

ARTIKEL PENELITIAN

**Perbandingan Ketamin Dosis 0.5 mg/KgBB/IV
dan 1 mg/KgBB/IV Sebagai Preemptif Analgesia
pada Paska Operasi Ginekologi dengan Anestesi Umum**

Andri Yunafri, A. Sani P. Nasution, Akhyar H. Nasution

Departemen/SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran
Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan

Email: andriyunafri@gmail.com

Abstrak: Asam amino eksitatori berperan dalam aktivasi saraf nosisepsi kornu medula spinalis pada reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA). Data penelitian melaporkan reseptor NMDA berperan dalam proses sensitisasi sentral terhadap nyeri. Analgesia preemptif berdasar bahwa pemberian obat analgesia sebelum input nosisepsi dapat mencegah sensitisasi dan memperbaiki nyeri pascabedah. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui efektifitas ketamin sebagai analgesia preemptif, terhadap derajat nyeri pascabedah ginekologi. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental randomized tersamar ganda. 60 pasien yang menjalani operasi elektif ginekologi dengan anestesi umum dibagi dalam 2 kelompok preemptif ketamin dosis 0.5 mg/kgBB/IV (kelompok A) dan dosis 1 mg/kgBB/IV (kelompok B) di RSUP H. Adam Malik Medan dan Rumah Sakit jejaring kota Medan; memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi dalam dua kelompok dicatat tanda vital pra bedah. Premedikasi dengan midazolam 0.1 mg/kgBB/IV, Sulfas atropin 0.01 mg/kgBB/IV. Induksi dengan propofol 2 mg/kgBB/IV, rocuronium 1 mg/kgBB/IV, fentanyl 2 µg/kgBB/IV dilakukan intubasi. Rumatan anestesi dengan N₂O:O₂=50%: 50%, isofluran 1%, rocuronium intermiten. Selesai operasi pasien diekstubasi, dilakukan observasi di ruang pemulihan. Bila skor nyeri atau nilai Visual Analog Scale (VAS) >3 cm diberi fentanyl 1 µg /kgBB/IV. Dicatat tanda vital pascabedah, waktu pertama kali diberikan analgetik di ruangan, diberi analgetik fentanyl 1 µg /kgBB bila VAS > 3 cm. Dicatat jumlah total kebutuhan fentanyl. Efek samping yang terjadi dicatat. Secara statistik kelompok B memiliki waktu permintaan analgesia pertama kali lebih lama (p=0.0001), nilai VAS yang lebih rendah pada 0.5, 1, dan 2 jam pascabedah (p<0.05), dibandingkan dengan kelompok A. Nilai VAS pada jam 8, 16, dan 24 pascabedah berbeda tidak bermakna pada kedua kelompok preemptif ketamin (p>0.05). Simpulan, Ketamin dosis 1 mg/kgBB intravena memberikan waktu permintaan analgesia pertama yang lebih lama, nilai VAS yang lebih rendah pada 2 jam pertama pascabedah tetapi efek analgesia preemptif sama dengan ketamin dosis 0.5 mg/kgBB dalam 24 jam pascabedah ginekologi.

Kata kunci : analgesia; ketamin; preemptif; ginekologi; nyeri pascabedah.

Comparison of Ketamine Dose 0.5 mg / KgBB / IV And 1 mg / KgBB / IV As Preemptive Analgesia on Post-Gynecological Surgery with General Anesthesia

Abstract: Excitatory amino acids participate in the activation of nociceptive dorsal horn neurons as agonists of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. A series of experimental data provides evidence that NMDA receptors play a significant role in neuronal plasticity and processes leading to central sensitization to pain. The concept of preemptive analgesia on the assumption that the administration of an analgesic drug before the occurrence of nociceptive input can prevent sensitization and thus improve postoperative analgesia. The aim of our study was to test the hypothesis that preemptive ketamine administration would further reduce postoperative pain in gynecology surgery. After institutional review board approved the study protocol, all patients gave informed, written consent. 60 patients were randomized to a preemptive Ketamine 0.5 mg/kg/iv (Group A) or Ketamine 1 mg/kg/iv (Group B). Preoperatively visual analog scale (VAS) for pain assessment. Patient received premedication with midazolam 0.1 mg/kg iv, sulfas atropin 0.01 mg/kg at the operating room. Anesthesia was induced with propofol 2 mg/kg/iv, fentanyl 2 µg/kg/iv, and rocuronium 1 mg/kg/iv was administered to facilitate tracheal intubation. Maintenance of anesthesia consisted of O₂:N₂O = 50%:50% and isoflurane 1%. In both groups, ketamine bolus IV was administered after induction of general anesthesia and 10 minute before incision. HR and BP was recorded during operation. Post operative pain assessed with VAS at 0.5, 1, 2, 8, 16, and 24 hour. Time first analgesic (TFA) was recorded, and if VAS pain scores > 3 cm (0= no pain, 10 = worst pain imaginable). Total fentanyl consumption were recorded for the post surgery. The first analgesic required time was significantly shorter in groups A as compared with group B (p=0.0001). Group B had significantly decreased postoperative pain scores (VAS) at 0.5, 1, and 2 hours (p<0.05). There were no statistically significant differences VAS score between the two groups at 8, 16, and 24 hours post surgery (p>0.05). Conclusion, ketamine 1 mg/kg intravena provide better preemptive analgesia in the first 2 hours post surgery, but both groups perform the same preemptive analgesia within 24 hours of post gynecology operation.

Key words: *analgesia; ketamine; preemptive; gynecology; surgery pain*

PENDAHULUAN

The International Association for The Study of Pain menggambarkan rasa sakit sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan dan

dihubungkan dengan aktual atau potensial kerusakan jaringan. Nyeri akut dapat merupakan bagian dari kerusakan jaringan atau inflamasi yang dapat disebabkan oleh operasi, luka bakar, ataupun trauma.^{1,2,3}

Trauma jaringan selama pembedahan mengubah jalur sentral persepsi nyeri. Terjadi perubahan sensitisasi sentral melalui peningkatan sensitivitas terhadap rangsang nyeri.^{4,5} Adanya nyeri akan memperlambat pemulihan atau memperpanjang waktu rawat inap. Salah satu sensitisasi sentral timbulnya nyeri adalah aktivitas dari *N-methyl-D-aspartat* (NMDA).⁴

Konsep preemtif analgesia yaitu memulai pemberian analgesia sebelum timbulnya stimulus nyeri untuk mencegah sensitisasi sentral dan mengurangi pengalaman nyeri berikutnya.^{5,6} Preemtif analgesia memiliki efek 'pelindung' pada jalur nosiseptif sehingga memiliki potensi untuk menjadi lebih efektif daripada analgesik serupa pada pemberian setelah pembedahan. Akibatnya, nyeri pascabedah segera dapat dikurangi dan dapat dicegah berkembang menjadi nyeri kronis.⁵

Ketamin sebagai antagonis reseptor non-kompetitif NMDA mendapat perhatian besar karena reseptor NMDA memiliki peran dalam sensitisasi sentral dan modulasi saraf.^{6,7,8} Efek preemtif ketamin

masih kontroversi, beberapa peneliti melaporkan adanya efek terhadap pemberian analgesik selanjutnya, namun peneliti lain tidak. Perbedaan ini disebabkan variasi prosedur pembedahan, dosis pemberian dan waktu pemberian.^{5,9}

METODE

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan uji klinis acak tersamar ganda. Setelah diperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Medan, dikumpulkan 100 sampel penelitian, perempuan dengan PS-ASA I-II yang akan dilakukan bedah elektif ginekologi dengan teknik anestesi umum. Setelah dihitung secara statistik, seluruh sampel dibagi secara acak menjadi 2 kelompok. Kelompok A mendapat ketamin 0.5 mg/kgBB/IV dan kelompok B mendapat ketamin 1 mg/kgBB/IV yang diberikan setelah induksi dan 10 menit sebelum insisi bedah. Data hasil penelitian diuji dengan uji-T-Independent, Chi-kuadrat, dengan tingkat kemaknaan 95% ($p < 0.05$, dikatakan bermakna secara statistik).

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah wanita dengan usia 17 - 60 tahun, status fisik ASA I-II, VAS preoperasi 0-1, berat badan ideal sesuai BMI, dan setuju mengikuti penelitian (*informed consent*).

Kriteria eksklusi yaitu pasien memiliki kontraindikasi terhadap ketamin, riwayat pemakaian obat-obatan penghilang nyeri yang lama, dan pasien dengan nyeri kronik.

Semua pasien dipuaskan 6 jam sebelum operasi, dan kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Sesampai di ruang operasi semua pasien diukur *vital sign* tekanan darah, denyut jantung, dan laju pernafasan. Pasien diberi cairan *preloading* RL 10 cc/kgBB/IV untuk mengganti cairan puasa. Kedua kelompok menjalani operasi dengan anestesi umum dengan premedikasi Sulfas Atropin 0.01 mg/kgBB/IV, midazolam 0.1 mg/kgBB/IV dan fentanyl 2 mcg/kgBB/IV. Induksi anestesi dengan propofol 2 mg/kgBB/IV. Intubasi endotrakeal dilakukan dengan pemberian relaksasi otot dengan rocuronium 1

mg/kgBB/IV. Rumatan anestesi dengan titrasi gas inhalasi isoflurane 0.5-1.5%, O₂ 50% dan N₂O 50%. Intermitten relaksasi otot dengan rocuronium 0.15 mg/kgBB/IV. Kelompok A mendapat preemptif ketamin dosis 0.5 mg/kgBB/IV dan kelompok B ketamin dosis 1 mg/kgBB/IV 10 menit sebelum insisi setelah induksi anestesi. Pelumpuh otot di *revers* dengan progstimin 0.04 mg/kgBB/IV dan sulfas atropin 0.01 mg/kgBB/IV.

Selesai operasi pasien dimonitor di ruang pemulihan, dimonitor derajat nyeri. Derajat nyeri dinilai dengan menggunakan VAS dengan menggunakan sebuah penggaris dengan skala 0-10 cm. Angka 0 menunjukkan tidak ada rasa nyeri dan angka 10 cm menunjukkan rasa nyeri yang hebat (nyeri sekali). Derajat nyeri dengan nilai VAS >3 cm diterapi dengan fentanyl 1 mcg/kgBB/IV, yang merupakan suatu *rescue analgesia*. Waktu pertama kali diberikan analgesia dicatat. Tekanan darah, laju nadi, laju napas dan VAS diukur pada 0.5, 1, dan 2 jam di PACU, dan selanjutnya tiap 8, 16 dan 24 jam setelah operasi, dan efek

samping dicatat seperti mual, muntah, dan halusinasi.

HASIL

Subyek penelitian ini adalah pasien yang menjalani operasi elektif di bidang ginekologi dengan anestesi umum di RSUP H. Adam Malik Medan dan RS Jejaring USU kota Medan. Jumlah subyek penelitian 60 orang pasien status fisik ASA I-II, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 30 orang pasien kelompok A mendapat ketamin 0.5 mg/kgBB/IV dan 30 orang pasien kelompok B mendapat ketamin 1 mg/kgBB/IV.

Rerata umur kelompok A adalah 41.03 tahun sedangkan kelompok B adalah 42.03 tahun. Selisih umur ini tidak menyebabkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0.703$). Data pasien berdasarkan pendidikan meliputi SD, SMP, SMA, Diploma dan Sarjana setelah diuji beda tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0.425$). Rerata lama operasi pada kelompok A adalah 154.57 menit dan kelompok B 156.03 menit. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna

dari dua kelompok studi ($p=0.710$). Data disajikan dalam bentuk tabel.

Perbandingan Hemodinamik Preoperasi antara Kelompok A dan B dengan menilai tekanan darah sistolik (TDS), tekanan darah diastolik (TDD), denyut jantung (DJ), dan laju nafas. Hasil penelitian menunjukkan rerata TDS, TDD, DJ dan laju nafas ditemukan perbedaan yang tidak bermakna ($p>0.05$). Kedua kelompok layak untuk dibandingkan. Perbandingan waktu permintaan analgesia pertama pascabedah pada Kelompok A dan B. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan rerata waktu permintaan analgesia pertama di kelompok A adalah 221.5 menit sedangkan kelompok B adalah 239.26 menit yang diukur dari waktu injeksi preemtif ketamin. Dengan menggunakan uji *Mann Whitney* ditemukan perbedaan yang bermakna rerata waktu analgesia pertama antara kelompok A dan B ($p=0.0001$).

Nilai VAS pascabedah pada Kelompok A dan B. Penelitian ini melakukan pengamatan VAS pada 30 menit (T1), 1 jam (T2), 2 jam (T3), 8 jam (T4), 16 jam (T5), dan 24 jam (T6).

Tabel 1 Karakteristik sampel penelitian pada kedua kelompok

Karakteristik Demografi	Kelompok A (n=30)	Kelompok B (n=30)	P
Usia, rerata (SB), tahun	41.03 (10.87)	42.03 (9.26)	0.703 ^a
Berat badan, rerata (SB), kg	56.77 (9.78)	56.17 (7.81)	0.738 ^b
BMI, rerata (SB), kg/m ²	21.6 (2.42)	21.52 (2.32)	0.836 ^b
Pendidikan, n (%)			
SD	5 (16.7)	4 (13.3)	0.425 ^c
SMP	7 (23.3)	5 (16.7)	
SMA	10 (33.3)	17 (56.7)	
Diploma	1 (3.3)	1 (3.3)	
Sarjana	7 (23.3)	3 (10)	
Suku, n (%)			
Aceh	1 (3.3)	3 (10)	0.567 ^c
Batak	7 (23.3)	12 (40)	
Jawa	14 (63.6)	8 (36.4)	
Karo	2 (6.7)	3 (10)	
Melayu	1 (3.3)	1 (3.3)	
Mandailing	4 (13.3)	2 (6.7)	
Padang	1 (3.3)	1 (3.3)	
Diagnosa, n (%)			
Susp. Ca Ovarium	6 (20)	7 (26.6)	0.709 ^c
Ca servix	0	1 (3.3)	
Kista Endometriosis	1 (3.3)	1 (3.3)	
Kista Ovarium	4 (13.3)	2 (6.7)	
Mioma uteri	16 (53.3)	12 (40)	
Polip Endometrium	1 (3.3)	1 (3.3)	
Tumor Adnexa	2 (6.7)	5 (16.7)	
PS ASA, n (%)			
I	16 (53.3)	16 (53.3)	1.000 ^c
II	14 (46.7)	14 (46.7)	
Lama operasi, rerata (SB),menit	154.57 (20.28)	156.03 (19.76)	0.710 ^b

^aT Independent, ^bMann Whitney, ^cChi square

Ditemukan perbedaan rerata skor VAS yang bermakna antara kelompok A dan B pada pengamatan 30 menit, 1 jam dan 2 jam pascabedah dengan nilai $p < 0.05$, sedangkan pada pengamatan 8 jam, 16 jam dan 24 jam pascabedah ditemukan rerata VAS berbeda tidak bermakna.

Pada pengamatan perbandingan hemodinamik intraoperatif antara Kelompok A dan B. Hasil penelitian menunjukkan

tidak ditemukan perbedaan yang bermakna TDS, TDD, tekanan arteri rerata (TAR) dari pengamatan 5 menit sampai menit ke 20 intraoperatif (awal injeksi ketamin) antara kelompok A dan kelompok B ($p > 0.05$). Sedangkan pada pengukuran denyut jantung menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada menit ke 5 ($p = 0.046$) dan menit ke 10 intraoperatif ($p = 0.012$).

Tabel 2 Perbandingan waktu permintaan analgesia pertama pada kelompok A dan B

Variabel	Kelompok A (n=30)	Kelompok B (n=30)	p*
Waktu permintaan analgesia pertama, rerata (SB), menit	221.5 (11.36)	239.26 (12.45)	0.0001

*Mann Whitney

Tabel 3 Nilai VAS pascabedah pada kelompok A dan B

Variabel	Kelompok A (n=30)	Kelompok B (n=30)	p*
VAS			
T1 (1/2 jam pasca)	2.9 (0.85)	2.23 (0.77)	0.001
T2 (1 jam pasca)	3.93 (1.39)	2.93 (0,52)	0.0001
T3 (2 jam pasca)	3.97 (0,77)	3.4 (0,81)	0.006
T4 (8 jam pasca)	3.1 (0,31)	2.93 (0,58)	0.175
T5 (16 jam pasca)	2.57 (0.57)	2.57 (0.5)	0.884
T6 (24 jam pasca)	1.93 (0.64)	1.77 (0.43)	0.298

*Mann Whitney

Tabel 4 Perbandingan hemodinamik intraoperatif antara kelompok A dan B

Parameter Hemodinamik	Kelompok A (n=30)	Kelompok B (n=30)	p
TDS, rerata (SB), mmHg			
T-5	109.7 (9.8)	110.3 (10.23)	0.817 ^a
T-10	119.2 (8.89)	118.83 (10.72)	0.886 ^a
T-15	123.53 (7,52)	126.9 (12.9)	0.223 ^a
T-20	121.33 (8.05)	123.6 (10.29)	0.324 ^b
TDD, rerata (SB), mmHg			
T-5	69.1 (9.66)	69.73 (8.2)	0.785 ^a
T-10	77.27 (6.83)	77.33(7.78)	0.972 ^a
T-15	79.17 (6.7)	82.37 (9.34)	0.212 ^b
T-20	77.6 (7.9)	81.1 (8.13)	0.067 ^b
TAR, rerata (SB), mmHg			
T-5	82.9 (9.15)	83.35 (8.41)	0.79 ^b
T-10	91.29 (6,81)	91.24 (8,13)	0.981 ^a
T-15	93.86 (6.98)	97.35 (9.91)	0.07 ^b
T-20	92.32 (7.5)	95.36 (8.14)	0.113 ^b
Denyut jantung, rerata (SB), x/menit			
T-5	77.57 (11.51)	83.07 (11.9)	0.046 ^b
T-10	80.93 (9.28)	86.97 (8.8)	0.012 ^a
T-15	80.57 (8.96)	83.97 (10.49)	0.182 ^a
T-20	76.57 (9.33)	80.2 (10.74)	0.167 ^a

^a T Independent, ^b Mann Whitney

Efek samping mual, muntah dan halusinasi. Dari hasil analisis menggunakan uji *Chi square* tidak ditemukan perbedaan efek samping mual dan muntah antara dua kelompok studi ($p=0.739$). Pada kelompok A yang mengalami mual muntah hanya terjadi pada 5 orang

pasien (16.7) dan pada kelompok B juga terjadi hanya pada 6 orang (20%).

Dari hasil analisis menggunakan uji *fisher's exact* tidak ditemukan perbedaan efek samping halusinasi antara dua kelompok studi ($p=0.254$). Pada kelompok A yang

mengalami halusinasi hanya terjadi pada 2 orang pasien (6.7) dan pada kelompok B juga terjadi hanya pada 6 orang (20%).

DISKUSI

Efek analgesia preemtif masih kontroversi. Tujuan preemtif analgesia adalah untuk mencegah atau menurunkan timbulnya memori dan rangsangan nyeri di sistem saraf pusat serta untuk menurunkan kebutuhan analgetik.

Reseptor NMDA diaktivasi oleh rangsangan input serabut C oleh trauma jaringan bedah melalui pelepasan transmisi nosiseptif kornu dorsalis medula spinalis. Aktivasi reseptor ini menyebabkan sensitisasi sistem saraf pusat dan timbulnya persepsi nyeri pascaoperasi. Obat analgesia lebih adekuat untuk mencegah sensitisasi sentral ini bila diberikan sebelum adanya trauma. Konsep ini dikenal sebagai preemtif analgesia. Anestesi umum tidak mencegah transmisi impuls nosiseptif dari tempat operasi ke medula spinalis. Nyeri pascaoperasi memanjang karena reaksi inflamasi akibat kerusakan jaringan lebih

dominan daripada rangsangan intraoperatif jangka pendek pada rangsang medula spinalis. Dalam hal lamanya pembedahan pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan yang bermakna, yaitu kelompok A ketamin 0.5 mg/kgBB/IV rerata 154.57 (SD 20.28) dan kelompok B ketamin 1 mg/kgBB/IV rerata 156.03 (SD 19.76). Waktu lamanya pembedahan tidak mempengaruhi terhadap interpretasi hasil VAS kedua kelompok karena pembedahan berlangsung kurang dari 3 jam dan waktu paruh eliminasi obat ketamin sekitar 2-4 jam.

Waktu permintaan analgesia pertama kali diberikan terdapat perbedaan yang bermakna yaitu 221.5 ± 11.36 menit pada kelompok A dan 239.26 ± 12.45 menit pada kelompok B ($p=0.0001$) dari awal pemberian ketamin. Ini sama dengan 66.93 menit pada kelompok A dan 84.69 menit pada kelompok B bila diukur dari waktu selesai operasi di pascabedah. Dalam hal ini ternyata kelompok ketamin 1 mg/kgBB intravena lebih lama dalam waktu permintaan analgesia pertama. Mengacu kepada penelitian Raharjo

(2009) yang menyatakan bahwa apabila tidak memberikan preemtif maka waktu permintaan analgesia pertama 40.0 ± 6.52 menit pada bedah onkologi.¹⁷ Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Raharjo yang lebih baik bila dibandingkan dengan yang tidak diberikan preemtif. Bila dibandingkan pemberian ketamin 0.5 mg/kgBB intravena dengan 1 mg/kgBB intravena, pada penelitian ini didapat ketamin 1 mg/kgBB intravena lebih baik dengan waktu permintaan analgesia pertama lebih lama 17.76 menit. Hasil penelitian ini sesuai dengan teori bahwa ketamin akan dimetabolisme menjadi *Norketamine* yang masih aktif yang potensiasianya sepertiga sampai seperlima dari ketamin. Menurut sumber lain menyebutkan bahwa norketamine dapat bertahan hingga 5 jam setelah pemberian ketamine.

Pada kelompok A yang mengalami halusinasi hanya terjadi pada 2 orang pasien (6.7%) dan pada kelompok B juga terjadi hanya pada 6 orang (20%). Walaupun secara jumlah didapat halusinasi terjadi banyak pada ketamin 1 mg/kgBB/IV, tetapi secara statistik tidak ditemukan

perbedaan bermakna kejadian halusinasi antara dua kelompok studi ($p=0.254$). Ini sesuai dengan penelitian Ghaffar (2012) yang menilai efek samping preemtif ketamin dosis 0.9 mg/kgBB/IV, didapat 20 pasien dari 100 pasien terjadi halusinasi.¹⁰ Alasan mungkin terjadi persamaan pada penelitian ini akibat semua sampel dengan jenis kelamin perempuan, usia relatif muda dan pernah mengalami keguguran.

KESIMPULAN

Ketamin dosis 0.5 mg/kgBB intravena efektif sebagai preemtif analgesia pascabedah ginekologi dengan waktu permintaan analgesia pertama selama 221.5 menit. Ketamin dosis 1 mg/kgBB intravena efektif sebagai preemtif analgesia pascabedah dengan waktu permintaan analgesia pertama selama 239.26 menit. Lamanya permintaan analgesia ketamin 1 mg/kgBB intravena secara statistik berbeda bermakna dengan ketamin 0.5 mg/kgBB intravena tetapi secara klinis perbedaan hanya 17.76 menit. Kejadian efek samping halusinasi pada preemtif ketamin dosis 1 mg/kgBB didapat lebih

banyak daripada ketamin dosis 0.5 mg/kgBB, yaitu sebanyak 6 dan 2 orang, tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna.

Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna hemodinamik intraoperatif dari tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP pada preemtif analgesia ketamin dengan dosis 0.5 mg/kgBB dan dosis 1 mg/kgBB, tetapi nilai denyut jantung berbeda bermakna pada menit ke-5 dan menit ke-10. Pemberian ketamin sebagai analgesia preemtif dengan dosis 0.5 mg/kgBB dan dosis 1 mg/kgBB secara statistik didapati perbedaan yang bermakna dinilai dari VAS 30 menit, 1 jam, dan 2 jam pascabedah tetapi berbeda tidak bermakna pada 8 jam, 16 jam, dan 24 jam pascabedah ginekologi

DAFTAR PUSTAKA

1. Amata AO, Mitchell V. Post operative analgesia, management of post operative pain. *J. Medicine Digest*. 1998;16:5-10
2. Werner, Mads, Mjobo, Helena, Nielsen, Per R., dkk. Prediction of post operative pain: a systemic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology*. 2010;112(6):1494-502
3. Aboet A A. Perbandingan efek analgesia deksketoprofen trometanol dengan ketorolak sebagai preventif analgesia pada anestesi umum. Departemen Anestesiologi dan Reanimasi FK USU Medan. 2009
4. Bountra Chas. Pain current understanding, emerging therapies, and novel approaches to drug discovery. *Mercel Dekker, Inc.* 2003. 29-42
5. Onk C K S, Lirk P, Seymour R A, Jenkins B J. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100:757-73
6. Gottschalk Allan, Smith David S. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *American Family Physician*. 2001; 63(10): 1979-84
7. Warfield C A. Principles & practice of pain medicine. 2nd Ed. *McGraw-Hill*. 2004: 431-37
8. Singh Harsimran, Kundra Sandeep, Singh Rupinder M, Grewal Anju, Kaul Tej K, Sood

- Dinesh. Preemptive analgesia with ketamine for laparoscopic cholecystectomy. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2013; 29: 478-84
9. Raharjo L, Budiono U. Efektivitas ketamin sebagai analgesia preemtif terhadap nyeri pasca bedah onkologi. *Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang*. 2009;1(3):132-40
10. Abdel-Ghaffar ME. Descriptive analysis of postoperative psychomimetic side effects of subanesthetic dose of ketamine in surgical patients. *Med. J. Cairo Univ*. 2012;80(2): 253-57

