

PENGARUH KETAMIN SEBAGAI ZAT NEUROTOXICITY

The Effect Of Ketamin as a Substance of Neurotoxicity

Kulsum^{1*}, Imai Indra^{1*}, Taufik Suryadi^{2*}

¹Departemen Anestesi dan Terapi Intensif FK UNSYIAH-RSUDZA Banda Aceh,

²Departemen Forensik dan Medikolegal FK UNSYIAH-RSUDZA Banda Aceh

e-mail: kulsum.anestesi@gmail.com

ABSTRAK

Ketamin adalah suatu “*rapid acting non barbiturat general anesthetic*” termasuk golongan fenyl cyclohexylamine. Ketamin mempunyai efek analgetik yang kuat sekali akan tetapi efek hipnotiknya kurang. Ketamin bekerja sebagai antagonis nonkompetitif pada reseptor NMDA (N-metil-D-aspartat). Reseptor NMDA adalah suatu reseptor kanal ion (untuk ion Na⁺, Ca²⁺ dan K⁺) dan merupakan obat lipofilik dan didistribusikan dengan cepat ke dalam organ-organ yang kaya vaskular, termasuk otak, hati, dan ginjal. sebagian besar obat anestetik dan obat penenang adalah agonis reseptor asam γ -aminobutyric (GABA), antagonis reseptor glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) , atau kombinasi keduanya Pada anestesi umum dan sedasi dapat dilakukan dengan pemberian inhalasi atau intravena obat yang khusus. Kedua agonis GABA dan antagonis NMDA menyebabkan anesthetic-induced developmental neurotoxicity (AIDN). Karakteristik dari AIDN adalah Apoptosis yang patologis, menghambat neurogenesis, perubahan pengembangan dendrit, perkembangan sel Glial yang tidak sempurna. Semua itu dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif.

Key word : *Ketamin, Neurotoxicity,*

ABSTRACT

Ketamine is a "rapid acting non barbiturate general anesthetic" including the fenyl cyclohexylamine group. Ketamine has a powerful analgesic effect but its hypnotic effect is lacking. Ketamine acts as a noncompetitive antagonist on NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptors. The NMDA receptor is an ion channel receptor (for Na⁺, Ca²⁺ and K⁺ ions) and is a lipophilic drug and is distributed rapidly into vascular-rich organs, including the brain, liver, and kidneys. Most of the anesthetic and sedative drugs are γ -aminobutyric acid receptor agonists (GABAs), N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonists, or a combination of both In general anesthesia and sedation may be performed by intravenous inhalation or intravenous medications . Both GABA agonists and NMDA antagonists cause anesthetic-induced developmental neurotoxicity (AIDN). Characteristics of AIDN are pathological apoptosis, inhibition of neurogenesis, changes in dendritic development, development of imperfect glial cells. All of it can cause decreased cognitive function

Kata Kunci : *Ketamin, Neurotoxicity.*

PENDAHULUAN

Ketamin adalah suatu “*rapid acting non barbiturat general anesthetic*” termasuk golongan fenyl cyclohexylamine. Diperkenalkan paling pertama oleh Domino dan Carsen pada tahun 1965. Ketamin mempunyai efek analgetik yang kuat sekali akan tetapi efek hipnotiknya kurang (tidur ringan) yang disertai penerimaan keadaan lingkungan yang salah (anestesi disosiasi). Ketamin merupakan zat anestesi dengan aksi satu arah yang berarti efek

analgetiknya akan hilang bila obat itu telah didetoksikasi/dieksresi, dengan demikian pemakaian lama harus dihindarkan. Ketamin adalah satu-satunya anestesik intravena yang selain bersifat analgesik kuat juga mampu merangsang kardiovaskuler, meningkatkan frekuensi jantung, tekanan darah arteri, dan curah jantung. Obat anestesi adalah modulator yang kuat dari sistem saraf pusat (SSP) dan secara reversibel membuat pasien tidak sadar terhadap prosedur dan

pembedahan yang sebenarnya menyakitkan. Sebagian besar obat anestetik dan obat penenang adalah agonis reseptor asam γ -aminobutyric (GABA), antagonis reseptor glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA), atau kombinasi keduanya. Pada anestesi umum dan sedasi dapat dilakukan dengan pemberian inhalasi atau intravena obat yang khusus. Kedua agonis GABA dan antagonis NMDA menyebabkan anesthetic-induced developmental neurotoxicity (AIDN). Baik jangka pendek dan jangka panjang efek neurokognitif dari anestesi umum harus dipertimbangkan. (Alex S, Mervyn M, Evan D. 2004)

Ketamin adalah satu-satunya anestetik intravena yang selain bersifat analgesik kuat juga mampu merangsang kardiovaskuler, meningkatkan frekuensi jantung, tekanan darah arteri, dan curah jantung. Puncak peningkatan variabel-variabel tersebut terjadi 2-4 menit setelah pemberian bolus intravena dan menurun setelah 10-20 menit. Ketamin merangsang sistem kardiovaskuler melalui rangsangan pada sistem saraf simpatis pusat dan sebagian kecil melalui hambatan pengambilan norepinefrin pada terminal saraf simpatis. Peningkatan plasma epinefrin dan norepinefrin terjadi dalam 2 menit pertama setelah pemberian bolus intravena dan kadarnya akan kembali ke kadar dasar dalam waktu kurang 15 menit. (Stevenson C. 2015)

Ketamin terbukti meningkatkan aliran darah ke otak, konsumsi oksigen, dan tekanan intrakranial. Seperti halnya anestetik volatile lain, ketamin sangat berbahaya pada kondisi tekanan intrakranial yang tinggi. Walaupun ketamin menurunkan frekuensi pernafasan, tonus otot saluran nafas atas terkontrol dengan baik dan refleks-refleks saluran nafas biasanya tidak terganggu. (Said A, Kartini A, Ruswan D. 2001)

1. Mekanisme kerja

Ketamin bekerja sebagai antagonis nonkompetitif pada reseptor NMDA (N-metil-D-aspartat) yang tidak bergantung

pada tegangan, ikatan pada tempat ikatan fensiklidin. Reseptor NMDA adalah suatu reseptor kanal ion (untuk ion Na^+ , Ca^{2+} dan K^+), maka blokade reseptor ini berarti bahwa pada saat yang sama ada blokade aliran ion sepanjang membran neuron sehingga terjadi hambatan pada depolarisasi neuron di SSP. Tidak seperti obat anestesi lainnya, ketamin tidak berinteraksi dengan reseptor GABA. (Alex S, Mervyn M, Evan D. 2004)

Ketamin adalah suatu obat penghilang sakit kuat pada konsentrasi plasma subanestesi, efek anestetik dan analgesik mungkin diperantai oleh mekanisme yang berbeda. Yang secara rinci, analgesik mungkin dalam kaitan dengan suatu interaksi antara ketamin dan opioid reseptor di dalam sistem saraf pusat. Ketamin dilaporkan berinteraksi dengan mu (μ), delta (δ), dan kappa (κ) reseptor dari opioid. Interaksi dengan opioid reseptor ini berbagai studi menduga bahwa ketamin sebagai antagonis pada μ reseptor dan agonis pada κ reseptor. (Joly V, Richebe P, Guignard B. 2005)

2. Farmakokinetik

Ketamin diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian intramuskular, walaupun pada dasarnya dapat diberikan baik secara intravena maupun intramuskular. Ketamin didistribusi secara cepat, memasuki sistem saraf pusat dan menembus plasenta. Sebagian besar ketamin dimetabolisme oleh hati. Jalur metabolisme yang penting adalah demetilasi ketamin oleh enzim sitokrom P-450 menjadi norketamin. Sebagian dikonversi menjadi senyawa aktif lainnya. Norketamin adalah hydroxylated dan kemudian menghubungkan ke metabolit glucoronide yang non-aktif dan dapat larut di dalam air. Pada pemberian secara intravena, kurang dari 4% dosis ketamin dapat ditemukan dalam air seni tanpa perubahan. Halotan dan diazepam memperlambat metabolisme dari ketamin dan memperpanjang efek obat tersebut. Ketamin mempunyai waktu paruh 2,5 jam. 12-13 Ketamin diekresikan melalui ginjal. Pada pemberian ketamin secara intravena 4%

dieskresikan melalui urin tanpa mengalami perubahan dan 5% dosis yang diinjeksikan dieskresikan melalui feses. (Kumar P. 2012)

3. Farmakodinamik

a. Susunan Saraf Pusat

Ketamin menghasilkan stadium anestesi yang disebut anestesi disosiasi. Ketamin bekerja di sistem proyeksi talamoneokortikal pada susunan saraf pusat. Ketamin menekan fungsi saraf di korteks dan talamus dan merangsang bagian dari sistem limbik serta hipokampus, sehingga menyebabkan disorganisasi fungsional pada jalur non-spesifik di area talamus dan otak tengah. Ketamin juga menekan transmisi impuls di formasi retikular medula medialis, yang berperan pada transmisi komponen emosi nosiseptif dari spinal cord ke pusat otak. Reseptor opioid juga diduduki oleh ketamine yang berada di otak dan spinal cord sehingga menyebabkan ketamin memiliki sifat analgetik. Efek analgetik juga didapatkan akibat adanya interaksi pada reseptor NMDA. Ketamin memiliki beberapa kekuatan yaitu mampu meningkatkan metabolisme otak, aliran darah otak dan tekanan intra kranial. Ketamin juga dapat meningkatkan *Cerebral metabolic rate of oxygen* (CMRO₂) karena ketamine memiliki efek eksitatori di susunan saraf pusat. Pemberian ketamine juga mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial diakibatkan oleh peningkatan respon sistem saraf simpatis yang mengakibatkan meningkatnya aliran darah otak. Diazepam ataupun tiopental dapat mengurangi efek dari pemberian ketamine. (John F, Butterworth, David C, Mackey. 2013)

Emergence reaction merupakan reaksi psikis yang terjadi pada saat pasien bangun dalam pemberian ketamin. Reaksi psikis ini berupa mimpi buruk, perasaan melayang, ilusi, bingung, euphoria dan rasa takut. Reaksi ini muncul dalam satu jam

pertama pemulihan dan akan berkurang satu jam sampai beberapa jam kemudian.

b. Sistem Pernafasan

Ketamin mempunyai beberapa kelebihan pada sistem pernafasan yaitu menjaga patensi jalan nafas, meningkatkan ventilasi, dan hanya mempunyai efek minimal dalam respon terhadap CO₂. Ada penurunan sementara dari volume semenit setelah bolus 2 mg/kgBB intravena. Walaupun jarang terjadi, apnoe dapat terjadi setelah pemberian ketamine dengan cepat dan dosis yang tinggi. Depresi pernafasan juga dapat terjadi saat pemberian bersamaan sedatif dan opioid.

Ketamin juga memberikan pada otot polos bronkus yaitu relaksasi. Komplians paru dapat meningkat jika diberikan pada pasien yang mempunyai masalah pada saluran nafas dan bronkospasme. Mekanismenya adalah mungkin akibat rangsang simpatis ataupun ketamin dapat secara langsung mengantagonis efek spasme dari karbakol dan histamin. Efek bronkodilatasi ini menyebabkan ketamin dapat digunakan untuk asma yang tidak berhasil pada pengobatan konvensional. (John F, Butterworth, David C, Mackey. 2013)

c. Sistem Kardiovaskular.

Ketamin dapat merangsang peningkatan tekanan darah, cardiac output, laju jantung, dan resistensi pembuluh darah pulmonal. Hal ini diakibatkan oleh karena peningkatan kerja dan kebutuhan oksigen otot jantung. (John F, Butterworth, David C, Mackey. 2013)

Efek efek ini terjadi akibat peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis, sehingga pelepasan norepinefrin semakin besar yang diakibatkan oleh penekanan pada refleks baroreseptor. Pengaruh ketamin pada reseptor NMDA di nukleus traktus solitaries menyebabkan penekanan refleks

baroreseptor ini. (John F, Butterworth, David C, Mackey. 2013)

Tekanan darah sistolik meningkat pada orang dewasa yang mendapat dosis klinis ketamin adalah 20-40 mmHg. Tekanan darah sistemik meningkat secara progresif dalam 3-5 menit pertama setelah injeksi intra vena ketamin dan kemudian akan menurun ke level sebelum injeksi 10-20 menit kemudian. Pada pasien dengan keadaan hemodinamik tidak stabil ketamin merupakan obat pilihan yang paling rasional untuk induksi anestesi cepat.

d. Mata

Ketamin dapat mengakibatkan peningkatan tekanan intraokuler akibat peningkatan aliran darah pada pleksus koroidalis. Selain itu juga dapat menyebabkan lakrimasi, nistagmus dan kelopak mata terbuka spontan

e. Hepar dan Ginjal

Ketamin tidak merubah test laboratorium secara bermakna terhadap fungsi hepar dan ginjal.

f. Endokrin

Ketamin dapat meningkatkan kadar gula darah, kortisol plasma pada awal pembedahan. Tidak ada perbedaan lain dalam metabolisme dan sistem endokrin.

4. Efek Samping

Ketamin memberikan efek pada sistem kardiovaskuler melalui rangsangan dari sistem simpatis pusat dan sebagian kecil melalui hambatan pengambilan norepineprin pada terminal saraf simpatis. Kenaikan Tekanan darah dan frekuensi jantung sekitar 30 % serta peningkatan Noradrenalin di dalam tubuh. Pada tahap pemulihan dapat timbul mimpi buruk dan halusinasi. Persepsi ilusi ini dapat berulang kembali pada tahap lanjutan sampai beberapa jam, bahkan setelah beberapa hari. Kejadian seperti ini dapat dicegah dengan pramedikasi dengan

benzodiazepin. Serta produksi saliva yang bertambah banyak.

Ketamin tidak menimbulkan nyeri dan tidak menimbulkan iritasi, obat ini dapat merangsang kardiovaskuler yaitu dipertahankannya tekanan darah pada penderita dengan risiko buruk dan sebagai bronkodilator. Ketamin juga sering digunakan untuk pasien anak karena efek anestesia dan analgesia dapat dicapai dengan pemberian injeksi intramuskular. Ketamin juga dapat digunakan pada pasien geriatri yang beresiko tinggi mengalami syok, karena dapat memberikan stimulasi jantung. Namun demikian, pada pemberian ketamin telah dilaporkan beberapa efek samping antara lain: transien erythema, keadaan mimpi buruk, halusinasi, dan delirium dapat disertai dengan fonasi dapat terjadi pada anestesi ketamin ringan. (John F, Butterworth, David C, Mackey. 2013)

5. Neurotoxicity Anestesi

Obat anestesi adalah modulator yang kuat dari sistem saraf pusat (SSP) dan secara reversibel membuat pasien tidak sadar terhadap prosedur dan pembedahan yang sebenarnya menimbulkan rasa yang tidak nyaman, sebagian besar obat anestetik dan obat penenang adalah agonis reseptor asam γ -aminobutyric (GABA), antagonis reseptor glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) , atau kombinasi keduanya. Pada anestesi umum dan sedasi dapat dilakukan dengan pemberian inhalasi atau intravena obat yang khusus. Kedua agonis GABA dan antagonis NMDA menyebabkan anesthetic-induced developmental neurotoxicity (AIDN). Baik jangka pendek dan jangka panjang efek neurokognitif dari anestesi umum harus dipertimbangkan dengan sebaik-baiknya. (Manuel C, Pardo J, Ronald D. 2018)

Untuk mengetahui penyebab utama efek neurotoksik dari obat depresan SSP pada otak sampai saat ini masih belum dapat diketahui secara pasti. Karena banyak sekali target molekuler dan mekanistik yang masih belum diketahui untuk mencapai anestesi

umum. Pemberian obat AIDN telah diteliti dalam laboratorium, baik in vivo dan in vitro, bagi yang telah terpapar dengan obat anestesi dan obat penenang, khususnya diberikan kepada pasien anak-anak dapat mengakibatkan neurodegenerasi dan gangguan perkembangan neurokognitif. . AIDN pertama kali dijelaskan lebih dari 40 tahun yang lalu dan dilakukan penelitian pada anak tikus yang baru lahir yang terpapar dengan halotan, tetapi tidak ada publikasi lebih lanjut tentang itu. Sampai pada tahun 1999 ada laporan bahwa ketamin meningkatkan neurodegenerasi pada anak tikus yang baru lahir. Selanjutnya, ditemukan bahwa kombinasi obat anestetik yang biasa digunakan seperti isoflurane, nitrous oxide, dan midazolam tidak hanya menginduksi neuroapoptosis, tetapi mengakibatkan defisit dalam fungsi sinaptik hippocampal dan perilaku belajar. (Morgan, Mikhail. 2013)

6. Karakteristik AIDN

a. Apoptosis yang Patologi

Percepatan apoptosis adalah ciri khas AIDN, proses terjadinya apoptosis dapat terjadi kerana adanya aktifasi oleh stres seluler seperti Glukokortikoid, panas, radiasi, kelaparan, infeksi, hipoksia nyeri dan anestesi. Apoptosis hampir selalu dilakukan oleh enzim caspases, yang merupakan protease aspartat sistein. Dua jalur utama adalah jalur ekstrinsik dan intrinik. Jalur ekstrinsik dimediasi oleh reseptor kematian pada dinding membran sel sedangkan jalur intrinsik tergantung pada aktivasi mitokondria. (Manuel C, Pardo J, Ronald D. 2018).

Table 12.1 Key Features of Anesthetic-Induced Developmental Neurotoxicity (AIDN)

Feature	Comment (see text for details)
Pathologic apoptosis	The hallmark of AIDN Can be induced by extrinsic or intrinsic pathways.
Impeded neurogenesis	Effect of anesthetics on neurogenesis is age-dependent
Altered dendritic development	Anesthetics affect dendritic morphogenesis in age-dependent manner
Aberrant glial development	Isoflurane can interfere with release of trophic factors by astrocytes

Gambar 8.1

b. Neurogenesis yang terhambat

Pada penelitian sebelumnya dijelaskan bahwa Anestesi mempengaruhi neurogenesis pada hewan percobaan, itupun bergantung pada usia hewan percobaan. Isoflurane menyebabkan hilangnya sel induk saraf dan mengurangi neurogenesis. Demikian juga propofol menurunkan proliferasi sel hipokampus pada tikus muda, tetapi tidak pada tikus dewasa. Paparan isofluran mengganggu pertumbuhan dan pematangan astrocytes yang terlambat pada hewan muda. Peradangan yang disebabkan oleh anestesi umum juga dapat menyebabkan penurunan neurogenesis pada hewan. Berdasarkan bukti in vivo dan in vitro, anestetik umum dapat menurunkan kumpulan sel induk saraf dan kapasitasnya untuk memperbarui diri, terutama pada remaja dan dewasa.

c. Perubahan Pengembangan Dendritik

Dendritik adalah tonjolan kecil dari neuron yang biasanya menerima masukan dari sinaps tunggal akson dan merupakan komponen penting dari sinaptogenesis. Paparan ketamin dan isoflurane mengurangi sinapsis dan kepadatan tulang belakang pada tikus muda. Namun, pada tikus yang sedikit lebih tua paparan propofol, midazolam, isoflurane, sevoflurane, desflurane, dan ketamin menyebabkan peningkatan pembentukan dendritic spine. (Aydin M, Hakan N, Devenci U. 2013)

d. Perkembangan sel Glial yang tidak sempurna

Sel glial dalam SSP membentuk perancah, yang membantu migrasi dan sinaptogenesis neuron selama perkembangan. Astrofit mengalami gangguan selama perkembangan saraf karena adanya paparan isoflurane. Paparan obat Anestesi ini mengganggu pelepasan faktor neurotropik otak /brain derived neurotrophic factor (BDNF) oleh astrofit, yang pada akhirnya akan menghilangkan neuron yang berkembang dari trofik untuk perkembangan aksonal. Induksi Isoflurane juga dapat mengakibatkan apoptosis oligodendrocytes hal ini dibuktikan pada hewan percobaan janin dan monyet rhesus. (Zhang Y, Tian J, Chen S, Zhang X. 2014)

e. Efek anestetik pada Spinal Cord

Paparan anestesi umum (isoflurane, nitrous oxide) pada anak tikus yang sangat muda menyebabkan peningkatan apoptosis pada medula spinalis dengan cedera yang lebih besar pada tanduk ventral. Namun, tidak ada cacat fungsi motorik yang terdeteksi pada tikus. Dari hasil penelitian disebutkan pascakelahiran 3 anak tikus yang menerima suntikan intravena ketamin telah meningkatkan apoptosis dan aktivasi mikroglial pada pemeriksaan histologis dari sumsum tulang belakang dan gangguan fungsi tulang belakang pada usia dewasa. Morfin intratekal menghasilkan analgesia, tetapi tidak ada histologis atau perubahan fungsional pada sumsum tulang belakang. Paparan bius lokal (bupivacaine) pada populasi yang sama tidak menyebabkan peningkatan tingkat apoptosis. (Terrando N, LI E. 2015)

f. Neuroinflammation

Aktivasi kaskade neuroinflammatory dapat mempengaruhi perkembangan disfungsi kognitif pasca operasi. Pada Kasus Trauma khususnya bedah, jelas mengaktifkan neuroinflammation. Oleh karena itu, pemberian obat anestesi dan analgesik

selama operasi dan prosedur yang tidak nyaman harus meminimalkan respons ini. Namun, sevoflurane meningkatkan adanya tanda-tanda neuroinflammation pada tikus muda tetapi tidak dewasa. Ini semua masih belum jelas apakah dampak trauma pada kasus bedah atau karena adanya paparan anestesi aditif dalam menginduksi neuroinflammation. (Soriano S, Liu Q, J L. 2010)

g. Alzheimer Neuropatologi

Laporan praklinik menunjukkan bahwa prekursor biologis pada penyakit Alzheimer. Pada Eksperimental pembedahan pada tikus adanya peningkatan β akumulasi amiloid di hippocampus. Selanjutnya, dengan adanya paparan isoflurane mengarah ke peningkatan kadar β -amiloid ini semua dapat dilihat dalam kultur sel dan otak tikus. Neuroinflammation dan penyakit alzheimer neuropatologi adalah kombinasi kuat yang dapat mengurangi fungsi neurokognitif. (Xu Z, Dong Y, Wang H. 2014)

h. Fungsi Neurokognitif

Penurunan fungsi neurokognitif jelas terjadi setelah janin dan neonatal terpapar terhadap obat anestesi. Untuk menilai fungsi kognitif ini ada tindakan yang dilakukan kepada hewan percobaan, standar perilaku pada hewan percobaan meliputi tes navigasi air Morris, labirin lengan radial, kejutan, inhibisi refleks kejut, dan pengenalan bau pengujian. Tes perilaku juga dilakukan pada monyet rhesus yang terpapar ketamine atau sevoflurane dari laporan itu menunjukkan penurunan kinerja pada hewan yang usia yang lebih tua setelah paparan. Paparan obat anestesi juga berdampak buruk pada penilaian neurobehavioral pada tikus tua. Tikus yang berumur enam dan 20 bulan di bius dengan isoflurane dan nitrous oksida yang sama-sama mengalami defisit persisten pada tes maze radial arm. Namun, propofol tidak mengakibatkan gangguan. Laporan-laporan ini dengan jelas menunjukkan bahwa paparan obat anestesi dapat menyebabkan

konsekuensi fungsional neurobehavioral pada usia lanjut. (Palanisamy A, Baxter M, Keel P. 2011)

7. Bukti Klinis Neurotoxicity

Implikasi bahwa anestesi umum dapat berbahaya bagi anak-anak masih menjadi misteri pada saat ini, khususnya pada analisis epidemiologi retrospektif. Bukti ini dapat ditemukan pada efek operasi dan efek dari kondisi komorbiditas yang mendasarinya. Ada beberapa studi epidemiologi yang berasal dari Mayo Clinic. Populasi di Olmsted County, Minnesota. Sebuah penelitian kohort retrospektif terhadap lebih dari 5000 anak yang lahir dari tahun 1976 hingga 1982 ditemukan bahwa lebih banyak anak-anak membaca, bahasa tertulis, dibandingkan dengan belajar matematika. Ini ditemukan pada 593 pasien yang terkena anestesi sebelum usia 4 tahun. (Wilder R, Flick R, Sprung J. 2009)

Faktor risiko termasuk lebih dari satu kali paparan anestesi atau anestesi umum yang berlangsung lebih dari 2 jam. Sebuah penelitian serupa dilakukan dengan menggunakan kohort dari 8530 anak-anak dari Olmsted County, yang menemukan bahwa 64 anak-anak yang berumur kurang dari 2 tahun yang pernah terpapar lebih dari satu kali paparan anestesi atau lebih dua kali memiliki resiko kecacatan bicara dan bahasa dibandingkan dengan anak-anak yang tidak pernah terpapar anestesi sama sekali. (Wilder R, Flick R, Sprung J. 2009)

Database lebih dari 200.000 anak yang dikembangkan menggunakan kode penagihan Medicaid New York State. Studi awal dari basis data ini mengungkapkan bahwa anak-anak yang menjalani perbaikan hernia inguinal pada usia kurang dari 1 tahun mengalami peningkatan hampir tiga kali lipat terkait dengan masalah perkembangan dan perilaku. (Wilder R, Flick R, Sprung J. 2009)

Sebuah makalah kohort retrospektif diterbitkan pada anak-anak yang menerima anestesi sebelum usia 4 tahun. Semua anak

menjalani pemeriksaan pencitraan resonansi magnetik (MRI) kranial serta pemeriksaan neurokognitif. Ditemukan bahwa anak-anak yang tidak terpapar anestesi secara signifikan lebih rendah dalam pemahaman pendengaran dan (IQ). (Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A. 2012)

Pada tahun 2012 secara prospektif diikuti penelitian kohort di Australia dari 2608 anak-anak yang terpapar dengan berbagai macam anestesi umum dan pembedahan sebelum usia 3 tahun ditemukan bahwa sekali paparan anestesi umum akan mengalami penurunan kinerja dan Bahasa.

Penelitian prospektif lainnya dilakukan pada kelompok anak-anak kecil yang terpajan anestesi sebelum usia 1 tahun dibandingkan dengan anak-anak yang belum menerima anestesi. Pada studi ini mengungkapkan bahwa anak-anak yang mendapat anestesi mengalami defisit ukuran memori jangka panjang, tetapi tidak ada perbedaan dalam skor keakraban, IQ dan Pemeriksaan Perilaku Anak. (Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A. 2012)

Pada penelitian lain telah dilakukan penelitian hubungan antara paparan anestesi umum pada usia muda dan masalah sekolah. Sebuah studi dari Belanda yang mengevaluasi prestasi pendidikan dari 1143 pasangan kembar identik ditemukan bahwa pasangan kembar di mana setiap anggota pasangan kembar terkena anestesi umum memiliki prestasi pendidikan yang lebih rendah daripada pasangan kembar yang tidak terkena anestesi.

Dua penelitian prospektif kohort yang mendukung penelitian yang bertentangan dengan tidak ada pengaruh terhadap paparan anestesi terhadap neurokognitif pada anak-anak. Studi GAS adalah satu-satunya percobaan terkontrol acak prospektif hingga saat ini yang membandingkan efek anestesi umum dengan anestesi regional untuk operasi hernia inguinal pada awal masa bayi. Analisis sementara ini tidak menemukan bukti bahwa

1 jam terpapar anestesi sevoflurane pada masa bayi meningkatkan risiko perkembangan saraf yang dapat merugikan.

8. Intraoperatif dan hasil dari neurokognitive

Pada pasien yang dibius untuk menjalani operasi, akan terjadi perubahan hemodinamik dan metabolik yang dapat mempengaruhi hasil neurokognitif pasien yang terkena anestesi umum. Pengaruh ini dapat bekerja bersama dengan potensi neurotoksik dari anestesi umum atau secara independen menyebabkan hasil neurokognitif yang buruk. Beberapa faktor yang terlibat dapat menyebabkan hasil yang buruk pada bayi yang menerima perawatan intensif neonatal mungkin penting untuk bayi yang menjalani anestesi umum. Pengaruh ini dapat bekerja dengan potensi neurotoksik dari anestesi umum atau secara independen menyebabkan hasil neurokognitif yang buruk. Faktor-faktor ini termasuk tekanan darah perioperatif, ketegangan karbon dioksida, hiperoksia atau hipoksia, suhu, dan kadar glukosa serum. (Hovens I, Schoemaker R, van der Zee E. 2012).

9. Tekanan Darah

Sebuah penelitian tentang anak-anak yang terpapar anestesi sevoflurane ditemukan bahwa pada bayi kurang 6 bulan, batas autoregulasi terjadi pada 38 mm Hg atau 20% penurunan dari awal MAP. Sebaliknya, pada bayi lebih dari 6 bulan batas autoregulasi tidak terjadi sampai tekanan darah arteri menurun hingga 40% dari tekanan darah arteri normal. Sebuah studi lanjutan pada kelompok anak-anak ini menggunakan spektroskopi nearinfrared dan teknologi aliran Doppler menunjukkan bahwa batas autoregulasi terjadi pada MAP 45 mm Hg tetapi pasien tidak berisiko untuk iskemia serebral sampai MAP kurang dari 35 mm Hg. Jadi, bayi memiliki cadangan autoregulatori otak lebih sedikit dan mungkin berisiko perfusi serebral yang tidak memadai setelah penurunan tekanan darah arteri

setelah induksi anestesi umum. Perfusi yang tidak memadai karena hipotensi dapat menyebabkan asfiksia parsial. Iskemia parsial sering menyebabkan kerusakan di daerah pembuluh darah otak utama dan paling sering disebabkan oleh penurunan tekanan darah arteri. Kebanyakan anestesi umum menyebabkan beberapa derajat hipotensi, yang dapat diperbaiki dengan tindakan bedah. Induksi anestesi yang lama atau waktu persiapan bedah dapat menyebabkan periode hipotensi berlarut-larut pada neonates. (Hovens I, Schoemaker R, van der Zee E. 2012).

10. Hypocapnia pada otak

Tekanan karbon dioksida arteri parsial (PaCO_2) merupakan modulator penting dari aliran darah otak (CBF) dengan efek utamanya pada arteri serebral. Hypocapnia menghasilkan vasokonstriksi pembuluh serebral yang menyebabkan penurunan CBF. Hypocapnia menyebabkan vasokonstriksi dapat mengubah membran nuklir neuronal dan meningkatkan masuknya Ca^{2+} melalui iskemia yang menginduksi hipoksia jaringan dan pembentukan radikal bebas, melalui perubahan pada NMDAR, atau oleh perubahan dalam metabolisme energi otak, yang menyebabkan kematian sel. Hypocapnia, yang mengarah ke alkalosis serebral, tidak hanya mengurangi perfusi serebral tetapi menurunkan kemampuan hemoglobin untuk melepaskan oksigen. Bayi prematur mungkin sangat rentan terhadap efek hipokapnia. Secara umum, dianjurkan untuk menjaga tingkat CO_2 tidal akhir di atas 35 mm Hg pada bayi dan anak-anak yang menjalani anestesi umum. (Meng L, Gelb A. 2015)

11. Management oksigen

Oksigen yang diberikan berlebihan selama anestesi umum dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS (Reactive Oxygen Species) yang menyebabkan stres sel dan apoptosis. Selama tahap akhir perkembangan janin ada peningkatan

produksi antioksidan endogen serta peningkatan transfer antioksidan pada janin ibu untuk mempersiapkan janin untuk siap pada lingkungan yang relatif hiperoksik setelah lahir dibandingkan dengan lingkungan janin yang relatif hipoksia. Enzim antioksidan yang terlibat terdiri dari superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase. Enzim-enzim ini mengubah radikal superoksida reaktif menjadi hidrogen peroksida dan kemudian menjadi air. Hiperoksia pada hewan muda menyebabkan neuroapoptosis mungkin oleh stres oksidatif dan penurunan aktivitas neurotrophin. Oksigen dapat memicu sitokin inflamasi, yang selanjutnya menyebabkan stres sel. (Meng L, Gelb A. 2015)

Hipoksia dan anoksia dapat menyebabkan iskemia otak. Neuron mulai kehilangan gradien elektrokimia dan ada masuknya kalsium ke dalam sitosol sebagai hasil pelepasan glutamat dari vesikula sinaptik. Hal ini menyebabkan kematian sel nekrotik dini. Ini diwariskan oleh pembengkakan nuklir, kolaps mitokondria, dan peradangan. (Meng L, Gelb A. 2015)

DAFTAR PUSTAKA

- Alex S, Mervyn M, Evan D. (2004) Ketamine In Anesthetic Pharmacology. 2nd ed. Churchill Livingstone; 450-570 p.
- May J, Richard A. (2005) Anestetik Intravena In farmakologi Ulasan Bergambar. 2nd ed. Brown KM, editor. idya Medika; 117 p.
- Stevenson C. (2015) A Review Update in Anaesthesia.
- Said A, Kartini A, Ruswan D. (2001) Anestesia Intravena In Petunjuk Praktis. 2nd ed. Jakarta: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 47 p.
- Joly V, Richebe P, Guignard B. (2005) Remifentanil-induced postoperative hy peralgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology*. 147–155 p.
- Kumar P. (2012) Ketamine Anaesthesiology dan Critical Care. UCMS [Internet]. Available from: www.anaesthesia.co.id
- John F, Butterworth, David C, Mackey. (2013) *Clinical Anesthesiology*. 5th ed. United States; 182-188 p.
- Manuel C, Pardo J, Ronald D. (2018) *Anesthetic Neurotoxicity*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 176-184 p.
- Morgan, Mikhail. (2013) *Anesthetic Neurotoxicity*. 5th ed. A lange Medical Book; 161-173 p.
- Aydin M, Hakan N, Deveci U. (2013) Ketamine is a neurotoxic agent that could adversely affect the brains of preterm babies. *Acta Paediatr*. 102.; 532–533.
- Zhang Y, Tian J, Chen S, Zhang X. (2014) Role of miR- 34c in ketamine-induced neurotoxicity in neonatal mice hippocampus. *Cell Biology International*. Cell Biol Int [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.10349>. %0D
- Terrando N, LI E. (2015) Perioperative neurotoxicity in the elderly. *Anesth Analg*. 2015;120(summary of the 4th International Workshop.): 649–52.
- Soriano S, Liu Q, J L. (2010) Ketamine activates cell cycle signaling and apoptosis in the neonatal rat brain. *Anesthesiology*. 112:1155–63.
- Xu Z, Dong Y, Wang H. (2014) Age dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer related neuropathology in mice. *Sci Rep*. 4:3766.
- Palanisamy A, Baxter M, Keel P. (2011) Rats exposed to isoflurane in utero during early gestation are behaviorally abnormal as adults. *Anesthesiology*. 1114:521–8.

- Wilder R, Flick R, Sprung J. (2009) Early exposure to anesthesia and learning disabilities in a populationbased birth cohort. *Anesthesiology*. 110:796–804.
- Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A. (2012) Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*. 2012;130:e476–e485.
- Hovens I, Schoemaker R, van der Zee E. (2012) Thinking through post operative cognitive dysfunction: how to bridge the gap between clinical and preclinical perspectives. *Brain Behav Immun*. 26:1169–1179.
- Meng L, Gelb A. (2015) Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 122:196–205.