran istirahat, tetapi dengan meningkatnya konsentrasi anestetik lokal, konduksi impuls melambat, kecepatan peningkatan dan besarnya potensial aksi menurun, dan ambang eksitasi meningkat secara progresif hingga potensial aksi tidak dapat lagi dibangkitkan dan propagasi impuls dihilangkan. Anestetik lokal memiliki afinitas yang lebih besar terhadap kanal pada keadaan teraktifasi dan tidak aktif dibandingkan dengan pada keadaan istirahat. Hasilnya, kerja anestetik lokal tergantung baik pada voltase maupun waktu; efeknya paling besar ketika serat saraf menembakkan impuls dengan cepat (Morgan dkk., 2006b).

Anestetik lokal juga dapat memblok kanal kalsium, kalium, dan reseptor NMDA dalam derajat yang bervariasi. Sebaliknya, beberapa kelompok obat (termasuk ketamin) juga memiliki sifat memblok kanal natrium. Sensitifitas saraf terhadap blokade anestetik lokal ditentukan oleh diameter akson, derajat myelinasi, dan berbagai faktor anatomik dan fisiologis. Diameter yang kecil dan kurangnya mielin meningkatkan sensitifitas saraf terhadap anestetik lokal. Sehingga pada saraf spinal

sensitifitas terhadap anestetik lokal bersifat: otonom > sensorik > motorik (Morgan dkk., 2006b).

Bupivakain sebagai agen anestesi spinal

Bupivakain hiperbarik merupakan salah satu agen yang paling sering digunakan untuk anestesi spinal. Bupivakain memiliki masa kerja yang relatif lambat (5-10 menit) dan durasi yang panjang (90-120 menit) (Morgan dkk., 2006b). Konsentrasi bupivakain yang digunakan secara klinis untuk anestesi spinal adalah 0,5-0,75%, dengan dosis tunggal maksimum yang direkomendasikan adalah 20 mg (Stoelting dkk., 2006b).

H. Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (NSAID)

NSAID adalah suatu istilah yang mencakup beberapa jenis obat yang mempunyai efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Obat-obatan ini dapat dibagi atas inhibitor nonspesifik konvensional terhadap kedua isoform COX (ibuprofen, naproksen, aspirin, asetaminofen, ketorolak) dan inhibitor selektif COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib). Semua NSAID dan inhibitor COX-2 mempunyai efek batas tertinggi (*“ceiling effect”*) dan melewati dosis ini hanya meningkatkan resiko toksisitas karena obat. Inhibisi COX-1 bertanggungjawab terhadap banyak efek samping yang dihubungkan dengan NSAID konvensional (Stoelting dkk., 2006a).

Ketorolak merupakan NSAID yang memberikan efek analgesia yang poten namun dengan aktifitas antiinflamasi yang sedang pada

pemberian IM atau IV. Ketorolak diindikasikan untuk manajemen nyeri jangka pendek (kurang dari 5 hari), dan tampaknya berguna terutama pada periode awal pascabedah. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa NSAID (termasuk ketorolak) memiliki efek penghematan opioid (*opioid-sparing*), hal ini mungkin karena ketorolak mempotensiasi kerja antinosisepsi dari opioid. Ketorolak telah disetujui untuk digunakan sebagai dosis beban (*loading dose*) 60 mg IM atau 30 mg IV; direkomendasikan dosis rumatan sebesar 15-30 mg setiap 6 jam (Morgan dkk., 2006a; Stoelting dkk., 2006a).

I. Kerangka Teori

