



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Histerektomi merupakan salah satu prosedur operatif paling sering pada perempuan dengan berbagai indikasi seperti tumor atau keganasan uterus dengan metastasis organ panggul lain atau pencernaan dengan keterlibatan nodus limfatik luas seperti kanker endometrium, kanker ovarium ataupun kanker serviks.^{1,2} Indikasi seperti prolaps uteri yang tidak membaik dengan pembedahan berulang ataupun akibat atonia uteri juga menjadi dasar dilakukannya prosedur ini.^{3,4} Prosedur ini umumnya pada keganasan dilakukan menggunakan pendekatan abdominal untuk melakukan evaluasi menyeluruh pada organ sekitar panggul dan nodus limfatik. Prosedur ini juga berperan dalam mencegah terjadinya beberapa keganasan seperti kanker payudara dan kanker ovarium yang menjadi indikasi tambahan.⁵⁻⁸

Ketamin merupakan anestesi umum yang sebagian besar digunakan dalam praktik prosedur bedah yang tidak membutuhkan relaksasi otot rangka.⁹ Substansi ini diproduksi dalam bentuk ketamin hidroklorida dan merupakan anestesi disosiatif non-barbiturat turunan sikloheksanon.¹⁰ Penggunaan ketamin secara intravena, dapat menurunkan derajat inflamasi melalui inhibisi pada reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dan inhibisi pada inflamasi *NOD*-, *LRR*- dan *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3). Kondisi inilah yang menunjukkan peran ketamin sebagai antiinflamasi.¹¹⁻¹⁴

Inflamasi yang terjadi pada kasus histerektomi meliputi dua jenis inflamasi yaitu inflamasi akibat kerusakan jaringan dan inflamasi yang terjadi akibat kanker. Kondisi yang berbeda ini menyebabkan penggunaan antiinflamasi pascaoperatif yang digunakan harus berkaitan dengan fisiologi inflamasi yang terjadi sehingga inflamasi yang terjadi dapat diturunkan.¹⁵⁻²⁰ Inflamasi akibat operasi histerektomi merupakan respon akut dari kerusakan jaringan yang terjadi.²¹⁻²³ *C-reactive protein* (CRP) merupakan penanda inflamasi akut yang diproduksi hepar memberikan gambaran jalur pesinyalan sitokin proinflamasi turunan interleukin.²⁴⁻²⁶

Selain itu, trauma primer / kerusakan jaringan dapat berimplikasi pada peningkatan kadar CRP mengingat trauma diketahui merupakan kejadian pemicu yang memicu respons inflamasi. Trauma akibat intervensi bedah memicu respons imunologis, yang dimediasi oleh sitokin. Faktor terkait usia, jenis kelamin, waktu operasi, jumlah perdarahan, transfusi darah, obat sebelum/pascabedah, dan jenis anestesi mempunyai pengaruh terhadap kadar CRP. Trauma ini terjadi pada tingkat molekuler oleh reseptor pengenalan pola di dalam sel sistem imun bawaan (misalnya monosit/makrofag; sel dendritik; neutrofil; sel natural killer; sel mast; dan eosinofil). Reseptor pengenalan pola adalah kelompok yang beragam, terdiri dari toll-like receptors (TLR), nucleotide-binding and oligomerisation domain-like receptors, C-type lectin, purinergic receptors dan reseptor komplemen yang



mengenali molekul yang dilepaskan dari sel yang rusak dan nekrotik yang dikenal sebagai damage-associated molecular patterns (DAMPs). Reseptor pengenalan pola juga mengenali molekul yang sangat terkonservasi yang berasal dari mikroorganisme yang terpapar (patogen), yang dikenal sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMPs).²⁵

Pada tahun 2009 sebuah studi melaporkan bahwa ketamin dosis rendah (0.5mg/kg) yang diberikan selama induksi anestesi tidak menunjukkan efek anti-inflamasi dalam hal mengurangi konsentrasi serum penanda pro-inflamasi pada pasien berisiko rendah yang menjalani OPCAB.²⁶ Namun, studi terbaru dengan pemberian ketamin dosis rendah (ketamin 1% 0.5mg/kg) sebelum induksi anestesi (propofol 2 mg/kg) pada pasien yang menjalani *off-pump coronary artery bypass grafting* (OPCAB), menginduksi penurunan yang signifikan secara statistik dalam produksi mediator proinflamasi IL-6 dan CRP dibandingkan dengan kontrol (induksi propofol 2mg/kg dan normal salin 0.5mg/kg) yang diukur pada 4 waktu berbeda (sebelum induksi, langsung setelah operasi, 24 jam pasca bedah, dan 48 jam pasca bedah). Temuan penelitian ini memperkuat potensi antiinflamasi ketamin dalam mencegah perubahan fungsi imunitas tubuh akibat anestesi dan operasi kardiak.²⁷

Rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan indeks yang menunjukkan arah inflamasi yang terjadi. Peningkatan nilai NLR menunjukkan inflamasi akut sedangkan penurunannya berkaitan dengan inflamasi kronik. Secara bersamaan, trauma dan kehilangan darah menekan aktivitas limfosit T dan B, sehingga mengurangi jumlah sel CD4+ T dan sel natural killer serta menyebabkan rendahnya imunitas, yang sangat meningkatkan kemungkinan sepsis parah dan kegagalan sistem multi-organ. Oleh karena itu, reaksi klinis yang diamati digambarkan bahwa selama tahap awal trauma multipel, terdapat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit yang signifikan, disertai dengan peningkatan kadar NLR.^{29,30}

Kedua penanda ini memberikan gambaran respon inflamasi secara utuh. Efek antiinflamasi ketamin pada histerektomi kasus ginekologi dapat dinilai menggunakan dua parameter yang memberikan perjalanan inflamasi. Ketamin memiliki efek antiinflamasi yang unik. Oleh karena itu, penelitian yang berkaitan dengan peran antiinflamasi ketamin pada kasus histerektomi perlu dilakukan dengan menggunakan parameter CRP dan NLR.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Bagaimana efek anti inflamasi ketamin intravena pada pasien yang menjalani histerektomi dengan anestesi epidural.
2. Apakah terdapat perbedaan kadar CRP dan nilai NLR antara pasien yang menjalani histerektomi dengan pemberian ketamin intravena dan tanpa pemberian ketamin.



1.3. Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Terdapat penurunan kadar CRP pasien yang menjalani histerektomi dengan anestesi epidural setelah pemberian ketamin intravena.
2. Terdapat penurunan nilai NLR pasien yang menjalani histerektomi dengan anestesi epidural setelah pemberian ketamin intravena.
3. Terdapat perbedaan kadar CRP dan nilai NLR antara pasien yang menjalani histerektomi dengan pemberian ketamin intravena dan tanpa pemberian ketamin.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui peran ketamin sebagai anti inflamasi pada pasien yang menjalani histerektomi dengan anestesi epidural terhadap CRP dan NLR

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai NLR pasien yang menjalani histerektomi sebelum operasi, jam ke-8 dan ke-24 pasca bedah.
2. Mengetahui kadar CRP pasien yang menjalani histerektomi sebelum operasi, jam ke-8 dan ke-24 pasca bedah.
3. Menganalisis efek pemberian ketamin pada pasien yang menjalani histerektomi berdasarkan nilai NLR.
4. Menganalisis efek pemberian ketamin pada pasien yang menjalani histerektomi berdasarkan nilai CRP.
5. Menganalisis perbandingan CRP dan NLR pada pasien yang menjalani histerektomi dengan pemberian ketamin.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

1.5.1. Bagi Peneliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan. serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.

1.5.2. Bagi Pasien

Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien yang menjalani tindakan histerektomi sehingga dapat meningkatkan luaran operasi dan kualitas hidup pasien.



1.5.3. Bagi Institusi

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai ketamin sebagai anti inflamasi yang ditunjukkan oleh kadar CRP dan NLR pada pasien yang menjalani tindakan histerektomi.
2. Menjadi dasar pertimbangan penggunaan ketamin pada tindakan histerektomi.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai efek antiinflamasi ketamin dan penggunaannya pada kasus histerektomi.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Histerektomi

Ahli bedah ginekologi dapat melakukan histerektomi dari beberapa metode berbeda. Beberapa jalur histerektomi yang umum dilakukan adalah melalui vagina, perut, laparoskopi, dan dengan bantuan robot. Histerektomi adalah operasi pengangkatan rahim dan serviks. Tergantung pada alasan pembedahan, histerektomi mungkin melibatkan pengangkatan organ dan jaringan di sekitarnya, seperti saluran tuba dan ovarium.³¹ Histerektomi total dengan atau tanpa salpingo-ooforektomi (pengangkatan satu atau kedua ovarium), tetap menjadi pengobatan pilihan bagi wanita yang telah melewati masa subur. Histerektomi radikal paling sering digunakan untuk lesi kanker serviks yang lebih besar (berukuran hingga 4 cm) dan melibatkan reseksi lengkap uterus, serviks, parametria, dan vagina bagian atas.³²

Selama tindakan, pasien dibaringkan dalam posisi terlentang dan kateter uretra dimasukkan untuk drainase kandung kemih terus menerus. Menjaga kandung kemih tetap kosong sangat penting untuk keselamatan operasi. Operator menginsisi dinding perut secara longitudinal dari pubis menuju umbilikus, kemudian fasia, dan peritoneum. Sayatan garis tengah dan memanjang merupakan standar emas dalam bedah panggul untuk memudahkan prosedur pembedahan dan menghindari cedera pada struktur vital, bahkan di era bedah laparoskopi modern.³³

Usus ditempatkan secara lembut ke atas dan ditopang dengan kain kasa/spons yang besar, dan lapangan operasi yang sesuai diperoleh dengan retraktor penahan mandiri. Sebelum memulai operasi, operator harus memeriksa rahim, adneksa, dan organ di sekitarnya, serta memeriksa apakah ada kelainan dan/atau perlengketan yang tidak terduga atau tidak. Jika ada, pemulihan anatomi panggul dengan pelepasan perlengketan wajib dilakukan untuk operasi yang lebih aman, kecuali pada pembedahan keganasan dimana sel kanker berada di dalam perlengketan. Sepanjang prosedur pembedahan, rahim selalu dijaga dalam traksi yang tepat oleh asisten. Biasanya sepasang klem Kocher yang panjang dan lurus dipasang di antara rahim dan adneksa. Ujung penjepit harus berada pada ruang avaskular dan transparan pada ligamen lebar anterior dan posterior, dan tidak boleh mencapai pembuluh darah uterus di bawahnya.³³



2.2. Respon Inflamasi pada Pasca Histerektomi

Inflamasi pada pasca histerektomi ginekologi sangat kompleks sehingga mekanisme yang berkaitan dengan inflamasi akibat kerusakan jaringan merupakan respon akut kerusakan jaringan.^{23–25} Peradangan sistemik setelah operasi besar pada awalnya merupakan hasil dari respon imun bawaan. Besar respon bervariasi tergantung pada lingkungan bedah dan sebanding dengan derajat trauma bedah. Trauma seluler terjadi pada tingkat molekuler oleh reseptor pengenalan pola di dalam sel sistem imun bawaan (misalnya monosit/makrofag; sel dendritik; neutrofil; sel pembunuh alami; sel mast; dan eosinofil). Reseptor pengenalan pola adalah kelompok yang beragam, terdiri dari *toll-like receptors (TLR)*, *nucleotide-binding and oligomerisation domain-like receptors*, *C-type lectin*, *purinergic receptors* dan reseptor komplemen yang mengenali molekul yang dilepaskan dari sel yang rusak dan nekrotik yang dikenal sebagai damage-associated molecular patterns (DAMPs). Reseptor pengenalan pola juga mengenali molekul yang sangat terkonservasi yang berasal dari mikroorganisme yang terpapar (patogen), yang dikenal sebagai pathogen-associated molecular patterns (PAMPs).^{27,34}

Pola molekuler terkait kerusakan adalah ligan molekuler utama yang bertanggung jawab memicu respons inflamasi-imun terhadap trauma bedah. Di lokasi cedera, DAMP seperti protein kejutan panas, protein S100, protein kelompok B dengan mobilitas tinggi, asam nukleat, DNA dan adenosin trifosfat, berikatan dengan reseptor pengenalan pola untuk memberi sinyal pada sel-sel sistem kekebalan bawaan. Aktivasi reseptor pengenalan pola menginduksi beberapa jalur pensinyalan hilir, menghasilkan aktivasi faktor transkripsi seperti faktor nuklir- κ B (NF- κ B), protein aktivator 1 dan faktor pengatur interferon. Hal ini mendorong produksi dan pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi (misalnya interleukin (IL)-6; tumor necrosis factor- α (TNF- α); IL-1 β ; IL-8; IL-12; interferon tipe 1); leukotrien (misalnya leukotrien B4); dan DAMP (misalnya protein kotak kelompok mobilitas tinggi 1) yang memicu peradangan. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi neutrofil dan monosit serta rekrutmennya ke lokasi cedera. Hal ini juga menyebabkan peningkatan aktivasi sel pembunuh alami, pelepasan spesies oksigen reaktif, peningkatan fagositosis dan modifikasi permeabilitas endotel. Sel dendritik dan monosit/makrofag menghadirkan antigen ke sel T naif, sehingga mengaktifkan subset sel T yang berbeda (misalnya cluster diferensiasi (CD)8+ sel T sitotoksik (Tcyto) dan sel CD4+ T helper tipe 1 (Th1) dari sel tersebut. sistem imun adaptif untuk lebih meningkatkan imunitas dan sitotoksitas yang diperantarai sel. Respon inflamasi-imun seimbang, dengan proses penekan kekebalan dimulai bersamaan dengan aktivasi.³⁴

Kerusakan jaringan dan reaksi inflamasi setelah operasi ini, merupakan faktor penting yang diduga mempengaruhi pemulihan pascabedah. Kerusakan jaringan dan respons



inflamasi dapat dinyatakan dan diukur dengan perubahan kadar protein dan sel inflamasi dalam sirkulasi, hormon stres, dan penanda kerusakan jaringan.³³ Penelitian telah menunjukkan bahwa histerektomi invasif minimal (vaginal atau laparoskopi) menghasilkan lebih sedikit kerusakan jaringan dengan respons inflamasi yang lebih rendah dibandingkan histerektomi per laparatomi.³⁶ Selain itu, penelitian telah menunjukkan efek yang signifikan terhadap respon imunologi tergantung pada cara histerektomi dan anestesi dengan berkurangnya aktivasi respon inflamasi dan hanya sedikit efek pada imunitas seluler yang mendukung histerektomi laparoskopi dibandingkan dengan histerektomi per laparatomi.³⁷

Respons stres mungkin memiliki efek positif, namun stimulasi produksi sitokin yang berlebihan dikaitkan dengan risiko disfungsi organ pascabedah. Produksi sitokin bermanfaat bagi penyembuhan jaringan, namun dalam kasus keganasan sekresi sitokin yang berlebihan dapat menangkap sel tumor yang bersirkulasi dan meningkatkan adhesi sel, sehingga menyebabkan pertumbuhan tumor lokal dan jauh serta pembentukan lokus metastasis yang baru.³⁸ Oleh karena itu, memperbaiki fungsi imunitas dapat meningkatkan luaran pasien operatif.

Pasien operatif dengan imunokompeten akan mengeluarkan sitokin dan molekul efektor yang berbeda, seperti *C-reactive protein*, tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-4, IL-6, and IL-10, serta hormon stres seperti kortisol dan katekolamin yang memediasi imunitas dan reaksi stres terhadap operasi.^{39,41} Pembedahan mayor seperti histerektomi per laparatomi merupakan prosedur bedah major yang menimbulkan trauma jaringan signifikan dan diikuti oleh respon peradangan sistemik akut.⁴¹ Trauma bedah mengaktifasi pelepasan sitokin pro-inflamasi ke sirkulasi sistemik melalui jalur neural maupun endokrin.⁴² Selain itu, sebuah studi melaporkan bahwa respon inflamasi setelah histerektomi yang diukur dengan konsentrasi IL-6 dan CRP lebih sedikit setelah histerektomi vagina dengan laparoskopi dibandingkan setelah histerektomi per laparatomi, hal ini menunjukkan bahwa prosedur histerektomi abdominal menyebabkan lebih banyak kerusakan jaringan dibandingkan dengan pendekatan laparaskopik.⁴³

2.3. Anestesi Epidural pada Histerektomi

Anestesi regional yang diberikan melalui kateter epidural merupakan metode anestesi yang efektif selain untuk meningkatkan pengendalian nyeri juga meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan dari obat opioid sistemik. Penggunaan anestesi epidural pada histerektomi abdominal pada penyakit ginekologi telah menunjukkan skor nyeri rata-rata yang lebih rendah, penurunan penggunaan morfin, waktu pemulihan fungsi usus



yang lebih singkat, dan kepuasan pasien yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien yang menerima perawatan berbasis opioid oral dan intravena.⁴⁴

Selain itu, pada histerektomi ginekologi, anestesi epidural akan sangat bermanfaat bagi pasien dengan peningkatan tekanan saluran napas atau cadangan fungsi pernapasan yang kurang, karena anestesi epidural akan mempermudah manajemen jalan nafas. Anestesi epidural adalah metode pengendalian nyeri neuraksial di mana obat anestesi disuntikkan ke dalam ruang epidural untuk memblokir akar saraf sensorik dan motorik di daerah dada, perut, panggul, dan ekstremitas bawah. Anestesi epidural telah menjadi modalitas yang efektif untuk mengendalikan nyeri selama lebih dari 100 tahun, dengan banyak keunggulan yang terbukti dibandingkan bentuk anestesi lainnya. Keuntungan utama yang ditawarkan anestesi epidural adalah kemampuan dokter untuk menyesuaikan obat yang digunakan dan jenis pemberian (yaitu, infus intermiten atau kontinu) untuk memenuhi kebutuhan klinis.⁴⁵

Anestesi epidural untuk pembedahan pada perut bagian bawah termasuk histerektomi harus menargetkan ketinggian minimal blok sensorik setinggi prosesus xipoides atau setinggi vertebra thorakalis 6 hingga 7. Pada proses anestesi epidural terdapat dua teknik khusus untuk mengonfirmasi ruang epidural, yaitu teknik *hanging drop* dan teknik *loss of resistance*. Teknik *loss of resistance* dilakukan dengan cara menghubungkan jarum epidural dengan spuit berisi udara atau air, lalu perlahan-lahan jarum epidural diinsersikan sambil mendorong isi spuit. Saat berada di ruang epidural, akan terjadi penurunan tekanan yang mendadak. Sedangkan, teknik *hanging drop* dilakukan dengan cara memberikan tetesan air pada hub jarum epidural, lalu jarum epidural diinsersikan perlahan hingga tetesan air terisap akibat tekanan negatif yang berada di ruang epidural. Setelah konfirmasi jarum berada di ruang epidural, selanjutnya dilakukan pemasangan kateter epidural. Kateter epidural disarankan hanya sepanjang 2-6 cm di ruang epidural untuk mencegah terpuntirnya kateter epidural.^{46,47}

Setelah kateter epidural terpasang, lakukan test dose untuk mengonfirmasi bahwa kateter tidak berada di ruang subaraknoid atau di intravaskuler. Untuk mengonfirmasi bahwa kateter tidak berada di ruang subaraknoid atau intravaskuler, diberikan lidokain 1,5% 45 mg dengan epinefrin 1:200.000 (0,005 mg/ ml) 15 ug. Kateter berada di ruang subaraknoid bila terdapat blok yang cepat seperti efek anestesi spinal dan kateter berada di ruang intravaskuler bila terjadi peningkatan laju nadi 20% atau lebih dari sebelum penyuntikan.^{46,47}

Namun, terdapat beberapa faktor yang memengaruhi ketinggian blok adalah usia, tinggi badan, dan posisi. Usia memengaruhi dosis epidural akibat penurunan kelenturan



dari ruang epidural, sehingga volume yang diperlukan untuk ketinggian yang sama semakin rendah seiring meningkatnya usia. Semakin tinggi pasien, volume yang diperlukan akan semakin tinggi untuk mencapai ketinggian pada dermatom yang sama. Posisi juga dapat membantu dalam mencapai ketinggian blok, walaupun blok epidural tidak terlalu terpengaruh dengan gravitasi.^{46,47}

Dosis obat pada anestesi epidural bergantung pada tujuan pemberiannya, yaitu apakah sebagai anestesi primer, suplementasi dari anestesi umum, atau sebagai analgesia pascabedah. Ketinggian blok pada anestesi epidural berbeda dengan anestesi spinal karena anestesi epidural lebih tidak terprediksi. Secara umum, pemberian volume 1-2 ml dipercaya dapat memblokir satu segmen (Gambar 1).^{44,45}

Tabel 44.4 Jenis anestetik lokal untuk anestesi epidural

Agen	Konsentrasi	Awitan	Blok Sensorik	Blok Motorik
Lidokain	$\leq 1\%$	Intermediet	Analgesik	Minimal
	1,50%	Intermediet	Poten	Ringan-sedang
	2%	Intermediet	Poten	Kuat
Bupivakain	$\leq 0,25\%$	Lambat	Analgesik	Minimal
	0,50%	Lambat	Poten	Ringan-sedang
	0,75%	Lambat	Poten	Sedang-kuat
Ropivakain	0,20%	Lambat	Analgesik	Minimal
	0,50%	Lambat	Poten	Ringan-sedang
	0,75-1%	Lambat	Poten	Sedang-kuat

Tabel diadaptasi dari Butterworth JV 3F, et al., 2018¹

Gambar 1. Jenis anestesi lokal untuk anestesi epidural

Anestesi epidural dianggap relatif aman bagi sebagian besar pasien; namun, jenis anestesi alternatif mungkin lebih sesuai untuk beberapa individu.⁴⁵

Kontraindikasi Absolut

- Penolakan pasien
- Infeksi lokal di lokasi tusukan
- Peningkatan tekanan intrakranial
- Cedera sumsum tulang belakang traumatis

Kontraindikasi Relatif

- Ketidakstabilan hemodinamik
- Kardiomiopati obstruktif
- Koagulopati yang tidak dikoreksi atau antikoagulasi terapeutik
- Trombositopenia



- Ketidakmampuan untuk mempertahankan posisi penempatan epidural
- Kelainan anatomi tulang belakang

Selain itu, penting untuk mengevaluasi pasien ini secara hati-hati sebelum operasi untuk mengidentifikasi kondisi klinis yang dapat meningkatkan risiko komplikasi yang terkait dengan teknik neuraksial. Komplikasi yang terkait dengan anestesi epidural meliputi:⁴⁵

- Hipotensi
- Mual dan muntah
- Bronkokonstriksi
- Sakit kepala pasca pungsi setelah perforasi dural
- Sindrom neurologis sementara
- Cedera saraf dengan kemungkinan neuropati; kelumpuhan jarang terjadi
- Hematoma epidural
- Abses epidural
- Meningitis
- Osteomielitis

2.4. Ketamin

Ketamin hidroklorida, umumnya dikenal sebagai ketamin, adalah obat yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) untuk digunakan sebagai anestesi umum baik penggunaan primer atau dikombinasikan dengan obat lain. Obat ini sangat efektif untuk prosedur medis singkat yang tidak memerlukan relaksasi otot rangka dan dapat digunakan sebagai pra-anestesi untuk induksi anestesi umum bila dikombinasikan dengan agen anestesi umum lainnya. Selain itu, ketamin disetujui FDA untuk meningkatkan efek zat berpotensi rendah seperti dinitrogen oksida.⁴⁸

Mekanisme kerja

Ketamin hidroklorida adalah anestesi disosiatif nonbarbiturat. Sebagai turunan sikloheksanon, obat ini bekerja dengan cepat dan menghasilkan anestesi dan analgesia yang mendalam. Nama kimianya adalah $\pm$ -2-(o-klorofenil)-2-(metilamino) sikloheksanon hidroklorida; rumus strukturnya adalah CHCINO. Ketamin adalah antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) nonkompetitif dan glutamat yang menghambat reseptor HCN1. Tindakan disosiatif yang unik dan agonis parsial reseptor mu opiat memungkinkan prosedur nyeri dalam keadaan sedasi dan kenyamanan yang konsisten.^{10,48}



Efektivitas ketamin dalam nyeri kronis sebagai antidepresan jauh melebihi konsentrasi obat sebenarnya dan mungkin dimediasi oleh peningkatan sekunder dalam konektivitas sinaptik struktural yang dimediasi oleh respons saraf terhadap "keadaan hiper-glutamatergik" yang diinduksi ketamin. Reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) memiliki peran penting dalam etiologi depresi. Ketamine, melalui aksi antagonis NMDA-nya, bekerja cepat dalam mengendalikan gejala depresi dan keinginan bunuh diri akut. Ketamin dapat meningkatkan kadar glutamat di otak, merangsang sinaptogenesis, dan meningkatkan kadar faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF). Ketamin dapat berinteraksi dengan reseptor sigma. Ia bekerja dengan mengurangi sensitisasi sentral, fenomena angin-up (perkembangan nyeri yang berkelanjutan, memburuk, atau kronis), dan memori nyeri. Sistem kolinergik, monoaminergik, dan opioid tampaknya memainkan fungsi modulasi positif dan negatif baik dalam analgesia maupun sedasi. Ketamin membalikkan toleransi terhadap opioid.^{10,48}

Ketamin umumnya mempertahankan refleks faring dan laring normal serta memungkinkan pernapasan spontan. Ini meningkatkan atau mempertahankan tonus otot rangka normal dan berhubungan dengan stimulasi kardiovaskular dan pernapasan. Karakteristik ini membuatnya sangat berguna di unit gawat darurat untuk prosedur jangka pendek, terutama jika pasien tidak siap untuk prosedur darurat. Karena tidak ada jaminan terpeliharanya refleks faring dan laring, maka tidak ada asumsi perlindungan jalan napas. Selain itu, depresi pernafasan minimal sementara mungkin terjadi jika obat diberikan terlalu cepat atau dengan dosis yang terlalu tinggi. Oleh karena itu, dokter harus siap melakukan intubasi darurat.^{10,48}

Farmakokinetik^{10,48}

- Penyerapan: Ketamin yang diberikan secara IV menunjukkan permulaan kerja yang cepat, mencapai konsentrasi plasma puncak dengan cepat. Rute pemberian IM memberikan bioavailabilitas yang tinggi sebesar 93% dan menghasilkan kadar plasma puncak dalam waktu 5 hingga 30 menit. Namun, ketamin oral memiliki bioavailabilitas yang jauh lebih rendah, yaitu sekitar 16% hingga 29% karena metabolisme lintas pertama yang ekstensif di hati. Sebaliknya, pemberian ketamin intranasal dan intrarektal menunjukkan bioavailabilitas yang lebih baik, masing-masing sebesar 45% hingga 50% dan 25% hingga 30%.
- Metabolisme: Ketamin terutama dimetabolisme oleh enzim CYP3A4 dan kedua, enzim CYP2B6 dan CYP2C9. Ia mengalami N-dealkilasi, hidroksilasi, konjugasi, dan dehidrasi.



- Distribusi: Ketamine dengan cepat masuk ke otak. Ia memiliki kandungan protein plasma dari 10% hingga 50%. Volume distribusi pada kondisi tunak adalah 3 hingga 5 L/kg.
- Eliminasi: Setelah pemberian IV, ketamin didistribusikan kembali dari SSP ke jaringan perifer. Waktu paruh eliminasinya biasanya 2 hingga 4 jam. Setelah pemberian, sebagian besar ketamin dan metabolit diekskresikan melalui urin, dengan 91% radioaktivitas yang diberikan muncul dalam 5 hari. Hanya sekitar 20% yang terjadi sebagai obat induk atau metabolit utama. Selain itu, metabolit ketamin dan nor-ketamin terhidroksilasi dieliminasi melalui urin dan empedu.

Pemantauan selama penggunaan ketamin

Selama penggunaan ketamin memantau tanda-tanda vital berikut harus dilakukan: tekanan darah, denyut nadi, pernapasan, dan saturasi oksigen. Dokter harus bersiap untuk intubasi. Sebagai terapi pada bidang neuropsikiatri pasien memerlukan pemantauan ketat selama penggunaan, dikarenakan tingkat sedatif dan ketergantungan yang tinggi.⁴⁸

2.5. Ketamin sebagai Anti Inflamasi

Peradangan adalah mekanisme homeostatis penting yang digunakan oleh tubuh untuk melawan infeksi dan menyembuhkan cedera jaringan. Reaksi inflamasi terpicu ketika sel imun pada sistem imun bawaan teraktivasi, baik karena serangan patogen atau kerusakan jaringan. Pelepasan sitokin proinflamasi oleh sel-sel tersebut kemudian mengaktifkan anggota sistem imun adaptif untuk memulai respon inflamasi.¹⁰

Pemberian ketamin selama atau sebelum operasi bedah telah digunakan untuk mendapatkan hasil pascabedah yang lebih baik, terutama karena tindakannya untuk mengurangi produksi sitokin proinflamasi berlebih. Tindakan anti-inflamasi (yaitu, pengurangan sitokin proinflamasi) dari dosis subanestesi pra operasi sebesar 0,15-0,25 mg/kg (bolus iv tunggal) ketamin telah dijelaskan pada manusia. Ketamin terbukti menghambat produksi sitokin proinflamasi yang dipicu oleh reaksi imun, termasuk faktor nuklir κB , dan menurunkan kadar tumor necrosis factor- α , interleukin 6 (IL-6), protein C-reaktif, dan/atau darah. sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi. Kemampuan ketamin untuk mengurangi kadar sitokin proinflamasi mungkin memiliki relevansi klinis, mengingat peningkatan kadar IL-6 telah dikaitkan dengan hasil pascabedah yang buruk. Namun, studi terbaru melaporkan bahwa menggunakan ketamin 0,5 mg/kg intravena dosis



tunggal memiliki efek terhadap penurunan IL-6 dan TNF- α setelah 4 jam dan sekali setelah 1 dan 2 hari.¹⁰

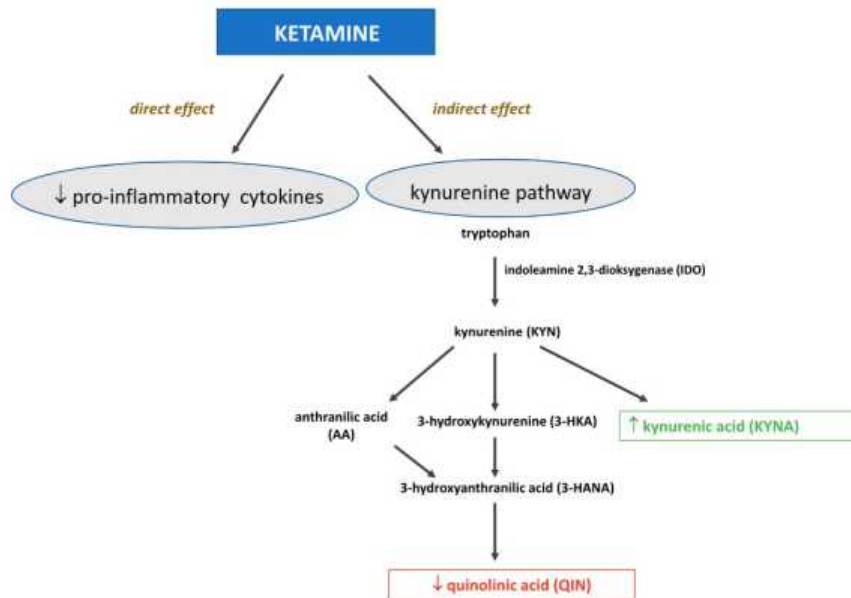
Selain efeknya terhadap sitokin proinflamasi, dosis ketamin secara dependen mengurangi peradangan yang disebabkan produksi oksida nitrat. Efek anti-inflamasi dari ketamin telah diamati ketika obat diberikan sebelum, dan setelah stimulasi imun, menunjukkan bahwa ketamin mungkin dapat mencegah eksaserbasi peradangan, dan juga mengurangi peradangan yang sudah ada. Terdapat bukti bahwa ketamin dapat mengurangi hiperalgesia akibat trauma pascabedah dengan memodulasi respon inflamasi, yang bermanfaat dalam konteks nyeri kronis pascabedah.¹⁰

Ketamin juga telah terbukti memperbaiki penanda tulang inflamasi abnormal pada gangguan depresi mayor. Khususnya, pemberian i.v. infus ketamin (0,5 mg/kg) meningkatkan kadar aktivator reseptor osteoprotegerin ligan faktor nuklir kB dan osteopontin—penanda prediktif inflamasi tulang— pada pasien dengan gangguan depresi mayor, namun tidak berpengaruh pada kontrol yang sehat. Selain itu, kadar serum sitokin proinflamasi tumor necrosis factor- α , interferon γ , dan interleukin 2, 5, dan 10 tidak berubah setelah pemberian infus iv selama 40 menit. infus subanestesi ketamin (0,5 mg/kg) pada pasien yang menderita depresi, sedangkan kadar sitokin antiinflamasi IL-6 dilaporkan meningkat 230 menit pasca infus ketamin. Namun, efek ketamin pada kadar IL-6 tidak dikaitkan dengan kerja antidepresan obat tersebut. Ada kemungkinan bahwa infus itu sendiri menyebabkan peningkatan kadar IL-6 yang berhubungan dengan stres akut, mengingat hal ini juga diamati setelah infus garam. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa tindakan anti-inflamasi ketamin terjadi terutama dengan adanya imunostimulasi, sedangkan obat tidak memberikan efek apa pun pada keseimbangan sitokin tanpa adanya reaksi inflamasi. Dengan demikian, ketamin dapat bertindak sebagai imunomodulator, dan bukan sebagai agen immunosupresif, yang sangat penting karena ketamin umumnya diberikan selama induksi anestesi, sebelum pembedahan.¹⁰

Gambar 2 menunjukkan bahwa Ketamine akan mencapai efek anti-inflamasinya secara langsung dengan mengurangi kandungan sitokin pro-inflamasi, dan secara tidak langsung melalui efeknya pada jalur kynurenine, yang bertanggung jawab pada metabolisme triptofan. Jalur kynurenine: metabolisme triptofan melalui jalur kynurenine mengarah pada pembentukan sejumlah metabolit aktif yang menunjukkan efek antagonis satu sama lain. Awalnya, asam amino diubah menjadi kynurenine oleh enzim indoleamine 2,3-dioxygenase, yang terdapat antara lain di mikroglia, astrosit dan neuron, yang aktivitasnya meningkat di bawah pengaruh sitokin inflamasi (terutama IFN- γ tetapi



juga IFN- γ , IFN- α , IL-1 dan TNF- α). Metabolisme KYN dapat berlangsung melalui tiga jalur dan mengarah pada pembentukan asam kynurenic (KYNA), 3-hydroxykynurenine dan asam anthranilic. Baik 3-hidroksikinurenin maupun asam antranilat dapat diubah menjadi asam 3-hidroksiantranilat, yang diubah menjadi metabolit neurotoksik QIN melalui produk antara yang tidak stabil. Semua senyawa ini memiliki nama umum kynurenine. QIN dan 3-HKA menunjukkan efek neurotoksik melalui berbagai mekanisme dan juga dapat memperburuk peradangan. Asam quinolinic adalah agonis reseptor NMDA, yang meningkatkan eksitotoksitas glutamat, menyebabkan penurunan BDNF, sintesis protein, dan sinaptogenesis. Telah ditemukan bahwa 3-HK meningkatkan kadar ROS di otak, berkontribusi terhadap stres oksidatif dan apoptosis neuron, terutama di hipokampus. KYNA, di sisi lain, adalah satu-satunya antagonis reseptor NMDA endogen yang diketahui ada di otak mamalia. Ini melemahkan aktivitas neurotoksik asam kinolinat dan asam amino rangsang lainnya. KYNA juga memiliki efek neuroprotektif dan anti-inflamasi, meningkatkan plastisitas sinaptik dan menghilangkan kelebihan glutamat dari otak. Jalur kynurenine ditemukan di sistem saraf perifer dan pusat. Jalur-jalur tersebut tidak sepenuhnya independen satu sama lain: jalur sentral sangat dipengaruhi oleh jalur perifer.¹³



Gambar 2. Efek anti inflamasi ketamin

Beberapa sel imun melindungi host dari infeksi organisme dengan cara yang tidak spesifik, dan sel-sel ini beserta mekanismenya membentuk sistem kekebalan bawaan. Leukosit terdiri dari sistem imun bawaan mencakup sel pembunuh alami (NK), sel mast,



eosinofil, dan basofil, sedangkan fagosit mencakup makrofag, neutrofil, dan sel dendritik. Leukosit bawaan ini berfungsi dalam sistem kekebalan dengan mengidentifikasi dan menghilangkan patogen yang menyerang inang.^{49,50}

Ketamin terbukti, baik pada model manusia maupun hewan, memiliki efek anti-inflamasi, dan beberapa penelitian memberikan data *in vitro* yang menunjukkan bahwa anestesi intravena ini dapat menghambat fungsi limfosit, sel NK, dan neutrofil. Sel NK dapat mengenali dan membunuh sel-sel yang terinfeksi oleh virus. Neutrofil memainkan peran utama dalam inflamasi, yang dapat dilanjutkan sebagai berikut: produksi sitokin baru, radikal bebas, dan fagositosis patogen. Ketamine menghambat fungsi-fungsi ini. Dalam penelitian pada hewan berdasarkan sediaan neutrofil yang diisolasi, ketamin menghambat produksi radikal bebas dan sitokin. Efek penghambatan ini juga telah diamati secara *in vivo*, dengan menggunakan sediaan darah yang dikeluarkan dari sukarelawan manusia yang sehat. Fungsi fagositosis neutrofil juga dihambat oleh ketamin. Selain itu, ketamin membatasi diapedesis neutrofil pada tempat peradangan. Mekanisme yang mendasarinya adalah pengurangan ekspresi molekul adhesi pada membran neutrofil.^{49,50}

Adhesi leukosit ke endotel dimediasi oleh kelompok adhesi yang berbeda. Schmidt dkk menentukan tingkat kepatuhan leukosit dan perubahan mikrohemodinamik pada vena mesenterika tikus setelah terpapar ketamin, menggunakan mikroskop video *in vivo*. Peningkatan jumlah leukosit yang melekat sebesar 6,3 kali lipat terlihat setelah pemberian endotoksin, sedangkan pada tikus yang diberi perlakuan awal ketamin, hanya peningkatan adhesi leukosit sebesar 2,6 kali lipat yang terjadi setelah paparan endotoksin, hal ini menunjukkan adanya penurunan ekspresi molekul adhesi. Pada lipopolisakarida (LPS), ketamin dilaporkan melemahkan adhesi sel dan migrasi neutrofil manusia melalui monolayer sel endotel umbilikal manusia hingga 52%. Ketamin juga menghambat peningkatan regulasi CD18 dan CD62L dalam neutrofil manusia yang diaktifkan. Selain itu, ketamin menghambat produksi sitokin (IL-6 dan TNF- α) dan produksi oksida nitrat dan imunostimulasi makrofag, sehingga menghambat produksi antibodi oleh limfosit.^{49,50}

2.6. Rasio Neutrofil Limfosit dan *C-reactive protein* sebagai Penanda Inflamasi pada Pembedahan

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah tepi, merupakan biomarker yang mengkonjugasikan dua sisi sistem imun: respons imun bawaan, terutama akibat neutrofil, dan imunitas adaptif, didukung oleh limfosit. Neutrofil bertanggung jawab atas respon imun lini pertama melawan patogen yang menyerang, melalui mekanisme yang berbeda, termasuk kemotaksis, fagositosis, pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS), protein



granular dan produksi serta pembebasan sitokin. Neutrofil juga memainkan peran regulasi penting dalam imunitas adaptif dan merupakan sel efektor utama selama respon inflamasi sistemik (SIRS). Sebagai pengatur imunitas bawaan, neutrofil merekrut, mengaktifkan, dan memprogram sel imun lainnya, mensekresi serangkaian sitokin dan kemokin pro-inflamasi dan imunomodulator yang mampu meningkatkan fungsi rekrutmen dan efektor sel imun lain, seperti sel dendritik (DC), B. sel, sel NK, sel CD4, CD8 dan T $\gamma\delta$, serta sel induk mesenkim.⁵¹

Peningkatan jumlah neutrofil, dan akibatnya, peningkatan NLR, dapat diamati pada beberapa kondisi: infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma parah, kanker, komplikasi pascabedah dan segala kondisi yang ditandai dengan kerusakan jaringan. Hal ini karena fase hiperdinamik awal infeksi ditandai dengan keadaan proinflamasi yang dimediasi oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya. Oleh karena itu, NLR sering kali ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit.⁵¹

Selain itu, NLR telah diterapkan untuk memprediksi proses inflamasi pada pasien yang menjalani operasi abdominal. Namun, sampai saat ini, hanya ada sedikit laporan mengenai penerapan NLR pada beberapa cedera.⁵² Heffernan dkk. menemukan bahwa neutropenia dan limfositopenia juga ditemukan pada pasien trauma. Cedera multipel ditandai dengan perubahan yang cepat, angka kematian yang tinggi, dan kerentanan terhadap infeksi.⁵³ Selain itu, banyak cedera menyebabkan aktivasi sistem inflamasi sistemik tubuh, yang menyebabkan pelepasan sejumlah besar faktor inflamasi. Selama fase peradangan akut, banyak neutrofil yang teraktivasi dengan cepat dan bermigrasi secara luas ke seluruh tubuh.⁵²

Secara bersamaan, trauma dan kehilangan darah menekan aktivitas limfosit T dan B, sehingga mengurangi jumlah sel CD4⁺ T dan sel natural killer serta menyebabkan rendahnya imunitas, yang sangat meningkatkan kemungkinan sepsis parah dan kegagalan sistem multi-organ. Oleh karena itu, reaksi klinis yang diamati digambarkan bahwa selama tahap awal trauma multipel, terdapat peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan limfosit yang signifikan, disertai dengan peningkatan kadar NLR.^{29,52}

Sedangkan, CRP adalah penanda inflamasi yang umum digunakan dalam darah untuk menilai infeksi. Dalam penyelidikan kami saat ini, kami menetapkan bahwa peningkatan kadar CRP dan adanya infeksi luka pascabedah pada pasien yang menerima fiksasi internal (osteosintesis) dalam perawatan patah tulang adalah signifikan secara statistik. Pasien dengan kadar CRP yang meningkat ditemukan mengalami infeksi luka pascabedah pada hari ketiga dan ketujuh pascabedah. Nilai CRP pra operasi diperlukan untuk mengidentifikasi beberapa penyakit yang sudah ada sebelumnya;



namun demikian, nilai CRP pra operasi diketahui meningkat setelah patah tulang. Sebelum operasi, kadar CRP ditemukan lebih tinggi pada semua peserta penelitian. Trauma primer dapat berimplikasi pada peningkatan kadar CRP mengingat trauma diketahui merupakan kejadian pemicu yang memicu respons inflamasi. Puncak kenaikan kadar CRP terlihat pada hari ketiga pascabedah, pengamatan ini konsisten dengan hasil penelitian lain, dengan respons maksimal dicapai pada hari kedua pascabedah atau hari ketiga pascabedah.⁵³

Kadar CRP di atas 96 mg/mL setelah hari kelima pascabedah ditemukan memiliki sensitivitas 92 persen dan spesifisitas 93 persen dalam mendeteksi infeksi luka dalam setelah operasi patah tulang ekstremitas pada penelitian sebelumnya. Hasil CRP ≥ 140 mg/ml dari hari keempat pascabedah mengindikasikan infeksi pascabedah, menurut penelitian lain. Pola normal kenaikan CRP hanya sampai hari ketiga pascabedah, yaitu meningkat hingga hari ketiga pascabedah dan kemudian kembali ke kisaran normal. Uji multivariat digunakan untuk analisis statistik untuk mengetahui signifikansi CRP pada jangka waktu yang berbeda. Hal ini menunjukkan bahwa nilai CRP yang muncul pada hari ketiga dan ketujuh pascabedah signifikan secara statistik.⁵³

Intervensi bedah memicu respons imunologis, yang dimediasi oleh sitokin. Faktor terkait usia, jenis kelamin, waktu operasi, jumlah perdarahan, transfusi darah, obat sebelum/pascabedah, dan jenis anestesi mempunyai pengaruh terhadap kadar CRP. Peningkatan CRP lebih terkait dengan teknik bedah, lokasi fraktur, dan trauma bedah. Kadar CRP meningkat paling tinggi pada patah tulang femur, menurut berbagai peneliti. Kadar CRP yang tinggi merupakan prediktor luaran buruk pada pasien lanjut usia yang menjalani bedah vaskular dan onkosurgeri.⁵³

Selain itu, sekresi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi memediasi kaskade inflamasi yang dimulai oleh cardiopulmonary bypass (CPB) selama operasi jantung. Faktor pemicu yang telah dihipotesiskan mencakup trauma pembedahan, endotoksemia, dan kontak darah dengan permukaan tabung nonbiologis. Interleukin (IL)-6 dan C-reactive protein (CRP) merupakan penanda besarnya penyakit yang disebabkan oleh penyakit - peradangan temik. CRP disintesis di hati sebagai respons terhadap stimulasi IL-6. CRP dianggap oleh beberapa orang sebagai penanda terpadu peradangan seluruh tubuh dan pemberian CRP eksogen telah terbukti mengaktifkan beberapa jalur peradangan.⁵⁵

Sebuah penelitian pada manusia yang melibatkan CPB dan penelitian yang melibatkan pasien histerektomi menunjukkan bahwa ketamin dosis rendah dapat melemahkan kadar IL-6,12,13 sedangkan penelitian pada hewan dan in vitro



menunjukkan bahwa ketamin juga dapat melemahkan faktor nekrosis tumor (TNF)- α dan kadar IL-8. Penelitian menunjukkan efek antiinflamasi ketamin pada pasien bedah berasal dari kelompok penelitian yang sama.⁵³