

Pengaruh Pemberian Ketamin Dosis Rendah terhadap Penambahan Uterotonika pada Pasien Seksio Sesarea dengan Anestesi Spinal

Febrina Isnaini, Ester Lantika Ronauli Silaen, Yutu Solihat

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Abstrak

Latar Belakang: Meningkatnya angka kejadian seksio sesarea dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan atonia uteri uteris menjadi penyebab tersering dari perdarahan post partum. Ketamin memiliki mekanisme kerja yang mirip dengan oksitosin, sehingga ketamin dosis rendah digunakan sebagai agen uterotonik tambahan.

Tujuan: Mengetahui perbandingan pemberian ketamin dosis rendah terhadap penambahan uterotonika pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

Subjek dan Metode: Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda. Dua puluh empat sampel penelitian yang menjalani seksio sesarea dengan teknik anestesi spinal dibagi secara acak menjadi dua kelompok dengan proporsi sama sebanyak 12 sampel. Pemberian oksitosin + ketamin 0,2 mg/KgBB pada kelompok K, dan pemberian oksitosin + 2 ml NaCl 0,9 % pada kelompok C. Data dianalisis menggunakan uji statistik *independent t-test* dan *Fisher's Exact* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil: Pada kelompok K, kadar hemoglobin memiliki nilai $mean \pm SD$ 11,9 \pm 0,46; nilai hemoglobin (T1) memiliki nilai $mean \pm SD$ 10,7 \pm 0,54. Pada kelompok C, nilai hemoglobin menunjukkan nilai $mean \pm SD$ 12,1 \pm 0,56. Nilai hemoglobin (T1) menunjukkan nilai $mean \pm SD$ 10,6 \pm 0,50. Pemberian uterotonika tambahan lebih banyak pada kelompok C tapi tidak bermakna secara statistik.

Simpulan: Pemberian uterotonika tambahan lebih banyak diberikan pada kelompok C tapi tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$).

Kata Kunci: Ketamin, oksitosin, uterotonika, anestesi spinal, seksio sesarea

The Effect of Low Dose Ketamine on the Addition of Uterotonics in Caesarean Section Patients with Spinal Anesthesia

Abstract

Background: The increasing number of caesarean sections (CS) is associated with increased morbidity and mortality with uterine atonicity being the most common cause of post-partum hemorrhage. The use of low dose ketamine as an additional uterotonic agent is based on its uterotonic activity.

Objective: This study aim to determine the comparison of administering low doses of ketamine to the addition of uterotonics in CS patients with spinal anesthesia.

Subject and Method: This study used a double-blind randomized clinical trial method. Twenty-four research samples who underwent SC using spinal anesthesia were divided randomly into two groups. Group K received oxytocin+ketamine 0.2mg/KgBW, and group C received oxytocin+2ml Nacl 0.9%. Data were analyzed using the Independent t-test and Fisher's Exact statistical tests with a significance level of $\alpha=0.05$.

Results: The hemoglobin K (T0) value has a $mean \pm SD$ value of 11.9 \pm 0.46; Hemoglobin value (T1) has a $mean \pm SD$ value of 10.7 \pm 0.54. The hemoglobin C (T0) value shows a $mean \pm SD$ value of 12.1 \pm 0.56. The hemoglobin value (T1) shows a $mean \pm SD$ value of 10.6 \pm 0.50. Additional uterotonics were given more in the C group but this was not statistically significant.

Conclusion: Additional uterotonics were given more frequently in the C group but this was not statistically significant ($p>0.05$).

Keywords: Ketamine, oxytocin, uterotonics, spinal anesthesia, caesarean section

I. Pendahuluan

Seksio sesarea merupakan salah satu operasi yang paling sering dilakukan di dunia.¹ Meningkatnya angka kejadian seksio sesarea dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas yang menyebabkan angka kematian hingga 25% dari seluruh wanita yang menjalani prosedur Seksio sesarea pada negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah.^{2,3} Penyebab mortalitas ini 32% disebabkan oleh perdarahan postpartum (PPH), 19% oleh preeklampsia/eklampsia dan 22% oleh sepsis.³ Tingginya angka mortalitas menunjukkan adanya urgensi dalam pemilihan agen uterotonika sehingga dapat mengurangi kejadian perdarahan postpartum.

Atonia uterus tetap menjadi etiologi PPH yang paling umum setiap tahunnya yang merupakan penyebab hingga 80% PPH.^{4,5} Menurut pedoman *World Health Organization* (WHO), di antara berbagai obat uterotonika, oksitosin direkomendasikan sebagai obat lini pertama. Oksitosin diketahui mempunyai efek terhadap organ kardiovaskular sehingga dapat mempengaruhi status hemodinamik ibu.⁶ Selain itu, pemberian oksitosin juga dapat menimbulkan efek hipotensi dan takikardi pada ibu.⁷ Pemberian anestesi spinal juga dapat menambah efek samping hipotensi pada ibu yang dapat mempengaruhi suplai darah ke janin.⁸

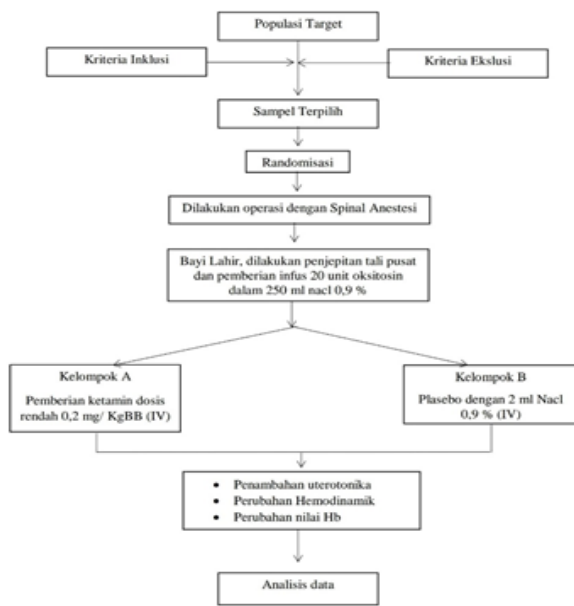
10–40% wanita yang menjalani prosedur seksio sesarea dengan pemberian oksitosin memerlukan agen uterotonika tambahan.⁹ Penggunaan ketamin dosis kecil 0,2 mg/kg dapat digunakan sebagai obat tambahan dalam persalinan dengan aktifitas uterotoniknya.¹⁰ Pemberian ketamin dosis rendah memberikan efek analgesik untuk nyeri akut dan kronis. Selain itu, penggunaan ketamine dosis rendah tidak mengganggu fungsi jantung, pernafasan, dan reflek saluran nafas seperti yang terjadi pada pemberian obat golongan benzodiazepin dan opioid. Pemberian ketamine dosis rendah pada pasien seksio sesarea mengurangi unit oksitosin yang digunakan dan kebutuhan akan uterotonik tambahan. Selain itu, pemberian ketamin dosis rendah dikaitkan dengan penurunan nilai hemoglobin postpresedural yang

lebih sedikit.¹¹ Namun penelitian eksperimental lainnya terkait efek ketamin terhadap efek uterotonik dan perdarahan intraoperatif seksio sesarea masih sangat sedikit.^{11–14} Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan pemberian ketamine dosis rendah terhadap penambahan uterotonika pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

II. Metode

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Prof. Chairuddin P. Lubis Universitas Sumatera Utara Medan bulan Januari – Maret 2024. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur seksio sesarea dengan teknik anestesi spinal, memiliki status fisik ASA II, dan Hb >9 gr/ dL. Kriteria eksklusi: pasien dengan riwayat reaksi alergi terhadap pemberian ketamin, dan pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial (TIK), hipovolemia yang tidak terkoreksi, infeksi di area injeksi spinal. Kriteria *drop out*: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama operasi, pasien mengundurkan diri dari penelitian. Sample pada penelitian ini sebanyak 24 pasien yang dibagi secara acak menjadi dua kelompok dengan proporsi yang sama sebesar 12 sampel.

Pada kelompok K dilakukan pemberian oxytocin + ketamin 0,2 mg/ KgBB diencerkan dengan NaCl 0,9% menjadi 2 ml. Sedangkan, pada kelompok C diberikan oxytocin + 2 ml NaCl 0,9%. Metode pembiusan yang digunakan pada prosedur ini adalah anestesi spinal, lalu dilakukan pengukuran hemodinamik sebelum penjepitan tali pusat. Setelah bayi lahir dan dilakukan penjepitan tali pusat dilakukan pemberian ketamin 0,2 mg/ KgBB melalui intravena pada kelompok K dan 2 ml NaCl 0,9 % melalui intravena pada kelompok C serta diberikan infus 20 unit oksitosin dalam 250 ml NaCl 0,9% dengan 20 tetes per menit pada kedua kelompok. Pengukuran hemodinamik (tekanan darah dan nadi) kembali dilakukan setelah 5 menit dan diukur kembali setelah operasi selesai yang di tandai dengan selesainya



Gambar 1. Alur Penelitian

jahitan pada kutis. Data dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS version 24. Analisis dilakukan dengan uji statistik *Independent t-test* dan *Fisher's Exact* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. Alur penelitian pada studi ini terdapat pada gambar 1.

III. Hasil Penelitian

Sampel yang tergabung dalam penelitian ini sebanyak 24 orang. Tidak ada sampel yang *drop out* selama prosedur penelitian. Karakteristik demografi pada penelitian ini meliputi berat badan, usia, lama tindakan, jumlah gravida, dan jumlah paritas. Tabel 1. menunjukkan analisis hubungan antara kelompok usia, berat badan lama tindakan, jumlah paritas, jumlah gravida menunjukkan p value $>0,05$. Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada usia, berat

Tabel 1. Data Demografik Sample Penelitian

	Kelompok K n = 12	Kelompok C n = 12	P*
Usia			
Mean \pm SD	24,91 \pm 4,12	24,66 \pm 2,46	0,859
Median	23,5	23,5	
Range (min.–maks.)	20,00–34,00	21,00–38,00	
Berat Badan			
Mean \pm SD	66,50 \pm 4,23	65,41 \pm 3,98	0,922
Median	65,5	65,0	
Range (min.–maks.)	59,00–74,00	58,00–72,00	
Lama tindakan (menit)			
Mean \pm SD	49,66 \pm 3,47	50,33 \pm 3,49	0,644
Median	48,5	49	
Range (min. – maks.)	45-56	47-58	
Jumlah gravida			
1	5(41%)	4(33%)	0,678
2	5(41%)	7(58%)	
3	2(18%)	1(9%)	
Jumlah paritas			
0	5(41%)	5(41%)	1,000
1	6(50%)	6(50%)	
2	1(9%)	1(9%)	

Keterangan: Data ditampilkan dengan *mean* \pm standar deviasi. Data dianalisa dengan uji Saphiro Wilk

Tabel 2. Parameter Hemodinamik pada Kedua Kelompok

Parameter Hemodinamik	Kelompok K n = 12	Kelompok C n = 12	p ^b
MAP (mmHg)			
Sebelum penjepitan tali pusat (T0)	85,2 ± 5,9	83,2 ± 5,6	0,406
Setelah 5 menit pasca pemberian perlakuan (T1)	87,3 ± 5,5	81,6 ± 4,0	0,010*
Setelah selesai operasi (T2)	85,1 ± 4,6	81,0 ± 3,8	0,029*
HR (kali/menit)			
Sebelum penjepitan tali pusat (T0)	85,2 ± 5,9	85,5 ± 5,1	0,884
Setelah 5 menit pemberian perlakuan (T1)	86,9 ± 3,3	84,1 ± 2,9	0,044*
Setelah operasi (T2)	79,8 ± 2,6	77,6 ± 2,4	0,049*

Keterangan : uji independent T Test, * Nilai p value <0.05

Tabel 3. Nilai Hemoglobin pada Kedua Kelompok

Nilai Hemoglobin	Kelompok K (gr/dl) n = 12	Kelompok C (gr/dl) n = 12	pb
Sebelum operasi	11,9 ± 0,46	12,1 ± 0,56	0,509
4 jam pasca operasi	10,7 ± 0,54	10,6 ± 0,50	0,610
P ^c	0,000	0,000	

Keterangan: b uji independent T Test, c uji independent T Test

badan, lama tindakan, jumlah paritas, dan jumlah gravida pada kedua kelompok sampel. Pengukuran parameter hemodinamik kedua kelompok dilakukan pada (T0), (T1) dan (T2). Variabel hemodinamik MAP pada (T1) dan (T2) lebih tinggi pada Kelompok K dibandingkan kelompok C. Hasil yang sama juga diamati

pada variabel hemodinamik HR pada (T1) dan (T2). Hasil analisa statistik menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna pada variabel kardiovaskular yang meliputi MAP pada pengukuran (T1) dan (T2), dan HR pada pengukuran (T1) dan (T2) (Tabel 2). Pengukuran nilai hemoglobin pada penelitian ini diukur

Tabel 4. Pemberian Uterotonika Tambahan pada Kedua Kelompok

Nilai Hemoglobin	Kelompok K (gr/dl) n = 12	Kelompok C (gr/dl) n = 12	p ^b
Pemberian uterotonika tambahan			
Ya	2(16%)	4(33%)	0,640*
Tidak	10(84%)	8(67%)	

dengan pengukuran nilai hemoglobin pada kelompok perlakuan pada (T0) dan (T1). Pada perbandingan nilai hemoglobin sebelum dan sesudah operasi menunjukkan adanya penurunan nilai hemoglobin yang signifikan pada kedua kelompok dengan nilai $p < 0,005$ (Tabel 3).

Tabel 4 menunjukkan penilaian hubungan antara pemberian uterotonika tambahan dengan kelompok perlakuan dilakukan dengan uji Fisher's exact didapatkan hasil ($p=0,640$). Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa kejadian pemberian uterotonika tambahan lebih banyak pada kelompok C tapi tidak bermakna secara statistik.

IV. Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan penggunaan ketamin sebagai agen uterotonika tambahan dapat mengurangi penurunan kadar hemoglobin paska seksio sesarea dan pemakaian tambahan agen uterotonik lainnya. Sifat uterotonik ketamin pada penelitian ini dinilai berdasarkan penurunan nilai hemoglobin pada kedua kelompok penelitian yang menunjukkan penurunan nilai hemoglobin yang lebih rendah pada kelompok dengan pemberian ketamin. Penurunan nilai Hb yang lebih kecil pada kelompok pemberian ketamin juga dijumpai pada pengukuran 4 jam pasca operasi ($p < 0,05$).¹¹ Hasil yang sama juga didapati pada penggunaan ketamin untuk operasi dilatasi dan kuretase yang menunjukkan kehilangan darah yang minimal intra dan pasca operasi pada kelompok penggunaan ketamin.¹³ Beberapa mekanisme ketamin yang membantu kontraksi uterus antara lain melalui jalur *adenylyl cyclase inhibition* yang menurunkan konsentrasi cAMP yang dapat menyebabkan kontraksi otot polos uterus sehingga dapat mengurangi perdarahan yang dapat di nilai dari perubahan nilai hemoglobin. Jalur lainnya yaitu melalui *PLCB activation* yang meningkatkan InsP3 sehingga memicu pelepasan Ca intrasel yang nantinya menyebabkan kontraksi otot polos uterus.¹⁴

Meskipun penggunaan ketamin dosis rendah sebesar 0,2 mg/KgBB menawarkan kelebihan yang lebih banyak namun perlu diingat bahwa penggunaan ketamin sebagai uterotonik

diperantarai oleh efek yang bergantung dengan dosis, mengisyaratkan penggunaan dosis yang lebih besar menyebabkan efek uterotonik yang lebih besar juga.^{14,15} Penggunaan ketamin intravena memiliki sifat kontraksi uterus yang mirip dengan ergometrine, hal ini diperkuat dengan hasil penelitian yang menemukan bahwa, setelah tekanan *plateu* tercapai setelah pemberian ergometrin, terdapat peningkatan tekanan intrauterin yang lebih lanjut dan setara pada pemberian suntikan ketamin berikutnya.¹² Oleh karena itu, otot rahim tidak terstimulasi secara maksimal dengan pemberian ergometrin dan mampu berkontraksi lebih lanjut. Keperluan pemberian agen uterotonik tambahan dan unit oksitosin yang diberikan secara signifikan juga lebih rendah pada kelompok dengan pemberian ketamin dosis rendah.¹¹

Respon kardiovaskular pada kedua kelompok pada penelitian ini menunjukkan variabel hemodinamik yang meliputi MAP pada 5 menit setelah penjepitan tali pusat dan setelah operasi; dan laju nadi pada 5 menit setelah penjepitan tali pusat dan setelah selesai operasi diamati lebih tinggi pada subjek dengan pemberian ketamin dosis rendah. Ketamin memiliki onset tipikal terjadi dalam waktu 30 detik dengan konsentrasi plasma puncak setelah pemberian intravena terjadi dalam waktu 1 menit, intramuskular dalam waktu 5 menit dan pemberian secara oral dalam waktu 30 menit.¹⁶ Hal ini dapat diamati dengan parameter hemodinamik yang mengalami peningkatan pada 5 menit setelah penjepitan tali pusat. Peningkatan nilai MAP dan denyut jantung juga terlihat pada kelompok dengan pemberian ketamin dibandingkan placebo.¹¹ Pemilihan ketamin lebih disukai sebagai obat induksi yang paling baik karena efeknya dalam menjaga hemodinamik yang stabil. Ketamin memiliki banyak mekanisme kerja, termasuk efek pada *reseptor μ -opioid*, reseptor muskarinik, reseptor monoaminergik, reseptor γ -aminobutyric acid, dan efek simpatomimetik dengan cara menghambat *reuptake* katekolamin yang bersirkulasi sehingga dapat meningkatkan denyut nadi dan tekanan darah pasien.^{10,17} Kekurangan penelitian ini meliputi penggunaan nilai Hb mungkin bukan penanda kehilangan darah

yang dapat diandalkan karena dipengaruhi oleh status hidrasi ibu. Terutama dengan pemberian cairan selama prosedur serta perubahan fisiologis dalam volume darah ibu. Penilaian terhadap tonus uterus dinilai oleh dokter kandungan yang dapat dipengaruhi oleh perkiraan subjektif sehingga dapat mengakibatkan bias pada hasil penelitian. Namun, untuk membatasi faktor ini, semua operasi dilakukan oleh seorang ahli bedah yang berpengalaman.

V. Simpulan

Penggunaan ketamin dosis rendah dapat mengurangi pemberian uterotonika tambahan dan penurunan nilai hemoglobin 4 jam post operasi, namun hasil ini tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Penulis berharap agar peneliti selanjutnya menilai efek samping ketamin dosis rendah pada pasien yang menjalani prosedur seksio sesarea

VI. Ethical Clearance dan Informed Consent

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Universitas Sumatera Utara dengan No: 67/KEPK/USU/2024. Seluruh sampel yang tergabung dalam penelitian ini telah mendapatkan penjelasan dan bersedia tanpa paksaan untuk bergabung menjadi sampel penelitian.

Daftar Pustaka

- Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Maggio L, Sperling JD, Chauhan SP, Rouse DJ. The case for standardizing cesarean delivery technique: seeing the forest for the trees. *Obstet Gynecol.* 2020;136(5):972–80. Doi: 10.1097/AOG.0000000000004120
- Albaze E, Soliman A, Albakri K, Elbanna M, Moussa NA, Faragalla HM. Efficacy and safety of rectal misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss in cesarean section: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Turk J Obstet Gynecol.* 2023;20(2):142–53. Doi:10.4274/tjod.galenos.2023.15098
- Angolile CM, Max BL, Mushemba J, Mashauri HL. Global increased cesarean section rates and public health implications: A call to action. *Health Sci Rep.* 2023;6(5):e1274. Doi: 10.1002/hsr2.1274
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e168–86. Doi: 10.1097/AOG.0000000000002351
- Zewdu D, Tantu T. Incidence and predictors of severe postpartum hemorrhage after cesarean delivery in South Central Ethiopia: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):3635.
- Voillequin S, Rozenberg P, Ravaud Ph, Rousseau A. Promptness of oxytocin administration for first-line treatment of postpartum hemorrhage: a national vignette-based study among midwives. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):353. Doi: 10.1186/s12884-022-04648-5
- Ricardo D, Hanafie A, Hamdi T. Comparison of oxytocin 10 IU intravena dilution of 10 ml Nacl 0.9% bolus for 15 seconds and 60 seconds to hemodynamics in sectio caesaria patients with spinal anesthesia. *J Society Med.* 2022;1(3):123–7.
- Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, Duvekot JJ, Dyer RA, Lucas DN, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia.* 2019;74(10):1305–19. Doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14757>
- Rasri W. Intrauterine misoprostal intraoperative estimated blood loss cesarean section postpartum hemorrhage. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2018;26(4):237-45. Doi: <https://doi.org/10.14456/tjog.2018.28>
- Elsayed AA. Advanced anesthesia review. Abd-Elsayed A, editor. Oxford University

PressNew York; 2023.

11. Haghghi M, Soltanipour S, Farzi F, Mansour Ghanaie M, Biazar G, Malekzadeh A, et al. The utero-tonic effects of low dose intravenous ketamine in cesarean section under spinal anesthesia; A randomized double-blind clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2023;14(2):218–25. Doi: 10.22088/cjim.14.2.218
12. Munro A, George RB. Chestnut's obstetric anesthesia principles and practice. 5th Edition. *Can J Anesth.* 2015 ;62(9):1027–8. Doi: 10.1007/s12630-015-0390-3
13. Abd-Elsayed A, editor. Basic anesthesia review. Oxford University PressNew York; 2023.
14. Okorie O, Babah O, Aderolu M. Does low dose oral ketamine have oxytocic effect?. *Tropical J Obstet Gynaecol.* 2015;32(1):113–17.
15. Wei CN, Deng JL, Dong JH, Ping ZP, Chen XZ. The Median effective dose of oxytocin needed to prevent uterine atony during cesarean delivery in elderly parturients. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:5451–458. Doi; <https://doi.org/10.2147/DDDT.S258651>
16. Elkassabany N, Nada E. Regional anesthesia and acute pain medicine. Anitescu M, editor. New York: Oxford University PressNew York; 2023.
17. Imani F, Varrassi G. Ketamine as adjuvant for acute pain management. *Anesth Pain Med.* 2019;9(6):1-3. Doi: 10.5812/aapm.100178