

**PERBANDINGAN PENGARUH INFILTRASI PREINSISI  
KETAMIN 0,3 MG/KG BB DENGAN BUPIVAKAIN 0,25%  
TERHADAP RESPON HEMODINAMIK DAN WAKTU  
RESCUE ANALGESIA PADA PASIEN YANG MENJALANI  
PROSEDUR PEMBEDAHAN LAPAROSKOPI**

***THE EFFECT OF PREINCISIONAL INFILTRATION OF KETAMINE 0,3  
MG/KG BB VERSUS BUPIVACAINE 0,25% ON HEMODYNAMIC  
RESPONSES AND TIME TO RESCUE ANALGESIA IN PATIENTS  
UNDERGOING LAPAROSCOPIC SURGERY***

**LISMASARI**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**PERBANDINGAN PENGARUH INFILTRASI PREINSISI  
KETAMIN 0,3 MG/KGBB DENGAN BUPIVAKAIN 0,25%  
TERHADAP RESPON HEMODINAMIK DAN WAKTU  
*RESCUE ANALGESIA* PADA PASIEN YANG  
MENJALANIPROSEDUR PEMBEDAHAN LAPAROSKOPI**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

**LISMASARI**

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## TESIS

# PERBANDINGAN PENGARUH INFILTRASI PREINSISI KETAMIN 0,3 MG/KG BB DENGAN BUPIVAKAIN 0,25% TERHADAP RESPON HEMODINAMIK DAN WAKTU *RESCUE ANALGESIA* PADA PASIEN YANG MENJALANIPROSEDUR PEMBEDAHAN LAPAROSKOPI

Disusun dan diajukan oleh :

**LISMASARI**

Nomor Pokok: **P1507209223**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 19 Juni 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Dr. dr. Muh. Ramli A, SpAn-KAP-KMN  
Ketua

Prof. Dr. dr. A. Husni Tanra, SpAn-KMN-KIC  
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 : Lismasari  
No.Stambuk : P1507209223  
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu ( *Combined Degree* )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, 19 Juni 2013

Yang menyatakan

**Lismasari**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa, yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dan merupakan karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Program Pendidikan Spesialis I (PPDSI) dibagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran dan Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Biomedik, Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya, bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih pada Bapak Dr. dr. Muh Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN, Bapak Prof. Dr. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, SpAn-KIC-KMN, dr A. Salahuddin Sp.An selaku pembimbing tesis yang telah banyak membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran, senantiasa memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penyusunan hingga penelitian ini rampung.

Ucapan terima kasih penulis yang sebesar-besarnya juga kepada Bapak dr. Syafruddin Gaus, PhD, SpAN-KMN-KNA, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS dan Dr. Danny Suwandi PhD, SpFK ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri membantu penulis. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ketua Bagian, Ketua Program Studi, dan seluruh staff pengajar di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama ini, kiranya dapat menjadi bekal hidup dalam mengabdikan ilmu saya di kemudian hari.
2. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta seluruh staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined degree*) Program Biomedik Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
3. Direktur dan staf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas segala bantuan fasilitas dan kerjasama yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Semua Teman sejawat peserta *Combined Degree* dan Teman sejawat PPDS-1 Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS atas bantuan dan kerja samanya selama ini.
5. Para penata anestesi dan perawat ICU serta semua paramedis di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

6. Suami saya tercinta dr. Sikrong Madeasang, SpB dan ananda Muhammad Kaisar Mulia, Muhammad Ilman Naafian serta Muh. Adhim Sawerigading yang selalu dengan penuh kesabaran dan pengertian mendampingi saya dalam mengikuti pendidikan.
7. Ayah saya H.Ridwan Usman SH dan Ibunda tercinta Hj. St. Nisah serta saudara saudara saya yang tidak henti-hentinya selalu mendoakan dan memberi dukungan, tanpanya penulis tak akan mampu menyelesaikan pendidikan dengan baik.
8. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis secara langsung maupun tidak dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu anestesi dimasa yang akan datang. Tidak lupa penulis juga mohon maaf bilamana ada hal-hal yang kurang berkenan dalam penulisan tesis ini, karena penulis menyadari sepenuhnya tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 12 Juni 2013

Lismasari

## ABSTRAK

**LISMASARI.** *Perbandingan Pengaruh Infiltrasi Preinsisi Ketamin 0,3 mg/kgBBB dengan Bupivakain 0,25% Terhadap Respon Hemodinamik dan Waktu Rescue Analgesia pada Pasien yang Menjalani Prosedur Pembedahan Laparoskopik (dibimbing oleh Muh. Ramli Ahmad dan Andi Husni Tantra)*

Penelitian ini bertujuan membandingkan efek analgesia preemptif dari infiltrasi preinsial menggunakan ketamin dan bupivakain pada saat insisi, insersi trokar, dan insuflasi CO<sub>2</sub> selama operasi, serta membandingkan waktu rescue analgesia pascabedah antara ketamin dengan bupivakain pada operasi bedah laparoskopik.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan uji klinis acak tersamar tunggal. Penelitian ini mengikutsertakan 45 pasien berusia 18-55 tahun yang menjalani prosedur bedah laparoskopik dengan anestesi GETA dan status fisik ASA 1-2. Pasien tersebut dibagi menjadi 3 kelompok, yakni kelompok K (n=15) mendapatkan infiltrasi 15 menit preinsisi dengan ketamin 0,3 mg/kgBB, kelompok B (n=15) mendapatkan infiltrasi 15 menit preinsisi dengan bupivakain 0,25% dan kelompok P (n=15) mendapatkan infiltrasi preinsisi dengan NaCl 0,9%. Tiap-tiap kelompok diberikan volume infiltrasi 20 cc. Sebelum premedikasi midazolam 0,01 mg/kgBB dan fentanil 2 mcg/kgBB dilakukan pencatatan tekanan arteri rerata basal (TAR0) dan laju jantung basal (HR0). Setelah identifikasi lokasi insisi,



dilakukan infiltrasi 15 menit preinsisi pada tiap-tiap kelompok dibawah pengaruh generasi anestesi. TR dan HR diukur pada saat insisi (TAR1 dan HR1), pada saat insersi trokar (TAR2 dan HR2), serta pada saat insuflasi CO<sub>2</sub> (TAR3 dan HR3). Pascabedah dilakukan pengukuran RWA (waktu rescue analgesia) yang dimulai setelah operasi sampai pasien merasakan sensasi nyeri dengan VAS  $\geq 4$  yang diukur dengan satuan menit. Tiap-tiap variabel dianalisis dan diperbandingkan dengan menggunakan uji statistik yang sesuai. Tingkat kepercayaan 95% dengan kemaknaan  $p < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa bupivakain memberikan efek analgetik preemptif yang lebih baik pada saat insisi dibandingkan dengan plasebo ( $p < 0,05$ ) dan ketamin ( $p > 0,05$ ). Ketamin memberikan efek analgetik preemptif yang baik pada saat insersi trokar dibandingkan dengan plasebo ( $p < 0,05$ ) dan bupivakain ( $p > 0,05$ ). Pada saat insuflasi, ketamin juga memberikan efek analgetik preemptif yang lebih baik dibandingkan dengan plasebo ( $p < 0,05$ ) dan bupivakain ( $p < 0,05$ ). Efek analgetik preemptif pascabedah untuk kelompok ketamin ditemukan WRA yang paling lama ( $> 6$  jam) dan bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ).

Kata kunci : infiltrasi preinsisi, ketamin, bupivakain, analgetik preemptif, bedah laparoskopi.

## ABSTRACT

Infiltration anaesthesia (subcutaneous) using local anaesthesia and ketamine is one the methods to overcome painpost operation to provide a pre-emptive analgesic effect. The study therefore aims to compare pre-emptive analgesia effect of pre-incision infiltration using between ketamine and bupivacaine during incision, trocar insertion, and CO<sub>2</sub> insufflation while in the operation, and also to compare the rescue analgesia time post-operation between the two post laparoscopic surgeries.

This experimental study is a clinical randomised single blind experiment involving 45 patients of laparoscopic surgery with GETA anaesthesia with physical status ASA 1-2, aged 18 to 55 years divided into 3 groups fulfilling the study criteria: K group (n=15) 15 minutes pre-incision infiltration with ketamine 0.3 mg/kgBW, B group (n=15) 15 minutes preincision infiltration with bupivacaine 0.25% and Pgroup (n=15) pre-incision infiltration with NaCl 0.9%, each group was given 20 cc infiltration. Average basal arterial pressure (TAR0) and basal heart rate (HR0) were taken before premedication of midazolam 0.01 mg/kgBW and fentanyl 2 mcg/kgBW. After incision location had been identified, 15 minutes pre-incision infiltration was performed to each group under general anaesthesia. TAR and HR were measured during incision (TAR1 and HR1), trocar insertion (TAR2 and HR2), and insufflation CO<sub>2</sub> (TAR 3 and HR3). After surgery, ART (Analgesia Rescue Time) measurement was

performed beginning from post-operation until the patient started to feel painful sensation by means of VAS  $\geq 4$  taken in minute. Every variable was analysed and compared to each other with suitable statistical measure of 95% reliability and level of significance  $p < 0.05$ .

The study proves the bupivacaine provides better pre-emptive analgesic effect during incision compare to placebo ( $p < 0.05$ ) and ketamine ( $p < 0.05$ ). Ketamine provides better pre-emptive analgesic effect in trocar insertion compare to placebo ( $p < 0.05$ ) and bupivacaine ( $p < 0.05$ ). During insufflation ketamine also provides better pre-emptive analgesic effect compared to placebo ( $p < 0.05$ ) and bupivacaine ( $p < 0.05$ ). During insufflation ketamine also provides better pre-emptive analgesic effect compared to placebo ( $p < 0.05$ ) and bupivacaine ( $p < 0.05$ ). The pre-emptive analgesic effect post operation for the ketamine group indicates the longest Analgesia Rescue Time (<6 hours) and statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Keywords : pre-incision infiltration, ketamine, bupivacaine, pre-emptive analgesic, laparoscopic surgery

## DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesa Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Ketamin	8
B. Anestesi Lokal	10
C. Bupivakain	14
D. Anestesi Infiltrasi	15

E. Analgesia Preemptif	15
F. Kerangka Teori	22
<b>BAB III</b>	
<b>KERANGKA KONSEP</b>	<b>24</b>
<b>BAB IV</b>	
<b>METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>25</b>
A. Desain Penelitian	25
B. Tempat dan Waktu Penelitian	25
C. Populasi dan Sampel Penelitian	25
1. Populasi	25
2. Sampel	25
D. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	26
1. Kriteria Inklusi	26
2. Kriteria Eksklusi	26
3. Kriteria Drop Out	27
E. Izin Penelitian dan Ethical Clearance (Kelaikan Etik)	27
F. Metode Kerja	27
1. Alokasi Subjek	27
a. Kelompok Ketamin (K)	27
b. Kelompok Bupivakain 0,25% (B)	27
c. Kelompok Plasebo NaCl 0,9% (P)	28
2. Cara Penelitian	28
G. Alur Penelitian	30

H. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	31
1. Identifikasi Variabel	31
2. Klasifikasi Variabel	31
I. Definisi Operasional	32
J. Kriteria Objektif	33
K. Pengolahan dan Analisis Data	34
BAB V	
HASIL PENELITIAN	36
A. Karakteristik Sampel	36
B. Tekanan Arteri Rerata (TAR)	37
C. Laju Jantung (HR)	44
D. Waktu <i>Rescue Analgesia</i>	50
BAB VI	
PEMBAHASAN	54
BAB VI	
KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	67
1. Saran Akademik	67
2. Saran Klinik	68
DAFTAR PUSTAKA	69

## DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik sampel	36
2.	Perbandingan TAR antara Ketiga Kelompok	37
3.	Perbandingan TAR antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Bupivakain	41
4.	Perbandingan TAR antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Plasebo	42
5.	Perbandingan TAR antara Kelompok Bupivakain dengan Kelompok Plasebo	43
6.	Perbandingan HR antara Ketiga Kelompok	44
7.	Perbandingan HR antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Bupivakain	47
8.	Perbandingan HR antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Plasebo	48
9.	Perbandingan HR antara Kelompok Bupivakain dengan Kelompok Plasebo	49
10.	Perbandingan WRA antara Ketiga Kelompok	51
11.	Perbandingan WRA antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Bupivakain	52
12.	Perbandingan WRA antara Kelompok Ketamin dengan Kelompok Plasebo	52
13.	Perbandingan WRA antara Kelompok Bupivakain dengan Kelompok Plasebo	53

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Perjalanan Nyeri dan Tempat Kerja Obat	20
2. Sensitisasi Perifer	21
3. Ketamin dan Reseptor NMDA	23
4. Bupivakain dan Kanal Natrium	23
5. Grafik Perbandingan TAR0 antara Ketiga Kelompok	38
6. Grafik Perbandingan TAR1 antara Ketiga Kelompok	39
7. Grafik Perbandingan TAR2 antara Ketiga Kelompok	40
8. Grafik Perbandingan TAR3 antara Ketiga Kelompok	40
9. Grafik Perbandingan HR0 antara Ketiga Kelompok	44
10. Grafik Perbandingan HR1 antara Ketiga Kelompok	45
11. Grafik Perbandingan HR2 antara Ketiga Kelompok	46
12. Grafik Perbandingan HR3 antara Ketiga Kelompok	47
13. Grafik Perbandingan WRA antara Ketiga Kelompok	51



## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Penentuan Jumlah Sampel Berdasarkan Tabel Issac dan Michael	73
2. Pernyataan Persetujuan Pasien	74
3. Lembar Pengambilan Data Penelitian	75
4. Lembar Pengamatan	76

**DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN**

<b>Lambang/singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
<b>WRA</b>	Waktu <i>Rescue Analgesia</i>
<b>mg/kgBB</b>	Miligram per Kilogram Berat Badan
<b>TAR</b>	Tekanan Arteri Rerata
<b>HR/LJ</b>	Heart Rate / Laju Jantung
<b>0,25%</b>	2,5 miligram per cc
<b>Kg</b>	Kilogram
<b>Kg/cm<sup>2</sup></b>	Kilogram per sentimeter persegi
<b>PS ASA</b>	Physical Status American Society of Anaesthesiologist

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Salah satu faktor penting dalam pemulihan pasien adalah analgesia sesudah operasi. Sekalipun banyak studi yang telah mengkonfirmasi bahwa analgesia yang efektif dapat menurunkan komplikasi sesudah operasi. Pelepasan enzim proteolitik dan mediator-mediator inflamasi setelah tindakan operasi menghasilkan impuls nosiseptif yang kuat dan memicu nyeri.(Safavi dkk.,2011)

Pembedahan laparoskopi dengan menggunakan endoskopi untuk melihat secara langsung *intraabdominal* dengan melakukan insuflasi gas atau cairan lain kedalam *intraabdominal*. Meskipun bedah laparoskopi dibandingkan dengan prosedur *open* lebih kurang trauma pembedahannya dan lebih pendek waktu penyembuhan lukanya, nyeri pascabedah setelah prosedur laparoskopi sering dikeluhkan. Penggunaan anestesi lokal untuk penanganan nyeri pascabedah merupakan metode yang menarik dimana dapat memberikan kontrol nyeri yang baik dan meminimalkan kebutuhan opioid.Nyeri pascabedah biasanya dirasakan diperut bagian atas, perut bagian bawah dan punggung atau bahu. Paling banyak diperut bagian atas dengan intensitas nyeri terbesar setelah operasi. Nyeri bisa bersifat sementara dan bisa menetap selama tiga hari. Blok

*rectus sheath* atau infiltrasi anestesi lokal pada luka insisi, pemberian *preoperatif* paracetamol dan penggunaan opioid selama intraoperatif efektif mengurangi *referred pain*.(Alexander, 1997)

Setiap pembedahan akan menimbulkan konsekuensi nyeri yang bersifat bifasik, berupa nyeri yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan itu sendiri, dan yang timbul akibat respon inflamasi dari trauma jaringan. Pengelolaan nyeri pascabedah akan menjadi optimal jika kedua proses tersebut dapat dihambat. Pada literatur terdapat kontroversi terkait penggunaan ketamin sebagai penanganan nyeri pascabedah. Fenomena yang paling penting dalam proses transmisi nyeri inflamasi adalah sensitisasi medula spinalis melalui peranan aktif dari asam amino glutamat dan aspartat pada reseptor-reseptor *N-methyl-dimethyl-aspartate* (NMDA).(Safavi dkk.,1997)

Ketamin suatu antagonis non-kompetitif dari NMDA, pada dosis *subanestetik* dapat mencegah sensitisasi sentral dari nosiseptor-nosiseptor melalui eliminasi dari stimulasi noksius aferen perifer. Secara histologis, nosiseptor adalah ujung saraf bebas yang menempel baik pada serabut A delta (nyeri pertama atau nyeri cepat) maupun serabut C (nyeri ikutan atau nyeri lambat). Stubhaug dkk (1997) memperlihatkan bahwa ketamin menurunkan nyeri akut sesudah operasi melalui hambatan aktivitas serabut tipe C. Lebih jauh lagi, Tan dkk (2007) memperlihatkan bahwa pemberian ketamin secara infiltrasi subkutaneus preinsisi dapat memperpanjang jangka

waktu hingga dibutuhkan pemberian analgesik pertama, menurunkan dosis total penggunaan analgesik dan skor nyeri sesudah sirkumsisi.(Stubaugh, 1997; Tan dkk.,2007)

Carlton dkk (1999) mendemonstrasikan bahwa terdapat reseptor-reseptor NMDA dan non-NMDA pada akson aferen primer dan bertambah jumlahnya setelah terjadi induksi inflamasi. Lebih jauh lagi, pelepasan glutamat ke dalam jaringan perifer meningkat setelah terjadi cedera dan inflamasi.(Carlton dan Coggeshall, 1999) Stimulasi reseptor glutamat NMDA dan non-NMDA oleh glutamat dapat menginduksi terjadinya hiperalgesia dan allodinia yang diinterpretasikan sebagai nyeri. Hal ini dikarenakan ketamin yang berikatan pada reseptor-reseptor NMDA menghambat aktivasi reseptor NMDA yang diinduksi glutamat, pada aferen-aferen primer pada kulit, yang kemudian mengurangi input nosiseptif perifer ke medula spinalis dan sensitivitas sentral pada kornu dorsalis.(Safavi dkk.,2011)

Penanganan nyeri (*preemptive*) menggunakan anestesi lokal dan inhibitor NMDA telah diajukan sebagai metode untuk menghambat transmisi dari stimulus noxius dan selanjutnya mencegah stimulasi reseptor-reseptor NDMA pada medula spinalis dan sensitivitas sentral. Blokade terhadap input nosiseptif aferen awal ke medula spinalis dapat menghambat perkembangan dari perubahan jangka panjang pada eksitabilitas dari neuron-neuron sentral, dan

karenanya mencegah baik proses nosiseptif perifer maupun sentral, lalu menghasilkan efek anti-nosiseptif jangka panjang. Efek analgesik dari antagonis NMDA telah diperlihatkan bersifat singkat apabila diberikan setelah stimulasi nyeri, kemungkinan karena kegagalan untuk menghambat sifat nyeri dikarenakan sensitisasi perifer ataupun sentral telah terjadi lebih dulu sebelumnya. Selanjutnya, ada kemungkinan bahwa pencegahan aktivitas neural oleh infiltrasi lokal dari ketamin selama proses induksi nyeri dapat menghambat pemeliharaan dari sifat nyeri tersebut. (Woolf dan Chong, 1993)

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas dapat ditarik rumusan masalah :

1. Bagaimana pengaruh pemberian infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB atau bupivakain 0,25 % terhadap respon hemodinamik pada pasien yang menjalani prosedur bedah laparoskopi.
2. Bagaimana pengaruh pemberian infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB atau bupivakain 0,25% terhadap waktu *rescue analgesia* pada pasien yang menjalani prosedur bedah laparoskopi.

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Untuk menilai pengaruh pemberian infiltrasi preinsisi menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB atau bupivakain 0,25 % terhadap respon hemodinamik dan waktu *rescue analgesia* pada pasien yang menjalani prosedur bedah laparoskopi.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Menilai dan membandingkan respon hemodinamik pada saat insisi pada pasien yang diberikan infiltrasi preinsisi menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB, bupivakain 0,25%, dan NaCl 0,9%.
- b. Menilai dan membandingkan respon hemodinamik pada saat insersi trokar pada pasien yang diberikan infiltrasi preinsisi menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB, bupivakain 0,25%, dan NaCl 0,9%.
- c. Menilai dan membandingkan respon hemodinamik pada saat insuflasi CO<sub>2</sub> pada pasien yang diberikan infiltrasi preinsisi menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB, bupivakain 0,25%, dan NaCl 0,9%.
- d. Menghitung dan membandingkan waktu *rescue analgesia* pada pasien yang telah diberikan infiltrasi preinsisi menggunakan ketamin 0,3 mg/KgBB, bupivakain 0,25%, NaCl 0,9%.

#### D. Hipotesa Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB dapat memberikan analgesia preemptif yang lebih baik dibandingkan dengan bupivakain 0,25% dalam mengurangi gejala hemodinamik selama operasi.
2. Infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB atau bupivakain 0,25% dapat memberikan analgesia preemptif yang lebih baik dibandingkan NaCl 0,9%.
3. Infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB bisa memberikan waktu *rescue analgesia* yang lebih lama dibandingkan dengan bupivakain 0,25%.
4. Infiltrasi preinsisi dengan menggunakan ketamin 0,3 mg/kgBB atau bupivakain 0,25% dapat memberikan waktu *rescue analgesia* yang lebih lama dibandingkan dengan NaCl 0,9%.

#### E. Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian ini diharapkan :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang infiltrasi preinsisi ketamin sebagai salah satu analgesia preemptif yang efektif selain anestesi lokal.
2. Memberikan dan memperkuat informasi ilmiah tentang adanya reseptor-reseptor NMDA diperifer yang sekarang pembuktian-pembuktiannya masih dalam pengembangan.



3. Dapat diaplikasikan secara klinis sebagai modalitas analgesia pascabedah.
4. Sebagai referensi untuk penelitian-penelitian berikutnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Ketamin

Ketamin merupakan derivat *phencyclidine* yang menyebabkan efek “anestesi disosiatif” yang merupakan tahap kataleptik dimana mata tetap terbuka, dengan sedikit gejala nistagmus. Pasien sama sekali tidak sadar, dan analgesia obat ini sangat kuat. Keuntungan ketamin dibanding propofol adalah sifatnya yang larut air dan menghasilkan analgesia yang sangat kuat pada dosis subanestetik. Kemungkinan terjadinya delirium saat pemulihan membuat penggunaan obat ini menjadi jarang. (Wikipedia, 2008)

Ketamin bekerja dengan mengikat secara nonkompetitif melalui sisi pengenalan *phencyclidine* pada reseptor *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*. Ketamin menghambat aktivasi reseptor NMDA melalui glutamat, sehingga menurunkan pelepasan glutamat presinaptik, yang menyebabkan potensiasi efek neurotransmitter inhibitoris GABA. Ketamin juga berefek pada reseptor opioid, monoaminergik, muskarinik, saluran natrium yang sensitif voltase serta saluran kalsium tipe-L. Ketamin memiliki efek yang lemah terhadap GABA. Ketamin dapat menekan produksi neutrofil dan meningkatkan aliran darah serta secara langsung menghambat sitokin sehingga menghasilkan efek analgesik. (Lin dan Duriex, 2005)

Analgesia kuat dapat dicapai dengan dosis subanestetik, yaitu 0,2 –0,5 mg/kgBB IV. Analgesia diyakini lebih kuat untuk nyeri somatik dibanding nyeri viseral. Efek analgesik ketamin utamanya pada aktivitasnya di talamus dan sistem limbik, yang bertanggung jawab pada interpretasi sinyal nyeri. Sensitisasi medulla spinalis (reseptor NMDA pada kornu posterior) bertanggung jawab terhadap nyeri yang berhubungan dengan sentuhan atau gerakan pada bagian tubuh yang cedera. (Wikipedia, 2008)

Untuk induksi, dosis ketamin yang digunakan adalah 1-2 mg/kgBB IV atau 4-8 mg/kgBB IM. Injeksi ketamin tidak menyebabkan nyeri dan iritasi vena. Kesadaran akan hilang dalam 30-60 detik setelah injeksi IV. Kesadaran kembali pulih setelah 10-20 menit setelah injeksi dosis induksi, namun orientasi penuh tercapai setelah 60-90 menit. Ketamin memiliki efek stimulasi kardiovaskuler, *depresan miokardium*, dan mengganggu efek respon kompensasi sistem saraf simpatis. (Lin dan Duriex, 2005)

Efek samping lain obat ini antara lain : meningkatkan tekanan intrakranial bahkan sampai iskemik serebral, serta hipersalivasi.

Ketiga reseptor AMPA (alphaamino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionic acid), kainate dan NMDA telah dideteksi dinosiseptor. Telah ditemukan pada sekelompok akson sensoris yang bermielin ataupun yang tidak , pada akson sensoris kulit.

Dalam keadaan stimulasi noksius frekuensi tinggi yang terus

menerus diperifer, aktivasi reseptor AMPA dan KAR yang kemudian akan merangsang reseptor NMDA dengan mengeluarkan sumbat magnesium yang menutup ion channel NMDA dan Ca masuk. (Kelly dkk.,2001;Kongara, 2008)

## **B. Anestesi Lokal**

Merupakan obat yang menghambat hantaran saraf bila digunakan secara lokal pada jaringan saraf dengan kadar yang cukup. Anestesi lokal mencegah rasa nyeri dengan memblok konduksi sepanjang serabut saraf secara reversibel. Sebagian besar merupakan basa lemah yang pada PH tubuh terutama dalam bentuk proton. Obat-obat menembus saraf dalam bentuk tidak terionisasi (lipofilik) tetapi saat didalam akson terbentuk beberapa molekul terionisasi dan molekul-molekul ini memblok kanal Natrium serta mencegah pembentukan potensial aksi. Pada prinsipnya molekul-molekul yang terionisasi dan tidak terionisasi bekerja dengan cara yang sama (yaitu terikat pada reseptor di kanal natrium). Hal ini memblok kanal, kebanyakan dengan mencegah terbukanya gerbang h (yaitu dengan meningkatkan inaktivasi). Kadang-kadang begitu banyak kanal terinaktivasi sehingga jumlahnya berada dibawah jumlah minimal yang diperlukan agar depolarisasi bisa mencapai ambang batas dan karena aksi potensial tidak dapat dibangkitkan maka terjadi blok saraf. Rumus dasar anestesi lokal terdiri dari 3 bagian, yaitu (1) gugus amin hidrofili yang dihubungkan oleh (2) suatu gugus antara dengan (3) gugus

residu aromatik lipofil. Gugus amin hidrofil berbentuk amien tersier atau amien sekunder. Gugus antara dan gugus aromatik lipofil dihubungkan dengan ikatan amida atau ikatan ester. Semakin lipofilik suatu obat anestesi lokal maka semakin cepat kerjanya dan semakin kuat potensinya. Pada golongan amida jarang ditemukan alergi. Tingkat absorpsi sistemik anestesi lokal sebanding dengan vaskularisasi tempat suntikan: Intravena > trakheal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > pleksus brakhialis > skiatik > subkutan. (Heavner, 2008)

Persyaratan obat yang boleh digunakan sebagai enestesi lokal :

1. Tidak mengiritasi dan tidak merusak jaringan saraf secara permanen
2. Batas keamanan harus lebar
3. Efektif dengan pemberian secara injeksi atau penggunaan setempat pada membran mukosa
4. Mulai kerjanya harus sesingkat mungkin dan bertahan untuk jangka waktu yang cukup lama
5. Dapat larut air dan menghasilkan larutan yang stabil, juga stabil terhadap pemanasan. (Bourne dkk., 2010)

### **Mekanisme Kerja Anestesi Lokal**

Membran akson saraf yang mudah terangsang memiliki sifat yang mirip dengan membran otot jantung dan badan sel saraf, yaitu mempertahankan potensial transmembran sekitar -90 sampai -60 mV.

Selama eksitasi, saluran natrium terbuka, dan arus natrium yang masuk cepat ke dalam sel dengan cepat mendepolarisasi membran ke arah keseimbangan potensial natrium (+40 mV). Sebagai akibat depolarisasi ini, maka saluran natrium menutup (inaktif) dan saluran kalium terbuka. Aliran kalium keluar sel merepolarisasi membran ke arah keseimbangan potensial kalium (sekitar -95 mV); terjadi lagi repolarisasi saluran natrium menjadi keadaan istirahat. Perbedaan ionik transmembran dipertahankan oleh pompa natrium. Sifat ini mirip dengan yang terjadi pada otot jantung, dan anestetik lokalpun mempunyai efek yang sama pada kedua jaringan tersebut. (Katzung, 1997)

Anestetik lokal mengikat reseptor dekat ujung intrasel saluran dan menghambat saluran dalam keadaan bergantung waktu dan *voltase*. Bila peningkatan konsentrasi secara progresif anestetik lokal digunakan pada satu serabut saraf, nilai ambang eksitasinya meningkat, konduksi impuls saraf melambat, kecepatan munculnya potensial aksi menurun, amplitudo potensial aksi mengecil, dan akhirnya kemampuan melepas satu potensial aksi hilang. Efek yang bertambah tadi merupakan hasil dari ikatan anestetik lokal terhadap banyak dan makin banyak saluran natrium; pada setiap saluran, ikatan menghasilkan hambatan arus natrium. Jika arus ini dihambat melebihi titik kritis saraf, maka propagasi yang melintas daerah yang dihambat ini tidak mungkin terjadi lagi. Pada dosis terkecil yang

dibutuhkan untuk menghambat propagasi, potensial istirahat jelas tidak terganggu. Penghambatan saluran natrium oleh anestetik lokal adalah bergantung pada voltase dan waktu. Saluran dalam keadaan istirahat mempunyai afinitas yang lebih rendah terhadap anestetik lokal daripada keadaan diaktifkan. Oleh karena itu, efek dari kadar obat yang diberikan makin jelas pada akson yang meletup cepat daripada serat dalam keadaan istirahat. Peningkatan kadar kalsium ekstrasel sebagian mengantagonisir kerja anestetik lokal. Kebalikan ini disebabkan oleh peningkatan potensial di permukaan membran karena kalsium, sehingga menimbulkan keadaan istirahat yang berafinitas rendah. Sebaliknya, peningkatan kalium ekstrasel mendepolarisasi potensial membran dan cocok untuk keadaan inaktif. Keadaan ini memperkuat efek anestetik lokal. (Katzung, 1997)

**Kerja anestetik lokal juga dipengaruhi :**

1. pKa : Obat anestetik lokal yang mempunyai pka mendekati PH fisiologis misalnya: 7,4 akan mempunyai konsentrasi basa nonionisasi yang tinggi dan akan mudah menembus membran sel saraf sehingga onset akan lebih cepat.
2. *Lipid Solubility* : Kemampuan obat anestetik lokal untuk menembus lingkungan *hydrophobic* sehingga makin mudah larut dalam lemak, maka durasi semakin panjang.

3. *Protein Binding* : Obat anestetik lokal yang berikatan dengan plasma protein ( $\alpha$ 1-acid glycoprotein), maka durasi obat anestetik lokal menjadi lebih panjang. Oleh karena itu sangat hati-hati pada pasien dengan plasma protein yang rendah, dan obat akan bebas dalam sirkulasi darah sehingga akan timbul efek toksik pada pasien.(Heavner, 2008)

### C. Bupivakain

Merupakan anestesi lokal amida, struktur mirip lidokain kecuali gugus yang mengandung amin dan butyl piperidin. Merupakan anestetik lokal yang mempunyai masa kerja yang panjang dengan efek blokade terhadap sensorik lebih besar dari pada motorik. Karena efek ini bupivakain lebih populer digunakan untuk memperpanjang analgesia selama persalinan dan masa pascabedah. Pada dosis efektif yang sebanding, bupivakain lebih kardiotoxik daripada lidokain. Lidokain dan bupivakain, keduanya menghambat saluran natrium jantung (*cardiac natrium channel*) selama sistolik. Namun bupivakain terdisosiasi jauh lebih lambat daripada lidokain selama diastolik. Manifestasi klinik berupa aritmia ventrikuler yang berat dan depresi *miocard*. Keadaan ini dapat terjadi pada pemberian bupivakain dosis besar. Toksisitas jantung yang disebabkan oleh bupivakain sulit diatasi dan bertambah berat dengan adanya asidosis, hiperkarbia, dan hipoksemia. Larutan bupivakain hidroklorida tersedia dalam konsentrasi 0,25% untuk anestesia infiltrasi. Tanpa epinefrin, dosis



maksimum untuk anestesi infiltrasi adalah sekitar 2 mg/kgBB dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Onsetnya lama tetapi durasinya panjang, 0,125-0,75% untuk injeksi. Kurang menyebabkan blok motorik daripada anestesi lokal yang lain pada konsentrasi 0,5% atau kurang, oleh karena itu dapat digunakan untuk analgesia yang lama. Masa kerja Bupivakain 0,5% 180-240 menit.(Katzung, 1997; Heavner, 2008)

#### **D. Anestesi Infiltrasi**

Anestesi infiltrasi adalah Anestesi suntikan subkutan yang bekerja pada ujung saraf lokal.(Katzung, 1997)

#### **E. Analgesia Preemptif**

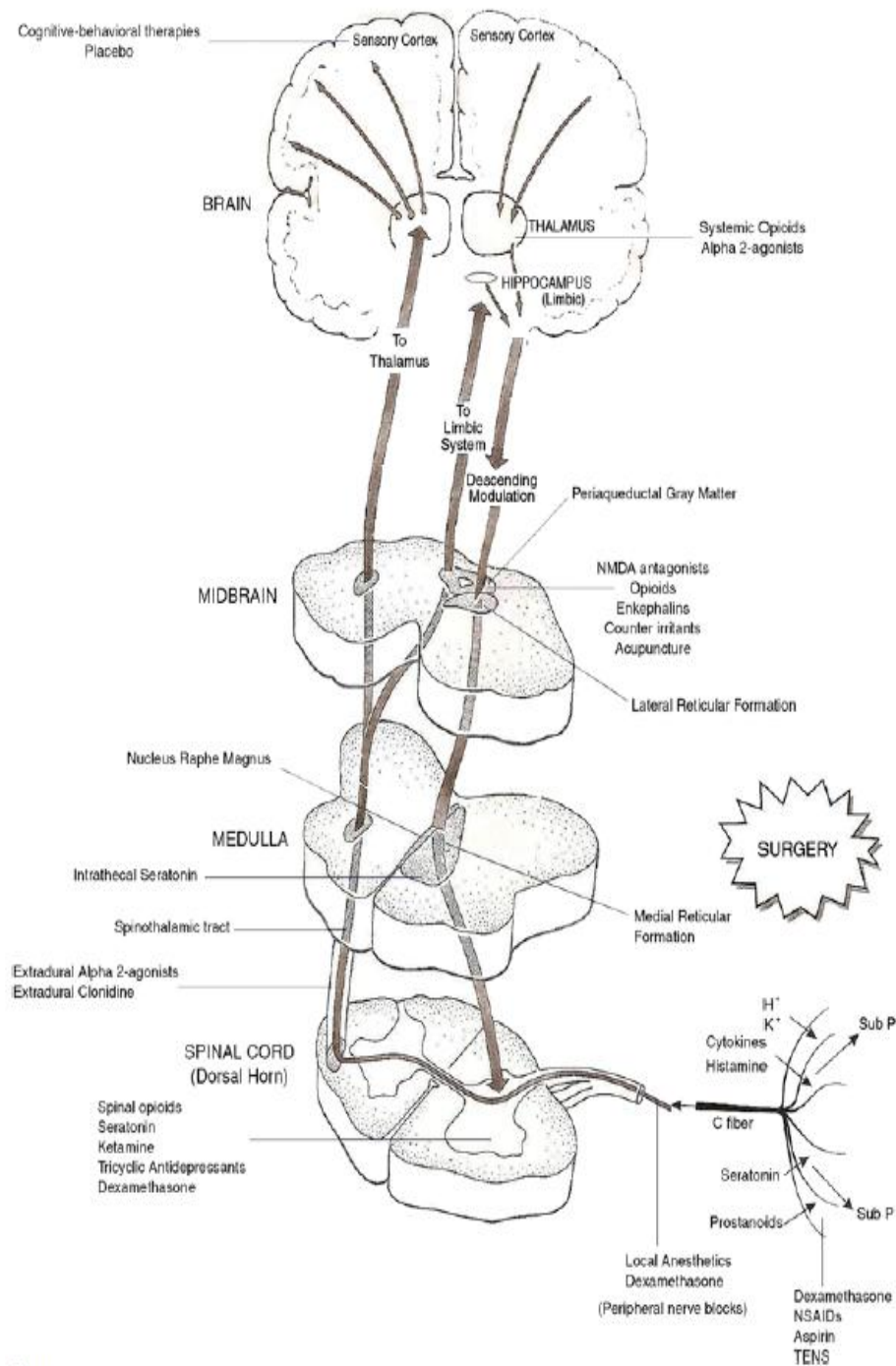
Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata ( actual tissue damage ). Prototype nyeri akut adalah nyeri pascabedah. Proses transduksi dijelaskan sebagai reaksi dari nosiseptor perifer terhadap rangsang trauma berupa kimia, mekanik, atau panas yang berpotensi rusak. Nosiseptor, reseptor nyeri berespon secara selektif terhadap stimulus noxious dengan merubah energi kimia, mekanik atau panas menjadi impuls listrik, proses ini dikenal sebagai transduksi. Sebagai mediator noxious perifer disini bisa karena bahan yang dilepaskan dari sel-sel yang rusak selama perlukaan, ataupun sebagai akibat reaksi humoral dan neural karena perlukaan. Kerusakan seluler pada kulit, fascia, otot, tulang dan ligamentum mengakibatkan

dilepasnya ion hidrogen ( $H^+$ ) dan kalium ( $K^+$ ) serta asam arakidonat (AA) sebagai akibat lisis dari membran sel. Penumpukan asam arakhidonat memicu pengeluaran enzim cyclooxygenase-2 (COX-2) yang akan mengubah asam arakhidonat menjadi prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin G<sub>2</sub>, dan prostaglandin H<sub>2</sub>. Prostaglandin E<sub>2</sub> dan mediator lain akan menyebabkan sensitisasi saraf perifer.<sup>25,26</sup> Selain prostaglandin, dari jaringan yang mengalami kerusakan juga dilepaskan leukotrien, 5-hydroxytryptamine (5-HT), bradikinin (BK) dan histamine yang banyak berpengaruh pada terjadinya sensitisasi. Pada daerah lokal dengan dilepaskannya substansi tersebut diatas akan terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah, mulai terjadi edema neurogenik, iritabilitas nosiseptor meningkat, dan menyebabkan aktivasi ujung nosiseptor yang berdekatan. Semua ini akan menghasilkan suatu keadaan sensitisasi perifer yang disebut hiperalgesia. Hal ini lebih ditingkatkan dengan mediator noksius humoral dan reaksi neural. (Lalenoh, 2009) Bradikinin, 5-HT, dan mediator primer lainnya akan menstimulasi sensitisasi ujung saraf dan menyebabkan pelepasan peptide dan neurokinin seperti calcitonin gene related protein (CGRP), substansi P dan cholecystokinin ditempat dan disekitar perlukaan. Substansi P, sebaliknya akan meningkatkan sensitisasi perifer dengan meningkatkan pelepasan bradikinin, histamine, dan 5-HT. Mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi tersebut melakukan aktivasi terhadap ion channel dari transient receptor potential (TRP). Ada empat unit reseptor yang mengandung ion channel sentral dan

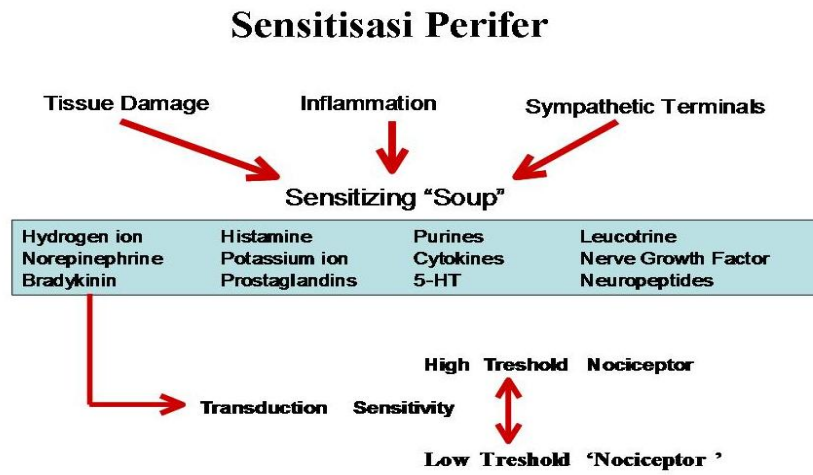
memungkinkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Na}^+$ . Masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  melalui ion channel TRP menimbulkan potensi elektrik, yang menyebabkan depolarisasi segmen aksonal distal dan menghasilkan potensial aksi yang akan diteruskan ke sentral. Dengan demikian, rangsang nyeri pada nosiseptor dihantar oleh perifer ke sistem saraf pusat. (Laleno, 2009; Kleinmann dkk., 2008) Nosiseptor aferen primer adalah cabang terminal serabut A delta dan C dimana badan sel bertempat di ganglia dorsalis. Neuron kornu dorsalis terdiri atas first order neuron yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama (presinaptik) dan second order neuron yang menerima rangsang dari neuron pertama (pascasinaptik). Proses modulasi nyeri diperankan oleh *second order neuron* ini, yang memfasilitasi atau menghambat masuknya rangsang noxius. Di neuron presinaptik impuls yang masuk akan mengakibatkan  $\text{Ca}^+$  akan masuk ke dalam sel melalui  $\text{Ca}^+$  channel. Masuknya  $\text{Ca}^+$  ke dalam sel ini menyebabkan dari ujung presinaptik dilepaskan beberapa neurotransmitter. Dari ujung presinaptik serabut saraf A delta dilepaskan neurotransmitter golongan asam amino seperti glutamate dan aspartat, sedangkan dari ujung presinaptik serabut saraf C dilepaskan neurotransmitter golongan peptide seperti substansi-P (neurokinin), *calcitonin gene related protein* (CGRP), dan *cholecystinin* (CCK). Selama pembedahan stimulus noxius dihantar melalui kedua serabut saraf tersebut. Sedangkan pada periode pascabedah dan pada proses inflamasi stimulus noxius didominasi penghantarannya melalui serabut

saraf C.(Kongara, 2008) Neurotransmitter seperti glutamate dan substansi P yang dilepaskan dipresinaptik ini akan berperan pada transmisi sinaptik. Asam amino yang menyebabkan eksitasi dan berperan pada transmisi sinaptik dan depolarisasi yang cepat, seperti glutamate dan aspartat akan melakukan aktivasi terhadap reseptor amino 3-hydroxyl-5methyl-4propionic acid (AMPA) dan reseptor kainate (KAR). Reseptor AMPA terdiri dari 4 subunit dengan lokasi pengikatan glutamate yang mengelilingi *cation channel* di sentral. Pengikatan glutamate ini akan menyebabkan aktivasi reseptor, membuka channel dan memungkinkan berpindahnya ion  $\text{Na}^+$  ke dalam sel. Meningkatnya perpindahan ion  $\text{Na}^+$  akan menyebabkan depolarisasi neuron *second order* dan memungkinkan sinyal noxious berpindah secara cepat ke lokasi supraspinal dari persepsi. Reseptor KAR juga ikut dalam eksitasi pasca sinaptik, tetapi dibandingkan dengan AMPA sedikit peranannya dalam sinyal sinaptik sesudah stimulus noxious. Dalam keadaan stimulasi noxious frekuensi tinggi yang terus menerus aktivasi reseptor AMPA dan KAR akan merangsang reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Aktivasi reseptor NMDA memerlukan induksi depolarisasi membran dari reseptor AMPA dan pengikatan glutamate atau aspartat pada reseptor. Aktivasi reseptor AMPA akan memulai suatu *excitatory postsynaptic potentials* (EPSPs) dan menghasilkan suatu depolarisasi yang cukup dan mampu untuk mengeluarkan sumbatan ion magnesium yang dalam keadaan normal menutup ion channel NMDA. Pemindahan ion  $\text{Mg}^{2+}$  akan menyebabkan masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam

sel. Aktivasi reseptor NMDA lebih lanjut karena sensitisasi oleh pengikatan glutamate pada tempat pengikatannya. Akumulasi penumpukan  $Ca^{2+}$  intraselular akan mempengaruhi perubahan neurochemical dan neurofisiologi yang akan mempengaruhi proses nyeri akut. Neuron spinal second order akan menjadi sangat sensitif dan cepat terangsang oleh rangsang sensoris selanjutnya, dan proses ini disebut *wind-up*. Aktivasi NMDA, *wind-up*, dan sensitisasi sentral menjadi penyebab dari hiperalgesia sekunder. (Kelly dkk., 2001; Kongara, 2008)

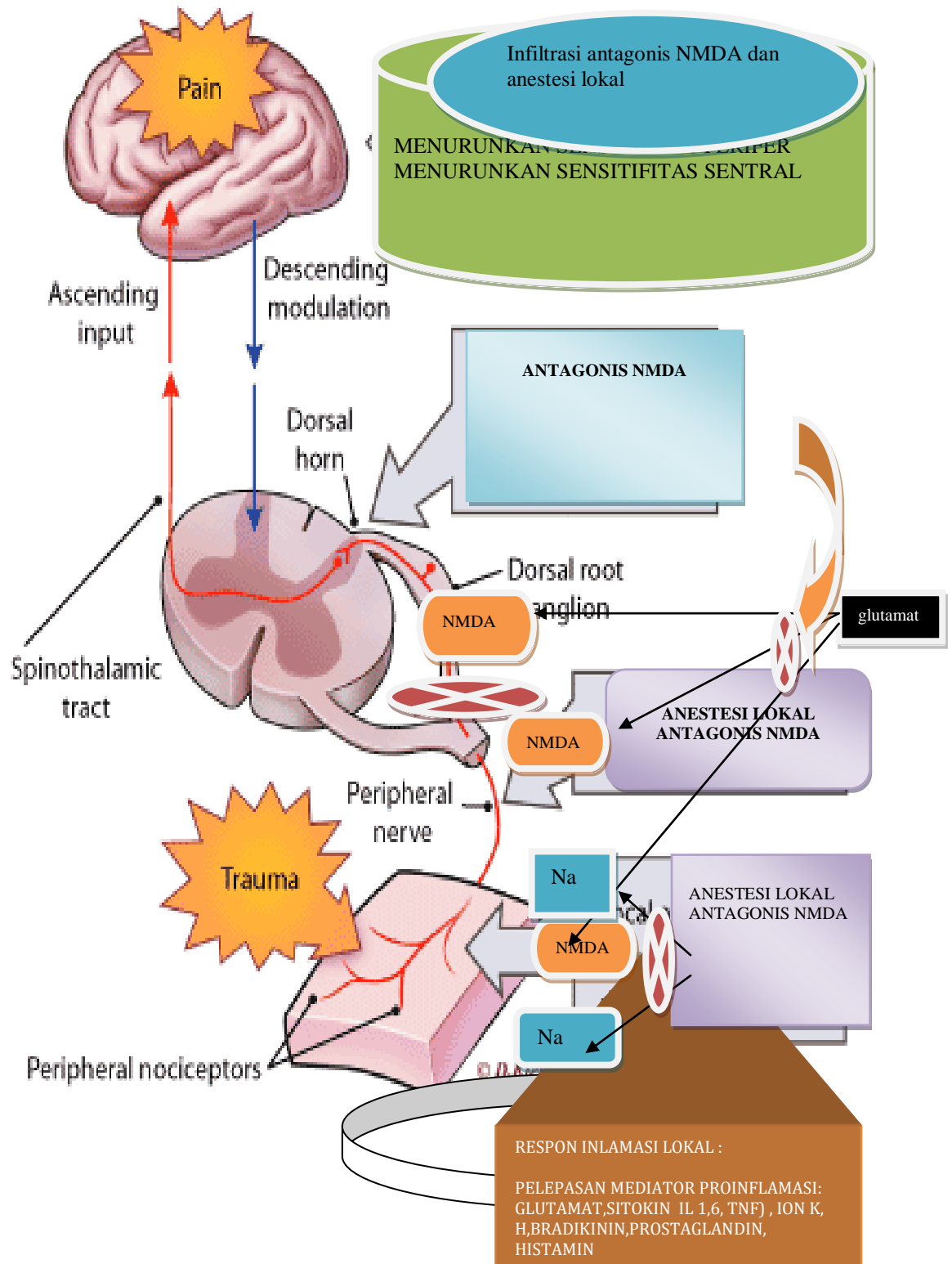


Gambar 1. Perjalanan Nyeri dan Tempat Kerja Obat (Salermo and Herman, 2006)



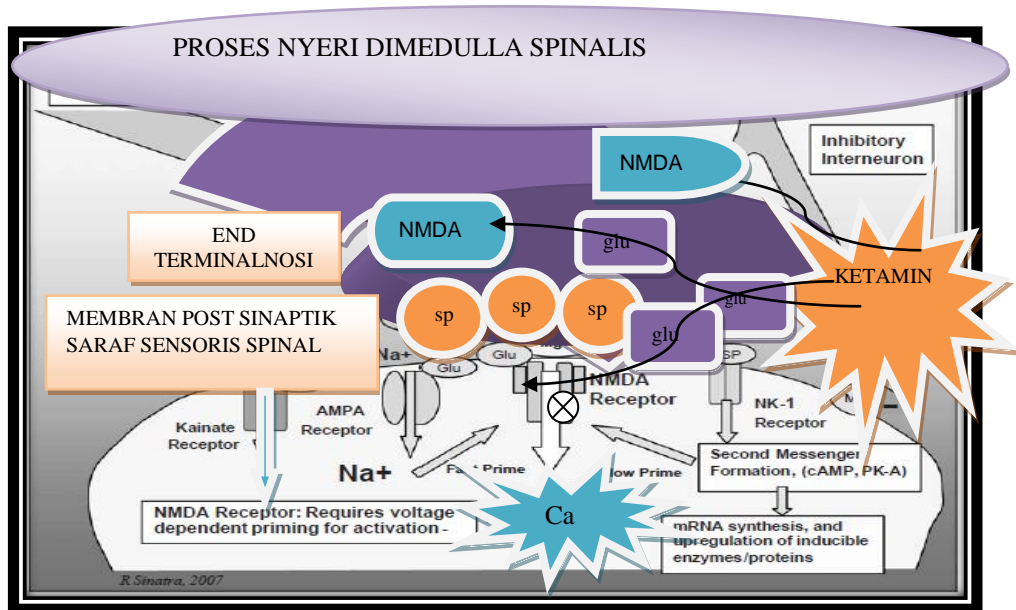
Gambar 2. Sensitisasi Perifer (Woolf and Chong, 1993)

**F. Kerangka Teori**



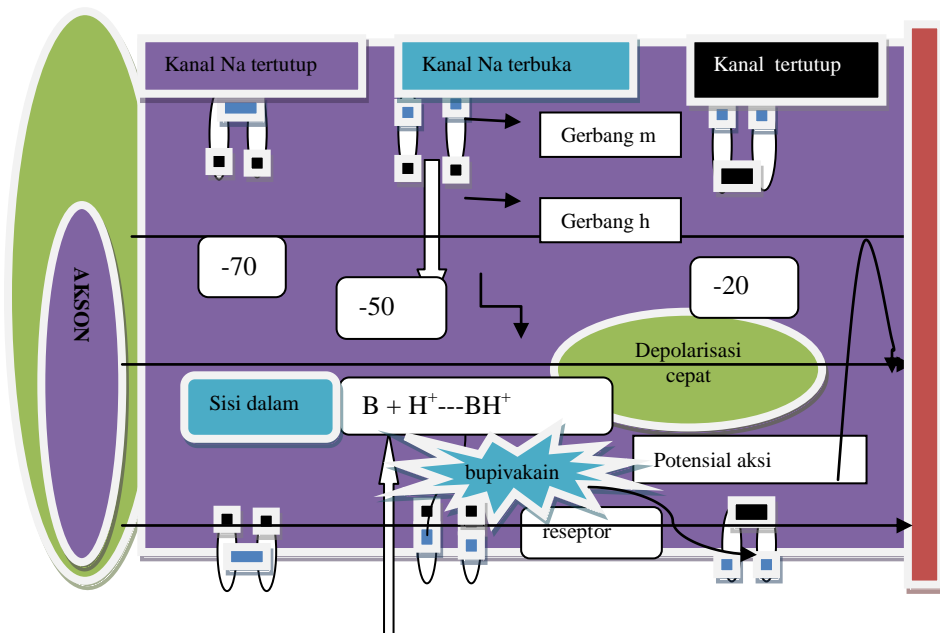


**KETAMIN DAN RESEPTOR NMDA**



Gambar 3. Ketamin dan Reseptor NMDA (Hudspith, 1997)

**BUPIVAKAIN DAN KANAL NATRIUM**



Gambar 4. Bupivakain dan Kanal Natrium (Neal, 2006)