



## Perbandingan Efektivitas Kombinasi Ketamin dan Bupivakain terhadap Bupivakain Tunggal pada Anestesi Spinal

Dicko Kanugrahan Pratama<sup>1\*</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2</sup>, Rommy Fransiskus Nadeak<sup>2</sup>

1. Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara – RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v43i2.405

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Anestesi spinal memblok saraf di ruang subarakhnoid menggunakan obat anestetik lokal. Durasi anestesi lokal diperpanjang dengan menambahkan adjuvan seperti ketamin. Ketamin dapat mempercepat mula kerja dan mengurangi dosis obat anestesi lokal yang diperlukan.

**Metode:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan efektivitas kombinasi ketamin 10 mg dan bupivakain 0,5% 15 mg dengan bupivakain 0,5% 15 mg pada anestesi spinal, dengan menggunakan desain *Randomized Clinical Trial* dengan *double-blind*. Sampel dibagi menjadi: kelompok A (adjuvan ketamin) mendapatkan bupivakain hiperbarik 0,5% 15 mg dengan adjuvan ketamin 10 mg dan kelompok B (bupivakain) mendapatkan bupivakain 0,5% 15 mg. Data dianalisis dengan uji T tidak berpasangan atau uji Mann-Whitney.

**Hasil:** Terdapat 54 sampel dengan distribusi 27 sampel pada setiap kelompok. Terdapat perbedaan yang signifikan pada onset sensorik dan motorik ( $p < 0,001$ ) serta durasi sensorik, motorik, dan analgesia ( $p < 0,001$ ) antara kelompok A dan B. Tidak dijumpai perbedaan pada TDS ( $p = 0,483$ ), TDD ( $p = 0,710$ ), HR ( $p = 0,505$ ), RR ( $p = 0,328$ ), dan  $SpO_2$  ( $p = 0,290$ ) pada pemeriksaan awal (T0). Pada pemeriksaan menit ke-5 (T1), didapati perbedaan signifikan TDS dan HR ( $p < 0,001$ ), namun tidak pada TDD ( $p = 0,169$ ), RR ( $p = 0,842$ ), dan  $SpO_2$  ( $p = 0,142$ ). Pada pemeriksaan menit ke-10 (T2), didapati perbedaan signifikan TDS, TDD, dan HR ( $p < 0,001$ ), namun tidak pada RR ( $p = 0,898$ ), dan  $SpO_2$  ( $p = 0,423$ ). Diketahui kejadian efek samping dijumpai lebih banyak pada kelompok B ( $n = 28$ ), dengan kejadian efek samping terbanyak adalah hipotensi, sedangkan pada kelompok A ( $n = 8$ ) kejadian efek samping terbanyak adalah sedasi.

**Simpulan:** Kombinasi ketamin 10 mg dengan bupivakain 15 mg lebih baik daripada bupivakain 15 mg tunggal untuk anestesi spinal bedah ekstremitas bawah dalam hal onset, durasi, dan hemodinamik.

**Kata Kunci:** Anestesi spinal; bupivakain; ekstremitas bawah; ketamin; pembedahan



## Comparison of Effectiveness of Ketamine and Bupivacaine Combination Against Single Bupivacaine in Spinal Anesthesia

Dicko Kanugrahan Pratama<sup>1\*</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2</sup>, Rommy Fransiskus Nadeak<sup>2</sup>

1. Study Program of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara – H. Adam Malik Central General Hospital Medan, Indonesia
2. Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara – H. Adam Malik Central General Hospital Medan, Indonesia

\*corresponding author

DOI:10.55497/majanestscricar.v43i2.405

### ABSTRACT

**Background:** Spinal anesthesia blocks nerves within the subarachnoid space using local anesthetic drugs. The duration of local anesthesia can be prolonged by adding adjuvants such as ketamine. Ketamine as an adjuvant can accelerate the onset of action and reduce the dose of local anesthetic drugs required.

**Methods:** This study aims to analyze the comparative effectiveness of the combination of ketamine 10 mg and bupivacaine 0.5% 15mg with bupivacaine 0.5% 15 mg in spinal anesthesia, using a Randomized Clinical Trial design with double blind. The sample is divided into: group A (ketamine adjuvant) getting hyperbaric bupivacaine 0.5% 15 mg with ketamine adjuvant 10 mg and group B (bupivacaine) getting bupivacaine 0.5% 15 mg. Data will be analyzed by unpaired T test or Mann-Whitney test.

**Results:** There were 54 samples with a distribution of 27 samples in each group. There was a significant difference in sensory and motor onset ( $p < 0.001$ ) as well as sensory, motor, and analgesia duration ( $p < 0.001$ ) between groups A and B. There were no differences in TDS ( $p = 0.483$ ), TDD ( $p = 0.710$ ), HR ( $p = 0.505$ ), RR ( $p = 0.328$ ), and  $SpO_2$  ( $p = 0.290$ ) at the initial examination (T0). At the 5th minute examination (T1), there were significant differences in TDS and HR ( $p < 0.001$ ), but not in TDD ( $p = 0.169$ ), RR ( $p = 0.842$ ), and  $SpO_2$  ( $p = 0.142$ ). At the 10th minute examination (T2), there were significant differences in TDS, TDD, and HR ( $p < 0.001$ ), but not in RR ( $p = 0.898$ ), and  $SpO_2$  ( $p = 0.423$ ). Adverse events were found to be more common in group B ( $n = 28$ ), with the most common adverse event being hypotension, while in group A ( $n = 8$ ) the most common adverse event was sedation.

**Conclusion:** The combination of ketamine 10 mg with bupivacaine 15 mg is better than single bupivacaine 15 mg for lower extremity surgical spinal anesthesia in terms of onset, duration, and hemodynamics.

**Keywords:** Bupivacaine; ketamine; lower extremity; spinal anesthesia; surgery

## PENDAHULUAN

Anestesi spinal adalah analgesia regional dengan memblok sel saraf di dalam ruang subarakhnoid oleh obat anestetik lokal.<sup>1</sup> Anestesi spinal mempunyai beberapa keuntungan, antara lain tingkat analgesia yang kuat, pasien tetap sadar, relaksasi otot cukup, perdarahan luka operasi lebih sedikit, risiko aspirasi pasien dengan lambung penuh lebih kecil, dan pemulihan fungsi saluran cerna lebih cepat. Jenis obat anestesi lokal yang ideal adalah obat dengan mula kerja cepat, lama kerja serta tinggi blokade yang dapat diperkirakan agar sesuai dengan perkiraan durasi operasi yang akan dilakukan.<sup>2,3</sup> Injeksi anestesi lokal ke dalam ruang subarakhnoid umumnya memberikan analgesia dan blokade motorik yang cukup untuk prosedur yang umum. Berbagai agen dapat digunakan untuk anestesi spinal, termasuk bupivakain sebagai agen yang paling umum, dan penggunaannya untuk prosedur yang berlangsung lebih dari 60 menit. Bupivakain digunakan untuk operasi perut bagian bawah, ekstremitas bawah, dan perineum. Namun, analgesia seringkali hanya berlangsung singkat, hanya sekitar 4-6 jam. Durasi analgesia dapat diperpanjang dengan menambahkan sejumlah bahan adjuvan.<sup>4</sup>

Ketamin, suatu antagonis *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) non-kompetitif, mencegah sensitisasi sentral nosiseptor pada dosis subanestesi dengan menghambat rangsangan aferen.<sup>5</sup> Khezri *et al.* menemukan ketamin intratekal 0,1 mg/kg dengan bupivakain pada anestesi spinal menghasilkan anestesi intraoperatif yang berkepanjangan, meningkatkan waktu permintaan analgesik pertama, dan menurunkan total konsumsi analgesik dalam 24 jam pertama pascaoperasi dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah operasi sesar elektif.<sup>6</sup>

Ketamin bila diberikan sebagai agen anestesi tunggal menghasilkan gangguan psikomimetik dan analgesia yang kurang adekuat. Namun bila ditambahkan sebagai adjuvan, obat ini tidak hanya mempercepat mula kerja tetapi juga mengurangi dosis obat anestesi lokal yang diperlukan. Ketamin spinal menghasilkan blokade sensorik dan motorik. Timbulnya blokade sensorik dan motorik ditemukan lebih awal dibandingkan obat anestesi lokal

konvensional. Intensitas blokade sensorik lebih baik karena efek analgesik ketamin yang kuat.<sup>7</sup> Namun, penelitian mengenai ketamin sebagai adjuvan bupivakain belum banyak dilakukan di Indonesia dan juga beragamnya dosis yang diberikan dengan rentang 0,1 mg/kg hingga 0,5 mg/kg. Dengan pertimbangan ini dan juga efek samping yang mungkin timbul sebanding dengan besarnya dosis, peneliti ingin mengetahui perbandingan efektivitas kombinasi ketamin 10 mg dan bupivakain 0,5 % 15 mg dengan bupivakain 0,5 % 15 mg pada anestesi spinal.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Clinical Trial* (RCT) dengan double-blind, artinya baik subjek penelitian maupun relawan harus tidak tahu terhadap perlakuan atau intervensi yang diberikan. Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas kombinasi ketamin 10 mg dan bupivakain 0,5% 15 mg dengan bupivakain 0,5% 15 mg pada anestesi spinal di RS Haji Medan, Rumkit Tk II Putri Hijau Medan, dan RSUD Dr. Pirngadi. Penelitian ini dimulai setelah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian FK USU. Subjek penelitian diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Total jumlah subjek penelitian berjumlah 54 subjek penelitian. Dilakukan penilaian hemodinamik (tekanan darah, nadi, laju napas, dan saturasi), durasi dan onset blokade sensorik dan motorik serta dilakukan perbandingan antar kelompok perlakuan. Dilakukan analisis bivariat untuk melihat perbedaan efek antara kelompok A dan kelompok B dengan uji T tidak berpasangan bagi data terdistribusi normal atau uji Mann-Whitney bagi data tidak terdistribusi normal. Penelitian ini sudah mendapatkan izin dari Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan RSUP Dr. H. Adam Malik dengan nomor LB.02.02/XV.III.2.2.2/669/2023.

## HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini diketahui karakteristik dasar yang dilaporkan terdiri atas usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, Indeks Massa Tubuh (IMT), PS-ASA, dan durasi operasi. Pada Tabel 1 diketahui usia kelompok A memiliki nilai rerata  $41,41 \pm 14,74$  tahun dan kelompok B memiliki nilai rerata  $40,52 \pm 6,42$  tahun. Distribusi jenis

kelamin laki-laki 16 orang di kedua kelompok dan perempuan 11 orang di kedua kelompok. Distribusi tinggi badan kelompok 1 memiliki nilai rerata  $163,15 \pm 4,48$  cm dan kelompok 2 memiliki nilai rerata  $163,37 \pm 4,81$  cm. Distribusi berat badan kelompok 1 memiliki nilai rerata  $62,81 \pm 11,32$  kg dan kelompok 2 memiliki nilai rerata  $65,37 \pm 10,72$  kg. Distribusi IMT kelompok 1 memiliki nilai rerata + SD  $23,91 \pm 3,03$  kg/m<sup>2</sup> dan kelompok 2 memiliki nilai rerata  $24,76 \pm 3,19$  kg/m<sup>2</sup>. Distribusi durasi operasi kelompok 1 memiliki nilai rerata  $93,15 \pm 26,65$  menit dan

kelompok 2 memiliki nilai rerata  $94 \pm 22,82$  menit. Distribusi PS-ASA kelompok 1 dengan skor I sebanyak 10 orang dan skor II sebanyak 17 orang, lalu kelompok 2 dengan skor II sebanyak 11 orang dan skor I sebanyak 16 orang. Dilakukan uji T-test pada data yang terdistribusi normal dan Mann-Whitney pada data yang tidak terdistribusi normal. Dilakukan uji Chi-Square untuk data kategorik. Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan diketahui seluruh data karakteristik tidak dijumpai perbedaan atau hubungan antar kelompok.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok A (n=27)	Kelompok B (n=27)	Nilai p
Usia (tahun), Mean $\pm$ SD	41,41 $\pm$ 14,74	40,52 $\pm$ 6,42	0,830 <sup>a</sup>
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-laki	16	16	1,000 <sup>b</sup>
Perempuan	11	11	
Tinggi Badan (cm), Median (Min-Maks)	163 (157-178)	164 (154-174)	0,646 <sup>c</sup>
Berat Badan (kg), Mean $\pm$ SD	62,81 $\pm$ 11,32	65,37 $\pm$ 10,72	0,398 <sup>a</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> ), Mean $\pm$ SD	23,91 $\pm$ 3,03	24,76 $\pm$ 3,19	0,316 <sup>a</sup>
Durasi Operasi (min), Median (Min-Maks)	108 (38-120)	96 (47-119)	0,965 <sup>c</sup>
PS-ASA, n			
I	10	11	0,780 <sup>b</sup>
II	17	16	

<sup>a</sup>T-Test Independent, <sup>b</sup>Chi-Square, <sup>c</sup>Mann-Whitney

#### **Analisis onset antar kelompok**

Dilakukan analisis perbedaan onset antara kelompok kombinasi dan kelompok bupivakain. Analisis perbedaan menggunakan uji T-test tidak berpasangan karena diketahui bahwa seluruh

data onset terdistribusi normal. Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa onset sensorik maupun motorik menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) antara kelompok kombinasi dengan kelompok bupivakain.

**Tabel 2.** Hasil uji perbedaan onset antar kelompok

Onset	Kelompok A (n=27)	Kelompok B (n=27)	Nilai p
Onset sensorik (detik), Mean $\pm$ SD	132,52 $\pm$ 12,29	168,37 $\pm$ 13,23	<0,001 <sup>a</sup>
Onset motorik (detik), Mean $\pm$ SD	150,70 $\pm$ 10,15	186,85 $\pm$ 13,79	<0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>T-Test Independent

#### **Analisis durasi antar kelompok**

Dilakukan analisis perbedaan durasi antara kelompok kombinasi dan bupivakain. Analisis perbedaan menggunakan uji T-test tidak berpasangan karena diketahui bahwa seluruh

data durasi terdistribusi normal. Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa seluruh data durasi menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,001$ ) antara kelompok kombinasi dengan kelompok bupivakain.

**Tabel 3.** Hasil uji perbedaan durasi antar kelompok

Durasi	Kelompok A (n=27)	Kelompok B (n=27)	Nilai p
Durasi sensorik (menit), Mean±SD	114,52±5,44	102,85±5,84	<0,001 <sup>a</sup>
Durasi motorik (menit), Mean±SD	149,67±10,88	130,37±8,09	<0,001 <sup>a</sup>
Durasi analgesia (menit), Mean±SD	226,93±8,69	203,56±10,88	<0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>T-Test Independent**Analisis hemodinamik antar kelompok**

Dilakukan analisis perbedaan hemodinamik antara kelompok kombinasi dan bupivakain. Analisis perbedaan menggunakan uji T-test pada data terdistribusi normal dan uji Mann-Whitney pada data tidak terdistribusi normal.

Berdasarkan Tabel 4 diketahui bahwa seluruh data awal tidak dijumpai perbedaan baik pada TDS ( $p=0,483$ ), TDD ( $p=0,710$ ), HR ( $p=0,505$ ), RR ( $p=0,328$ ), dan  $SpO_2$  ( $p=0,290$ ). Pada menit ke-5 dijumpai perbedaan TDS ( $p<0,001$ ) dan HR ( $p<0,001$ ), namun tidak dijumpai perbedaan signifikan pada TDD ( $p=0,169$ ), RR ( $p=0,842$ ), dan  $SpO_2$  ( $p=0,142$ ). Diketahui pada kelompok

kombinasi memiliki nilai tekanan darah sistolik dan denyut jantung yang lebih tinggi dibandingkan kelompok bupivakain dengan selisih penurunan yang lebih rendah dibandingkan data awal.

Kemudian pada menit ke-10 dijumpai perbedaan signifikan pada TDS ( $p<0,001$ ), TDD ( $p<0,001$ ), dan HR ( $p<0,001$ ), namun tidak dijumpai perbedaan signifikan pada RR ( $p=0,898$ ) dan  $SpO_2$  ( $p=0,423$ ). Diketahui pada kelompok kombinasi memiliki nilai tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD) dan denyut jantung (HR) yang lebih tinggi dibandingkan kelompok bupivakain dengan selisih penurunan yang lebih rendah dibandingkan kelompok awal.

**Tabel 4.** Hasil uji perbedaan durasi antar kelompok

Hemodinamik	Kelompok A (n=27)	Kelompok B (n=27)	Nilai p
TDS T0 (0,017)	121,44 ± 10,38	122,67 ± 13,68	0,483 <sup>c</sup>
TDD T0 (0,184)	70,85 ± 6,64	70,19 ± 6,45	0,710 <sup>a</sup>
TDS T1 (0,024)	111,93 ± 8,32	102,81 ± 5,36	<0,001 <sup>c</sup>
TDD T1 (0,200)	63,44 ± 3,20	62,22 ± 3,24	0,169 <sup>a</sup>
TDS T2 (0,200)	117,78 ± 8,21	106,70 ± 6,63	<0,001 <sup>a</sup>
TDD T2 (0,200)	70,44 ± 3,91	65,44 ± 5,71	<0,001 <sup>a</sup>
HR T0 (0,200)	83,63 ± 6,25	84,74 ± 5,91	0,505 <sup>a</sup>
HR T1 (0,054)	73,59 ± 7,06	66,48 ± 6,35	<0,001 <sup>a</sup>
HR T2 (0,200)	79,81 ± 4,72	70,07 ± 7,72	<0,001 <sup>a</sup>
RR T0 ( $p<0,001$ )	18,33 ± 0,88	18,07 ± 0,92	0,328 <sup>c</sup>
RR T1 ( $p<0,001$ )	18,44 ± 0,89	18,37 ± 1,01	0,842 <sup>c</sup>
RR T2 ( $p<0,001$ )	18,44 ± 0,89	18,41 ± 0,93	0,898 <sup>c</sup>
$SpO_2$ T0 ( $p<0,001$ )	99,48 ± 0,64	99,26 ± 0,76	0,290 <sup>c</sup>
$SpO_2$ T1 ( $p<0,001$ )	99,48 ± 0,58	99,11 ± 0,89	0,142 <sup>c</sup>
$SpO_2$ T2 ( $p<0,001$ )	99,29 ± 0,72	99,44 ± 0,69	0,423 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>T-Test Independent<sup>c</sup>Uji Mann-Whitney

**Analisis efek samping antar kelompok**

Dilakukan analisis deskriptif kejadian efek samping antara kelompok kombinasi dengan kelompok bupivakain menggunakan uji Crosstab yang disajikan dalam Tabel 5. Dapat dilihat pada Tabel 5 diketahui efek samping dijumpai lebih

banyak pada kelompok bupivakain dengan jumlah 28 kejadian efek samping dengan kejadian efek samping terbanyak adalah hipotensi, sedangkan pada kelompok kombinasi dijumpai 8 kejadian efek samping dengan kejadian efek samping terbanyak adalah sedasi.

**Tabel 5.** Hasil uji analisis efek samping antar kelompok

<b>Efek Samping</b>	<b>Kelompok A (n=27)</b>	<b>Kelompok B (n=27)</b>
Sedasi RSS skor 4	6	2
Bradikardia	0	2
Mual	2	4
Muntah	0	2
Hipotensi	0	11
Menggigil	0	7
Hipoventilasi	0	0
Desaturasi	0	0
Kelumpuhan	0	0
Parestesia	0	0
Diplopia	0	0
Nistagmus	0	0
Nyeri kepala	0	0
Nyeri saat penyuntikan	0	0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>28</b>

**PEMBAHASAN**

Pada penelitian ini, karakteristik demografi pasien tidak dijumpai perbedaan yang signifikan pada usia ( $p=0,830$ ), jenis kelamin ( $p=1,000$ ), tinggi badan ( $p=0,646$ ), berat badan ( $0,398$ ), IMT ( $p=0,316$ ), durasi operasi ( $p=0,965$ ), dan PS-ASA ( $p=0,780$ ) antara kelompok kombinasi dengan kelompok bupivakain. Hal ini serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya bahwa data demografi mengenai usia, distribusi jenis kelamin pada pasien penelitian, berat badan, tinggi badan dan durasi operasi serupa pada kedua kelompok penelitian. Tujuan adanya homogenitas kedua kelompok adalah untuk mengurangi bias yang bisa ditimbulkan oleh faktor demografis pasien.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, onset sensorik ( $132,52 \pm 12,29$  detik vs.  $168,37 \pm 13,23$  detik;  $p < 0,001$ ) dan motorik ( $150,70 \pm 10,15$  detik vs.  $186,85 \pm 13,79$ ;  $p < 0,001$ ) pada kelompok kombinasi lebih efektif dibandingkan dengan kelompok bupivakain

tunggal. Penambahan ketamin pada bupivakain dikaitkan dengan pengurangan waktu onset klinis dan tingkat anestesi yang lebih tinggi. Sebuah penelitian melaporkan bahwa lipofilitas ketamin yang tinggi memungkinkan terjadinya difusi yang cepat ke dalam sistem vena, yaitu melalui vena azygos.<sup>9</sup> Ketamin merupakan senyawa lipofilik yang mudah seluruh sawar darah otak. Hal ini menghasilkan efek pereda nyeri akut yang cepat dengan perkiraan waktu paruh kesetimbangan lokasi efek pada sirkulasi hampir 1 menit.<sup>10</sup> Sedangkan bupivakain, obat anestesi lokal jenis amide, mempunyai potensi tinggi, onsetnya lambat (5–8 menit). Selain itu, mekanisme onset yang lebih lama mungkin disebabkan oleh tertundanya pelepasan bupivakain dari kapsul liposom, untuk sediaan bupivakain liposomal.<sup>11</sup> Temuan ini sejalan dengan penelitian Kamal dan El-Fawy, yang mengamati bahwa ketamin mengurangi waktu onset dan memperpanjang durasi blok sensorik dan motorik, serta durasi



analgesia secara keseluruhan.<sup>12</sup> Yanli dan Eren<sup>13</sup> menemukan bahwa ketamin ekstradural mempersingkat onset blokade motorik, dan Gantenbein *et al.*<sup>14</sup> mencatat bahwa ketamin secara signifikan meningkatkan aktivitas anestesi lokal bupivakain, kemungkinan karena efek penghambatan metabolisme bupivakain oleh ketamin.

Pada penelitian ini, penambahan ketamin pada bupivakain untuk anestesi spinal menghasilkan durasi analgesia ( $226,93 \pm 8,69$  menit vs.  $203,56 \pm 10,88$  menit;  $p < 0,001$ ), blok sensorik ( $114,52 \pm 5,44$  menit vs.  $102,85 \pm 5,84$  menit;  $p < 0,001$ ), dan blok motorik ( $149,67 \pm 10,88$  menit vs.  $130,37 \pm 8,09$  menit;  $p < 0,001$ ) yang lebih efektif.

Durasi anestesi spinal, yang singkat dapat menyebabkan nyeri pascaoperasi sedang hingga berat pada sebagian besar pasien. Waktu yang lebih lama untuk permintaan analgesik pertama pada periode pascaoperasi merupakan bukti pengendalian nyeri yang lebih baik. Alasan temuan yang diamati ini adalah sifat analgesik ketamin bahkan pada dosis rendah dan pelepasan ketamin yang lambat ke dalam sirkulasi sehingga durasi yang dihasilkan pada kelompok adjuvan ketamin lebih lama, baik durasi blok sensorik, blok motorik, dan durasi analgesia.<sup>15</sup> Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ketamin memiliki efek anti-inflamasi dan mengurangi kadar sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 melalui imunomodulasi sehingga dapat memberikan durasi analgesia yang lebih panjang. Peningkatan kadar sitokin ini berhubungan dengan peningkatan peradangan dan nyeri. IL-6 dan TNF- $\alpha$  adalah protein fase akut proinflamasi utama yang disekresikan sebagai respons terhadap kerusakan jaringan akibat pembedahan. Sitokin diketahui memodulasi peradangan dan nosisepsi dan mungkin berkontribusi terhadap intensifikasi nyeri.<sup>16</sup>

Ketamin intratekal berikatan dengan situs phencyclidine pada saluran kalsium bergerbang pada reseptor NMDA dan akan menghambat reseptor NMDA secara nonkompetitif. Ketamin akan menghambat eksitasi neuron pusat oleh NMDA dan mencegah konduksi potensial aksi dengan mempengaruhi saluran natrium dan kalium di membran saraf, sehingga ketamin menunjukkan sifat seperti anestesi lokal. Ketamin

diketahui menghasilkan efek analgesik setelah pemberian epidural, kaudal, atau intratekal.<sup>17,18</sup>

Kathirvel *et al.* menemukan bahwa ketamin memperpanjang durasi blokade motorik bila ditambahkan ke bupivakain intratekal, dibandingkan dengan bupivakain saja.<sup>19</sup> Weir dan Fee mengamati perubahan perilaku yang terkait dengan ketamin dosis tinggi, sedangkan penelitian ini menyelidiki efek dari dosis yang lebih kecil.<sup>20</sup>

Sebuah telaah sistematis dan metaanalisis menemukan bahwa ketamin intratekal yang ditambahkan ke bupivakain akan meningkatkan durasi blokade sensorik yang signifikan secara statistik dan klinis. Terdapat peningkatan yang signifikan secara statistik dalam durasi blokade motorik, namun perbedaan ini memiliki signifikansi klinis yang minimal. Namun, waktu yang dibutuhkan untuk onset blokade sensorik dan motorik tidak signifikan secara klinis.<sup>9</sup>

Pada penelitian ini seluruh data hemodinamik awal tidak dijumpai perbedaan yang signifikan antara kelompok kombinasi dengan kelompok bupivakain tunggal ( $p > 0,05$ ). Pada data menit ke-5 dijumpai perbedaan yang signifikan antara perbedaan tekanan darah sistolik ( $111,93 \pm 8,32$  mmHg vs.  $102,81 \pm 5,36$  mmHg;  $p < 0,001$ ) dan denyut jantung ( $73,59 \pm 7,06$  kali/menit vs.  $66,48 \pm 6,35$  kali/menit;  $p < 0,001$ ). Pada menit ke-10 dijumpai perbedaan signifikan pada tekanan darah sistolik ( $117,78 \pm 8,21$  mmHg vs.  $106,70 \pm 6,63$  mmHg;  $p < 0,001$ ), tekanan darah diastolik ( $70,44 \pm 3,91$  mmHg vs.  $65,44 \pm 5,71$  mmHg;  $p < 0,001$ ) dan denyut jantung ( $79,81 \pm 4,72$  kali/menit vs.  $70,07 \pm 7,72$  kali/menit;  $p < 0,001$ ). Bupivakain mempunyai durasi kerja yang panjang namun onsetnya lambat. Bupivakain bila diberikan dalam dosis rendah tidak menghasilkan relaksasi yang adekuat, analgesia mungkin tidak adekuat. Bila diberikan dalam dosis tinggi menghasilkan relaksasi yang baik tetapi efeknya adalah kejadian hipotensi dan bradikardia yang berkepanjangan.

Ketamin meningkatkan pelepasan dan menghambat *reuptake* katekolamin, sehingga menjaga tekanan darah arteri dan resistensi pembuluh darah, menjadikannya agen anestesi yang optimal untuk kondisi hipotensi. Sistem saraf simpatik dirangsang oleh ketamin yang menyebabkan peningkatan detak jantung dan

tekanan darah yang lebih tinggi, sehingga ketamin yang diberikan secara intratekal bermanfaat karena efek menguntungkannya pada sistem kardiovaskular dan fungsi pernapasan dapat dikombinasikan dengan efek analgesik anestesi spinal. Disisi lain, karena rangsangan simpatis sentral, ketamin menghasilkan anestesi dengan hemodinamik yang lebih stabil. Tidak seperti obat anestesi intravena lainnya, ketamin adalah pilihan yang sangat baik untuk pasien yang hemodinamiknya tidak stabil karena dapat mempertahankan curah jantung melalui stimulasi simpatis sentral dan penghambatan serapan katekolamin saraf. Ketamin merangsang neuron noradrenergik, melepaskan norepinefrin, dopamin, dan serotonin ke dalam aliran darah.<sup>21</sup> Onset kerja anestesi berkisar selama 5 menit sehingga efek hemodinamik pada kedua kelompok dapat diketahui dalam 5-10 menit pertama.<sup>22</sup>

Temuan Peyyeti *et al.* selaras dengan penelitian ini, menunjukkan bahwa pasien yang menerima bupivakain saja memiliki rata-rata tekanan darah sistolik dan diastolik yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang menerima ketamin adjuvan.<sup>23</sup> Sebaliknya, Kamal dan El-Fawy<sup>12</sup>, dan Tugal *et al.*<sup>24</sup> tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara penggunaan bupivakain saja dan penggunaan ketamin sebagai bahan adjuvan. Sharma *et al.* juga tidak menemukan perbedaan tekanan sistolik dan diastolik ketika menggunakan bupivakain saja atau dengan tramadol sebagai adjuvan.<sup>25</sup>

Pada penelitian Mahdi *et al.*, data dasar HR awal cenderung konsisten pada semua pasien, yang menunjukkan upaya ahli anestesi untuk mempertahankan HR dalam kisaran normal pada tindakan anestesi spinal. Dalam 10 menit pertama, HR meningkat pada ketiga kelompok, namun dari 10 hingga 90 menit, HR pada kedua kelompok adjuvan menurun dibandingkan dengan kelompok bupivakain, tetap berada dalam atau mendekati kisaran normal. Sebaliknya, kelompok bupivakain menunjukkan nilai HR yang lebih tinggi.

Variasi HR ini terjadi sebagai respon kompensasi yang mencerminkan penurunan MAP segera setelah induksi anestesi karena blokade simpatis, dan efek ini secara bertahap berkurang.<sup>18</sup> Nilai MAP tetap lebih rendah dibandingkan kelompok

bupivakain selama periode observasi. Hasil ini berbeda dengan hasil studi oleh Kamal dan El-Fawy<sup>12</sup>, dan Tugal *et al.*<sup>24</sup> Anestesi neuraksial menyebabkan vasodilatasi yang signifikan, mengakibatkan hilangnya panas dan selanjutnya menurunkan suhu inti tubuh. Menggigil saat intraoperatif selama anestesi neuraksial, bahkan pada suhu lingkungan yang konstan, dapat dipicu oleh berbagai mekanisme. Hal ini termasuk hipotermia inti tubuh karena kehilangan dan redistribusi panas, kehilangan panas melebihi produksi panas metabolik, dan penghambatan kontrol termoregulasi akibat anestesi, baik secara sentral maupun perifer.<sup>24</sup> Pada penelitian ini, efek samping dijumpai lebih banyak pada kelompok bupivakain dengan jumlah 28 kejadian efek samping dengan kejadian efek samping terbanyak adalah hipotensi, sedangkan pada kelompok kombinasi dijumpai 8 kejadian efek samping dengan kejadian efek samping terbanyak adalah sedasi. Pada kelompok adjuvan ketamin efek samping sedasi lebih menonjol, sedangkan efek samping bradikardia, mual, muntah, hipotensi lebih banyak ditemukan pada kelompok bupivakain.

Pada sistem saraf pusat (SSP), anestesi lokal dapat menyebabkan peningkatan rangsangan, diikuti dengan depresi.<sup>26</sup> Bupivakain dapat memblokir saluran natrium, L-kalsium dan kalium, yang mungkin terlibat dalam kardiotoxicitas bupivakain. Saluran kalium yang diaktifkan kalsium adalah saluran yang bergantung pada kalsium yang dipicu oleh kalsium intraseluler. Pada manusia, saluran kalium yang diaktifkan kalsium dapat dibagi menjadi tiga kategori: saluran konduktansi besar, saluran konduktansi menengah, dan saluran konduktansi kecil.<sup>27</sup>

Ketamin dapat menyebabkan sedasi dan agitasi berlebihan. Namun, efek ini lebih terasa pada dosis anestesi. Ketamin menyebabkan blokade reseptor NMDA yang bergantung pada penggunaan dan blokade aktivitas sinaptik rangsang ini mungkin menyebabkan hilangnya respons yang berhubungan dengan anestesi ketamin klinis. Dosis ketamin secara dependen memberikan pengaruh luas pada kesadaran dan persepsi, dengan beberapa pasien melaporkan sensasi disosiatif dan ekstrakorporeal (pengalaman/ilusi keluar tubuh) ketika pulih dari anestesi yang diinduksi ketamin. Meskipun



efek ketamin ini menjadikan obat ini sebagai anestesi disosiatif, efek yang sama juga terjadi setelah pemberian dosis subanestesi.<sup>28</sup> Ketamin adalah agen disosiatif yang bekerja dengan cara memutus sistem saraf pusat secara efektif dari rangsangan eksternal. Ini menghasilkan sedasi, amnesia dan analgesia, sekaligus menjaga upaya pernapasan, stabilitas kardiovaskular, dan refleks saluran napas. Ketamin meningkatkan pelepasan dan menghambat pengambilan kembali katekolamin, sehingga memiliki efek samping kardiovaskular yang lebih rendah. Bupivakain jika digunakan sebagai anestesi lokal dapat mengikat reseptor beta-adrenergik dan menghambat pembentukan cAMP yang dirangsang oleh epinefrin, yang dapat menjelaskan refrakter toksisitas kardiovaskular bupivakain terhadap pedoman resusitasi standar.<sup>28</sup>

Hasil efek samping sejalan dengan penelitian Mahdi *et al.*, sedasi tidak dilaporkan pada kelompok bupivakain, namun kelompok bupivakain dan ketamin memiliki insiden sedasi yang secara statistik jauh lebih tinggi ( $p < 0,001$ ). Efek samping kardiovaskular lebih banyak ditemukan pada kelompok bupivakain. tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara ketiga kelompok dalam hal efek yang tidak diinginkan seperti mual, muntah, sakit kepala, pruritus, dan sakit punggung pascaoperasi yang berlangsung selama tiga hari. Tak satu pun peserta dalam kelompok mana pun mengalami efek disosiatif.<sup>18</sup> Selain itu, timbulnya efek samping juga bergantung terhadap dosis. Beberapa penelitian menggunakan 25 mg ketamin (0,3 mg/kg) atau 0,05–0,1 mg/kg. Rongali *et al.*<sup>10</sup> dan Gantasala *et al.*<sup>8</sup> menggunakan 50 mg ketamin, yang mendekati dosis yang digunakan oleh Lema *et al*, penelitian yang menghasilkan tingginya insiden efek samping neurologis pada dosis 0,75 mg/kg dan lebih tinggi. Rongali *et al.*<sup>10</sup> tidak melaporkan efek samping neuropsikiatri. Gantasala *et al.*<sup>8</sup> melaporkan kemunculan delirium yang tidak signifikan secara statistik pada 2 pasien, yang diatasi dengan 5 mg haloperidol IV. Dengan demikian, dosis ketamin intratekal yang konservatif, dan membatasi kurang dari 0,7 mg/kg dapat membatasi efek samping neuropsikiatri.

Penelitian ini tidak terlepas dari keterbatasan. Meskipun tampaknya ada batasan dosis ketamin,

mungkin juga ada batasan yang lebih rendah untuk menghasilkan durasi waktu yang lebih lama untuk permintaan analgesik pertama. Ada peningkatan kebutuhan untuk studi pencarian dosis klinis dan analisis keamanan yang ketat menggunakan ketamin intratekal sebagai tambahan terhadap bupivakain. Dosis yang berhubungan dengan efikasi dan keamanan klinis harus ditentukan secara hati-hati. Penelitian di masa depan harus dilakukan untuk mengeksplorasi lebih lanjut mekanisme kerja bupivakain dan ketamin intratekal, pemanfaatan bentuk ketamin isomer, efek jangka panjang yang ditimbulkan, serta dosis ideal ketamin sebagai tambahan bupivakain dalam anestesi spinal. Selain itu, dengan menyempurnakan pengetahuan tentang ketamin intratekal, potensi penggunaan ketamin dalam prosedur neuraksial tambahan mungkin bermanfaat.

## SIMPULAN

Kombinasi ketamin 10 mg dengan bupivakain 15 mg lebih baik daripada bupivakain 15 mg tunggal untuk anestesi spinal bedah ekstremitas bawah dalam hal onset, durasi, dan hemodinamik. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan ketamin dosis yang berbeda maupun kombinasi obat lainnya guna mendapatkan hasil analisis onset sensorik dan motorik, durasi sensori, motorik dan analgesia, gejala hemodinamik dan efek samping yang ditimbulkan dari kombinasi tersebut serta keamanan jangka panjang terhadap penggunaan ketamin sebagai adjuvan.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, pihak RS Haji Medan, Rumkit Tk II Putri Hijau Medan, dan RSUD Dr. Pirngadi Medan yang sudah memberikan izin penelitian, tempat, sarana, dan prasarana selama penelitian berlangsung. Ucapan terima kasih disampaikan juga kepada pihak-pihak yang membantu selama penelitian berlangsung.

## DAFTAR PUSTAKA

- Vadhanan P. Recent Updates in Spinal Anesthesia-A Narrative Review. *Asian J Anesthesiol.* 2021 Jun 1;59(2):41-50. doi: 10.6859/aja.202106\_59(2).0001.
- Nugroho TE, Pujo JL, Pusparini HT. Perbandingan Efektivitas Anestesi Spinal Menggunakan Bupivakain Hiperbarik dengan Bupivakain Isobarik pada Pasien yang Menjalani Prosedur Operasi Abdomen Bagian Bawah di RSUP Dr. Kariadi. *Jurnal Anestesiologi Indonesia.* 2019 Nov;11(3):116-26. doi:10.14710/jai.v11i3.25387.
- Wang HZ, Wang LY, Liang HH, Fan YT, Song XR, She YJ. Effect of caudal ketamine on minimum local anesthetic concentration of ropivacaine in children: a prospective randomized trial. *BMC Anesthesiol.* 2020 Jun 8;20(1):144. doi: 10.1186/s12871-020-01058-y.
- Aliena SP, Lini C, Chirayath JJ. Comparison of postoperative analgesic effect of caudal bupivacaine with and without ketamine in Pediatric subumbilical surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018 Jul-Sep;34(3):324-7. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_60\_17.
- Chen M, Feng D, Han P, Wei X. Analgesic efficacy of combination therapy versus monotherapy on postoperative pain control in percutaneous nephrolithotomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urolithiasis.* 2020 Apr;48(2):185-6. doi: 10.1007/s00240-019-01168-4.
- Sharma S & Mishra N. Efficacy of Ketamine and Fentanyl Vs. Intrathecal Bupivacaine Post-operatively in Patients Undergoing Abdominal Hysterectomy: A Prospective Comparative Study. *International Archives of BioMedical and Clinical Research.* 2022;4(4). doi:10.21276/f359vp71.
- Koti V, Chevruil SB, Majid MU, Gulbadeen SH. Effect of intrathecal ketamine as an adjuvant on the dose of intrathecal bupivacaine. *MIJOANS.* 2017;21(1):12-6.
- Gantasala BV, Singam A, Taksande K. Bupivacaine (0.5%) versus (0.5%) bupivacaine with ketamine (50 mg) for subarachnoid block in lower abdominal surgeries: a randomised comparative study. *JCDR.* 2019;13(3): UC16-UC19. doi: 10.7860/JCDR/2019/40338.12723.
- Sohnen S, Dowling O, Shore-Lesserson L. Single dose perioperative intrathecal ketamine as an adjuvant to intrathecal bupivacaine: A systematic review and meta-analysis of adult human randomized controlled trials. *J Clin Anesth.* 2021 Oct;73:110331. doi: 10.1016/j.jclinane.2021.110331.
- Rongali V, Reddy S, Kumar AS. Comparative study of 0.5% h. Bupivacaine and 0.5%h. Bupivacaine with ketamine 50mg for neuraxial blockade in lower abdominal and lower limb surgeries. 2019;9(3). doi:
- Shah S, Mirzayan R, Bernbeck J, Italia Y, Morkos A, Qiu C, et al. Delayed Onset of Motor Blockade After Liposomal Bupivacaine Use for a Perioperative Popliteal Nerve Block: A Case Report. *Cureus.* 2022 Apr 11;14(4):e24031. doi: 10.7759/cureus.24031.
- Kamal MM, El-Fawy D. The effect of adding ketamine to bupivacaine in spinal anesthesia in day-case surgery. *Ain Shams Journal of Anesthesiology.* 2014;7(4):p530. doi: 10.4103/1687-7934.145697.
- Yanli Y, Eren A. The effect of extradural ketamine on onset time and sensory block in extradural anaesthesia with bupivacaine. *Anaesthesia.* 1996 Jan;51(1):84-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1996.tb07662.x.
- Gantenbein M, Abat C, Attolini L, Pisano P, Emperaire N, Bruguerolle B. Ketamine effects on bupivacaine local anaesthetic activity and pharmacokinetics of bupivacaine in mice. *Life Sci.* 1997;61(20):2027-33. doi: 10.1016/s0024-3205(97)00861-8.
- Raheem MA, Badawy FA, Elsayed HMA. Comparative study of analgesic effect of epidural ketamine vs. epidural tramadol in patients undergoing mastectomy under thoracic epidural anesthesia. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2022;38(1):672-9. doi:10.1080/11101849.2022.2143182.
- Oham A, Ekwere I, Tobi K. Subcutaneous ketamine prolongs the analgesic effect of local infiltration of plain Bupivacaine in children undergoing inguinal herniotomy. *Afr Health Sci.* 2020 Jun;20(2):806-14. doi: 10.4314/ahs.v20i2.34.

17. Sahoo AK, Misra S, Behera BK, Srinivasan A, Jena SS, Mohanty MK. Subanesthetic intravenous ketamine vs. caudal bupivacaine for postoperative analgesia in children undergoing infra-umbilical surgeries: a non-inferiority randomized, single-blind controlled trial. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Apr;75(2):178-84. doi: 10.4097/kja.21373.
18. Mahdi AH, Kahloul M, Mohammed MJ, Mohammed AK. Effects of Ketamine and Tramadol As Adjuvants to Bupivacaine in Spinal Anesthesia for Unilateral Open Ovarian Cystectomy: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2024 Feb 23;16(2):e54776. doi: 10.7759/cureus.54776.
19. Kathirvel S, Sadhasivam S, Saxena A, Kannan TR, Ganjoo P. Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 2000 Sep;55(9):899-904. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01472.x.
20. Weir PS, Fee JP. Double-blind comparison of extradural block with three bupivacaine-ketamine mixtures in knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 1998 Mar;80(3):299-301. doi: 10.1093/bja/80.3.299.
21. Alur J, Korikantimath VV, Jyoti B, Sushma KS, Mallayyagol NV. A Comparative Study of Analgesic Efficacy of Intrathecal Bupivacaine with Ketamine Versus Bupivacaine with Magnesium Sulphate in Parturients Undergoing Elective Caesarian Sections. *Anesth Essays Res.* 2021 Oct-Dec;15(4):379-84. doi: 10.4103/aer.aer\_125\_21.
22. Hazarika A, Gohain BB. Evaluation of the efficacy of intravenous ketamine on prevention of hypotension during spinal anaesthesia in patients with benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2020;7(3):C7-C12.
23. Peyyety, JS; Reddypogu, Dyva M; Mukku, K; Samantaray, A; Prasad, Sameera V; Rao, Mangu H. A comparative study of analgesic effects of ketamine, fentanyl and saline added to hyperbaric bupivacaine for central neuraxial blockade in total knee replacement surgery: A prospective, randomised, double-blind and placebo-controlled study. *J of Clin and Scienc Res.* 2021;10(3):p160-8. doi: 10.4103/jcsr.jcsr\_32\_20.
24. 24. Tugal T, Demirbilek S, Koroglu A, Yapici E, Ersoy O. Effects of S(+) ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia for prostate surgery in elderly patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2004 Mar;21(3):193-7. doi: 10.1017/s0265021504003059.
25. Sharma A, Kumari A, Gupta R, Kaur S, Arora D, Kaur K. Comparison of intrathecal bupivacaine-fentanyl and bupivacaine-buttorphanol combinations for joint replacement surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2022 Jan-Mar;38(1):79-83. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_94\_20.
26. Chen H, Jin Z, Xia F, Fu Z. Bupivacaine inhibits a small conductance calcium-activated potassium type 2 channel in human embryonic kidney 293 cells. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021 Mar 12;22(1):15. doi: 10.1186/s40360-021-00481-2.
27. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018 Apr;23(4):801-811. doi: 10.1038/mp.2017.255..
28. Fenta E, Kibret S, Hunie M, Tamire T, Fentie Y, Seid S, et al. The effects of intravenous tramadol vs. intravenous ketamine in the prevention of shivering during spinal anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 5;9:1011953. doi: 10.3389/fmed.2022.1011953.