

**PERAN KETAMIN PREVENTIF UNTUK PENCEGAHAN NYERI KRONIK
PASCABEDAH LAPAROTOMI HISTEREKTOMI:
TINJAUAN TERHADAP KADAR GLUTAMAT, INTENSITAS NYERI AKUT
PASCABEDAH DAN *DOULEUR NEUROPATHIQUE* 4 (DN4)**

**THE ROLE OF PREVENTIVE KETAMINE IN THE PREVENTION OF CHRONIC
POSTSURGICAL PAIN AFTER TOTAL HYSTERECTOMY LAPAROTOMY
ASSESSMENT OF GLUTAMATE LEVELS, ACUTE POSTOPERATIVE PAIN, AND DN4
SCORES**



**dr. Ryan Eka Tanri
C135211011**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**PERAN KETAMIN PREVENTIF UNTUK PENCEGAHAN NYERI KRONIK
PASCABEDAH LAPAROTOMI HISTEREKTOMI:
TINJAUAN TERHADAP KADAR GLUTAMAT, INTENSITAS NYERI AKUT
PASCABEDAH DAN *DOULEUR NEUROPATHIQUE 4* (DN4)**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis -1

**PROGRAM STUDI
Anesthesiologi dan Terapi intensif**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Ryan Eka Tanri
C135211011**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERAN KETAMIN PREVENTIF UNTUK PENCEGAHAN NYERI KRONIK PASCABEDAH
LAPAROTOMI HISTEREKTOMI: TINJAUAN TERHADAP KADAR GLUTAMAT,
INTENSITAS NYERI AKUT PASCABEDAH, DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 (DN4)**

*The Role of Preventive Ketamine in the Prevention of Chronic
Postsurgical Pain After Total Hysterectomy Laparotomy Assessment
of Glutamate Levels, Acute Postoperative Pain, and DN4 Scores*

dr. Ryan Eka Tanri

NIM. C135211011

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Anesthesiologi dan Terapi
Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada Tanggal
24 Februari 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Anesthesiologi dan Terapi Intensif

**Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar**

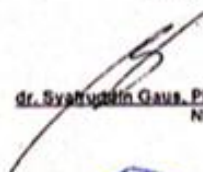
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-TI, Subsp. M.N. (K), Subsp. An. O. (K)
NIP. 19590323 198702 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Syahrudin Gaus, Ph.D., SpAn-TI, Subsp. M.N. (K), Subsp. N.An. (K)
NIP. 19631019 199601 1 001



**Ketua Program Studi
Anesthesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

Dr. dr. Meitah Nirdin, M.Kes., SpAn-TI, Subsp. T.I. (K)
NIP. 19610411 201404 2 001



**Wakil Dekan Bidang Akademik
dan Kemahasiswaan**

Prof. dr. Anussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK
NIP. 197008211999031001

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Ryan Eka Tanri

NIM : C135211011

Program Studi : Anesthesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **"PERAN KETAMIN PREVENTIF UNTUK PENCEGAHAN NYERI KRONIK PASCABEDAH LAPAROTOMI HISTEREKTOMI: TINJAUAN TERHADAP KADAR GLUTAMAT, INTENSITAS NYERI AKUT PASCABEDAH DAN DOULEUR NEUROPATHIQUE 4 (DN4)"** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subsp.An.(K) selaku pembimbing I dan dr. Syafrudin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subsp.N.An.(K) selaku pembimbing II.

Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 Mei 2026

Yang menyatakan,



Jr. Ryan Eka Tanri

KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya dan disertai usaha dan dukungan yang diberikan, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Anestesiologi dan Terapi Intensif Universitas Hasanuddin.

Berkenaan dengan penulisan penelitian ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih untuk bantuan dan dukungan dari banyak pihak yang telah memungkinkan selesainya penyusunan maupun penyajian hasil penelitian ini, kepada:

1. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subsp.An.O.(K) dan dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subsp.N.An.(K) yang dengan perhatian yang ikhlas dan kesabarannya telah meluangkan waktu untuk memberi masukan dan bimbingan selama penyusunan dari pengusulan hingga hasil penelitian ini.
2. Seluruh Dokter konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktunya untuk mengawasi dalam proses penelitian serta telah membagi ilmu selama pendidikan PPDS Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif.
3. Kedua orang tua saya Yulius Tanri dan Lanny Lionardi, saudara-saudari saya dan My Support System dengan ikhlas, sabar dan tulus mendukung saya dan memanjatkan doa untuk saya dalam menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini baik dari segi moril maupun materil.
4. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta seluruh karyawan yang telah membantu dalam proses pendidikan dan proses penyusunan hasil penelitian ini.
5. Seluruh teman-teman Residen Anestesi Fakultas Kedokteran UNHAS yang sedikit banyaknya telah membantu dalam proses pendidikan.
6. Teman "Butuh Kopi" yang sejak Juli 2021 yang telah membantu dan meluangkan waktunya membantu saya selama proses pendidikan ini.
7. Terimakasih juga penulis ucapkan kepada pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam segala pelaksanaan kegiatan dan memohon maaf apabila ada

kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian tugas penulis. Penulis juga menyadari bahwa dalam penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis memohon saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaannya dan semoga bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, Mei 2026

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'R. E. Tanri', written over a light gray rectangular background.

dr. Ryan Eka Tanri

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ii
BAB 1 PENDAHULUAN	10
1.1 Latar Belakang	10
1.2 Rumusan Masalah	11
1.3 Hipotesis Penelitian	11
1.4 Tujuan Penelitian	12
1.4.1 Tujuan Umum	12
1.4.2 Tujuan Khusus	12
1.5 Manfaat Penelitian	12
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	14
2.1 Nyeri kronik pascabedah (NKPB)	14
2.1.1 Definisi NKPB	14
2.1.2 Epidemiologi NKPB Pada Berbagai Jenis Operasi, Termasuk Laparotomi Histerektomi	14
2.1.3 Dampak NKPB Terhadap Kualitas Hidup Pasien	15
2.1.4 Patofisiologi NKPB	16
2.2 Glutamat Sebagai Neurotransmitter Eksitatorik Utama	16
2.3 Ketamin	17
2.3.1 Ketamin untuk pencegahan NKPB	17
2.3.2 Farmakodinamik Ketamin	18
2.3.3 Mekanisme Kerja Ketamin Sebagai Antagonis Reseptor NMDA	19
2.3.4 Efek Ketamin Terhadap Kadar Glutamat	20
2.3.5 Efek Ketamin Terhadap Nyeri Akut Pascabedah	20
2.3.6 Dosis Dan Regimen Pemberian Ketamin Yang Telah Diteliti	21
2.4 Kadar Glutamat dan NKPB	22
2.4.1 Peran Glutamat Dalam Sensitisasi Sentral Dan Risiko Terjadinya NKPB	22
2.5 Intensitas Nyeri Akut Pascabedah	23
2.5.1 Pengukuran Intensitas Nyeri Akut Pascabedah	23
2.5.2 Hubungan Antara Intensitas Nyeri Akut Dan Risiko NKPB	24
2.6 Douleur Neuropathique 4 (DN4)	24
BAB III KERANGKA TEORI	Error! Bookmark not defined.
BAB IV KERANGKA KONSEP	Error! Bookmark not defined.
BAB V METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.

5.1	Desain Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.2	Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.2.1	Tempat Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.2.2	Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.3	Populasi dan Sampel	Error! Bookmark not defined.
5.3.1	Populasi Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.3.2	Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.4	Perkiraan Besar Sampel	Error! Bookmark not defined.
5.4	Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out.....	Error! Bookmark not defined.
5.5.1	Kriteria Inklusi	Error! Bookmark not defined.
5.5.2	Kriteria Eksklusi	Error! Bookmark not defined.
5.5.3	Kriteria Drop Out.....	Error! Bookmark not defined.
5.5	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel ...	Error! Bookmark not defined.
5.6.1	Identifikasi Variabel.....	Error! Bookmark not defined.
5.6.2	Klasifikasi Variabel.....	Error! Bookmark not defined.
5.6	Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
5.7	Instrumen Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.8	Metode Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
5.8.1	Alokasi Sampel	Error! Bookmark not defined.
5.8.2	Cara Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
5.9	Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
5.10	Jadwal Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.11	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	Error! Bookmark not defined.
5.12	Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
5.13	Personalia Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VI	HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian	Error! Bookmark not defined.
6.2	Efek Ketamin terhadap Kadar Glutamat.....	Error! Bookmark not defined.
6.3	Efek Ketamin Terhadap intensitas Nyeri	Error! Bookmark not defined.
6.4	Efek Ketamin terhadap nyeri kronik pascabedah.	Error! Bookmark not defined.
6.5	Perbandingan Kejadian Nyeri kronik Pascabedah	Error! Bookmark not defined.
6.6	Korelasi Ketamin Preventif dan Variabel Lain ...	Error! Bookmark not defined.
6.7	Profil Keamanan Ketamin.....	Error! Bookmark not defined.
6.8	Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VII		Error! Bookmark not defined.

7.1 Karakteristik Subyek Penelitian	Error! Bookmark not defined.
7.2 Hubungan Pemberian Ketamin dan Kadar Glutamat	Error! Bookmark not defined.
7.3 Hubungan Pemberian Ketamin dan Derajat Nyeri	Error! Bookmark not defined.
7.4 Hubungan Pemberian Ketamin dan Skor Douleur Neuropathique 4 (DN4)	Error! Bookmark not defined.
7.5. Perbandingan Kejadian Nyeri Paskabedah Kronik	Error! Bookmark not defined.
7.6 Korelasi Ketamin Preventif dan Variabel Lain ...	Error! Bookmark not defined.
7.7 Profil Keamanan Ketamin.....	Error! Bookmark not defined.
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN.....	Error! Bookmark not defined.
8.1 Kesimpulan	Error! Bookmark not defined.
8.2 Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri pascabedah merupakan masalah yang sering dihadapi pasien setelah menjalani prosedur pembedahan. Nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik dapat berkembang menjadi nyeri kronik pascabedah (NKPb) (*chronic postsurgical pain*: NKPb). yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien (Mcnicol et al., 2014). Laparotomi histerektomi merupakan salah satu prosedur bedah ginekologi mayor yang sering dilakukan dan berisiko tinggi menimbulkan NKPb, dengan prevalensi mencapai 17-32% (Brandsborg et al., 2007).

Patofisiologi terjadinya NKPb melibatkan proses sensitisasi perifer dan sentral. Glutamat sebagai neurotransmitter eksitatori utama berperan penting dalam proses sensitisasi sentral melalui aktivasi reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) (Latremoliere and Woolf, 2009). Peningkatan kadar glutamat di sistem saraf pusat pascabedah berkorelasi dengan intensitas nyeri akut dan risiko terjadinya NKPb (Petrenko et al., 2003). Oleh karena itu, intervensi farmakologis yang dapat menurunkan kadar glutamat dan mencegah sensitisasi sentral berpotensi untuk mencegah terjadinya NKPb.

Ketamin merupakan antagonis reseptor NMDA yang telah banyak diteliti perannya dalam pencegahan dan penatalaksanaan nyeri. Beberapa penelitian menunjukkan efektivitas ketamin dosis rendah sebagai adjuvan analgesia perioperatif dalam menurunkan intensitas nyeri akut pascabedah dan konsumsi opioid (Laskowski et al., 2011). Namun, peran ketamin dalam pencegahan NKPb masih kontroversial dan memerlukan penelitian lebih lanjut.

Sebuah meta-analisis oleh McNicol et al. menunjukkan bahwa pemberian ketamin perioperatif dapat menurunkan risiko NKPb pada 3 dan 6 bulan pascabedah (Mcnicol et al., 2014).

Intensitas nyeri akut pascabedah merupakan salah satu prediktor penting terjadinya NKPb. Nyeri akut yang tidak terkontrol dengan baik dapat memicu dan mempertahankan proses sensitisasi sentral yang berperan dalam kronifikasi nyeri (Kehlet et al., 2006). Oleh karena itu, penatalaksanaan nyeri akut pascabedah yang optimal penting dalam upaya pencegahan NKPb. Pemberian ketamin sebagai bagian dari analgesia multimodal diharapkan dapat menurunkan intensitas nyeri akut pascabedah sekaligus mencegah sensitisasi sentral.

Selain intensitas nyeri, komponen neuropatik juga berperan penting dalam patofisiologi NKPb. *Douleur Neuropathique 4* (DN4) merupakan kuesioner skrining nyeri neuropatik yang telah divalidasi dan banyak digunakan dalam penelitian NKPb (Bouhassira et al., 2005). Skor DN4 ≥ 4 pada 3 bulan pascabedah menunjukkan adanya

komponen neuropatik dan merupakan prediktor kuat terjadinya NKPБ jangka panjang. Evaluasi skor DN4 setelah 3 bulan pascabedah penting untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami NKPБ.

Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan potensi ketamin dalam pencegahan NKPБ, mekanisme kerjanya belum sepenuhnya dipahami. Efek ketamin terhadap kadar glutamat, intensitas nyeri akut pascabedah, dan perkembangan NKPБ perlu diteliti lebih lanjut. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi peran ketamin dosis rendah sebagai adjuvan analgesia perioperatif dalam pencegahan NKPБ pada pasien yang menjalani laparotomi histerektomi. Penelitian ini akan menilai efek ketamin terhadap kadar glutamat, intensitas nyeri akut pascabedah, dan skor DN4 3 bulan pascabedah.

Saat ini dari penelusuran literatur, masih belum ada yang meneliti mengenai efek pemberian ketamin terhadap kadar glutamat, intensitas nyeri akut dan pencegahan NKPБ. Hal ini yang mendasari untuk dilakukannya penelitian ini. Kami berhipotesis bahwa pemberian ketamin pre dan durante operasi efektif dalam mencegah terjadinya NKPБ pada pasien laparotomi histerektomi. Kami akan mengukur penurunan kadar glutamat serum, menilai penurunan intensitas nyeri akut pascabedah, dan skor *Douleur Neuropathique 4* (DN4) setelah 3 bulan pascabedah yang dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah mengenai efektivitas dan mekanisme kerja ketamin dalam pencegahan NKPБ. Temuan penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan strategi pencegahan NKPБ yang lebih efektif, khususnya pada pasien yang menjalani laparotomi histerektomi. Penatalaksanaan nyeri pascabedah yang optimal tidak hanya penting untuk kenyamanan pasien, tetapi juga berperan dalam mencegah komplikasi jangka panjang dan meningkatkan kualitas hidup pasien pascabedah.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana peran pemberian ketamin preventif dalam pencegahan nyeri kronik pascabedah laparotomi histerektomi ditinjau dari pengaruhnya terhadap kadar glutamat serum, intensitas nyeri akut pascabedah, dan skor *Douleur Neuropathique 4* (DN4) setelah 3 bulan pascabedah?

1.3 Hipotesis Penelitian

Pemberian ketamin preventif **berperan** dalam mencegah nyeri kronik pascabedah laparotomi histerektomi, yang ditandai dengan penurunan kadar glutamat serum, pengurangan intensitas nyeri akut pascabedah, dan penurunan skor *Douleur*

Neuropathique 4 (DN4) setelah 3 bulan pascabedah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengevaluasi peran ketamin preventif dalam pencegahan nyeri kronik pascabedah laparotomi histerektomi melalui analisis kadar glutamat, intensitas nyeri akut pascabedah, dan skor *Douleur Neuropathique 4* (DN4) setelah 3 bulan pascabedah.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian ketamin preventif terhadap kadar glutamat serum pada pasien yang menjalani laparotomi histerektomi.
2. Menilai efek ketamin preventif terhadap intensitas nyeri akut pascabedah pada pasien yang menjalani laparotomi histerektomi.
3. Membandingkan skor *Douleur Neuropathique 4* (DN4) setelah 3 bulan pascabedah antara kelompok yang menerima ketamin preventif dan kelompok kontrol.
4. Mengidentifikasi korelasi antara pemberian ketamin preventif, kadar glutamat serum, intensitas nyeri akut pascabedah, dan skor DN4 setelah 3 bulan pascabedah.
5. Mengevaluasi efektivitas ketamin preventif dalam mencegah perkembangan nyeri kronik pascabedah laparotomi histerektomi.
6. Mengkaji profil keamanan pemberian ketamin preventif pada pasien yang menjalani laparotomi histerektomi.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis:
 - Memperdalam pemahaman tentang peran ketamin dalam pencegahan nyeri kronik pascabedah laparotomi histerektomi.
 - Mengklarifikasi hubungan antara ketamin, kadar glutamat, nyeri akut, dan perkembangan nyeri kronik pascabedah.
2. Manfaat Praktis:
 - Memberikan landasan ilmiah untuk penggunaan ketamin dalam manajemen nyeri perioperatif laparotomi histerektomi.
 - Membantu optimalisasi protokol pencegahan nyeri kronik pascabedah.
 - Meningkatkan kualitas perawatan dan outcome jangka panjang pasien laparotomi histerektomi.
3. Manfaat bagi Institusi dan Masyarakat:

- Menjadi referensi untuk penelitian lanjutan di bidang anestesiologi dan manajemen nyeri.
- Berpotensi meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi risiko nyeri kronik pascabedah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri kronik pascabedah (NKPB).

2.1.1 Definisi NKPB

NKPB adalah kondisi nyeri yang menetap setelah prosedur pembedahan dan dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Secara umum, NKPB didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung lebih lama dari waktu penyembuhan normal, biasanya setidaknya 3 bulan pasca operasi, dan terlokalisasi pada area pembedahan atau area rujukan. Nyeri ini dapat berkembang atau meningkat intensitasnya setelah prosedur bedah dan tidak dapat dijelaskan oleh penyebab lain seperti infeksi atau kekambuhan penyakit (Glare et al., 2019; Pogatzki-Zahn et al., 2017).

Definisi NKPB telah distandarisasi dan dimasukkan ke dalam *International Classification of Diseases* edisi ke-11 (ICD-11). pada tahun 2019. Menurut ICD-11, NKPB didefinisikan sebagai nyeri kronis yang berkembang atau meningkat intensitasnya setelah prosedur bedah atau cedera jaringan dan menetap melampaui proses penyembuhan, yaitu setidaknya 3 bulan setelah pembedahan atau trauma jaringan. Nyeri harus terlokalisasi pada area pembedahan atau area cedera, atau terproyeksi ke wilayah inervasi saraf di area tersebut. Penyebab lain untuk nyeri tersebut dan kemungkinan bahwa nyeri tersebut merupakan kelanjutan dari masalah yang sudah ada sebelumnya harus disingkirkan. ICD-11 juga membedakan antara trauma jaringan yang timbul dari prosedur terkontrol dalam pelayanan kesehatan (pembedahan). dan bentuk kerusakan akibat kecelakaan yang tidak terkontrol (trauma lainnya) (Schug et al., 2019; Treede et al., 2019).

2.1.2 Epidemiologi NKPB Pada Berbagai Jenis Operasi, Termasuk Laparotomi Histerektomi

Epidemiologi NKPB bervariasi tergantung pada jenis prosedur pembedahan. Pada kasus histerektomi, beberapa studi melaporkan insiden NKPB yang cukup signifikan. Sebuah penelitian prospektif kohort yang dilakukan oleh Han et al. pada 870 wanita yang menjalani histerektomi di Cina Selatan menemukan insiden NKPB sebesar 27,7% pada 3 bulan pasca operasi (Han et al., 2017). Sebagian besar wanita dengan NKPB mengalami nyeri ringan yang berdampak sedikit pada aktivitas sehari-hari, terutama pada tidur dan emosi. Studi lain oleh Jin et al. pada 175 wanita Asia yang menjalani histerektomi abdominal atau laparoskopik melaporkan insiden NKPB sebesar 32% pada 4 bulan pasca operasi dan menurun menjadi 15,7% pada 6 bulan pasca operasi (Jin et al., 2016).

Insiden NKPБ pasca histerektomi tampaknya menurun seiring waktu. Penelitian oleh Zhang et al. yang membandingkan histerektomi laparoskopik (LH). dan abdominal (AH). menemukan prevalensi NKPБ sebesar 20,9% pada kelompok LH dan 20,4% pada kelompok AH pada 3 bulan pasca operasi. Angka ini menurun menjadi 11,6% (LH). dan 9,4% (AH). pada 6 bulan, serta 5,8% (LH). dan 6,1% (AH). pada 12 bulan pasca operasi (Jin et al., 2020). Tidak ada perbedaan signifikan dalam prevalensi dan intensitas NKPБ antara kedua teknik operasi tersebut.

Untuk prosedur pembedahan lainnya, insiden NKPБ juga bervariasi. Sebuah tinjauan oleh Thapa dan Euasobhon melaporkan insiden NKPБ berkisar antara 50-85% pasca amputasi anggota gerak, 11-57% pasca mastektomi, 30-55% pascabedah jantung, 5-65% pasca torakotomi, dan 5-63% pasca perbaikan hernia (Thapa and Euasobhon, 2018). Variabilitas ini sebagian disebabkan oleh perbedaan definisi NKPБ yang digunakan, dengan beberapa peneliti menggunakan cut-off 2 bulan sementara yang lain menggunakan 1 tahun pasca operasi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi insiden NKPБ termasuk teknik pembedahan, tingkat kerusakan jaringan atau saraf, dan derajat inflamasi. Sebagai contoh, kolesistektomi laparoskopik dikaitkan dengan insiden NKPБ yang lebih rendah (8,8%). dibandingkan dengan kolesistektomi terbuka (28%). Bedah ortopedi juga dilaporkan memiliki risiko NKPБ sedang hingga berat yang hampir tiga kali lipat dibandingkan prosedur lainnya pada 12 bulan pasca operasi (Thapa and Euasobhon, 2018).

2.1.3 Dampak NKPБ Terhadap Kualitas Hidup Pasien

NKPБ memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. NKPБ dapat menyebabkan gangguan fungsi fisik, emosional, dan sosial yang berkepanjangan. Pasien dengan NKPБ sering melaporkan keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari, penurunan produktivitas kerja, dan gangguan tidur (Glare et al., 2019). Studi menunjukkan bahwa NKPБ berdampak negatif pada suasana hati, hubungan sosial, dan kenikmatan hidup pasien (Schug et al., 2019). Pada 3 bulan pasca operasi, suasana hati dan kenikmatan hidup adalah domain yang paling terdampak, sementara pada 6 bulan, suasana hati dan hubungan dengan orang lain menjadi aspek yang paling terganggu (Jin et al., 2020). Pasien dengan NKPБ juga dilaporkan memiliki skor kualitas hidup yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien tanpa NKPБ (Jin et al., 2023). Selain itu, NKPБ dapat menyebabkan kecemasan, depresi, dan gangguan psikologis lainnya yang memperburuk kualitas hidup secara keseluruhan (Pogatzki-Zahn et al., 2017). Dampak negatif ini tidak hanya mempengaruhi pasien secara individual, tetapi juga memiliki konsekuensi sosial dan ekonomi yang lebih luas, termasuk peningkatan beban perawatan kesehatan dan

penurunan produktivitas kerja (Glare et al., 2019). Oleh karena itu, penanganan NKPB yang efektif sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien pasca operasi.

2.1.4 Patofisiologi NKPB

Patofisiologi NKPB melibatkan proses kompleks yang berpusat pada sensitisasi sentral dan aktivasi reseptor NMDA. Sensitisasi sentral merupakan keadaan hipereksitabilitas neuron yang berkepanjangan di sistem saraf pusat, terutama di dorsal horn medula spinalis, sebagai respons terhadap input nosiseptif yang intens akibat cedera bedah (Raja et al., 2019). Proses ini ditandai dengan penurunan ambang nyeri dan respons yang berlebihan terhadap stimulus nyeri, menghasilkan hiperalgesia dan alodinia (Katz and Seltzer, 2009). Reseptor NMDA memainkan peran kunci dalam induksi dan pemeliharaan sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat memicu masuknya kalsium ke dalam sel, yang kemudian mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler, termasuk protein kinase dan *extracellular signal-regulated kinases* (ERK) (Pogatzki-Zahn et al., 2017; Raja et al., 2019). Hal ini menyebabkan perubahan jangka panjang pada eksitabilitas membran sel dan peningkatan transmisi nosiseptif.

Selain itu, aktivasi reseptor NMDA juga memicu pelepasan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang berkontribusi pada alodinia mekanik pasca insisi (Pogatzki-Zahn et al., 2017). Faktor lain yang berperan dalam sensitisasi sentral termasuk aktivasi reseptor α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), kainate dan sel glia (Katz and Seltzer, 2009; Pogatzki-Zahn et al., 2017). Opioid dosis tinggi yang sering digunakan dalam manajemen nyeri pasca operasi juga dapat memperparah hipersensitivitas nyeri melalui aktivasi reseptor NMDA dan sel glia (Katz and Seltzer, 2009). Perubahan molekuler dan seluler ini secara kolektif menghasilkan keadaan hipereksitabilitas yang berkepanjangan di sistem saraf pusat, yang dapat bertahan lama setelah penyembuhan luka bedah, mendasari perkembangan NKPB (Pogatzki-Zahn et al., 2017; Raja et al., 2019).

2.2 Glutamat Sebagai Neurotransmitter Eksitatorik Utama

Glutamat memainkan peran sentral dalam patofisiologi NKPB sebagai neurotransmitter eksitatorik utama dalam sistem saraf. Pada kondisi NKPB, terjadi peningkatan pelepasan glutamat dari terminal saraf aferen primer di dorsal horn medula spinalis. Peningkatan ini menyebabkan aktivasi berlebihan reseptor glutamat, terutama reseptor NMDA, AMPA, dan kainate (Pogatzki-Zahn et al., 2017; Temmermand et al., 2022). Aktivasi reseptor NMDA memicu masuknya ion kalsium ke dalam neuron, yang

mengaktifkan berbagai jalur sinyal intraseluler, termasuk protein kinase dan *extracellular signal-regulated kinases* (ERK). Proses ini menghasilkan perubahan jangka panjang pada eksitabilitas membran sel dan peningkatan transmisi nosiseptif (Pogatzki-Zahn et al., 2017).

Peran penting glutamat dalam NKPB juga melibatkan regulasi transporter glutamat, atau excitatory amino acid transporters (EAATs). EAATs, terutama EAAT2 (juga dikenal sebagai GLT-1) yang diekspresikan pada astrosit, bertanggung jawab untuk menghilangkan kelebihan glutamat dari celah sinaps (Temmermand et al., 2022). Pada kondisi NKPB, terjadi disfungsi atau downregulasi EAATs, yang menyebabkan akumulasi glutamat ekstraselular dan aktivasi berlebihan reseptor glutamate (Peirs and Seal, 2016; Temmermand et al., 2022). Hal ini berkontribusi pada fenomena sensitisasi sentral, di mana neuron di sistem saraf pusat menjadi hipereksitabel dan merespons secara berlebihan terhadap input sensorik.

Selain itu, glutamat juga berinteraksi dengan sistem neurotransmitter lain dalam konteks NKPB. Misalnya, aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat dapat memicu pelepasan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), yang berperan dalam induksi dan pemeliharaan alodinia mekanik pasca insisi (Pogatzki-Zahn et al., 2017; Richebé et al., 2018). Glutamat juga terlibat dalam aktivasi sel glia, terutama mikroglia, yang berkontribusi pada sensitisasi nociceptif spinal melalui pelepasan sitokin proinflamasi dan faktor neurotrofik (Ji et al., 2016; Pogatzki-Zahn et al., 2017).

Pemahaman tentang peran sentral glutamat dalam patofisiologi NKPB telah mendorong pengembangan terapi yang menargetkan sistem glutamatergik. Pendekatan ini termasuk penggunaan antagonis reseptor NMDA seperti ketamin, serta upaya untuk meningkatkan fungsi EAATs melalui modulasi alosterik positif (Peirs and Seal, 2016; Temmermand et al., 2022). Meskipun demikian, kompleksitas sistem glutamatergik dan perannya yang luas dalam fungsi saraf normal membuat pengembangan terapi yang aman dan efektif menjadi tantangan yang signifikan dalam manajemen NKPB.

2.3 Ketamin

2.3.1 Ketamin untuk pencegahan NKPB

Ketamin telah menjadi fokus penelitian sebagai strategi potensial untuk pencegahan NKPB. Beberapa studi menunjukkan bahwa penggunaan ketamin perioperatif dapat mengurangi insiden NKPB. Sebuah meta-analisis yang melibatkan 20 uji klinis acak dengan total 1.561 pasien menemukan bahwa ketamin intravena secara signifikan mengurangi risiko NKPB dibandingkan dengan plasebo. Efek ini terutama terlihat pada 3-6 bulan pasca operasi (Han, 2023). Meskipun demikian, bukti yang ada masih tergolong

berkualitas rendah. Sebuah tinjauan sistematis lain menemukan bahwa ketamin mungkin mengurangi insiden nyeri kronik pasca operasi setelah 3 bulan, namun efeknya pada NKPB secara umum setelah 6 bulan tidak signifikan (Abouarab et al., 2024). Perlu dicatat bahwa penggunaan ketamin dapat meningkatkan risiko efek samping seperti halusinasi dan gangguan visual (Abouarab et al., 2024; Han, 2023).

2.3.2 Farmakodinamik Ketamin

Ketamin merupakan antagonis non-competitif reseptor NMDA yang merupakan target primer tindakan farmakodinamikanya. Reseptor NMDA merupakan reseptor neurotransmitter eksitatori yang memainkan peran penting dalam proses transmisi nyeri dan sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor NMDA membutuhkan keterlibatan dua ligan, yaitu glutamat dan glisin, yang menyebabkan masuknya ion-ion Na^+ dan Ca^{2+} ke dalam sel serta keluarnya ion-ion K^+ . Aktivasi tersebut kemudian dapat memicu potensial aksi yang memperkuat transmisi sinyal nyeri. Ketamin menghambat proses ini dengan mengurangi sinyal aferen yang dimediasi glutamat, sehingga mencegah terjadinya amplifikasi nyeri seperti hiperalegsia (peningkatan sensitivitas terhadap nyeri). dan alodinia (nyeri akibat rangsangan yang biasanya tidak menyakitkan) (Radvansky et al., 2016).

Ketamin juga memainkan peran penting dalam menghambat fenomena wind-up, yaitu peningkatan bertahap dalam respon nyeri yang dihasilkan oleh rangsangan nosiseptif berulang. Hal ini terjadi karena reseptor NMDA di sumsum tulang belakang terus-menerus distimulasi, yang mengakibatkan sinyal nyeri yang lebih kuat sebelum mencapai pusat nyeri di otak. Dengan mengganggu aktivitas reseptor NMDA, ketamin secara efektif mengurangi intensitas nyeri patologis ini, baik dalam situasi akut maupun kronis (Radvansky et al., 2016).

Selain reseptor NMDA, ketamin juga berinteraksi dengan berbagai reseptor lain yang berkontribusi pada efek farmakologisnya. Ketamin meningkatkan pelepasan opioid endogen yang bekerja pada reseptor μ (mu). dan δ (delta)., memberikan efek antinoseptif yang dimediasi secara sentral dan mengurangi kebutuhan akan opioid pascabedah. Namun, tidak ada keterlibatan yang signifikan dari reseptor κ (kappa). dalam mekanisme ini. Ketamin juga berikatan dengan reseptor σ (sigma)., terutama sub tipe σ -1 dan σ -2, yang diyakini berperan dalam modulasi nyeri dan potensi efek antidepresan. Selain itu, dengan menghambat pengambilan ulang serotonin dan norepinefrin, ketamin memperkuat efek analgesik dan antidepresannya terutama pada pasien dengan nyeri kronis yang seringkali disertai gejala depresi, melalui efek aksi serupa dengan mekanisme inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin (Radvansky et al., 2016).

Di sisi lain, ketamin memiliki efek penghambatan pada sinyal muskarinik, yang dapat menjelaskan beberapa efek sampingnya, seperti peningkatan denyut jantung dan

bronkodilatasi. Efek ini juga berkontribusi pada stabilitas hemodinamik yang sering kali diandalkan dalam situasi klinis tertentu, seperti pada pasien trauma atau syok (Radvansky et al., 2016).

Ketamin juga mempengaruhi daerah otak yang berpartisipasi dalam persepsi dan pengolahan nyeri, seperti amigdala, insula, dan korteks cingulate anterior. Pencitraan fMRI pada studi menunjukkan bahwa ketamin menurunkan konektivitas di kawasan ini, menyebabkan efek analgesic dengan mengurangi respons emosional terhadap nyeri. Selain itu, antagonis reseptor NMDA mencegah masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel, sehingga menghambat jalur pensinyalan intraseluler yang dapat memperkuat sinyal nyeri melalui sensitisasi sentral (Radvansky et al., 2016).

Efek farmakodinamik ini memberikan dasar bagi aplikasi ketamin yang luas dalam anestesi, analgesia, dan bahkan terapi psikiatri. Ketamin efektif dalam mengurangi nyeri akut pascabedah dengan menekan sensitisasi sentral, mengurangi kebutuhan opioid, dan mengatasi beberapa efek samping opioid seperti mual, muntah, dan sedasi berlebihan. Dalam konteks nyeri kronis, ketamin bermanfaat untuk kondisi seperti nyeri neuropatik, di mana mekanisme sentral seperti sensitisasi dan wind-up menjadi faktor utama. Selain itu, efek ketamin pada neurotransmitter seperti glutamat dan monoamina, serta peningkatan faktor neurotropik otak, menjadikannya agen antidepresan yang potensial, terutama pada pasien dengan depresi resisten terhadap terapi standar (Radvansky et al., 2016).

2.3.3 Mekanisme Kerja Ketamin Sebagai Antagonis Reseptor NMDA

Ketamin bekerja sebagai antagonis non-kompetitif reseptor NMDA di sistem saraf pusat untuk memberikan efek analgesik pada nyeri kronik pasca operasi. Mekanisme kerjanya sebagai antagonis NMDA melibatkan beberapa proses, yaitu ketamin menghambat aktivitas reseptor NMDA dengan cara memblokir kanal ion reseptor tersebut. Reseptor NMDA merupakan reseptor glutamat ionotropik yang berperan penting dalam transmisi sinyal nyeri di sistem saraf pusat. Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat menyebabkan influx kalsium ke dalam sel, yang kemudian mengaktifkan berbagai kaskade sinyal intraseluler terkait sensitisasi sentral dan persepsi nyeri. Dengan memblokir kanal ion NMDA, ketamin mengurangi influx kalsium dan menghambat aktivasi jalur sinyal tersebut (Niesters et al., 2014; Sleigh et al., 2014).

Secara spesifik, ketamin mengurangi frekuensi dan durasi pembukaan kanal kalsium pada reseptor NMDA. Hal ini mencegah masuknya kalsium berlebih ke dalam sel saraf. Penghambatan influx kalsium ini mengurangi eksitabilitas neuron dan menurunkan sensitisasi sentral yang berperan dalam kronifikasi nyeri pasca operasi. (Sleigh et al., 2014). Selain itu, ketamin juga mempengaruhi fosforilasi dan regulasi ekspresi reseptor NMDA. Pada kondisi nyeri kronik, terjadi upregulasi dan peningkatan fosforilasi reseptor

NMDA di sinaps dorsal horn medula spinalis. Ketamin dapat menghambat proses fosforilasi dan upregulasi tersebut, sehingga mengurangi sensitisasi sentral (Niesters et al., 2014).

Penghambatan reseptor NMDA oleh ketamin juga berdampak pada pelepasan neurotransmitter eksitatori seperti glutamat dan substansi P di dorsal horn. Aktivasi reseptor NMDA presinaptik normalnya meningkatkan pelepasan neurotransmitter tersebut. Dengan memblokir reseptor NMDA presinaptik, ketamin mengurangi pelepasan glutamat dan substansi P, sehingga menurunkan transmisi sinyal nyeri (Niesters et al., 2014). Melalui mekanisme-mekanisme tersebut sebagai antagonis reseptor NMDA, ketamin dapat menghambat sensitisasi sentral, menurunkan hiperalgesia, dan memberikan efek analgesik yang kuat pada nyeri kronik pasca operasi. Penghambatan aktivitas NMDA oleh ketamin memutus siklus amplifikasi sinyal nyeri di sistem saraf pusat yang berperan dalam kronifikasi nyeri (Niesters et al., 2014; Sleight et al., 2014).

2.3.4 Efek Ketamin Terhadap Kadar Glutamat

Ketamin, sebagai antagonis reseptor NMDA, memiliki efek kompleks terhadap sistem glutamatergik di otak. Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatori utama di sistem saraf pusat yang berperan penting dalam berbagai fungsi otak, termasuk persepsi nyeri dan suasana hati. Pemahaman tentang interaksi ketamin dengan sistem glutamatergik telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir.

Sebuah studi yang dipublikasikan pada tahun 2023 menggunakan teknik pencitraan otak canggih menemukan bahwa infus S-ketamin menyebabkan perubahan yang pada kadar glutamat dan konektivitas fungsional otak. Penelitian ini menunjukkan bahwa ketamin dapat mempengaruhi kadar glutamat di berbagai area otak, namun efeknya tidak selalu seragam dan dapat bervariasi tergantung pada dosis dan durasi pemberian (Danyeli et al., 2023).

Dalam konteks pemberian ketamin intraoperatif, literatur menunjukkan bahwa umumnya terjadi penurunan kadar glutamat. Sebuah studi pada tahun 2019 meneliti efek ketamin dosis subanestetik pada tikus. Studi ini menunjukkan adanya penurunan kadar glutamat pada 14 jam setelah pemberian ketamin intravena (Weckmann et al., 2019)., hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa ketamin menurunkan aktivitas glutamatergik.

2.3.5 Efek Ketamin Terhadap Nyeri Akut Pascabedah

Ketamin telah menarik perhatian yang signifikan dalam manajemen nyeri akut pascabedah karena potensinya untuk meningkatkan analgesia dan mengurangi konsumsi opioid. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang diterbitkan pada Juni 2024

mengevaluasi dampak ketamin terhadap hasil terkait nyeri setelah torakotomi. Studi ini menemukan bahwa penggunaan ketamin secara signifikan menurunkan tingkat nyeri saat istirahat dan saat bergerak/batuk pada hari-hari pertama pasca operasi. Selain itu, kelompok yang menerima ketamin menunjukkan konsumsi opioid yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol pada hari 1-3 pasca operasi (Zhaksylyk et al., 2024).

Efektivitas ketamin dalam manajemen nyeri pasca operasi juga telah diteliti pada berbagai jenis operasi abdominal. Sebuah tinjauan naratif yang diterbitkan pada tahun 2023 menganalisis 13 studi tentang penggunaan ketamin intraoperatif dalam operasi abdominal. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan manajemen nyeri yang ditunjukkan oleh skor nyeri yang lebih rendah, penurunan hiperalgesia, dan penurunan kebutuhan analgesik tambahan. Studi ini juga mendemonstrasikan penurunan konsumsi opioid selama periode kritis 24 jam pasca operasi. Namun, beberapa penelitian melaporkan efek samping yang tidak diinginkan seperti halusinasi dan delirium (Kerguelen Murcia et al., 2024).

Mekanisme kerja ketamin dalam manajemen nyeri akut pascabedah melibatkan beberapa jalur. Selain efek antagonis NMDA-nya yang terkenal, ketamin juga berinteraksi dengan sistem opioid, GABA, dan monoaminergik. Sebuah tinjauan komprehensif yang diterbitkan pada Agustus 2023 menjelaskan bahwa efek analgesik ketamin tampaknya sebagian besar dimediasi oleh blokade NMDAR, tetapi sistem opioid, GABA, dan monoaminergik juga berpartisipasi dalam prosedur transmisi nyeri. Metabolit ketamin juga memiliki efek analgesik, yang dapat memperpanjang penghilang rasa sakit (Ma et al., 2023).

2.3.6 Dosis Dan Regimen Pemberian Ketamin Yang Telah Diteliti

Baru-baru ini, literatur telah mengungkapkan bahwa ketamin, antagonis reseptor NMDA non-kompetitif, digunakan untuk menghilangkan nyeri pasca operasi pada bedah laparoskopi. Dosis bolus berkisar antara 0,1 hingga 0,5 mg/kg telah disarankan. Namun, terlihat bahwa dengan dosis bolus, efek samping psikosensori meningkat pada dosis di atas 0,3 mg/kg dan dosis rendah $\leq 0,1$ mg/kg ditemukan tidak efektif secara profilaksis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sudersan et al, skor nyeri NRS <4 pada semua titik waktu pasca operasi pada pasien yang menerima bolus ketamin 0,2 mg/kg diikuti dengan infus 0,1 mg/kg/jam intravena (Sudersan et al., 2024).

Kaur et al pada tahun 2015 melakukan penelitian dengan infus ketamin intraoperatif dengan dosis infus yang sama seperti dalam penelitian kami, yaitu 0,1 mg/kg/jam intravena untuk pengelolaan analgesia pasca operasi pada 40 pasien ASA I dan II, usia 20-50 tahun yang dijadwalkan menjalani kolesistektomi terbuka elektif di bawah

anestesi umum. Infus dimulai sebelum insisi kulit dan dilanjutkan hingga penutupan kulit. Skor nyeri dan konsumsi morfin kumulatif diamati selama 24 jam pada interval teratur. Mereka menemukan bahwa jumlah total morfin yang digunakan dalam 24 jam pasca operasi secara signifikan lebih rendah dan terdapat analgesia efektif selama periode 6 jam pasca operasi pada kelompok ketamin (Sudersan et al., 2024).

Marriappan et al Semua pasien menerima anestesi umum menggunakan protokol standar. Pasien diacak untuk menerima 0,2 mg/kg ketamin sebagai bolus sebelum induksi anestesi, diikuti dengan infus 0,002 mg/kg/menit selama durasi operasi. (Mariappan et al., 2021).

2.4 Kadar Glutamat dan NKPB

2.4.1 Peran Glutamat Dalam Sensitisasi Sentral Dan Resiko Terjadinya NKPB

Glutamat merupakan neurotransmitter eksitatori utama dalam sistem saraf yang berperan kritis dalam pemrosesan nosiseptif dan modulasi nyeri. Dalam kondisi normal, glutamat memediasi transmisi sinyal nyeri melalui aktivasi reseptor ionotropik dan metabotropik. Namun, pada kondisi patologis seperti nyeri kronis, terjadi pelepasan glutamat berlebihan yang memicu sensitisasi sentral (Mazzitelli et al., 2018).

Sensitisasi sentral adalah fenomena di mana neuron di sistem saraf pusat menjadi hipereksitabel, menyebabkan respon yang berlebihan terhadap stimulus nyeri. Mekanisme ini melibatkan perubahan plastisitas sinaptik jangka panjang, terutama melalui aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat. Aktivasi berlebihan reseptor NMDA menyebabkan peningkatan influks kalsium, aktivasi kinase intraselular, dan perubahan ekspresi gen yang berkontribusi pada hipereksitabilitas neuronal (Yang et al., 2022).

Mekanisme utama sensitisasi sentral meliputi:

1. Aktivasi berlebihan reseptor glutamat:

Pelepasan glutamat yang berlebihan dari terminal saraf aferen primer mengaktifkan reseptor AMPA dan NMDA pada neuron kornu dorsalis. Aktivasi reseptor NMDA menyebabkan influks kalsium yang memicu kaskade sinyal intraselular, termasuk aktivasi protein kinase dan faktor transkripsi. Hal ini menghasilkan perubahan jangka panjang pada eksitabilitas neuronal dan efisiensi sinaptik (Puja et al., 2021).

2. Perubahan plastisitas sinaptik:

Potensial jangka panjang (LTP) di sinaps nosiseptif merupakan mekanisme kunci dalam sensitisasi sentral. LTP menyebabkan peningkatan kekuatan sinaptik antara neuron aferen primer dan neuron proyeksi di kornu dorsalis, meningkatkan transmisi sinyal nyeri (Puja et al., 2021).

3. Disinhibisi:

Penurunan fungsi interneuron inhibitori GABAergik dan glisinergik di kornu dorsalis berkontribusi pada sensitisasi sentral. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan antara

input eksitatori dan inhibitori, meningkatkan eksitabilitas neuron proyeksi nyeri (Yang et al., 2022).

4. Aktivasi sel glia:

Mikroglia dan astrosit yang teraktivasi melepaskan mediator pro-inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan saraf. Mediator ini berinteraksi dengan neuron, memodulasi transmisi sinaptik dan berkontribusi pada sensitisasi sentral (Yang et al., 2022).

Peran glutamat dalam perkembangan NKPB melibatkan beberapa mekanisme. Pertama, sensitisasi sentral yang dimediasi glutamat dapat menyebabkan perubahan jangka panjang dalam pemrosesan nyeri. Kedua, perubahan dalam ekspresi dan fungsi transporter glutamat, terutama *excitatory amino acid transporters* (EAATs), dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi glutamat ekstraselular, memperpanjang aktivasi reseptor glutamat. Ketiga, glutamat berinteraksi dengan sel-sel imun, terutama mikroglia dan astrosit, yang dapat menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan faktor pertumbuhan saraf, selanjutnya meningkatkan eksitabilitas neuronal (Sluka et al., 2023).

2.5 Intensitas Nyeri Akut Pascabedah

2.5.1 Pengukuran Intensitas Nyeri Akut Pascabedah

Pengukuran intensitas nyeri akut pascabedah merupakan komponen penting dalam manajemen nyeri postoperatif yang efektif. Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai skala penilaian nyeri telah digunakan dan dievaluasi untuk mengukur intensitas nyeri akut pascabedah. Skala yang paling umum digunakan adalah *Visual Analog Scale* (VAS), *Numeric Rating Scale* (NRS), *Verbal Rating Scale* (VRS), dan *Faces Pain Scale* (FPS). VAS dan NRS merupakan skala unidimensional yang paling sering digunakan dalam praktik klinis karena kemudahan penggunaannya dan validitasnya yang telah terbukti (Choi et al., 2024).

NRS menggunakan skala 0-10, di mana 0 menunjukkan tidak ada nyeri dan 10 menunjukkan nyeri terburuk yang dapat dibayangkan. Umumnya, skor 1-3 dikategorikan sebagai nyeri ringan, 4-6 sebagai nyeri sedang, dan 7-10 sebagai nyeri berat. Beberapa penelitian telah menentukan titik potong yang lebih spesifik, misalnya skor ≥ 4 pada NRS dianggap sebagai nyeri sedang hingga berat yang memerlukan intervensi (Choi et al., 2024).

2.5.2 Hubungan Antara Intensitas Nyeri Akut Dan Risiko NKPB

Intensitas nyeri akut pasca operasi telah lama dianggap sebagai faktor risiko penting untuk perkembangan NKPB. Penelitian terbaru semakin memperkuat hubungan ini dan memberikan wawasan baru tentang mekanisme yang mendasarinya.

Sebuah studi prospektif kohort yang dilakukan pada pasien yang menjalani operasi jantung menunjukkan bahwa trajektori intensitas nyeri akut pasca operasi memiliki asosiasi yang signifikan dengan perkembangan NKPB. Penelitian ini mengidentifikasi tiga pola trajektori nyeri akut yang berbeda: "intensitas nyeri awal sedang yang tetap sedang", "intensitas nyeri awal ringan yang tetap ringan", dan "intensitas nyeri awal sedang yang menurun menjadi ringan". Pasien dengan trajektori nyeri yang lebih tinggi dan persisten memiliki risiko lebih besar untuk mengalami NKPB pada 12 bulan pasca operasi. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan tekanan emosional juga berkontribusi pada pola trajektori nyeri ini (Pagé et al., 2024).

Dalam konteks operasi ortopedi, khususnya artroplasti lutut, intensitas nyeri baseline (sebelum operasi). dan intensitas nyeri akut pasca operasi juga terbukti menjadi prediktor signifikan untuk perkembangan NKPB. Sebuah studi observasional prospektif menemukan bahwa intensitas nyeri pada minggu pertama pasca operasi, bersama dengan faktor psikologis seperti katastrofisasi nyeri, kecemasan, dan depresi, secara signifikan memprediksi NKPB pada 3 dan 6 bulan pasca operasi. Hal ini menekankan pentingnya manajemen nyeri yang efektif selama fase akut pasca operasi untuk mengurangi risiko NKPB (Terradas-Monllor et al., 2024).

Hubungan antara intensitas nyeri akut dan risiko NKPB memiliki implikasi penting untuk praktik klinis. Manajemen nyeri yang optimal selama fase akut pasca operasi tidak hanya penting untuk kenyamanan pasien jangka pendek, tetapi juga dapat memainkan peran krusial dalam pencegahan NKPB. Strategi manajemen nyeri multimodal yang menargetkan berbagai mekanisme nyeri, termasuk penggunaan blok saraf regional seperti blok transversus abdominis plane (TAP) untuk nyeri dinding perut, telah menunjukkan potensi dalam mengurangi intensitas nyeri akut dan mungkin juga risiko NKPB (Renard, 2023).

2.6 *Douleur Neuropathique 4 (DN4)*

Douleur Neuropathique 4 (DN4) adalah sebuah kuesioner yang digunakan untuk mendeteksi dan mendiagnosis nyeri neuropatik, termasuk chronic postsurgical pain (NKPB). Berdasarkan beberapa studi internasional, DN4 telah terbukti menjadi alat yang efektif dalam memprediksi dan menilai NKPB.

DN4 terdiri dari komponen-komponen yang mencakup pertanyaan tentang gejala nyeri dan pemeriksaan neurologis. Kuesioner ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang

baik dalam mendeteksi nyeri neuropatik. Dalam sebuah studi observasional, ditemukan bahwa DN4 memiliki koefisien Kappa antara 0,74 dan 1 untuk setiap item, yang menunjukkan reliabilitas inter-rater yang sangat baik antara penilaian pasien dan dokter (Adam et al., 2024).

Komponen DN4 meliputi penilaian terhadap sensasi neuropatik seperti rasa terbakar, dingin yang menyakitkan, kejutan listrik, dan gejala lainnya. Selain itu, DN4 juga mencakup pemeriksaan neurologis untuk menilai hipoestesia terhadap sentuhan dan tusukan, serta alodinia. Skor DN4 ≥ 4 umumnya digunakan sebagai ambang batas untuk mendiagnosis nyeri neuropatik (Adam et al., 2024; Stamer et al., 2019).

Dalam konteks NKPb, DN4 telah terbukti efektif dalam memprediksi risiko nyeri kronis pasca operasi. Sebuah studi menggunakan registry PAIN OUT menunjukkan bahwa skor DN4 yang positif secara independen meningkatkan risiko gangguan fungsi terkait nyeri sebesar 29% pada pasien dengan NKPb (Stamer et al., 2019). Hal ini menunjukkan bahwa DN4 tidak hanya berguna dalam mendeteksi nyeri neuropatik, tetapi juga dapat memberikan informasi tentang dampak fungsional nyeri pada pasien.

Selain itu, DN4 juga telah divalidasi dalam konteks spesifik, seperti pada operasi tumor payudara. Sebuah studi prospektif 6 bulan menunjukkan bahwa DN4 memiliki sensitivitas 90% dan spesifisitas 60% dalam mendeteksi NKPb yang memenuhi kriteria International Association for the Study of Pain (IASP) (Abdallah et al., 2015). Studi ini juga mendemonstrasikan responsivitas DN4 dalam menangkap dampak intervensi anestesi pada risiko NKPb.

Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara skor *Douleur Neuropathique 4* (DN4) dengan risiko terjadinya NKPb dan penggunaannya untuk evaluasi NKPb setelah 3 bulan pascabedah. Sebuah studi prospektif multisenter oleh Baloeil et al. menemukan bahwa skor DN4 $\geq 4/10$ pada hari operasi atau hari kedua pasca operasi merupakan faktor risiko yang signifikan untuk NKPb. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri neuropatik akut pascabedah yang terdeteksi dengan DN4 secara signifikan meningkatkan risiko NKPb neuropatik persisten (Beloeil et al., 2017).

