

EFEK PEMBERIAN KETAMIN SEBAGAI ANALGESIA ADJUVAN PADA PASIEN PASCA OPERASI: A SYSTEMATIC REVIEW

Meirisa Afifah Nurmalia Anwar¹, I Wayan Aryabiantara², I Made Subagiarta², Putu Agus Surya Panji²

¹. Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

². Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah
e-mail: meirisaafifah@gmail.com

ABSTRAK

Nyeri pasca operasi seringkali tidak tertangani dengan baik sehingga menimbulkan ketidaknyamanan bagi pasien. Peran analgesia untuk meredakan nyeri pada pasien pasca operasi tentunya menjadi sangat krusial. Ketamin, salah satu antagonis NMDA, kini tengah menarik banyak perhatian sebagai analgesia adjuvan pada penanganan nyeri akut. Dalam tinjauan ini akan dibahas lebih jauh mengenai efek ketamin sebagai analgesia adjuvan pada pasien pasca operasi. Pencarian dilakukan pada database PubMed, Cochrane, dan ProQuest dengan mengidentifikasi jurnal yang diterbitkan dari tahun 2016 hingga tahun 2020 yang berfokus pada penilaian efek ketamin sebagai analgesia adjuvan pada pasien pasca bedah. Penyusunan *systematic review* ini didasarkan pada guideline penulisan *systematic review* oleh Cochrane Textbook of Systematic Review. Terdapat sebanyak 6 studi yang digunakan dalam penyusunan tinjauan ini. Partisipan yang terlibat dalam penelitian ini adalah pasien yang mendapat tindakan pembedahan dan mendapatkan intervensi ketamin sebagai analgesia adjuvan. Terdapat 907 partisipan yang terlibat dalam penelitian ini dengan rentang usia 18 tahun sampai 65 tahun. Terdapat 4 studi melaporkan ketamin dapat menurunkan nyeri pasca operasi dan 2 studi yang melaporkan tidak ada efek yang signifikan terhadap nyeri pasca operasi. Berdasarkan tinjauan yang dilakukan, ketamin sebagai analgesia adjuvan dianggap dapat menurunkan nyeri pasca operasi pada beberapa studi, namun hasilnya tidak seluruhnya signifikan. Sehingga, belum dapat disimpulkan bahwa ketamin dengan dosis rendah dapat secara efektif menurunkan nyeri pasca operasi.

Kata kunci : ketamin, analgesia adjuvan, manajemen nyeri

ABSTRACT

Postoperative pain usually is not handled properly and it may cause discomfort to the patient. The role of analgesia to relieve pain in postoperative patients then becomes very crucial. Ketamine, an NMDA antagonist, is currently gaining attention as an adjuvant analgesia in the management of acute pain. This review will discuss further about the effects of ketamine as an adjuvant analgesia in postoperative patients. Searching literature was performed on the PubMed, Cochrane, and ProQuest databases identifying journals published from 2016 to 2020 that determined the results of ketamine as an adjuvant analgesia in postoperative patients. Writing of this systematic review is based on the systematic review guidelines by the Cochrane Textbook of Systematic Review. There were 6 studies used in this review. Participants involved in this study were patients who received surgery and ketamine intervention as adjuvant analgesia. There were 907 participants who were involved in this study, ranging in age from 18 years to 65 years. There are 4 studies reporting that ketamine can reduce postoperative pain and 2 studies that report no significant effect on postoperative pain. Based on the review conducted, ketamine as an adjuvant analgesia is considered beneficial in reducing postoperative pain in several studies, but the results are not all significant. Thus, it cannot be stated that low doses of ketamine can be effective in reducing postoperative pain.

Keywords : ketamine, adjuvant analgesia, pain management

1. PENDAHULUAN

Nyeri merupakan suatu hal yang sangat erat kaitannya dengan dunia kesehatan, di mana seseorang yang merasakan nyeri umumnya akan berusaha mencari cara untuk menghilangkan rasa nyerinya, salah satunya dengan pergi ke layanan kesehatan. Salah satu prediktor kepuasan pasien terhadap terapi yang paling kuat adalah kepercayaan dari pasien bahwa nyeri yang mereka rasakan sudah dievaluasi oleh tenaga medis secara menyeluruh, namun ada kalanya nyeri seringkali kurang ditangani, termasuk nyeri pasca operasi. Rasa nyeri bukanlah sesuatu yang jarang dirasakan oleh pasien setelah mereka menjalani tindakan operasi, baik itu operasi

kecil ataupun operasi besar. Nyeri yang dirasakan pun memiliki intensitas yang bervariasi, dari ringan sampai berat tergantung oleh jenis tindakan yang dilakukan kepada pasien. Nyeri pasca operasi tentu saja dapat mempengaruhi aktivitas sehari-hari dari pasien. Pada nyeri dengan intensitas ringan sekalipun (NRS 1-3/10), rasa nyeri tetap dapat memberikan dampak buruk pada aktivitas sehari-hari, pekerjaan, sampai mobilitas dari pasien juga akan ikut terganggu.¹

Peran analgesia untuk meredakan nyeri pada pasien pasca operasi tentunya menjadi sangat krusial. Multimodal analgesia meliputi penggunaan dari beberapa analgesia secara bersamaan,

umumnya dari golongan non-opioid, untuk mendapatkan efek aditif atau sinergistik dari masing-masing analgesia yang digunakan. Hal ini diharapkan dapat memberikan efek pereda nyeri yang diinginkan dan mengurangi penggunaan opioid serta efek sampingnya. Berbagai golongan obat seperti NSAIDs, acetaminophen, tramadol, NMDA, atau gabapentin dapat digunakan.²

Ketamin, salah satu antagonis NMDA, kini tengah menarik banyak perhatian sebagai analgesia adjuvan pada penanganan nyeri akut. Ketamin seringkali digunakan sebagai salah satu regimen pada analgesia multimodal untuk kontrol nyeri pasca operasi.³ Efek predomnan dari ketamin adalah antagonis dari reseptor NMDA. Ketamin bekerja dengan berikatan secara nonkompetitif pada reseptor NMDA dan memodifikasi reseptor dengan mekanisme alosterik. Reseptor NMDA penting pada mekanisme analgesia karena perannya pada sensitisasi sentral.⁴ Ketamin biasanya digunakan dalam dosis rendah untuk penanganan nyeri pasca operasi. Jika diberikan pada dosis tinggi, ketamin cenderung memberikan efek samping yang akan mengganggu kualitas hidup pasien pasca operasi. Ketamin dosis rendah atau disebut juga dosis subanestetik berada pada rentang 0,2 sampai 0,75 mg/kg IV.⁵

Dilihat dari farmakodinamikanya, ketamin dirasa dapat berpotensi dalam menangani nyeri pasca operasi. Namun, dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan mengenai efek ketamin terhadap penanganan nyeri, efektivitas ketamin sebagai regimen analgesia perioperatif dalam berbagai studi masih kontradiktif.⁶ Berdasarkan uraian di atas, maka dalam tinjauan ini akan dibahas lebih lanjut mengenai efek ketamin sebagai analgesia adjuvan terhadap nyeri pasca pembedahan.

2. METODE

2.1 Protokol

Protokol yang digunakan dalam penyusunan *systematic review* ini adalah dengan menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2009.

2.2 Kriteria Kelayakan

Untuk mempermudah penulisan, metode *PICO* (*Population, Intervention/Exposure, Control, Outcome*) *Question* digunakan. *PICO question* dari tinjauan ini adalah P yaitu pasien dewasa yang mendapatkan tindakan pembedahan; I yaitu mendapatkan ketamin sebagai analgesia adjuvan; C analgesia lainnya atau plasebo; O merupakan efek dari pemberian ketamin seperti tingkat nyeri pasca pembedahan, waktu pertama kali membutuhkan analgesia, atau efek samping yang ditimbulkan.

Pencarian dilakukan dengan mengidentifikasi jurnal kedokteran yang diterbitkan dari tahun 2016 hingga tahun 2020. Kriteria inklusi dari *systematic review* ini adalah 1) desain studi adalah *randomized controlled trial* (RCT), 2) pasien merupakan pasien dewasa berusia 18-65 tahun yang mendapatkan tindakan pembedahan, 3) mendapatkan intervensi ketamin subdosis, 4) ketamin diberikan dengan mode intravena, 5) melaporkan tingkat keparahan nyeri atau

waktu pertama kali membutuhkan analgesia atau efek samping (mual, muntah, sedasi, neuropsikiatrik, dll.) pasca pembedahan, 6) jurnal dengan teks lengkap, 7) jurnal berbahasa Inggris atau bahasa Indonesia, 8) jurnal dipublikasikan pada rentang tahun 2016 sampai dengan tahun 2020. Kriteria eksklusi dari *systematic review* ini adalah studi yang meneliti ketamin yang diberikan sebelum atau setelah tindakan operasi.

2.3 Strategi Penelusuran

Pencarian literatur dalam penyusunan *systematic review* ini dilakukan pada database PubMed, Cochrane, dan ProQuest. Dalam menyusun *systematic review* ini, dikembangkan suatu strategi terkait penelusuran literatur supaya dapat memaksimalkan hasil pencarian literatur dari database yang sudah dipilih. Kata kunci dan *Boolean operator* yang digunakan dalam pencarian literatur untuk *systematic review* ini adalah sebagai berikut : (ketamine) AND (adjunct OR adjuvant OR subanesthetic OR low dose) AND (pain) AND (postoperative OR after surgery OR postsurgical).

2.4 Seleksi

Penelusuran literatur yang akan digunakan dalam penyusunan *systematic review* ini dilakukan dengan cara mencari pada database yang sudah ditentukan sebelumnya. Pencarian pada setiap database menggunakan kata kunci dengan bantuan *Boolean operator* yang sebelumnya juga sudah ditentukan. Saat melakukan pencarian awal, diberikan juga pembatasan dari rentang tahun dan bahasa yang dipakai di dalam jurnal. Setelah mendapatkan jurnal sesuai dengan pencarian kata kunci dan menghilangkan duplikat dengan menggunakan *reference manager*, dilakukan seleksi awal dengan membaca judul dan abstrak dari jurnal. Jurnal yang tidak dapat diakses dan tidak memenuhi kriteria inklusi secara langsung akan dieksklusi pada tahap ini. Selanjutnya dilakukan penyaringan lanjutan dengan melihat teks lengkap. Jurnal akan ditinjau dengan melihat metode, hasil, diskusi serta pembahasan dari masing-masing jurnal. Selanjutnya, hasil peninjauan dari setiap jurnal akan dijadikan sebagai dasar dalam pemilihan studi yang akan dimasukkan ke dalam *systematic review*.

2.5 Ekstraksi Data

Metode pengumpulan data dilakukan secara independen dengan meninjau jurnal secara lengkap untuk mengumpulkan informasi mengenai karakteristik studi dari setiap jurnal. Proses rekapitulasi data dilakukan menggunakan software Microsoft Excel untuk mempermudah analisis. Karakteristik studi yang masuk ke dalam rekapitulasi meliputi judul, penulis utama, tahun publikasi, desain studi, jenis operasi, usia, besar sampel, pengamatan subjek terhadap efek ketamin pasca operasi termasuk tingkat keparahan nyeri atau lama waktu sampai membutuhkan analgesia pertama atau efek samping yang dirasakan. Telaah kritis dilakukan pada setiap jurnal yang dipilih untuk melihat kualitas dari jurnal yang akan digunakan.

2.6 Penilaian Risiko Bias

Penilaian risiko bias pada studi individu dilakukan dengan menggunakan Jadad Scale. Penilaian risiko bias mengevaluasi

proses pengacakan, pembutaan, serta data pasien dari awal sampai akhir penelitian. Untuk metode pengacakan memiliki 2 skor, metode pembutaan memiliki 2 skor, dan data akhir pasien memiliki 1 skor.

3. HASIL

3.1 Seleksi Studi

Pada tahap pencarian awal dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan sebelumnya, didapatkan studi sebanyak 222 studi setelah menghapus duplikat. Tahap selanjutnya adalah penyaringan studi berdasarkan judul dan abstrak dari masing-masing studi. Dari 222 studi, didapatkan sebanyak 157 studi yang tidak akan ditinjau kembali disebabkan studi tersebut tidak memenuhi kriteria inklusi serta tidak dapat diakses secara menyeluruh. Dengan demikian, terdapat sebanyak 65 studi yang akan ditinjau di tahap selanjutnya. Selanjutnya, studi akan diunduh dan kemudian dibaca keseluruhan isi teksnya. Selain itu, dilihat juga kelayakan dari masing-masing studi tersebut. Pada tahap ini didapatkan sebanyak 6 studi yang sesuai dengan kriteria inklusi yang sudah ditetapkan sebelumnya. Dengan demikian, terdapat 6 studi yang akan digunakan sebagai acuan dalam penyusunan *systematic review* ini.⁷⁻¹²

3.2 Karakteristik Studi dan Risiko Bias

Seluruh studi yang termasuk dalam *systematic review* ini diterbitkan dalam rentang tahun 2016 sampai dengan tahun 2020. Seluruh studi memiliki desain studi *randomized controlled trial* (RCT). Studi yang termasuk ke dalam *systematic review* ini dilakukan di beberapa lokasi, seperti Mesir, Austria, Korea Selatan, Brazil, serta 2 studi dilakukan di Iran. Total partisipan dari seluruh RCT yang termasuk ke dalam *systematic review* ini sebesar 907 partisipan dengan rentang usia 18-65 tahun. Seluruh partisipan mendapatkan tindakan pembedahan. Karakteristik studi dirangkum dalam Tabel 1.

Terdapat 1 studi menggunakan ketamin pada pasien dengan gangguan pemakaian opioid pada operasi ortopedi.⁷ Lidokain dan normal saline menjadi pembanding pada studi ini. Pada penelitian ini, didapatkan rata-rata NRS 1 jam setelah operasi lebih rendah pada kelompok lidokain dibandingkan kelompok ketamin dan kelompok kontrol. Untuk rata-rata NRS dari kelompok ketamin lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Dilihat dari skor sedasinya, pasien pada kelompok lidokain lebih tenang dan tidak mengantuk dibandingkan kelompok ketamin dan kontrol, dan untuk kelompok kontrol tingkat sedasinya lebih tinggi dibandingkan kelompok ketamin. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara insiden mual dan muntah pascaoperasi diantara ketiga kelompok.

Studi lainnya menggunakan ketamin sebagai salah satu analgesia adjuvan pada lidokain pada prosedur pembedahan di area lengan atas dan tangan dengan menggunakan Bier's block.⁸ Ketamin dibandingkan dengan nitroglicerol, magnesium, dan kelompok kontrol. Kelompok kontrol pada studi ini menggunakan normal saline. Didapatkan hasil skor nyeri lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan dengan analgesia adjuvan yang dipakai. Waktu membutuhkan analgesia pertama kali lebih lama pada kelompok magnesium, dilanjutkan dengan kelompok ketamin, nitroglicerol, dan kelompok kontrol. Kelompok ketamin

merasakan kualitas analgesia paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Kelompok ketamin tidak melaporkan adanya efek samping pasca operasi.

Terdapat juga studi yang meneliti tentang ketamin dengan beberapa dosis yang berbeda pada operasi payudara dan operasi hernia inguinal. Luaran utamanya merupakan *minimum alveolar concentration* (MAC) dari sevoflurane, sedangkan penilaian nyeri menjadi luaran tambahan.⁹ Terdapat 3 kelompok yang akan dibandingkan, yaitu ketamin dosis rendah, ketamin dosis tinggi, dan normal saline. Kelompok ketamin dosis rendah melaporkan rata-rata skor nyeri sebesar 1,8, pada kelompok ketamin dosis tinggi sebesar 2,8, dan pada kelompok kontrol sebesar 1,7. Efek samping seperti mual muntah dan efek psikomimetik tidak dilaporkan pada kelompok ketamin.

Tabel 1. Karakteristik studi

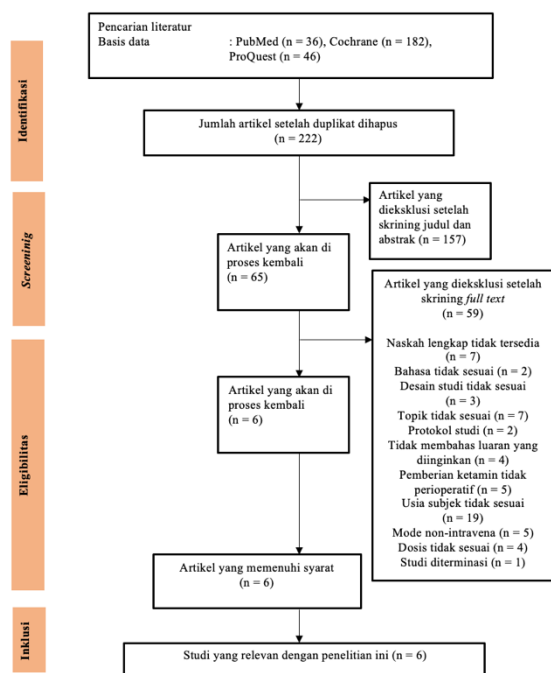
No.	Penulis; Tahun	Usia (th)	Jumlah Sampel	Jenis Tindakan	Obat Intervensi	Obat Pembanding	Skala Nyeri	Studi selanjutnya
1.	Sahmeddini dkk.; 2018	20-40	180	<i>Orthopedic surgery</i>	0,35 mg/kg ketamin bolus, diikuti 0,2 mg/kg/h <i>infusion</i>	1,5 mg/kg lidocaine bolus, diikuti 2 mg/kg/h <i>infusion</i>	NRS	meneliti ketamin yang diberikan pada tindakan mastektomi. ¹⁰
2.	Yossef dkk.; 2017	20-60	88	<i>Elective surgery on forearm and hand</i>	0,1 mg/kg ketamine + 3 mg/kg lidocaine 2% terdilusi menjadi 40 ml dengan 0,9% saline	200 µg nitroglicerine + 3 mg/kg lidocaine 2% terdilusi menjadi 40 ml dengan 0,9% saline 1,5 g magnesium sulfat 25% + 3 mg/kg lidocaine 2% terdilusi menjadi 40 ml dengan 0,9% saline 3 mg/kg lidocaine 2% terdilusi menjadi 40 ml dengan 0,9% saline	VAS	Ketamin dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu normal saline. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam nyeri 24 jam pasca operasi.
3.	Hamp dkk.; 2018	30-65	60	<i>Breast surgery or inguinal hernia repair</i>	<i>Low dose group:</i> 0,5 mg/kg S-ketamin bolus di dalam saline, diikuti 0,5 mg/kg/h S-ketamine di dalam saline <i>continuous infusion</i>	<i>High dose group:</i> 1 mg/kg S-ketamin bolus di dalam saline, diikuti 1 mg/kg/h S-ketamine di dalam saline <i>continuous infusion</i> 0,9% normal saline bolus, diikuti 0,9% normal saline <i>continuous infusion</i>	NRS	Terdapat perbedaan signifikan pada nyeri 1 bulan dan 3 bulan setelah operasi dimana jumlah pasien yang merasakan nyeri lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan dari efek samping psikomimetik, maupun mual dan muntah pasca operasi diantara kedua kelompok.
4.	Kang dkk.; 2020	18-65	184	<i>Elective unilateral breast cancer surgery</i>	0,25 ml/kg (0,5 mg/kg) ketamin bolus diikuti 0,06 ml/kg/h (0,12 mg/kg) ketamin <i>continuous infusion</i>	0,25 ml/kg normal saline bolus diikuti 0,06 ml/kg/h normal saline <i>continuous infusion</i>	NRS	
5.	Moro dkk.; 2017	18-65	135	<i>Laparoscopic cholecystectomy</i>	0,2 mg/kg ketamin 0,4 mg/kg ketamin	Normal saline	NRS	
6.	Etezadi dkk.; 2020	20-65	140	<i>Spine surgery</i>	0,25 mg/kg/jam ketamin + 0,5 g/jam magnesium	Normal saline	NRS	

Penelitian selanjutnya menggunakan ketamin dalam 2 kelompok dosis, K2 dan K4, dan membandingkannya dengan

normal saline sebagai kelompok kontrol dalam prosedur laparoscopic cholecystectomy.¹¹ Rata-rata NRS dari seluruh kelompok selama berada di PACU hampir sama. Efek samping seperti mual, muntah, atau halusinasi tidak dilaporkan di semua kelompok studi, namun 2 pasien pada kelompok K4 melaporkan merasa pusing.

Selain itu, terdapat juga studi yang meneliti tentang kombinasi ketamin dan magnesium sebagai kelompok intervensi pada pasien operasi tulang belakang.¹² Normal saline digunakan sebagai kelompok kontrol di dalam penelitian ini. Nyeri yang dirasakan pasca operasi lebih rendah pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan hasilnya signifikan pada 6 jam dan 12 jam pasca operasi.

Risiko bias dari keenam studi RCT ini ditunjukkan pada Tabel 2. Seluruh studi dinilai memiliki risiko rendah setelah dinilai dengan menggunakan Jadad Scale.



Gambar 1. Bagan prisma seleksi studi

4. PEMBAHASAN

4.1 Ringkasan Bukti

Systematic review ini meninjau penggunaan ketamin sebagai analgesia adjuvan pada berbagai keadaan operasi dan melihat bagaimana efeknya setelah operasi berjalan. Dilihat dari efek terhadap nyeri pasca operasi, setiap studi memiliki hasil yang beragam. Terdapat 4 studi yang memaparkan ketamin memiliki efek dalam menurunkan nyeri pasca operasi^{7-8,10,12} dan 1 studi yang memaparkan ketamin tidak memiliki efek dalam menurunkan nyeri pasca operasi.¹¹ Namun, dari hasil keempat studi tersebut, tidak semuanya menyatakan efek ketamin dalam menurunkan nyeri pasca operasi signifikan. 1 studi lainnya hanya memaparkan perbandingan tingkat nyeri pada kelompok ketamin dan

analgesia lainnya, dan hasilnya tidak berbeda secara signifikan.⁹

Hasil yang positif didapatkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Yossef pada tahun 2017.⁸ Pada penelitian tersebut, nyeri pasca operasi dinilai menggunakan VAS pada 0,5 jam, 1 jam, 2 jam, 4 jam, dan 8 jam setelah operasi. Seluruh kelompok adjuvan selalu lebih rendah dari kelompok kontrol, dan kelompok ketamin memiliki nilai rata-rata terendah pada periode waktu 1, 2, 4, dan 8 jam. Ketamin sebagai adjuvan dari lidokain dibandingkan dengan magnesium dan nitroglicerol menggunakan metode Bier's block. Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa ketamin beserta adjuvan lainnya ketika ditambahkan pada lidokain berhasil untuk menurunkan nyeri pasca operasi, dan perbedaan diantara ketiga analgesia adjuvan tersebut jika dilihat dari skor VAS maka tidak signifikan berbeda. Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kumar pada tahun 2012 yang membandingkan ketamin dan dexmedetomidin sebagai analgesia adjuvan dari lidokain dengan metode Bier's block.¹³ Dalam penelitian tersebut, ketamin juga terbukti dapat meningkatkan kualitas nyeri pasca operasi dengan efek samping yang minimal.

Studi yang dilakukan oleh Etezadi pada tahun 2020 juga menunjukkan hasil positif terhadap efek ketamin dalam menurunkan tingkat nyeri pasca operasi.¹² Ketamin diberikan bersama dengan magnesium pada pasien operasi tulang belakang. Pengukuran nyeri digunakan menggunakan skala NRS pada periode waktu 6, 12, 24, dan 48 pasca operasi. Rata-rata skor dari kelompok ketamin selalu lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, dan perbedaannya signifikan pada waktu 6 jam dan 12 jam pasca operasi (P=0,005). Sewaktu follow-up

Tabel 2. Penilaian risiko bias studi menggunakan jadad scale

Penulis; Tahun	Pengacakan (2)	Pembutaan (2)	Data Akhir Pasien (1)
Sahmeddini dkk.; 2018	2	2	1
Yossef dkk.; 2017	2	2	1
Hamp dkk.; 2018	2	2	1
Kang dkk.; 2020	2	2	1
Moro dkk.; 2017	2	2	1
Etezadi dkk.; 2020	2	0	1

setelah 6 minggu pasca operasi, rata-rata skor NRS pada kelompok ketamin juga lebih rendah dari kelompok kontrol (P=0,001). Penelitian ini memiliki hasil yang sejalan dengan yang dilakukan oleh Varas pada tahun 2020 yang juga meneliti ketamin yang dikombinasikan dengan magnesium.¹⁴ Penelitian dilakukan pada pasien yang mendapatkan tindakan

abdominoplasty dan atau liposuction. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi ketamin dan magnesium atau ketamin saja yang diberikan selama operasi efektif dalam menurunkan nyeri pasca operasi. Magnesium dan ketamin sendiri keduanya berhubungan dengan reseptor NMDA, dimana magnesium merupakan channel blocker dari NMDA yang sifatnya endogen dan voltage-dependent, sedangkan ketamin merupakan antagonis dari NMDA yang non-kompetitif.¹⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Sahmeddini pada tahun 2018 memaparkan bahwa ketamin dapat mengurangi nyeri pasca operasi, namun tidak lebih superior dari kelompok analgesia pembandingnya.⁷ Penelitian tersebut menunjukkan bahwa ketamin dapat menurunkan tingkat nyeri pasca operasi dibandingkan dengan plasebo, namun lidokain sebagai kelompok pembanding lainnya lebih superior dalam menurunkan tingkat nyeri dibandingkan dengan ketamin ($P<0,001$). Hasil serupa ditemui pada penelitian yang dilakukan oleh Jendoubi pada tahun 2017 pada pasien yang mendapatkan prosedur nefrektomi.¹⁶ Pada penelitian tersebut, ketamin juga dibandingkan dengan lidokain dan plasebo, dan mendapat hasil yang serupa yaitu penurunan tingkat nyeri yang signifikan pada ketamin dan lidokain dibandingkan dengan plasebo, namun lidokain memiliki skor nyeri yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan ketamin.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kang pada tahun 2020, tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap nyeri sampai 24 jam pasca operasi pada kelompok ketamin dan kelompok plasebo.¹⁰ Nyeri diukur menggunakan skala NRS pada saat istirahat dan saat batuk. Ada beberapa faktor yang diperkirakan mempengaruhi tingkat nyeri akut pasca operasi pada penelitian ini. Penelitian ini memakai sampel yaitu pasien yang melewati prosedur pembedahan pada kanker payudara, dimana diperkirakan nyeri setelah tindakan berada pada tingkatan ringan sampai sedang. Pada pedoman konsensus yang disusun pada tahun 2018 mengenai penggunaan ketamin intravena, dikatakan bahwa efek ketamin lebih terlihat pada pasien dengan nyeri pasca operasi yang berat.¹⁷ Pasien juga diberikan pregabalina selama operasi dan dianggap dapat menyamarkan efek ketamin terhadap nyeri akut pasca operasi. Selain itu, penelitian ini juga meneliti mengenai efek ketamin terhadap nyeri pasca operasi yang persisten, dinilai pada periode 1, 3, dan 6 bulan. Didapatkan bahwa insiden dari nyeri persisten pasca operasi berkurang pada periode 3 bulan, namun pada 6 bulan tidak berbeda signifikan diantara kedua kelompok. Selain itu, pada periode 1 dan 3 bulan, pada kelompok ketamin terjadi insiden nyeri dengan intensitas sedang sampai berat yang lebih tinggi pada kelompok ketamin. Penelitian ini menyatakan bahwa definisi dari nyeri persisten dalam studi tidak memasukkan faktor tingkat keparahan nyeri, sehingga pada periode waktu 3 bulan, ketamin dianggap tetap efektif dalam menurunkan insiden nyeri walaupun pasien dalam studi mayoritasnya merasakan nyeri dalam skala ringan dan dianggap kurang relevan secara klinis. Ketamin dianggap kurang

menguntungkan pada operasi yang umumnya menghasilkan nyeri dengan intensitas ringan. Indikatornya adalah skor nyeri $<40\%$ dari skor maksimum.¹⁸

Studi yang dilakukan oleh Hamp pada tahun 2018 hanya memaparkan perbedaan rerata dari NRS pada pasien pasca operasi payudara atau hernia inguinal.⁹ Rata-rata skor NRS dari yang paling rendah yakni pada kelompok plasebo, dilanjutkan dengan kelompok ketamin dosis rendah, dan yang paling tinggi adalah kelompok ketamin dosis tinggi. Namun tidak ada perbedaan signifikan diantara ketiga kelompok ini ($P=0,11$).

Hasil yang berbeda didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Moro pada tahun 2017.¹¹ Penelitian yang dilakukan meneliti tentang ketamin dengan 2 dosis yang berbeda, yaitu 0,2 mg/kg dan 0,4 mg/kg, pada pasien pasca laparoscopic cholecystectomy dengan anestesi remifentanil. Nyeri dinilai dengan skala NRS setiap 15 menit pasca operasi. Hasil yang didapat yakni tidak ada perbedaan signifikan dari rata-rata nyeri yang terdokumentasi oleh kedua kelompok dosis ketamin dan kelompok plasebo ($P=0,27$). Ada beberapa faktor yang dianggap mempengaruhi hasil yang negatif dari penelitian ini. Kemungkinan dosis ketamin yang tidak mencukupi dianggap dapat mempengaruhi sehingga efek ketamin dalam menangani nyeri menjadi tidak adekuat. Namun, perlu diperhatikan juga bahwa efek samping dari ketamin adalah dose-dependent, sehingga penggunaan ketamin dosis tinggi sebaiknya dihindari.¹⁹ Faktor lain yang dapat mempengaruhi pada penelitian tersebut adalah kemungkinan bahwa ketamin harus diberikan secara terus menerus selama operasi berlangsung dan juga diberikan sampai periode waktu tertentu pasca operasi.

Terkait dengan efek samping yang dihasilkan oleh ketamin, hampir seluruh studi yang terinklusi tidak melaporkan terjadinya efek samping terkait dengan pemberian ketamin. Efek samping yang terjadi dilaporkan salah satu studi dimana terdapat 2 orang pada kelompok ketamin dosis tinggi merasakan mual pasca operasi dan 1 orang pada kelompok ketamin dosis tinggi melaporkan bermimpi aneh.⁹ Pada penelitian yang lain, terjadinya PONV sampai 24 jam pasca operasi lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan kelompok kontrol, namun tidak berbeda signifikan ($P=0,235$).¹⁰ Terdapat juga studi yang melaporkan 2 orang dari kelompok K4 melaporkan efek samping yaitu pusing ($P=0,42$).¹¹

Umumnya, ketamin memiliki efek samping yaitu mual, efek psikomimetik, terasa seperti dalam keadaan mabuk, dan sakit kepala jika menggunakan ketamin secara berkepanjangan, sehingga diperkirakan dapat menyebabkan gangguan kognisi, memori, dan suasana hati.²⁰ Penggunaan ketamin dosis tinggi juga dikaitkan dengan halusinasi emergens, mimpi buruk, dan efek samping berat lainnya.²¹ Namun, terlepas dari efek samping yang disebutkan, ketamin umumnya merupakan obat yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh.²²

Berdasarkan temuan-temuan diatas, ketamin sebagai analgesia adjuvan dianggap dapat menurunkan nyeri pasca operasi pada beberapa studi, namun hasilnya tidak seluruhnya signifikan. Sehingga, belum dapat disimpulkan bahwa ketamin dengan dosis rendah dapat secara efektif menurunkan nyeri pasca operasi. Penulis mencoba melakukan telaah kritis untuk membandingkan hasil tinjauan studi. Sesuai dengan penilaian risiko bias yang telah dilakukan, seluruh studi dinilai valid secara internal. Studi yang diinklusi dinilai penting secara keseluruhan dilihat dari hasil masing-masing studi. Dilihat dari aspek penerapannya, studi yang dilakukan oleh Kang pada tahun 2020 dirasa paling cocok aplikabilitasnya karena dilaksanakan di Asia dan paling dekat dengan Indonesia, sehingga populasinya relevan dengan populasi di Indonesia.

4.2 Keterbatasan Studi

Dalam penyusunan *systematic review* ini terdapat keterbatasan berupa heterogenitas yang cukup tinggi diantara studi-studi yang dipilih. Selain itu, terdapat juga kemungkinan kesalahan dalam menentukan risiko bias pada studi dengan menggunakan Jadad Scale oleh penulis. Keterbatasan jumlah studi yang termasuk ke dalam *systematic review* ini juga patut dipertimbangkan dalam menelaah hasil tinjauan.

5. SIMPULAN DAN SARAN

Ketamin sebagai analgesia adjuvan dianggap dapat menurunkan nyeri pasca operasi pada beberapa studi, namun hasilnya tidak seluruhnya signifikan. Untuk itu, belum dapat disimpulkan bahwa ketamin dengan dosis rendah dapat secara efektif menurunkan nyeri pasca operasi. Beberapa faktor yang dipaparkan pada studi diperkirakan mempengaruhi efek dari ketamin terhadap nyeri pasca operasi, seperti jenis operasi dan perkiraan tingkat nyeri yang dihasilkannya, dosis ketamin, dan lama pemberian ketamin.

Kedepannya diperlukan penelitian yang lebih spesifik terhadap efek ketamin terhadap prosedur tertentu yang berdasarkan penelitian sebelumnya dinilai memberikan efek signifikan. Tindakan operasi yang diperkirakan menghasilkan tingkat nyeri yang cenderung berat dapat dijadikan pembahasan dalam studi selanjutnya terkait dengan efek ketamin terhadap nyeri pasca operasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Campagna S, Antonielli D'Oulx M, Paradiso R, Perretta L, Re Viglietti S, Berchiolla P et al. Postoperative Pain, an Unmet Problem in Day or Overnight Italian Surgery Patients: A Prospective Study. *Pain Research and Management*. 2016;2016:1-8.
2. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. *F1000Research*. 2017;6:2065.
3. Chou R, Gordon D, de Leon-Casasola O, Rosenberg J, Bickler S, Brennan T et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016;17(2):131-157.
4. Radvansky B, Shah K, Parikh A, Sifonios A, Le V, Eloy J. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-10.
5. Wiryana M, Sinardja I, Budiarta I, Gde T, Senapathi A, Widnyana M et al. Low dose ketamin. *Bali Journal of Anesthesiology*. 2017;1(1):13-19.
6. García-Henares J, Moral-Munoz J, Salazar A, Del Pozo E. Effects of Ketamine on Postoperative Pain After Remifentanyl-Based Anesthesia for Major and Minor Surgery in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:921.
7. Sahmeddini M, Khosravi M, Farbood A. Comparison of Perioperative Systemic Lidocaine or Systemic Ketamine in Acute Pain Management of Patients With Opioid Use Disorder After Orthopedic Surgery. *Journal of Addiction Medicine*. 2019;13(3):220-226.
8. Yossef I, Mohamed A, Mohamed G. Different adjuvants to lidocaine in Bier's block; comparison between ketamine, nitroglycerin, and magnesium. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2017;33(4):315-321.
9. Hamp T, Baron-Stefaniak J, Krammel M, Reiter B, Langauer A, Stimpfl T et al. Effect of intravenous S-ketamine on the MAC of sevoflurane: a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(6):1242-1248.
10. Kang C, Cho A, Kim K, Lee E, Lee H, Kwon J et al. Effects of Intraoperative Low-Dose Ketamine on Persistent Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: a Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study. *Pain physician*. 2020;23:37-47.
11. Moro E, Feitosa I, de Oliveira R, Saraiva G, Rosalino R, Marossi V et al. Ketamine does not enhance the quality of recovery following laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2017;61(7):740-748.
12. Etezadi F, Farzizadeh M, Sharifinia H, Alimohammadi M, Khajavi M. The Effect of Intraoperative Ketamine and Magnesium Sulfate on

- Acute Pain and Opioid Consumption After Spine Surgery. *Acta Medica Iranica*. 2020;58(5):221-224.
13. Kumar A, Sharma D, Datta B. Addition of ketamine or dexmedetomidine to lignocaine in intravenous regional anesthesia: A randomized controlled study. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2012;28(4):501.
 14. Varas V, Bertinelli P, Carrasco P, Souper N, Álvarez P, Danilla S et al. Intraoperative Ketamine and Magnesium Therapy to Control Postoperative Pain After Abdominoplasty and/or Liposuction: A Clinical Randomized Trial. *Journal of Pain Research*. 2020;Volume 13:2937-2946.
 15. Vujovic K, Vuckovic S, Vujovic A, Prostran M. The Analgesic Efficacy of Ketamine-Magnesium Combination is Influenced by the Order of Medication Administration. *European Psychiatry*. 2016;33(S1):S503-S503.
 16. Jendoubi A, Naceur I, Bouzouita A, Trifa M, Ghedira S, Chebil M et al. A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2017;11(2):177.
 17. Schwenk E, Viscusi E, Buvanendran A, Hurley R, Wasan A, Narouze S et al. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2018;43(5):456-466.
 18. Laskowski K, Stirling A, McKay W, Lim H. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2011;58(10):911-923.
 19. Bell R, Kalso E. Ketamine for pain management. *PAIN Reports*. 2018;3(5):e674.
 20. Azari P, Lindsay D, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S. Efficacy and Safety of Ketamine in Patients with Complex Regional Pain Syndrome. *CNS Drugs*. 2012;26(3):215-228.
 21. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly J. The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature. *Pain Medicine*. 2015;16(2):383-403.
 22. Morgan C, Curran H. Ketamine use: a review. *Addiction*. 2011;107(1):27-38.