

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anestesi umum adalah induksi dan pemeliharaan keadaan tidak sadar tanpa adanya sensasi nyeri yang sering dilakukan pada operasi mayor.^{1,2} Secara global, banyak pasien menerima anestesi umum agar dapat menjalani prosedur pembedahan dengan aman. Sebagian besar pasien yang menerima anestesi umum adalah geriatrik, pasien berusia 65 tahun, atau lebih.² Penggunaan anestesi umum menimbulkan efek samping berupa mual dan muntah, mulut kering, sakit tenggorokan atau suara serak, menggigil dan menggigil, kebingungan, nyeri otot, gatal, masalah kandung kemih, dan pusing. Pada geriatrik, penggunaan anestesi umum dapat menimbulkan gangguan kognitif (Gangguan Neurokognitif Pascabedah/DPB).³

DPB merupakan gangguan mental pascabedah seperti gangguan kognitif, gangguan memori, kecemasan, perubahan kepribadian, dan kebingungan mental.⁴ Efek jangka pendek dari DPB yaitu dapat memperburuk komplikasi pascabedah lainnya dan meningkatkan durasi rawat inap serta biaya. Efek jangka panjang dari DPB yaitu memperlama pemulihan, menurunkan kualitas hidup, dan bahkan meningkatkan rasio kematian pascabedah.⁵

Insidensi DPB paling sering terjadi pada pasien geriatrik usia di atas 65 tahun dan kejadian DPB pada geriatrik mencapai 3-61%.^{4,5} Sebagian besar kasus DPB bersifat reversibel, namun dapat berkembang dari penyakit kronis menjadi gangguan kognitif jangka panjang. Sebanyak 10–15% DPB berubah menjadi demensia setiap tahun.⁶ Oleh karena itu, skrining perioperatif untuk mengetahui faktor risiko pada pasien geriatrik diperlukan agar dapat dilakukan intervensi dengan tepat waktu untuk mencegah dan mengobati DPB secara efektif.⁵

Faktor risiko DPB yang dapat dimodifikasi dan dapat dikendalikan oleh anestesi salah satunya adalah kedalaman anestesi.⁷ Perbedaan efek anestesi mempengaruhi laju metabolisme otak, aliran darah otak, sinaptik, dan faktor inflamasi. Meningkatkan kedalaman anestesi umum



secara signifikan menurunkan laju metabolisme otak, menurunkan aliran darah otak, dan memiliki tingkat dampak yang berbeda-beda terhadap fungsi otak. Peningkatan kedalaman anestesi tersebut akan menyebabkan kelainan neurotransmitter dan reseptor pada sistem saraf pusat (SSP), mempengaruhi proses pembentukan, penyimpanan, pelepasan dan inaktivasi neurotransmitter, mengakibatkan perubahan plastisitas sinaptik dan mendorong pelepasan faktor inflamasi sehingga terjadi DPB.⁸ Patogenesis DPB berkaitan dengan peradangan saraf pusat, gangguan sistem saraf kolinergik, apoptosis sel saraf, dan cedera stres oksidatif.⁹ Hasil serupa dilaporkan oleh Gong *et al.* bahwa perkembangan DPB berhubungan dengan kaskade inflamasi sistem saraf pusat yang disebabkan oleh trauma bedah. Trauma bedah menyebabkan pengikatan *Damage-associated molecular patterns* (DAMP) ke *pattern recognition receptors* (PRR). Respon imun yang dihasilkan, mendorong sinyal yang bergantung pada NF- κ B pada monosit untuk mensintesis dan melepaskan sitokin pro-inflamasi (TNF- α), sehingga merusak *blood-brain barrier* (BBB). Melalui BBB yang hancur, kemokin MCP-1 menarik makrofag sumsum tulang mengekspres CCR2 (BM-DM) ke dalam hipokampus, makrofag yang teraktivasi melepaskan sitokin pro-inflamasi dan menghancurkan neuron, yang berkaitan erat dengan pembelajaran dan memori, dan pada akhirnya mengakibatkan gangguan kognitif.⁴

Pada penelitian sebelumnya, Wan *et al.* menemukan pada hewan percobaan bahwa peningkatan kadar faktor inflamasi (IL-1, IL-6, dan TNF- α), dapat dideteksi di SSP setelah operasi non-kraniocerebral dan berkorelasi positif dengan faktor inflamasi di darah tepi. Hal ini menunjukkan bahwa respon inflamasi tubuh setelah operasi non-kraniocerebral berpotensi mempengaruhi SSP dan menyebabkan inflamasi SSP, yang selanjutnya mendukung hipotesis inflamasi saraf pusat untuk DPB.¹⁰ Sementara Shu *et al.* meneliti pengaruh kedalaman anestesi yang berbeda selama kombinasi anestesi intravena-inhalasi terhadap fungsi kognitif pascabedah pada pasien laparoskopi usia muda dan paruh baya dengan hasil bahwa kedalaman

40<BIS $\leq$ 50, dengan kombinasi anestesi intravena-inhalasi menghasilkan yang lebih ringan terhadap fungsi kognitif pascaoperasi.⁸



Efek gabungan dari faktor inflamasi dan kedalaman anestesi dapat mempengaruhi neurotransmitter dan reseptor di SSP. Dalam kondisi normal, faktor inflamasi di otak berada pada level yang sangat rendah. Namun kadarnya meningkat pada kondisi peradangan, infeksi, pembedahan atau reaksi stres. Pertama, proliferasi sel glial di SSP dan infiltrasi sel inflamasi perifer dapat menyebabkan sekresi faktor inflamasi. Kedua, mediator inflamasi perifer dapat masuk ke dalam SSP.⁸

Pengetahuan mengenai faktor risiko yang dapat dimodifikasi salah satunya kedalaman anestesi dapat berguna untuk melakukan tindakan pencegahan kejadian DPB. Penelitian sebelumnya belum pernah melakukan penelitian mengenai kedalaman anestesi dan kadar IL-6 terhadap kejadian DPB pasien geriatrik. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis hubungan antara kedalaman anestesi dan IL-6 dengan kejadian DPB pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu bagaimana hubungan antara kedalaman anestesi dan IL-6 dengan kejadian Delirium pascabedah (DPB) pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kedalaman anestesi dan IL-6 dengan kejadian delirium pascabedah (DPB) pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai dan menganalisis hubungan antara kedalaman anestesi dengan kejadian delirium pascabedah (DPB) pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.



- b. Untuk menilai dan menganalisis hubungan antara IL-6 dengan kejadian delirium pascabedah (DPB) pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.
- c. Untuk menilai dan menganalisis hubungan antara kedalaman anestesi dengan kadar IL-6 pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu tingginya kedalaman anestesi dan kadar IL-6 berhubungan dengan kejadian delirium pascabedah (DPB) pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan antara kedalaman anestesi dan IL-6 dengan kejadian gangguan neurokognitif pascabedah pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.

1.5.2 Manfaat Praktis

Mengidentifikasi faktor resiko gangguan neurokognitif pascabedah sehingga dapat ditemukan tindakan pencegahan DPB pada pasien geriatrik yang menjalani anestesi umum.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Geriatrik

2.1.1 Perubahan anatomi dan fisiologi otak pada Geriatrik

Penuaan otak mengalami perubahan yang membuat pasien geriatrik lebih rentan mengalami gangguan neurokognitif. Penuaan berhubungan dengan penurunan progresif massa otak dengan peningkatan ukuran ventrikel. Aliran darah otak, laju metabolisme otak, dan aktivitas listrik tetap tidak berubah. Fungsi neurotransmitter terganggu karena penurunan jumlah reseptor (asetilkolin, dopamin, noradrenalin, 5 hidroksitriptamin). Oleh karena itu, terjadi penurunan konsentrasi minimum alveolar (sekitar 6% setiap dekade) dengan peningkatan sensitivitas terhadap obat anestesi umum. Karena berkurangnya sel Schwann, terjadi peningkatan jarak akar saraf yang terpapar sehingga meningkatkan sensitivitas blok. Terjadi penurunan ruang epidural akibat penyempitan kanal tulang belakang. Permeabilitas dural juga meningkat sehingga menyebabkan efek berlebihan selama blokade epidural.¹¹

Sejumlah perubahan anatomi dan fisiologis muncul seiring dengan bertambahnya usia otak manusia, dan hal ini dapat membuat otak yang menua lebih rentan terhadap penurunan cadangan kognitif dan efek pembedahan dan anestesi. Perubahan tersebut dijelaskan sebagai berikut:¹²

1. Volume otak

Pada usia sekitar 45-50 tahun, penurunan berat otak secara progresif dimulai, mencapai titik nadir setelah usia 86 tahun. Volume materi abu-abu meningkat pada masa kanak-kanak, namun kemudian mulai menurun secara perlahan. Volume materi putih meningkat hingga usia sekitar 45 tahun, mencerminkan peningkatan konektivitas antar wilayah otak, dan setelah itu mulai menurun. Penurunan volume seluruh otak tidak dapat dijelaskan hanya an hilangnya materi putih atau abu-abu terkait penuaan, dan tampaknya oginya bersifat multifaktorial. Misalnya, penyakit penyerta yang



berhubungan dengan penuaan, seperti diabetes dan hipertensi, dapat berdampak buruk pada perubahan saluran white matter.

2. Sawar darah otak

Dengan bertambahnya usia, sawar darah-otak menurun kepadatan mikrovaskuler dan ukuran lumen kapiler, dan jumlah mitokondria per sel endotel berkurang, perubahan yang mempengaruhi permeabilitas sawar darah-otak. Faktor risiko yang mempercepat perubahan sawar darah-otak meliputi hipertensi, hiperlipidemia, diabetes melitus, dan reaksi obat yang merugikan. Akumulasi bukti mendukung hipotesis bahwa cedera yang berkaitan dengan usia pada sawar darah-otak berperan dalam patogenesis penyakit white matter. Perubahan sawar darah-otak juga dapat mengubah respon terhadap iskemia, serta masuknya obat ke sistem saraf pusat (SSP).

Pada manusia, sel induk saraf secara konstitutif aktif di girus dentate hipokampus dan daerah subventrikular ventrikel lateral, dan berproliferasi menjadi progenitor yang berdiferensiasi menjadi neuron di semua kelompok umur. Neurogenesis pada dentate gyrus dapat menyebabkan bentuk unik dari plastisitas saraf yang terlibat dalam fungsi kognitif dan emosional. Penurunan neurogenesis secara bertahap terjadi seiring bertambahnya usia, sehingga membatasi kemampuan belajar dan berkontribusi terhadap penurunan kognitif.

3. Peradangan

Hubungan antara sistem kekebalan perifer dan sinyal yang dimediasi sitokin dalam SSP membentuk respons terkoordinasi terhadap stres. Sinyal yang dimulai pada sistem imun perifer dapat mengakibatkan respons inflamasi SSP yang dapat bermanifestasi sebagai perubahan perilaku atau kognisi. Imunitas di SSP dimediasi oleh mikroglia, astrosit, dan makrofag terkait SSP. Mikroglia merespons, dan menyebarkan, sinyal inflamasi dari sistem kekebalan perifer. Selama periode perioperatif, misalnya, mikroglia mungkin melepaskan sitokin atau melakukan aktivitas mirip makrofag. Produksi sitokin

berlebihan atau berkepanjangan dapat terjadi sebagai respons terhadap serangan sistem kekebalan perifer sebagai akibat dari gangguan umpan balik inflamasi pada otak yang menua. Semakin banyak bukti menunjukkan



bahwa peningkatan peradangan otak seiring bertambahnya usia dan penyakit sistemik (misalnya sindrom metabolik) berhubungan dengan perubahan kognitif.

4. Kognitif

Kognisi berubah seiring bertambahnya usia dalam dua cara utama. Pertama, ukuran-ukuran yang mencerminkan pengetahuan yang diperoleh, seperti kosa kata, meningkat hingga usia 60 tahun, setelah itu menurun. Kedua, terdapat penurunan yang hampir linier dari masa dewasa awal dalam ukuran kecepatan pemrosesan cross-sectional dan longitudinal, termasuk penalaran, memori dan kemampuan kognitif spasial. Penurunan daya ingat terjadi pada lebih dari 40% orang berusia di atas 60 tahun dan dapat mempengaruhi kinerja aktivitas sehari-hari secara signifikan.

5. Cadangan kognitif

Cadangan kognitif menggambarkan ketidakkonsistenan antara penurunan anatomi dan fungsional terkait usia, dan dapat diklasifikasikan sebagai pasif atau aktif. Cadangan pasif berkaitan dengan ukuran otak atau jumlah neuron, dan diukur, misalnya, berdasarkan volume otak, jumlah sinaptik, atau percabangan dendritik. Cadangan aktif lebih berkaitan dengan integritas kognitif fungsional, dan dipertahankan lebih baik pada orang dengan status sosial ekonomi dan pencapaian pendidikan yang lebih tinggi, meskipun tidak ada 'ukuran terbaik' dari cadangan aktif. Pencapaian pendidikan yang lebih tinggi, misalnya, memodifikasi hubungan antara patologi penyakit Alzheimer post-mortem dan fungsi kognitif pre-mortem: untuk tingkat patologi otak yang sama, fungsi kognitif menjadi lebih baik setiap tahunnya pendidikan. Bukti epidemiologis menunjukkan bahwa cadangan kognitif pasien menentukan kognisi, bukan neuropatologi yang mendasarinya. Meskipun perubahan biokimia dan anatomi telah dijelaskan pada otak yang menua, mekanisme pasti yang menyebabkan perubahan cadangan fungsional masih n jelas. Penurunan cadangan fungsional bermanifestasi sebagai penurunan itas sehari-hari, peningkatan sensitivitas terhadap agen anestesi, dan rgkatan risiko delirium pascabedah dan gangguan kognitif pascabedah.



2.1.2 Perubahan farmakokinetik dan farmakologi anestesi pada Geriatrik

Pada pasien geriatrik terjadi penurunan jumlah reseptor, peningkatan sensitivitas reseptor dan transduksi post reseptor di otak. Oleh karena itu, pasien geriatrik mengalami peningkatan sensitivitas terhadap obat anestesi. Metabolisme hati dan pembersihan obat ginjal juga terpengaruh. Ada keseimbangan yang cepat dengan sistem saraf perifer karena penurunan total air tubuh, dan karenanya diperlukan dosis obat yang lebih sedikit. Di sistem saraf sentral, terjadi penurunan massa tubuh tanpa lemak dan albumin, menyebabkan peningkatan konsentrasi puncak dan redistribusi yang lebih lambat. Peningkatan lemak tubuh menyebabkan keseimbangan lambat yang menyebabkan kerja obat berkepanjangan (Tabel 3).¹¹

Tabel 1. Sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat pada pasien Geriatrik

Obat	Farmakokinetik	Farmakodinamik
Thiopentone (pengurangan 85%), Etomidate	Penurunan volume distribusi awal (Vd), penurunan klirens (waktu paruh 13-25 jam versus 6 12 jam pada orang dewasa)	
Propofol, midazolam	Penurunan klirens	Peningkatan sensitivitas otak
Morfin (morfin 6 glukuronida)	Penurunan klirens	Penurunan klirens ginjal Peningkatan sensitivitas otak
Fentanyl, sufentanil, alfentanil		Meningkatkan sensitivitas otak
Remifentanil	Mengurangi volume kompartemen sentral	Meningkatkan sensitivitas otak
Penghambat neuromuskuler	Aksi obat yang berkepanjangan yang mengalami metabolisme di hati Dosis tidak berubah	
Neostigmin	Dosis tidak berubah	Lebih banyak efek samping pada jantung

Dikutip dari: Mahender A, Chavan SS, Saroa R, Chauhan M. Recent advances in Geriatrik anaesthesia. Indian J Anaesth. 2019;49(4):257–62.



pengurangan dosis diamati secara universal pada semua jenis obat. Hal ini menyebabkan penurunan tekanan darah karena vasodilatasi perifer

dengan refleks baroreseptor yang tumpul. Eliminasi tertunda (waktu paruh 13-25 jam dibandingkan 6-12 jam pada hewan muda). Oleh karena itu, pengurangan dosis sebesar 25-75% harus dilakukan pada geriatrik. Propofol menyebabkan penurunan tekanan darah lebih besar dibandingkan thiopental; oleh karena itu, dosis titrasi direkomendasikan. Namun, gangguan mental pasca anestesi lebih sedikit. Disarankan pengurangan dosis bolus dan infus sebesar 30–40% (dosis induksi 1,2–1,7 mg/kg). Etomidat diinginkan karena stabil secara hemodinamik; namun, diperlukan pengurangan dosis sebesar 50%. Ketidakcocokan V/Q menyebabkan berkurangnya kecepatan kerja agen inhalasi. Namun, penurunan curah jantung menyebabkan timbulnya tindakan yang cepat. Peningkatan volume distribusi menyebabkan pemulihan yang berkepanjangan dengan zat yang sangat larut dalam lemak (isofluran 7 menit). Kelarutan lipid lebih rendah dibandingkan dengan sevofluran, desfluran lebih disukai karena kontrol kedalaman yang cepat dan kemunculan yang lebih cepat (desfluran 5,4 menit). Konsentrasi alveolar minimum semua agen inhalasi berkurang 6% per dekade setelah usia 40 tahun.¹³

Degenerasi neuron motorik pikun dengan atrofi otot membuat pasien Geriatrik rentan terhadap kelemahan motorik dan efek pelemas otot yang berlebihan. Defisiensi siklik guanosin 3',5' monofosfat dan proliferasi reseptor asetilkolin ekstra fungsional yang atipikal terlihat menyebabkan risiko blokade neuromuskular yang berkepanjangan dan/atau sisa yang mengakibatkan kejadian pernapasan pascabedah yang merugikan (hipoksia, obstruksi jalan napas). Peningkatan sensitivitas terhadap suksinilkolin dapat disebabkan oleh penurunan kadar kolinesterase. Sugammadex dapat digunakan untuk menghindari pemulihan yang tertunda.¹³

2.1.3 Implikasi perubahan farmakologi pada Geriatrik

Implikasi berbagai perubahan farmakologis pada geriatrik dijelaskan sebagai berikut:¹³

1. Implikasi farmakologis



Opioid

Hampir semua opioid, agen intravena dan benzodiazepin, unjukkan peningkatan waktu paruh eliminasi $t_{1/2b}$ yang berkaitan dengan

usia, sehingga menghasilkan durasi kerja yang berkepanjangan. Hal ini disebabkan oleh peningkatan volume distribusi obat lipofilik karena peningkatan kandungan lipid tubuh pada lansia, dan penurunan eliminasi berbasis organ. Efek klinis dari hal ini adalah, misalnya, premedikasi dengan benzodiazepin dapat menyebabkan sedasi berkepanjangan pada periode pascabedah, sementara interval dosis fentanil, jika digunakan untuk analgesia perioperatif, meningkat.¹³

b. Agen induksi

Kebutuhan dosis agen induksi juga berkurang pada lansia. Volume darah yang berkontraksi ditambah dengan berkurangnya ikatan protein menyebabkan konsentrasi obat bebas yang lebih tinggi. Perpanjangan waktu sirkulasi lengan-otak menentukan bahwa agen induksi harus diberikan lebih lambat dibandingkan pada pasien yang lebih muda. Kegagalan untuk melakukan hal ini menyebabkan overdosis yang tidak disengaja dan sering kali disertai efek samping kardiorespirasi yang nyata. Penurunan pembersihan hati menyebabkan peningkatan waktu pemulihan bahkan ketika diberikan dengan dosis yang tepat.¹³

c. Agen inhalasi

Nilai MAC dari semua agen anestesi inhalasi berkurang 20-40% dari nilai MAC pada dewasa muda. Penggunaan agen inhalasi untuk induksi dan pemeliharaan anestesi merupakan pilihan yang menarik. Karena agen inhalasi baru yang lebih tidak larut sebagian besar diekskresikan (tidak dimetabolisme) melalui paru-paru dibandingkan mengandalkan eliminasi berbasis organ, pemulihan setelah anestesi tersebut kemungkinan besar lebih dapat diprediksi. Di antara agen-agen baru, sevoflurane, karena relatif tidak menyebabkan iritasi, telah digunakan secara lebih luas dibandingkan dengan desflurane namun hanya ada sedikit perbandingan langsung pada orang lanjut usia. Semakin mudahnya kehilangan jalan nafas pada pasien lanjut usia yang tidak gigi dapat menimbulkan masalah. Masalah lain dengan agen yang sangat < larut adalah penyerapannya yang lebih lambat pada pasien dengan peningkatan *V/Q mismatching* dan *shunt*. Pasien lanjut usia yang terlentang



memiliki kapasitas penutupan pernapasan pasang surut yang memperburuk efek ini.¹³

d. Blokade neuromuskular

Meskipun penuaan dikaitkan dengan penurunan massa otot, perkembangan reseptor kolinergik ekstrasjungsional mengimbangi penurunan dosis obat penghambat neuromuskular yang diperlukan untuk menghasilkan kondisi intubasi yang dapat diterima. Namun, waktu timbulnya dan durasi kerja keduanya memanjang karena penurunan curah jantung dan penurunan metabolisme. Akibatnya, dosis yang dikurangi diberikan untuk memberikan durasi blokade yang biasa terjadi pada pasien yang lebih muda, meskipun harus menunggu lebih lama untuk timbulnya blokade. Antagonisme blokade neuromuskular dengan obat antikolinesterase cenderung serupa pada orang dewasa muda. Obat-obatan yang tidak bergantung pada metabolisme dan pembersihan hati mempunyai profil keamanan yang lebih baik pada pasien lanjut usia.¹³

2. Implikasi kardiovaskular

Hipotensi arteri merupakan komplikasi hemodinamik yang paling umum pada anestesi umum dan regional. Perlu diantisipasi bahwa hipotensi akan terjadi dengan frekuensi dan tingkat keparahan yang lebih besar pada induksi anestesi pada lansia. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh gangguan homeostatis otonom. Penuaan berhubungan dengan penurunan respons baroreseptor karotis terhadap penurunan tekanan darah. Baik agen anestesi intravena dan inhalasi semakin mengganggu respon ini, dan juga menekan kontraktilitas otot polos jantung dan pembuluh darah. Etomidate merupakan pengecualian karena mengurangi kontraktilitas miokard. Anestesi regional menghasilkan simpatektomi yang diinduksi obat yang menghasilkan penurunan tekanan darah >25% pada 25-50% pasien usia lanjut. Pilihan vasopresor yang digunakan untuk mengoreksi hipotensi terletak antara campuran agonis adrenoseptor α dan β seperti efedrin, atau agonis α seperti metaraminol atau fenilefrin. α -Agonis meningkatkan tekanan darah dengan menyebabkan vasokonstriksi arteri dan vena perifer, sementara penambahan aktivitas β meningkatkan curah jantung dengan meningkatkan denyut jantung dan



kontraktilitas. Penuaan dikaitkan dengan berkurangnya sensitivitas reseptor β , yang mengakibatkan penurunan respons terhadap agonis β eksogen. Namun, respon terhadap agonis α sebanding dengan yang terlihat pada pasien yang lebih muda. Respons yang relatif buruk terhadap stimulasi β juga mengakibatkan berkurangnya respons detak jantung terhadap atropin.¹³

Anestesi spinal menyebabkan penurunan tekanan darah yang disebabkan oleh simpatektomi yang diinduksi obat yang mengakibatkan penurunan resistensi pembuluh darah sistemik (SVR), dan penurunan curah jantung (CO). Hilangnya SVR biasanya menghasilkan peningkatan kompensasi pada volume sekuncup dan denyut jantung. Namun, venodilatasi akan menurunkan aliran balik vena dan volume sekuncup, dan kemampuan untuk meningkatkan denyut jantung dan kontraktilitas akan bergantung pada sejauh mana ketinggian blok telah mengganggu saraf kardioakselerator (T1–T4). Pada geriatrik, berkurangnya cadangan fisiologis semakin memperparah perubahan ini. Respon tradisional terhadap perubahan hemodinamik ini adalah dengan memberikan cairan dan vasopresor. Terdapat beberapa penelitian untuk menentukan penatalaksanaan hipotensi yang optimal selama anestesi spinal pada pasien usia lanjut. Upaya untuk mempertahankan preload dengan pemberian cairan harus dibatasi hingga 8 ml/kg kristaloid atau koloid, diberikan saat blokade berkembang. Penambahan volume cairan tidak ada gunanya dan menempatkan pasien pada risiko kelebihan cairan. Jika tekanan darah turun $>25\%$ atau <90 mm Hg, vasopresor seperti metaraminol atau fenilefrin harus diberikan.¹³

3. Implikasi pernafasan

Pada geriatrik, berkurangnya cadangan pernafasan menyebabkan rendahnya PaO₂ awal dan peningkatan risiko hipoksemia sebelum dan sesudah operasi. Terdapat penurunan respons ventilasi sentral terhadap hipoksemia dan hiperkapnia. Pada geriatrik lebih mungkin menderita apnea, pola pernafasan berkala, dan depresi pernafasan setelah pemberian opioid dan benzodiazepin.

aan anestesi regional mungkin tampak menarik dalam upaya untuk dari efek pernafasan dari anestesi umum. Namun, efek penuaan pada ernafasan tidak menentukan perubahan teknik anestesi. Blokade regional



yang tinggi mungkin masih mengganggu fungsi otot pernafasan sehingga pasien dapat melakukan dekompensasi. Tidak ada manfaat terkait mekanisme pernafasan atau pertukaran gas, baik sebelum atau sesudah operasi yang dikaitkan dengan anestesi regional dibandingkan dengan anestesi umum. Keadaan tidak bergigi pada pasien lanjut usia dapat membuat pemeliharaan jalan napas selama ventilasi masker lebih sulit dibandingkan pada pasien dewasa muda. Membiarkan gigi palsu di tempatnya akan mencegah masalah ini. Tersedia masker wajah baru yang lebih fleksibel, seperti masker 'Everseal', yang memungkinkan ahli anestesi mendapatkan segel yang lebih baik di sekitar wajah. Pergerakan leher yang terbatas akibat perubahan rematik juga dapat menimbulkan kesulitan dalam mengamankan jalan napas. Faktor-faktor ini perlu dipertimbangkan ketika merencanakan teknik anestesi. Penurunan tonus saluran napas bagian atas pada geriatrik meningkatkan kemungkinan obstruksi saluran napas saat tidur, dan oleh karena itu ahli anestesi perlu mewaspadaikan hal ini selama anestesi regional, terutama jika diberikan obat penenang.¹³

2.1.4 Anestesi umum pada Geriatrik

Agen anestesi bekerja pada sejumlah kecil target SSP, dan sebagian besar target tersebut adalah saluran ion berpintu ligan pascasinaps. Beberapa obat bekerja pada reseptor rangsang, sedangkan obat lain mempotensiasi reseptor sinaptik penghambat, seperti reseptor asam gamma-aminobutyric (GABA). Anestesi intravena memiliki efek pada reseptor GABA (propofol, etomidate), alpha-2 (dexmedetomidine), N-methyl-D-aspartate (ketamin), asetilkolin, adenosin dan dopamin (opioid). Agen anestesi inhalasi mempengaruhi beberapa reseptor saluran ion, termasuk GABA, glisin, asetilkolin, glutamat, dan serotonin. Variasi dan kompleksitas interaksi agen anestesi/saluran ion mendasari masalah kognitif pascabedah yang dialami oleh pasien geriatrik. Interaksi antara agen anestesi dan sistem kolinergik SSP sangat penting karena hubungan erat antara asetilkolin dan kognisi. Penurunan neuron kolinergik prefrontal yang berkaitan dengan usia dapat pasien geriatrik lebih rentan dibandingkan pasien yang lebih muda depresi neurotransmisi kolinergik SSP yang dimediasi anestesi.¹²



Sebuah tinjauan sistematis pada tahun 2018 terhadap 1.031 pasien di tujuh penelitian, dengan mempertimbangkan dampak anestesi regional dan umum terhadap DPB menunjukkan adanya insiden DPB yang lebih tinggi selama masa pengobatan 3 hari pertama pascabedah dengan anestesi umum, namun tidak ada perbedaan dari hari ke 7 pascabedah.¹⁴ Titrasi anestesi secara hati-hati menggunakan pemantauan otak perioperatif telah menjadi bidang penelitian yang sangat menarik. Oksimeter oksigen serebral dapat diukur dengan spektroskopi inframerah dekat (NIRS) intra-operatif, dan kedalaman anestesi dapat dipandu oleh rekaman elektroensefalogram secara kontinyu yang diproses oleh monitor indeks bispektral (BIS) atau potensi bangkitan pendengaran. Bukti mengenai efektivitas meminimalkan desaturasi oksigen serebral dan kedalaman tidur berbeda-beda, namun terdapat banyak bukti dari beberapa percobaan acak dan terkontrol bahwa pemberian anestesi yang dipandu oleh protokol BIS dapat menurunkan kejadian delirium pascaoperasi.¹²

2.2 Delirium pascabedah (DPB)

2.2.1 Pengertian dan epidemiologi DPB

Delirium pascabedah (DPB) merupakan komplikasi sistem saraf pusat yang sering terjadi beberapa jam hingga beberapa hari setelah operasi. *Onset* dapat terjadi langsung pascabedah atau beberapa jam pascabedah, menyebabkan gangguan pada kesadaran, kognisi, orientasi, memori, dan tidur.⁵ DPB terutama terjadi pada pasien geriatrik yang berhubungan dengan perubahan fungsi kognitif pada pasien setelah anestesi untuk operasi. Fenomena klinis tersebut ditandai dengan buruknya daya ingat, pemahaman, dan perhatian pada pasien pascabedah dan anestesi umum, yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien yang menjalani operasi. Selain itu, waktu pulang berkepanjangan, menyebabkan beban serius bagi keluarga dan masyarakat.⁹ Perubahan fungsional kognitif dalam waktu 30 hari setelah operasi, menggunakan gangguan neurokognitif pascabedah (GNPB) untuk mendefinisikan

an neurokognitif yang tertunda” dan “gangguan neurokognitif ah”.⁹



DPB ditandai dengan kondisi mental yang berubah secara akut dengan ciri-ciri kurang perhatian, pikiran tidak teratur, dan tingkat kesadaran yang berfluktuasi, yang merupakan disfungsi otak akut. Beberapa ciri ini tumpang tindih dengan GNPB, karena kurang perhatian dan pikiran tidak teratur memengaruhi memori normal dan fungsi eksekutif. Namun, onset dan perjalanan GNPB dan DPB berbeda. DPB terjadi antara 24–72 jam pascabedah dengan perjalanan yang reversibel dengan tingkat keparahan yang berfluktuasi, sedangkan GNPB sering kali diamati beberapa minggu setelah operasi dan bertahan untuk waktu yang lebih lama.¹⁵

Kejadian DPB dilaporkan berkisar antara 9 dan 54% 1 minggu setelah operasi pada orang dewasa di atas usia 65 tahun tanpa perbedaan jenis operasi dan/atau anestesi. DPB sendiri dapat bertahan lama setelah operasi, dengan kejadian antara 10 dan 17% pada 3 bulan setelah operasi dan 3% pada 12 bulan setelah operasi. Selain itu, DPB dapat berkontribusi terhadap defisit kognitif yang parah dalam jangka panjang, mempengaruhi morbiditas dan mortalitas secara keseluruhan, dan meningkatkan biaya rumah sakit. Faktor risiko DPB awalnya diidentifikasi pada pasien yang menjalani operasi jantung, dan termasuk usia lanjut, penggantian katup aorta, dan waktu bypass kardiopulmoner (CPB) yang berkepanjangan (rata-rata 70 menit).¹⁶

2.2.2 Diagnosis DPB

Diagnosa DPB melalui tes neuropsikologis spesifik, yang dilakukan sebelum dan sesudah paparan anestesi. DPB dapat dideteksi beberapa hari hingga berminggu-minggu setelah operasi dan menjadi kelainan permanen yang mengakibatkan gangguan fungsional dan beban sosial ekonomi yang signifikan selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah prosedur.¹⁷ Diagnosis DPB didasarkan pada adanya gejala sugestif. Untuk mendapatkan definisi DPB yang jelas, seseorang harus mengevaluasi fungsi neurokognitif prabedah (dasar) untuk mengetahui berapa banyak parameter fungsional yang hilang pascabedah dan

Karena kemiripannya, banyak dokter menghadapi kesulitan dalam membedakan DPB dari Disfungsi kognitif pascabedah (DKPB) awal. Mengingat bahwa DPB merupakan variabel prediktif yang kuat untuk DPB, DPB selalu



terlihat pada 3 hari pertama pascabedah dan anestesi, sedangkan DKPB dini terjadi pada hari-hari terakhir minggu pertama, dan berpotensi bertahan lebih lama. Meskipun DKPB pada beberapa pasien dapat bertahan selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, DKPB dapat bertahan dalam jangka waktu yang lebih lama (hingga lebih dari satu tahun), menyebabkan demensia permanen pada beberapa pasien.¹⁸

Belum ada kriteria umum yang disepakati untuk penilaian DPB. Tidak ada tes tunggal yang dapat mengukur fungsi kognitif secara memadai dengan sensitivitas yang dapat diterima. Sebaliknya, serangkaian tes neuropsikologis diperlukan untuk menilai domain kognitif individu, seperti keterampilan verbal dan memori. Pengaturan waktu sangat penting, karena faktor-faktor seperti nyeri pascabedah, penggunaan opioid, dan gangguan tidur semuanya memengaruhi penurunan kognitif pada awal pascabedah.¹²

Gangguan kognitif setelah operasi dan anestesi dapat muncul sebagai perkembangan dari gangguan neurokognitif (GN), timbulnya delirium akut, atau berkembangnya DKPB. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*, Edisi ke-5 (DSM-5) mengubah kriteria diagnostiknya, yang dapat dilaporkan oleh pasien atau *informan*, atau diuji oleh dokter terkait dengan yaitu

1. Gangguan neurokognitif ringan: penurunan kognitif yang nyata fungsi, memerlukan penyesuaian untuk mempertahankan kemandirian dalam aktivitas sehari-hari yang melampaui perubahan normal akibat penuaan
2. Gangguan neurokognitif mayor: beban gangguan kognitif yang signifikan yang mengakibatkan gangguan aktivitas sehari-hari.

Berkurangnya kemampuan fungsional membedakan antara gangguan neurokognitif mayor dan ringan, yang, sebagai spektrum gangguan, sulit untuk dibedakan. DSM-5 menguraikan domain kognitif berikut yang dievaluasi dalam gangguan neurokognitif yaitu:



- Pelajaran dan memori: kemampuan untuk mempelajari dan mengingat materi baru
- Bahasa: pemahaman atau ekspresi

- c. Motorik perseptual: persepsi dan koordinasi visual
- d. Kognisi sosial : wawasan dan pengenalan emosi
- e. Perhatian kompleks: perhatian dan kecepatan pemrosesan yang berkelanjutan, terbagi atau selektif
- f. Fungsi eksekutif: perencanaan, pengambilan keputusan, dan fleksibilitas
- g. Delirium: gangguan perhatian, kesadaran, dan kognisi yang sangat berfluktuasi berkembang dalam jangka waktu singkat

Gangguan kognitif pascabedah belum ditentukan oleh DSM-5. Hal ini dijelaskan dalam literatur sebagai penurunan fungsi kognitif pascabedah yang berpotensi berlangsung selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun.¹⁴

2.2.3 Faktor risiko DPB

Faktor risiko potensial DPB seperti bertambahnya usia, kecenderungan genetik, dan gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya telah diidentifikasi. Penggunaan obat-obatan yang berpotensi neurotoksik, oksigenasi otak yang rendah, dan peradangan saraf.¹⁷ Penelitian lain melaporkan faktor risiko yang terlibat dalam perkembangan DPB yaitu:¹⁸

- a. Faktor yang berhubungan dengan pasien, yaitu usia lanjut, kelemahan, multimorbiditas, adanya gangguan neurokognitif sebelum operasi, masalah mobilitas dan malnutrisi, dan polifarmasi;
- b. Faktor yang berhubungan dengan pembedahan, yaitu pembedahan yang berkepanjangan dan ekstensif dengan trauma dan peradangan jaringan yang signifikan, seperti pembedahan jantung;
- c. Faktor yang berhubungan dengan anestesi, yaitu penggunaan berbagai anestesi umum, seperti anestesi inhalasi, obat penenang, dan benzodiazepin, serta kedalaman anestesi.

Faktor risiko DPB diringkas pada Tabel 2.

Tabel 2. Faktor predisposisi kemunduran kognitif pada pasien geriatrik



Faktor predisposisi

- | |
|--|
| Perubahan struktur <ul style="list-style-type: none"> ● penurunan volume seluruh otak ● kerusakan sawar darah-otak ● pengurangan neurogenesis |
|--|

	• perubahan hipokampus • akumulasi amiloid atau tau Peradangan otak Penyakit serebrovaskular Gangguan pada tingkat neurotransmitter Gangguan kognitif sebelum operasi Pengurangan cadangan kognitif
Sistemik	Usia lanjut • peningkatan kelemahan • peningkatan kejadian penyakit yang sudah ada sebelumnya • peningkatan kejadian polifarmasi Penyakit pembuluh darah sistemik
Sosial	Tingkat pendidikan yang lebih rendah

Mekanisme potensial

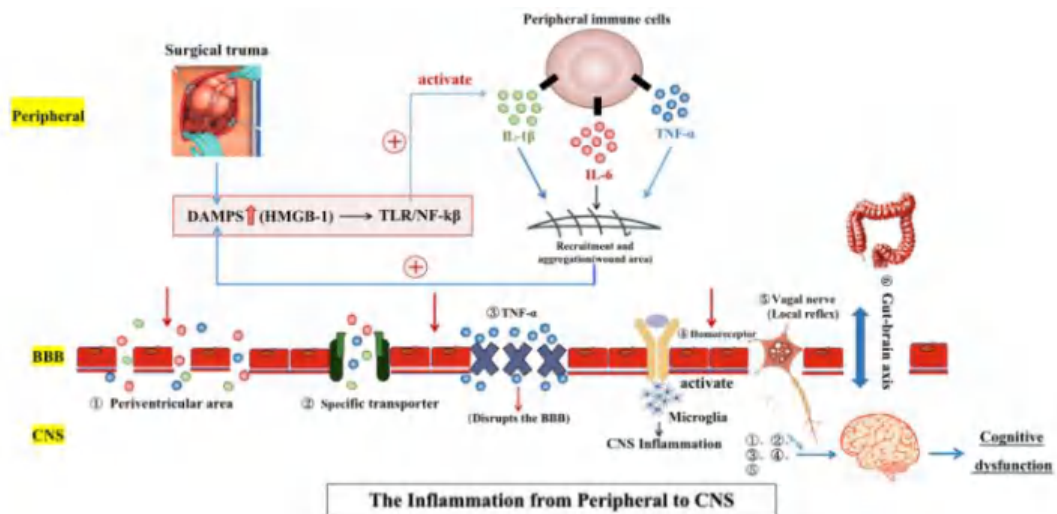
Respons stres bedah inflamasi neurohumoral
 Tromboemboli
 Toksisitas agen anestesi langsung
 Iskemia (hipoperfusi, hipoksemia)
 Polifarmasi
 Lingkungan rumah sakit

Dikutip dari: Strom C, Rasmussen LS, Steinmetz J. Practical management of anaesthesia in the elderly. *Drugs and Aging*. 2016;33(11):765–77.

2.2.4 Patofisiologi DPB

Patofisiologi DPB secara umum terjadi karena trauma bedah perifer menyebabkan peradangan SSP melalui gangguan sawar darah-otak, yang kemudian menyebabkan gangguan fungsional pada aktivitas saraf, yang menyebabkan DPB. Rangkaian kejadian tersebut dapat bertahan lama setelah operasi dan resolusi peradangan saraf, dan dapat mempercepat penurunan neurokognitif pada populasi yang lemah secara neurokognitif.¹⁶ Mekanisme fisiologis spesifik untuk efek reaksi neuroinflamasi pada patogenesis DPB belum didefinisikan secara pasti, namun sejumlah besar penelitian telah mengkonfirmasi korelasi negatif antara keduanya dari berbagai aspek, dan mengumpulkan bukti yang menunjukkan bahwa peradangan saraf berperan awal dan sentral pada gangguan kognitif setelah operasi dan anestesi.⁹





Gambar 1. Patofisiologi DPB

Dikutip dari: Li Z, Zhu Y, Kang Y, Qin S, Chai J. Neuroinflammation as the Underlying Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction and Therapeutic Strategies. *Front Cell Neurosci.* 2022;16(March):1–16.

Pada Gambar 1, trauma bedah merangsang respon inflamasi perifer dan aktivasi imun. Molekul pola terkait cedera yang didominasi oleh HMGB1 merekrut dan mengaktifkan sel imun perifer dan juga mendorong sintesis dan pelepasan berbagai faktor inflamasi. Banyak faktor inflamasi yang dapat diumpankan kembali secara positif ke jalur sekresi HMGB1 untuk menginduksi dan mempertahankan respon inflamasi perifer. Peradangan perifer dapat menyebar ke sistem saraf pusat melalui beberapa jalur yaitu (1) Area periventrikular; (2) Alat pengangkut tertentu; (3) $TNF-\alpha$; (4) Homoreseptor; (5) Saraf vagal; dan (6) Sumbu usus-otak, yang menyebabkan peradangan saraf sentral dan akhirnya gangguan kognitif. Komunikasi dua arah antara mikrobioma usus dan otak, yang disebut “poros usus-otak”, terlibat dalam fungsi otak dan regulasi kognitif.⁹

2.3 Kedalaman Anestesi dan DPB

Kedalaman anestesi yang berbeda dapat menyebabkan DPB yang berbeda. Kejadian DPB pada pasien dapat diturunkan melalui penyesuaian faktor-faktor yang berhubungan dengan kedalaman anestesi. Banyak penelitian melaporkan deks bispektral (BIS) memiliki korelasi yang baik dengan kedalaman agen⁹ Nilai BIS yang lebih rendah menunjukkan kedalaman anestesi.²⁰ Ehabaporkan bahwa tingkat anestesi yang lebih dalam dikaitkan dengan fungsi



kognitif yang lebih baik 4-6 minggu pascabedah.²¹ Namun beberapa penelitian juga melaporkan bahwa agen anestesi dapat menyebabkan DPB.²² Pada penelitian Shu *et al.* bertujuan untuk mengetahui pengaruh kedalaman anestesi yang berbeda selama kombinasi anestesi intravena-inhalasi terhadap fungsi kognitif pascabedah pada pasien laparoskopi usia muda dan paruh baya. Kedalaman anestesi, $40 < \text{BIS} \leq 50$, dengan kombinasi anestesi intravena-inhalasi menghasilkan pengaruh yang lebih ringan terhadap fungsi kognitif pascaoperasi pada pasien laparoskopi berusia muda dan paruh baya.⁸

Pasien geriatrik mempunyai risiko terbesar DPB, juga mempunyai risiko lebih tinggi dalam kisaran 40-60 *bispectral index* (BIS), yang umumnya dianggap sebagai kisaran untuk mempertahankan anestesi umum.²⁰ Pada penelitian Long *et al.* pada penelitian meta analisis menyatakan bahwa anestesi dalam mengurangi nyeri awal pascabedah tetapi meningkatkan delirium pascabedah.²³ Pada penelitian Chen *et al.* melakukan perbandingan antara pasien yang indeks BIS dijaga pada 40-60 pada kelompok BIS, dan kedalaman anestesi pada kelompok kontrol dipertahankan sesuai dengan pengalaman klinis ahli anestesi. Pada kelompok BIS dinyatakan dapat menurunkan DPB.²⁴

Penelitian Yongli Li *et al.* menilai secara komprehensif hubungan antara kedalaman anestesi dan DPB, DKPB, dan inflamasi dalam penelitian meta analisis. Ada banyak biomarker untuk DPB dan DKPB, termasuk IL-1, TNF- α , IL-6, S-100 β , CRP. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan biomarker mana yang paling sensitif dan spesifik untuk risiko DPB dan DKPB, presentasi klinis, dan pemulihan. Hubungan antara kedalaman anestesi dengan DKPB kurang cukup meyakinkan.²⁵

Pasien mengalami penurunan pembelajaran dan memori dalam jangka pendek setelah operasi anestesi, dan kedalaman anestesi, $40 < \text{BIS} \leq 50$, dalam kombinasi anestesi intravena-inhalasi memiliki dampak minimal pada fungsi kognitif pascabedah. Pada pasien laparoskopi dengan usia muda dan paruh baya. Alasan fenomena ini mungkin karena perbedaan efek kedalaman anestesi pada laju aliran darah otak, aliran darah otak, plastisitas sinaptik, dan faktor inflamasi. Mengurangi kedalaman anestesi umum akan secara signifikan menurunkan laju



metabolisme otak, menurunkan aliran darah otak, dan memiliki tingkat dampak yang berbeda-beda terhadap fungsi otak. Hasil ini akan menyebabkan kelainan neurotransmitter dan reseptor pada SSP, mempengaruhi proses pembentukan, penyimpanan, pelepasan dan inaktivasi neurotransmitter, mengakibatkan perubahan plastisitas sinaptik dan mendorong pelepasan faktor inflamasi dan terjadilah DPB.⁸

Efek gabungan dari faktor inflamasi dan kedalaman anestesi menjadi alasan utama mempengaruhi neurotransmitter dan reseptor di SSP. Dalam kondisi normal, faktor inflamasi di otak berada pada level yang sangat rendah. Namun kadarnya meningkat pada kondisi peradangan, infeksi, pembedahan atau reaksi stres. Pertama, proliferasi sel glial di SSP dan infiltrasi sel inflamasi perifer dapat menyebabkan sekresi faktor inflamasi. Kedua, mediator inflamasi perifer dapat masuk ke dalam SSP.⁸ Percobaan pada hewan mengkonfirmasi bahwa agen anestesi dapat mengubah permeabilitas sawar darah-otak, yang mungkin mendukung faktor inflamasi yang masuk ke SSP, dan kemudian memperluas respon inflamasi.²⁶ Reseptor faktor inflamasi sangat terkonsentrasi di area otak yang berhubungan dengan pembelajaran dan memori, termasuk hipokampus. Faktor inflamasi menekan potensiasi jangka panjang (LTP) dan menyebabkan gangguan fungsi pembelajaran dan memori yang dimediasi hipokampus.²⁷ Selain itu, fungsi pembelajaran dan memori terkait dengan plastisitas sinaptik. Plastisitas sinaptik merupakan kemampuan sinapsis dalam melakukan efisiensi adaptasi transmisi sinaptik terhadap perubahan yang disebabkan oleh pengaruh faktor lingkungan eksternal dan internal. Kedalaman anestesi ($40 < BIS \leq 50$) memiliki dampak minimal pada fungsi kognitif pascabedah. Hal ini karena dengan anestesi yang mendalam, agen anestesi menghasilkan dampak yang minimal terhadap plastisitas sinaptik.⁸

Pemantauan kedalaman anestesi atau pemantauan klinis yang dipandu EEG menunjukkan bahwa titrasi anestesi umum melalui penggunaan pemantauan indeks bispectral (BIS) atau pemantauan potensi pendengaran mengurangi delirium. Uji coba gangguan kognitif setelah anestesi menunjukkan bahwa 23 dari 1.000 pasien berhasil dicegah dari berkembangnya DKPB pada 3 bulan,



dengan menerapkan anestesi yang dipandu BIS (menyesuaikan dosis anestesi untuk mencapai BIS 40-60).¹⁴

2.4 Respon imun pada DPB

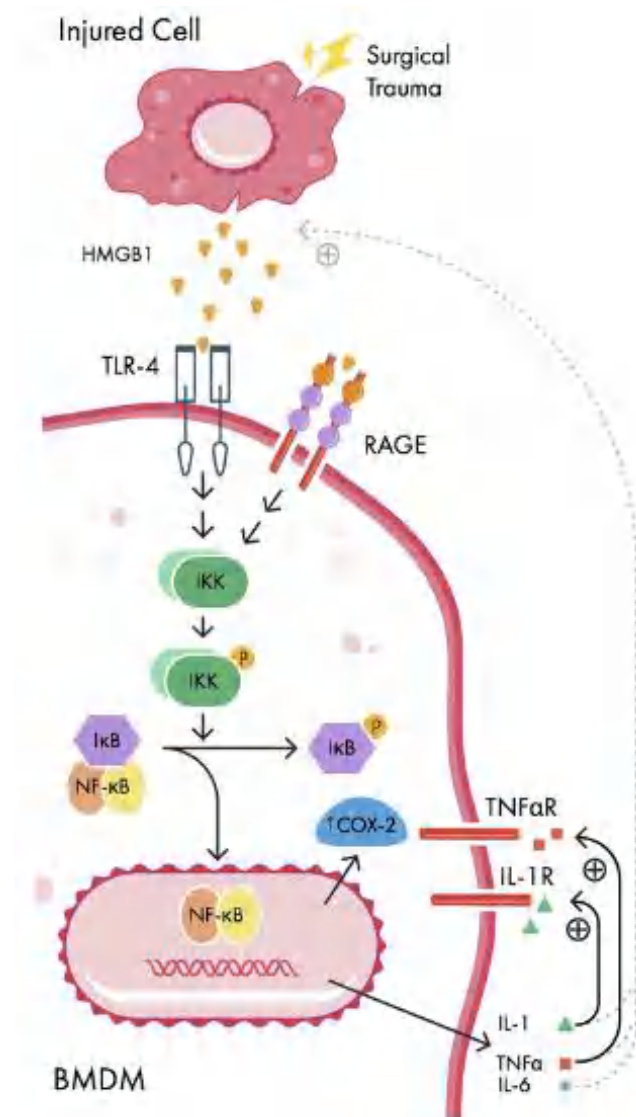
2.4.1 Inisiasi inflamasi perifer

Trauma aseptik dan nekrosis sel lokal yang disebabkan oleh pembedahan mengakibatkan pelepasan pola molekul terkait kerusakan (DAMP), termasuk protein kelompok mobilitas tinggi B1 (HMGB1), ke dalam sistem ekstraseluler. HMGB1 adalah protein nuklir yang sangat terkonservasi dalam kondisi fisiologis normal tetapi merupakan faktor inflamasi dan sinyal cedera dalam kondisi patologis. Ketika HMGB1 dilepaskan dari nukleus ke dalam sel, melewati reseptor pengenalan pola (PPR), seperti reseptor seperti tol (TLR) dan reseptor untuk produk akhir glikasi lanjutan (RAGE), untuk mengaktifkan jalur pensinyalan terkait. Selanjutnya, sel imun yang teraktivasi (makrofag perifer dan monosit) direkrut ke lokasi cedera, dan aktivasi jalur NF- κ B intraseluler mendorong sintesis dan pelepasan berbagai faktor inflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF- α) oleh sel imun perifer. Faktor proinflamasi mendorong sekresi HMGB1 melalui umpan balik positif, menginduksi dan mempertahankan respons inflamasi perifer. Trauma bedah tidak hanya menyebabkan peningkatan regulasi konsentrasi HMGB1 perifer, namun juga meningkatkan tingkat ekspresi HMGB1 dan reseptornya di hipokampus. Ekspresi HMGB1 di hipokampus mungkin terkait dengan rusaknya integritas sawar darah-otak (BBB).⁹

Ketika terikat oleh HMGB1, TLR-4 dan RAGE mengaktifkan faktor nuklir kappa B (NF- κ B), sebuah faktor transkripsi yang mengatur ekspresi sitokin pro-inflamasi. Biasanya, NF- κ B sitosol terikat pada inhibitor NF- κ B I κ B dalam keadaan tidak aktif; namun, ketika I κ B difosforilasi oleh I κ B kinase (IKK), NF- κ B dilepaskan dan memasuki nukleus, menyebabkan peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi. Setelah diaktifkan oleh NF- κ B, sitokin pro-inflamasi interleukin-1 beta (IL-1 β), IL-6, dan tumor necrosis factor alpha (TNF α) menyebabkan pelepasan lebih lanjut dalam umpan balik positif, memperkuat respon inflamasi. IL-1 dan TNF α dapat menyebabkan aktivasi lebih lanjut dari NF- κ B, mengakibatkan peningkatan regulasi siklooksigenase 2 isozim (COX-2).



Terdapat hubungan yang kuat antara peningkatan sitokin pro-inflamasi serum dan DKPB.¹⁶



Gambar 2. Jalur sinyal terlibat dalam inisiasi peradangan perifer
Dikutip dari: Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: Moving from hypothesis to treatment. Front Psychiatry. 2019;9(January).

Pada Gambar 2 menjelaskan bahwa sel yang terluka melepaskan DAMP termasuk protein kelompok mobilitas tinggi kotak-1 (HMGB1) sebagai respons terhadap trauma bedah. HMGB1 mengaktifkan jalur pensinyalan faktor-kappa B (NF-κB) pada monosit turunan sumsum tulang (BMDMs), menyebabkan aktivasi nukleus NF-κB, peningkatan ekspresi upregulasi siklooksigenase 2 (COX-2), dan ekspresi pro-inflamasi. sitokin interleukin-1 beta (IL-1β),

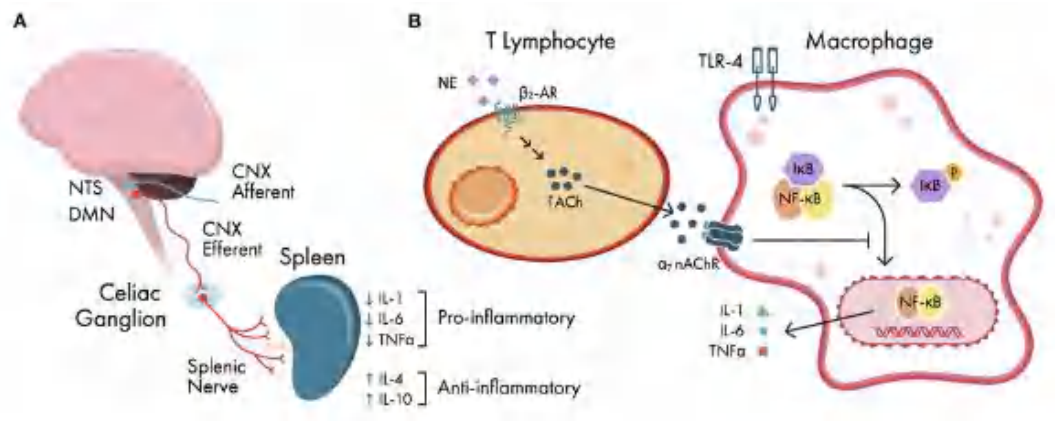


interleukin 6 (IL-6), dan tumor necrosis factor alpha (TNF α). Sitokin pro-inflamasi ini dapat bekerja kembali pada BMDM dalam putaran umpan balik positif (garis lengkung padat) serta mendorong pelepasan HMGB1 lebih lanjut dari sel yang terluka melalui mekanisme yang tidak diketahui (garis lengkung putus-putus).¹⁶

2.4.2 Jalur Anti-inflamasi Kolinergik

Meskipun sitokin proinflamasi perifer merupakan inisiator utama inflamasi saraf, sitokin proinflamasi juga terlibat dalam mengatur respon inflamasi melalui busur refleks vagal (Gambar 3). Hal ini berfungsi untuk membantu membatasi tingkat peradangan dan melindungi sistem organ dari kerusakan lebih lanjut. DAMP yang dilepaskan dari trauma bedah dirasakan oleh aferen vagal yang berakhir pada nukleus traktus solitarius (NTS). Busur eferen refleks ini berasal dari serabut di dalam nukleus motorik dorsal vagus, yang mengirimkan sinyal ke ganglion celiac. Di dalam ganglion celiac, eferen vagal mengatur serat katekolaminergik postganglionik melalui koneksi fungsional di dalam saraf limpa. Ujung saraf limpa berada dalam posisi anatomi yang dekat dengan limfosit T, yang mengekspresikan reseptor adrenergik β_2 . Ketika diaktifkan, limfosit T meningkatkan regulasi transkripsi kolin asetiltransferase, memfasilitasi sintesis asetilkolin (ACh). ACh yang baru disintesis kemudian dapat mengaktifkan makrofag yang bersirkulasi yang mengekspresikan reseptor ACh nikotinat alfa-7 (α_7 nAChRs). Pada akhirnya, aktivasi makrofag mengekspres α_7 nAChR menyebabkan inaktivasi NF-kB, yang menurunkan pelepasan sitokin. Selain itu, stimulasi vagal diketahui menginduksi sel T pengatur dan sekresi sitokin anti-inflamasi IL-4 (yang mendorong diferensiasi mikroglial menjadi fenotip M2) dan IL-10. Pada manusia, obat antikolinergik diketahui memicu DPB, meskipun tidak jelas apakah jalur antiinflamasi kolinergik terlibat dalam proses tersebut. Dengan demikian, stimulasi vagal dapat mengurangi perkembangan DPB meskipun masih belum teruji dalam literatur manusia.¹⁶





Gambar 3. Jalur anti-inflamasi kolinergik

Dikutip dari: Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: Moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019;9(January).

Pada Gambar 3 (A), skema busur refleks vagal. DAMPs dirasakan oleh aferen vagal; busur vagal eferen berakhir di ganglion celiac ke serabut saraf limpa, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan regulasi sitokin pro-inflamasi dan peningkatan regulasi sitokin anti-inflamasi. (B) sinyal seluler dalam jalur anti-inflamasi kolinergik. Ujung saraf limpa berakhir di dekat limfosit T dan meningkatkan produksi asetilkolin (ACh) melalui reseptor adrenergik β_2 (β_2 -ARs). ACh yang diekspresikan dapat mengaktifkan makrofag yang bersirkulasi melalui reseptor ACh nikotinat alfa-7 (α_7 nAChRs). Aktivasi α_7 nAChRs menyebabkan penghambatan aktivasi NF- κ B *Cholinergic anti-inflammatory pathway*.

2.4.3 Hubungan antara respons inflamasi perifer dan sentral

Pada inflamasi saraf pusat, perubahan faktor inflamasi perifer dapat mempengaruhi SSP dan selanjutnya menyebabkan respons inflamasi SSP. Respon inflamasi tubuh setelah operasi berpotensi mempengaruhi SSP dan menyebabkan inflamasi SSP, yang selanjutnya mendukung inflamasi saraf pusat untuk gangguan neurokognitif pascabedah (GNPB).⁹ Respon inflamasi sistemik yang disebabkan oleh pembedahan meningkatkan kadar IL-1, IL-6, TNF- α , dan faktor inflamasi dalam plasma yang menginduksi respon inflamasi pada SSP melalui mekanisme (Gambar 1). Mekanisme tersebut yaitu: faktor inflamasi di SSP melalui difusi pasif di daerah periventrikular sepanjang gradien



konsentrasi karena kurangnya BBB yang kontinu dan karakteristik fisiologis permeabilitas relatif. Di wilayah BBB yang utuh, faktor inflamasi juga dapat diangkut secara aktif ke dalam SSP melalui transporter spesifik. Selain itu, permeabilitas BBB berubah dalam kondisi patologis. Pelepasan $\text{TNF-}\alpha$ dalam respon inflamasi sistemik perioperatif dianggap meningkatkan permeabilitas BBB dan meningkatkan peradangan saraf, delirium, dan DKPB berikutnya. Semua mekanisme tersebut berkaitan dengan masuknya faktor inflamasi perifer secara langsung ke pusat untuk menginduksi respon inflamasi SSP, namun respon inflamasi SSP juga dapat diinduksi oleh interaksi faktor inflamasi perifer melalui berbagai jalur transduksi sinyal. Mekanisme tersebut termasuk: faktor inflamasi perifer (IL-1) berikatan langsung dengan reseptor homolog pada sel endotel BBB dan menghasilkan molekul imunoaktif di bawah rangsangan sinyal perifer, mengaktifkan mikroglia sentral dan astrosit, serta menginduksi respon imun SSP. Selain itu, saraf aferen vagal dapat dengan cepat mengaktifkan jalur inflamasi sentral dan menginduksi respon inflamasi SSP bila distimulasi oleh faktor inflamasi di sekitarnya. Aktivasi aferen primer memulai refleksi lokal (kardiovaskular dan gastrointestinal), yang meningkatkan pertahanan tubuh. Sel imun pertama-tama merespons rangsangan inflamasi dan melepaskan faktor inflamasi dan mediator lain untuk mengaktifkan elemen saraf, termasuk neuron aferen primer di ganglion sensorik vagal. Neuron sensorik vagal dapat mengekspresikan mRNA reseptor IL-1 dan prostaglandin, dan mediator inflamasi perifer berikatan dengan reseptor yang sesuai pada serabut saraf aferen vagal untuk mengaktifkan respon imun di SSP.⁹

2.4.4 Hubungan antara neuroinflamasi sentral dengan DPB

Sitokin inflamasi yang dihasilkan oleh faktor pembedahan atau anestesi melintasi sawar darah-otak dan masuk ke SSP menyebabkan aktivasi sel inflamasi sentral. Sel-sel inflamasi ini akan terus melepaskan serangkaian protein patologis seperti sitokin inflamasi, protein yang merugikan, dan neurotoksin, yang dapat berinteraksi dengan neuron dan sinapsis, sehingga mengakibatkan kematian ulangnya sinaptik, dan ketidakmampuan sinyal sel, yang pada akhirnya akan kematian neuron terhadap terjadinya DPB. Mekanisme yang terjadi adalah sebagai berikut: (1) Protein Tau terfosforilasi dan plak $\text{A}\beta$



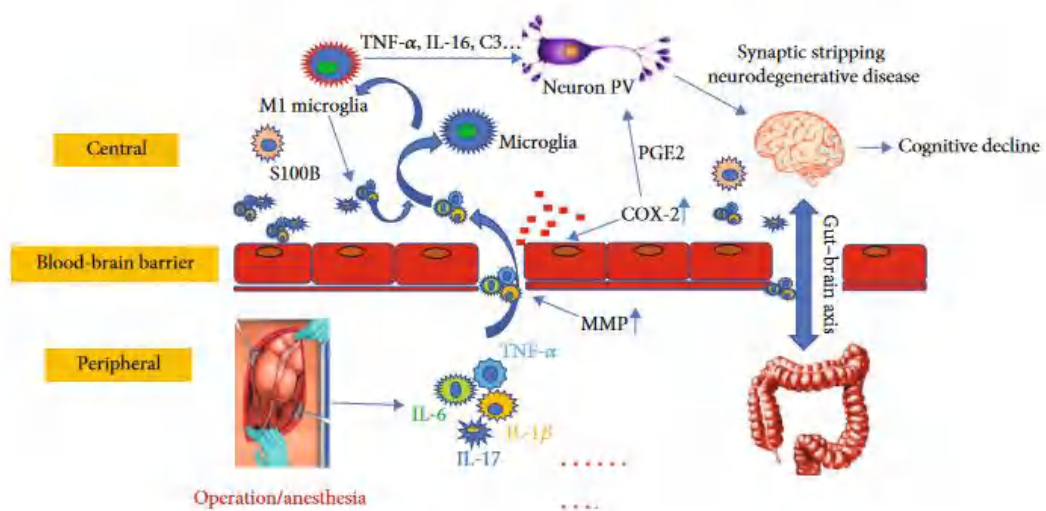
terminal sinaptik berkumpul di neuron, menghancurkan struktur neuron dan sinapsis di sekitarnya, dan melukai fungsi sinyal. (2) $\text{TNF-}\alpha$ yang dilepaskan oleh sel glial dan IL-16 dari limfosit dapat menyebabkan keracunan dengan menghambat metabolisme dan akumulasi glutamat yang berlebihan. Reseptor GABA diturunkan regulasinya untuk menghambat transmisi saraf penghambat, seperti neuron parvalbumin (PV), suatu kelas penting dari interneuron penghambat dalam neuron berkemampuan GABA, yang dapat mengganggu keseimbangan antara transmisi saraf rangsang dan penghambat serta mengurangi rangsangan saraf dan aktivitas sinaptik. (3) Aktivasi NLRP3 inflamasi hanya pada mikroglia bergantung pada defosforilasi S194 yang dimediasi JNK1.²⁸

Spesies oksigen reaktif (MTR) yang diturunkan dari mitokondria yang diproduksi setelah operasi atau anestesi tidak hanya bertindak sebagai aktivator NLRP3 hulu tetapi juga berpartisipasi dalam ikatan inflamasi hilir. Mitokondria, sebagai tempat utama produksi spesies oksigen reaktif (ROS), paling rentan terhadap serangan ROS. Setelah kerusakan oksidatif, rantai pernafasan mitokondria hancur dan lingkaran setan terbentuk yang akhirnya menyebabkan apoptosis saraf. Secara umum, kerusakan neuron dan penurunan plastisitas sinaptik merupakan faktor paling mendasar yang menyebabkan GNPB.²⁸

2.4.5 Peran IL-6 pada DPB

Trauma bedah atau anestesi dapat meningkatkan tingkat sitokin inflamasi pada pasien pascabedah. Interleukin-6 (IL-6) merupakan molekul pemberi sinyal penting dalam sistem kekebalan tubuh merupakan regulator penting dalam pembentukan sinaps. Dalam kondisi normal, kadar IL-6 pada sistem saraf pusat biasanya rendah, kemungkinan disebabkan oleh rendahnya tingkat ekspresi konstituen dalam sel SSP. Pada beberapa kondisi patologis, neuroglia atau stimulasi saraf secara signifikan meningkatkan kadar IL-6 di SSP. Secara lokal, konsentrasi IL-6 yang tinggi dapat menghambat fungsi sinaptik.²⁸





Gambar 4. Diagram alur mekanisme inflamasi DPB

Dikutip dari: Tan XX, Qiu LL, Sun J. Research Progress on the Role of Inflammatory Mechanisms in the Development of Postoperative Cognitive Dysfunction. Biomed Res Int. 2021;2021.

Gambaran menunjukkan bahwa setelah anestesi atau pembedahan, aktivasi beberapa sitokin inflamasi dan proinflamasi, serta penurunan fungsi BBB, mendorong perpindahan faktor terkait inflamasi dari perifer ke pusat. Dengan berkembangnya peradangan saraf, fungsi neuron di otak terus menurun seiring berjalannya waktu. Dan keberadaan poros usus-otak juga peran penting dalam pengangkutan sitokin. Akibatnya, mekanisme inflamasi DPB merupakan kombinasi dari beberapa faktor.²⁸

Aktivasi sistem imun bawaan perifer melalui injeksi lipopolisakarida (LPS) dapat menginduksi sitokin inflamasi perifer dan sentral seperti IL-1, IL-6, TNF α , dan sitokin mempengaruhi kognisi melalui beragam mekanisme (sitokin perifer menembus sawar darah-otak secara langsung melalui mekanisme transpor aktif atau secara tidak langsung melalui stimulasi saraf vagal). Seperti yang sekarang diketahui, respons inflamasi berkembang di dalam otak dalam berbagai kondisi patologis. Aktivasi glial dan pelepasan sitokin pro-inflamasi dalam hipokampus mengganggu fungsi kognitif sebagaimana dibuktikan oleh memori dan aran abnormal pada organisme utuh dan ketidakmampuan untuk angkan potensiasi jangka panjang dalam persiapan irisan hipokampus. yang sama, perubahan reaktivitas glial yang berkaitan dengan usia dapat



menyebabkan individu mengalami respons sitokin neuroinflamasi yang semakin parah sehingga tidak menimbulkan komplikasi kognitif dan perilaku.²⁹

Sitokin mempunyai efek lokal dalam memediasi dan mempertahankan respon inflamasi terhadap cedera jaringan, dan juga memulai beberapa perubahan sistemik yang terjadi. Setelah operasi besar, sitokin utama yang dilepaskan adalah IL-1, TNF α , dan IL-6. Reaksi awal adalah pelepasan IL-1 dan TNF α dari makrofag teraktivasi dan monosit pada jaringan yang rusak. Hal ini menstimulasi produksi dan pelepasan lebih banyak sitokin, khususnya IL-6, sitokin utama yang menginduksi perubahan sistemik yang dikenal sebagai respon fase akut. Mediator respon inflamasi mempengaruhi fungsi kognisi.²⁹

Akibat trauma pembedahan, sinyal imun perifer ditransmisikan ke SSP melalui jalur saraf dan humoral yang disebutkan di atas untuk mengaktifkan sel imun residen pusat, yaitu sel mikroglia. Mikroglia, sebagai sel imun yang melekat pada SSP, memiliki garis keturunan yang mirip dengan makrofag darah tepi, dan aktivasi sel mikroglia merupakan penghubung utama dalam terjadinya dan perkembangan respons neuroinflamasi sentral.^{16,25} Aktivasi sel mikroglia dapat menghasilkan serangkaian sitokin (IL-1 β , IL-6, dan TNF- α) sehingga menginduksi respon inflamasi sentral. Selain itu, pelepasan sitokin inflamasi yang berlebihan pada gilirannya dapat mengaktifkan sel mikroglia yang semakin memperburuk kerusakan inflamasi pada SSP dan mengganggu fungsi kognitif. Dalam proses ini, aktivasi sel mikroglia dan mekanisme spesifik peradangan SSP yang menyebabkan gangguan kognitif merupakan dua penghubung utama, yang juga merupakan titik terobosan dalam diagnosis klinis dan pengobatan DPB.²⁹

Pada penelitian Gong *et al.* menyatakan bahwa pada 24 jam pascabedah, tikus tua menunjukkan peningkatan GNPB secara signifikan dibandingkan dengan tikus dewasa. Faktor proinflamasi TNF- α dan IL-6 lebih tinggi pada tikus bedah lanjut usia dibandingkan dengan tikus bedah dewasa. Penurunan kognitif yang berlebihan dan terus-menerus serta respons inflamasi pada tikus tua dikaitkan dengan gangguan jalur anti-kolinergik.⁴ Pada penelitian meta analisis oleh Liu *et al.* dikatakan bahwa DPB berkorelasi dengan konsentrasi penanda inflamasi serebrospinal (CSF). CRP dan IL-6 berperan dalam GNPB.³⁰

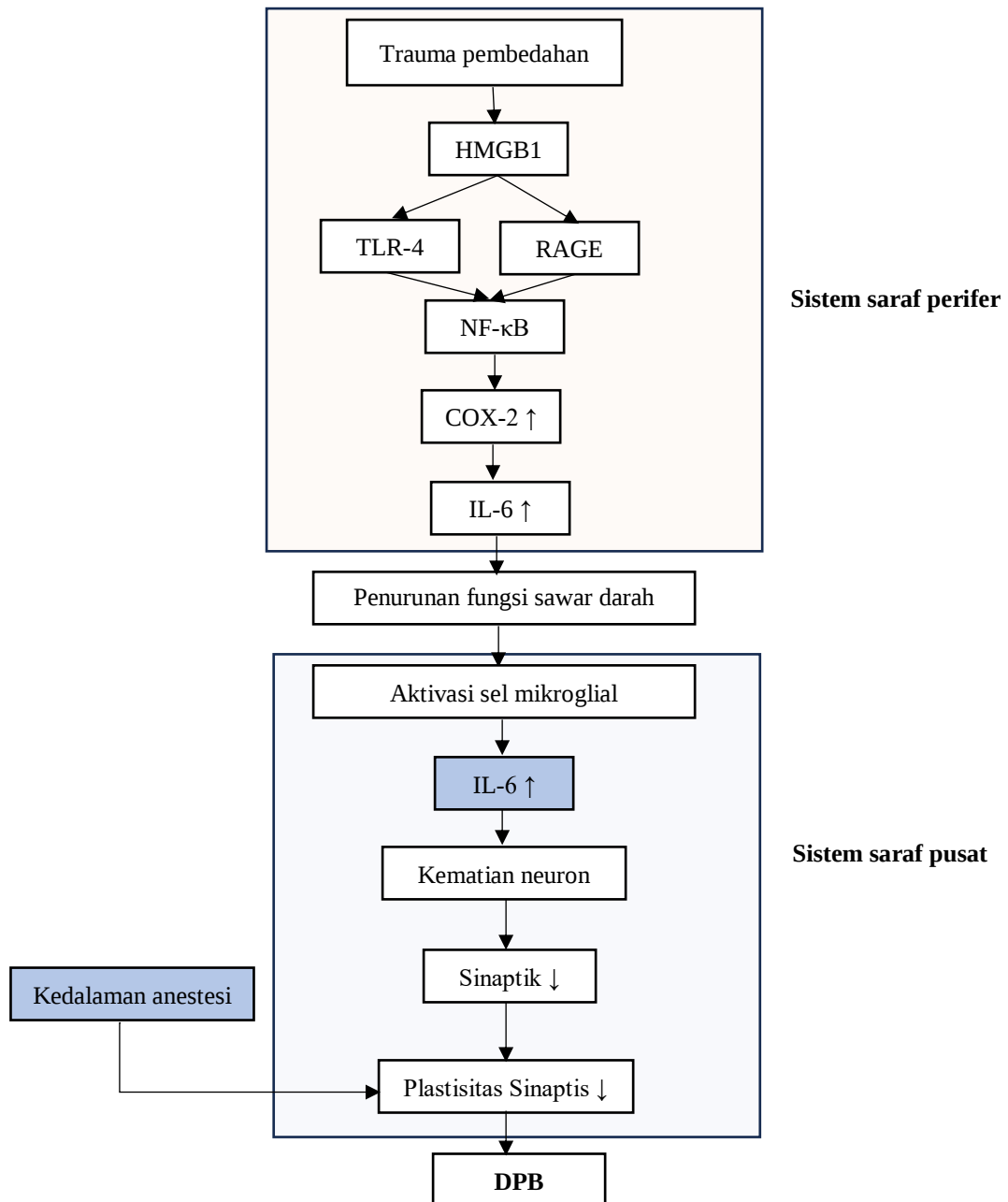


Pada penelitian Nuno *et al.* menyatakan bahwa tingkat inflamasi berupa meningkatnya kadar IL-6 prabedah akan berdampak pada perkembangan GNPB dalam 6 bulan.³¹ Pada penelitian Sharipova *et al.* menyatakan bahwa pada hari ke 7 setelah operasi 13 (15,8%) pasien mempunyai kriteria diagnosis GNPB. Perbandingan antara pasien dengan atau tanpa GNPB pada 7 hari setelah operasi menunjukkan peningkatan signifikan kadar IL-6 serum pada akhir operasi dan 24 jam setelah operasi. Ada perbedaan signifikan kadar IL-6 serum pada 6 jam pascabedah antara GNPB dan non GNPB.³²



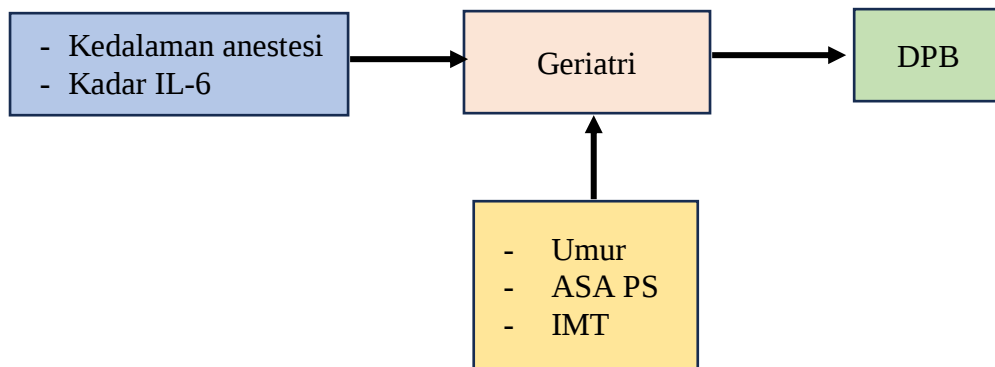
BAB III

KERANGKA TEORI



5. Kerangka teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 6. Kerangka konsep

