

Efek Anestesia Aliran Rendah Sevofluran terhadap Respon Inflamasi pada Susunan Saraf Pusat

Kusuma Harimin*), Tatang Bisri)**

*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang,

***)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr.Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Anestesia aliran rendah adalah teknik anestesi yang menggunakan aliran gas <1L/menit. Oleh karena adanya rebreathing, maka pada anestesi aliran rendah yang menggunakan sevofluran akan terjadi produk degradasi dengan CO₂ absorber sehingga terbentuk senyawa A dan senyawa B. Senyawa A bersifat neprotoksik pada ginjal tikus, karena enzim β liase 30 kali lebih aktif pada tikus dari pada manusia, sedangkan pada manusia tidak terbukti senyawa A berefek neprotoksik. Anestesia sevofluran dapat menimbulkan respons inflamasi yang diawali dengan pelepasan interleukin (IL)-1 dan TNF-α, kemudian menstimulasi IL-6 yang sangat berperan pada respons fase akut. Akan terjadi interaksi antara sistem imun dengan sistem neuroendokrin, yang mana IL-1 dan IL-6 dapat menstimulasi adrenocorticotrophic hormone (ACTH) sehingga terjadi peningkatan pelepasan kortisol. Metabolit sevofluran dan senyawa A tidak dapat menembus sawar darah otak sehingga pengaruh negatif dari metabolit dan produk degradasi sevofluran terhadap otak tidak ada. Bahkan, melalui penelitian lebih lanjut, sevofluran diketahui mempunyai efek neuroproteksi.

Kata kunci: anestesia aliran rendah, sevofluran, senyawa A, neuroproteksi.

JNI 2014;3 (2): 121-31

The Effect of Sevoflurane Low Flow Anesthesia to Inflammatory Response on Central Nervous System

Abstract

Low flow anesthetic is an anesthesia technique using gas flow less than 1 L/ min. Due to the rebreathing system, a low flow anaesthesia using sevoflurane will produce degradation products through reaction with the CO₂ absorber which will form compound A and compound B. Compound A is nephrotoxic to rat kidney because the β-lyase enzyme in rat is 30-fold more active than in human, and this compound has been proven to be not nephrotoxic in human. Sevoflurane can cause inflammatory response which started with the release of interleukin (IL)-1 and TNF-α followed by stimulation of IL-6, which plays important part in the acute phase. Interaction between the neuroendocrine and immune systems will occur where IL-1 and IL-6 cytokines will stimulate the production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), which in turn will increase the production of cortisol. Sevoflurane metabolites and compound A can not penetrate blood brain barrier, therefore, the negative effects of sevoflurane metabolites and degradation products to the brain does not happen. Further advanced studies even showed that sevoflurane has a neuroprotective effect.

Key words: low flow anaesthesia, sevoflurane, compound-A, neuroprotection

JNI 2014;3 (2): 121-31

I. Pendahuluan

Pada rapat tahunan ASA 1994, dilaporkan hasil suatu survei bahwa 90% spesialis anesthesiologi melakukan anestesi umum inhalasi dengan menggunakan aliran gas 2–5 L/menit. Di Rumah Sakit Pendidikan sebesar 12,7% dan di Rumah Sakit Umum sebesar 15,2% menggunakan teknik anestesi aliran rendah. Hanya satu dari 15 anesthesiolog yang menggunakan *low* atau minimal *flow anaesthesia* di rumah sakit umum Ottawa selama rumatan anestesia, dengan aliran gas 2,5 L/menit dengan sirkuit sirkuler.¹ Keuntungan dari anestesi aliran rendah hanya menduduki sebagian kecil dari pengeluaran rumah sakit karena nitrous oxide dan halotan relatif tidak mahal, namun bila menggunakan anestetika inhalasi lain yang lebih mahal, bisa menempati 20% dari biaya pengeluaran anestetika.¹

Sebagian besar spesialis anesthesiologi hanya mengetahui sedikit bahkan tidak sama sekali, tentang penggunaan aliran rendah selama masa mereka masih menjalani pendidikan spesialisasi anestesi, dan tetap menggunakan aliran tinggi tanpa mempertimbangkan limbah dan polusi. Popularitas anestesi aliran rendah bervariasi dari tahun ke tahun, yang kemudian meningkat kembali beberapa tahun terakhir karena pertimbangan ekonomi, faktor lingkungan, kemajuan dalam teknologi monitoring dan pengenalan serta pemakaian anestetika yang mahal.¹ Modifikasi dari klasifikasi Simionescu mengenai aliran gas adalah:

Metabolic flow bila diberikan aliran gas 250 ml/menit, *minimal flow* 250–500 mL/menit, *low flow* 500–1000 mL/menit, *medium flow* 1–2 L/menit, *high flow*, 2–4 L/menit, *very high flow* >4 L/menit.¹

Kondisi *metabolic flow* hanya akan tercapai dengan injeksi dari cairan anestetik ke dalam sirkuit sirkel, sangat mungkin untuk memaksimalkan ini dengan pengetahuan farmakokinetik dari *up take*. *Metabolic flow* hanya menggunakan oksigen tanpa menggunakan N₂O.^{1,2}

Inspirasi dari gas yang kering dan dingin dapat merusak mukosiliar, bersamaan dengan terjadinya mikroatektasis, yang berpotensi menimbulkan

infeksi dan mengganggu pertukaran gas. Sekret respiratorik dan hilangnya panas berkontribusi pada hipotermia postoperatif setelah pemberian anestesia yang lama, namun penggunaan aliran gas yang benar dapat memperbaiki kelembaban dan suhu dari gas inspirasi.³ Untuk semua jenis anestetika volatil, penggunaan aliran gas rendah <1 L/menit untuk rumatan anestesia memiliki keuntungan secara ekonomis dan ekologis, serta memperbaiki humidifikasi dan suhu dari gas inspirasi. Tidak terdapat permasalahan keamanan bila dibandingkan dengan penggunaan aliran tinggi, khususnya apabila dilakukan dengan monitoring yang ketat.³ Sevofluran didegradasi menjadi senyawa A oleh absorben karbon dioksida yang mengandung basa kuat. Senyawa A adalah penta fluoro isopropenyl fluoromethyl ether (PIFE, C₄H₄F₆O) suatu derivat haloalken. Selain senyawa A, juga terbentuk sejumlah senyawa B penta fluoromethoxyisopropyl fluoromethyl ether (PMFE, C₅H₆F₆O) pada degradasi tersebut. Senyawa A bersifat neprotoksik pada tikus, sedangkan pada manusia nefrotoksik ini tidak terjadi karena tanpa adanya βliase, senyawa A tidak bersifat nefrotoksik.^{4,5,6} Paparan senyawa A meningkat pada aliran gas yang rendah, pemakaian baralyne, dan konsentrasi sevofluran yang tinggi. Pembentukan senyawa A selama anestesi sevofluran aliran rendah dan sirkuit setengah tertutup tidak mempunyai efek yang signifikan terhadap ginjal pada pasien yang dioperasi dengan fungsi ginjal yang normal. Insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya merupakan suatu faktor risiko terjadinya disfungsi ginjal pascabedah. Meskipun insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya tidak dipengaruhi sevofluran aliran tinggi, efek sevofluran aliran rendah pada pasien-pasien penderita insufisiensi ginjal tidak diketahui.^{4,5,6}

II. Efek Sevofluran terhadap Kejadian Inflamasi

Respons trauma yang mulai banyak diteliti adalah pelepasan sitokin, suatu mediator utama pada awal proses inflamasi terhadap trauma. Ada beberapa jenis sitokin yang telah diteliti antara lain sitokin proinflamasi, misalnya interleukin-1 (IL-1), IL-6, dan *tumor necrosis factor-α* (TNF-α). Setelah anestesi umum aliran rendah

sevofluran dilepaskan IL-6 dan TNF- α . Anestesi dan operasi, akan merangsang pembentukan radikal bebas dan asam arakidonat serta meningkatkan aktivitas molekul adesi yang akan mengganggu mikrosirkulasi.⁷ Respons terhadap stres dan trauma ditandai dengan peningkatan sekresi hormon hipofisis dan aktivasi sistem saraf simpatis, kedua hal ini terjadi karena impuls saraf aferen baik somatik maupun otonom dari daerah trauma atau cedera diteruskan lewat kornu dorsalis medula spinalis naik ke medula untuk mengaktifkan hipotalamus. Perubahan sekresi hormon hipofisis sangat berpengaruh terhadap sekresi hormon di target organ, misalnya peningkatan sekresi kortikotropin dari hipofisis akan menstimulasi sekresi kortisol di korteks adrenal. Kortisol mempunyai efek metabolik yang kompleks terhadap karbohidrat lemak dan protein, disamping efek glukokortikoid yang bersifat antiinflamasi serta menghambat sintesis mediator inflamasi khususnya prostaglandin.⁸⁻¹¹

Reaksi diawali dengan pelepasan IL-1 dan TNF- α yang kemudian akan menstimulasi IL-6 yang sangat berperan pada respons fase akut. Akan terjadi interaksi antara sistem imun dengan sistem neuroendokrin, yang mana sitokin IL-1 dan IL-6 dapat menstimulasi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) sehingga akan meningkatkan pelepasan kortisol. Anestetika dan pembedahan mempunyai efek terhadap respons imun secara tidak langsung melalui modulasi respons neurohumoral, maupun secara langsung melalui supresi immune competent cell dan ekspresi gen mediator inflamasi.^{12,13}

III. Produk Degradasi Sevofluran

Sevofluran mengalami degradasi katalis dalam penyerap karbon dioksida untuk membentuk sebuah vinyl eter yang disebut "Senyawa A". Produksi senyawa A meningkat pada aliran rendah atau sistem pernafasan sirkuit tertutup (*closed circuit breathing systems*) dan CO₂ absorbents hangat atau sangat kering. Barium hydroxide lime memproduksi lebih banyak senyawa A daripada soda lime dan ini dapat dihubungkan dengan suhu yang sedikit lebih tinggi selama ekstraksi CO₂.^{14,15} Senyawa A telah

lama menjadi subjek penelitian dan diperdebatkan di Amerika Serikat sejak sevofluran digunakan dalam dunia kedokteran pada tahun 1995. Morio dan kawan-kawan menemukan konsentrasi tinggi dapat menyebabkan kerusakan ginjal pada tikus. Peneliti lain mengkonfirmasi penelitian Morio dan didapatkan kerusakan ginjal dapat terjadi level senyawa A mencapai 25–50 ppm atau lebih.¹⁴ Penelitian yang lain pada tikus didapatkan senyawa A pada gas inspirasi dan diidentifikasi ambang batas untuk nekrosis tubular ginjal antara 290 dan 340 bagian per juta (ppm) x jam (misalnya, 50 ppm x 6 jam = 300 ppm.jam). Nefrotoksisitas ini ditandai oleh nekrosis sel tubulus medula kortikal yang terletak di tubulus proksimal. Penanda biokimia terkait termasuk peningkatan BUN dan kreatinin serum, glukosuria, dan proteinuria. Selain itu, beberapa enzim dari sel-sel tubulus telah digunakan sebagai penanda cedera sel termasuk peningkatan ekskresi urin n-asetil-beta-glucosaminidase D- (NAG) dan alpha-glutathione S-transferase (α GST).¹⁴

Ada perbedaan ambang batas yang jelas pada beberapa spesies mengenai senyawa A yang menyebabkan nefrotoksisitas. Ambang batas adalah sekitar 300 ppm.jam pada tikus 250–gm, 181.262 lebih besar dari 612 ppm.jam pada babi, dan antara 183.600 dan 800 ppm.jam pada monyet. Pada pasien dan relawan yang menerima sevofluran di sirkuit tertutup atau sistem aliran rendah, konsentrasi inspirasi senyawa A rata-rata 8 hingga 24 dan 20 sampai 32 ppm dengan *soda lime* dan *barium hydroxide lime*. Total paparan setinggi 320–400 ppm.jam tidak memiliki efek yang jelas tentang penanda fungsi ginjal. Penelitian prospektif dan acak pada pasien dan sukarelawan, tidak ada efek terhadap ginjal dari aliran rendah (0,5 hingga 1,0 L/menit) atau sirkuit tertutup pada anestesi pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kreatinin serum dan konsentrasi BUN), juga penelitian dengan aliran gas segar 1 L/menit, *barium hydroxide absorbent* yang digunakan dan adjuvant anestesi minimal diberikan untuk memaksimalkan dosis sevofluran dan produksi senyawa A, ternyata tidak ada efek samping dari sevofluran yang ditemukan dengan standar penanda klinis biokimia fungsi ginjal.¹⁴

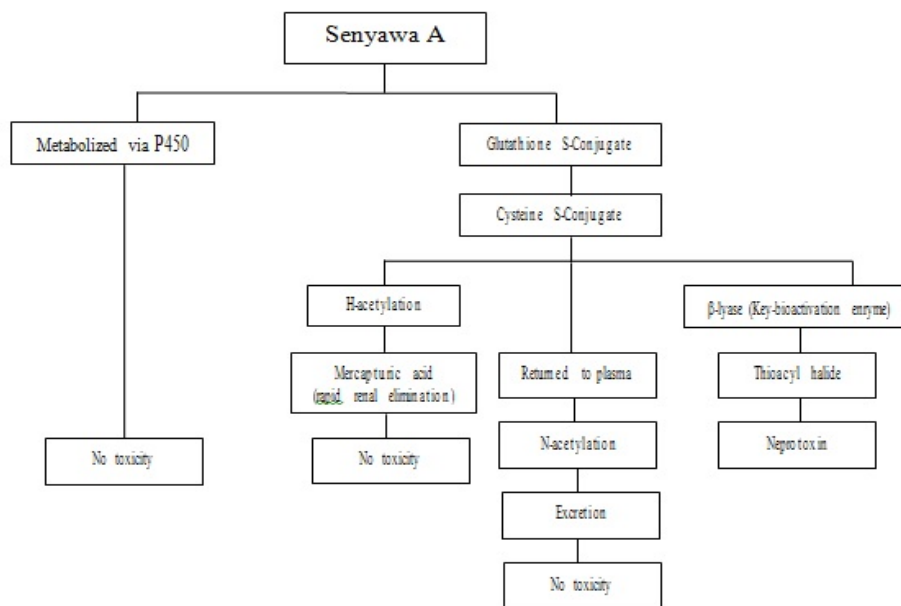
Bukti terbaru dari pasien yang menjalani operasi elektif menunjukkan terjadinya proteinuria, glukosuria, dan enzymuria, setelah anestesi dengan desfluran, isofluran, dan propofol, tanpa perubahan BUN dan serum kreatinin. Meskipun bukti kuat tentang keamanan ginjal dari sevofluran aliran rendah yang diketahui dari studi prospektif acak, keamanan ginjal pada anestesi dengan sevofluran masih dipertanyakan dan diperdebatkan.^{14,15}

Selain dari probabilitas yang tinggi bahwa tidak adanya cedera ginjal pada pasien, selama penggunaan klinis sevofluran dalam sistem aliran rendah karena level senyawa A rendah, akan tetapi, kemungkinan penjelasan lain harus dipertimbangkan. Senyawa A tidak dengan sendirinya toksik bagi organ, tetapi merupakan biodegradasi senyawa A menjadi konjugasi sistem dan tindak lanjut dari enzim ginjal yang disebut beta-lyase pada konjugat yang dapat mengakibatkan pembentukan *thioacyl halide*, yang berpotensi toksik. Ada bukti yang jelas atas perbedaan spesies dalam biotransformasi senyawa A ke sistein-s konjugates. Bukti terbaru menunjukkan bahwa sistein dapat ditangani

dalam satu (atau keduanya) dari dua jalur, yaitu asetat menjadi asam mercapturik melalui jalur detoksikasi, yang mengakibatkan tidak ada toksisitas organ, atau aksi enzim pada ginjal disebut beta-lyase, untuk membentuk intermediet reaktif (jalur toxifikasi).^{14,15}

Intermediet reaktif ini bertanggung jawab atas nekrosis sel ginjal pada tikus. Jalur metabolisme *beta-lyase dependent* pada manusia jauh lebih luas daripada jalur beta-lyase pada tikus (8–30 kali kurang aktif). Dengan demikian, dibandingkan dengan tikus, manusia menerima dosis senyawa A yang lebih rendah dan metabolisme fraksi yang lebih rendah dari senyawa A melalui jalur *beta-lyase* ginjal. Akhirnya, ahli farmakologi menyatakan sevofluran tidak nefrotoksik. Anestesi ini telah digunakan secara klinis selama hampir satu dekade, dan banyak negara di luar Amerika Serikat tidak memiliki pembatasan aliran sevofluran, dan belum ada laporan satu kasus pun tentang kerusakan ginjal akibat sevofluran.^{14,15}

Sevofluran didegradasi dengan CO_2 *absorben* (*baralime*>*sodalime*) untuk membentuk senyawa A. Metabolit produk ini potensial toksik



Gambar 1. Jalur Bioaktivasi Senyawa A

Dikutip dari: Morgan GE, et al.¹⁴

pada ginjal tikus pada konsentrasi >100 ppm. Nefrotoksik senyawa A memerlukan enzim intrarenal beta-liase yang tidak dijumpai pada ginjal manusia. Jadi tidak mengherankan bahwa tidak ada kerusakan ginjal akibat senyawa A pada manusia setelah dianestesi dengan sevofluran pada pasien yang prabedah terdapat kelainan ginjal yang nyata. Tetapi karena produksi senyawa A lebih besar pada *low-flow* teknik maka *Food and Drug Administration/FDA* dari USA mengatakan sevofluran jangan digunakan pada sistem setengah tertutup dengan aliran gas <2 L/menit, tetapi setelah dilakukan penelitian lebih jauh lagi, sekarang sevofluran telah dipakai untuk sistem tertutup, dimana jumlah aliran gas hanya 250 mL/menit, tanpa ditemukan kelainan. Walaupun demikian, FDA tetap menganjurkan aliran gas jangan kurang dari 2 L/menit bila menggunakan sevofluran.^{14,15}

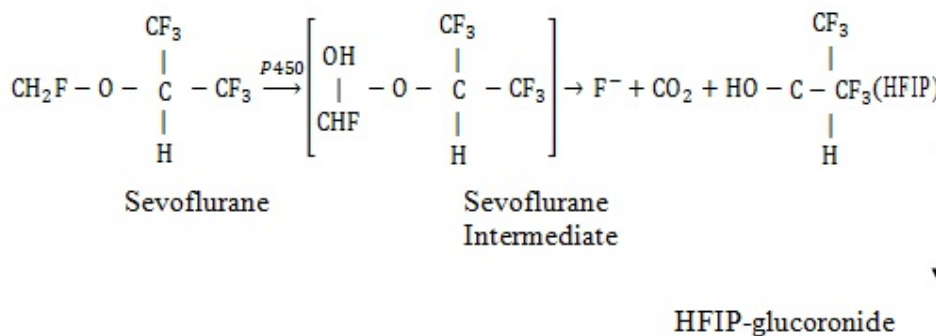
Faktor-faktor yang mempengaruhi pembentukan senyawa A pada sirkuit anestesi adalah konsentrasi sevofluran, tipe CO₂ absorben (*soda-lime* atau *baralime*), kecepatan aliran gas anestesi, produksi CO₂ (temperatur), waktu (lama anestesi) dan kekeringan CO₂ absorben (*water content*).^{14,15}

IV. Jalur Metabolisme Sevofluran

Sevofluran dimetabolisme dengan *hepatic cytochrome P450 2 EL* sebanyak 2–5% dengan metabolik produk utama fluorida inorganik dan

hexafluoroisopropanol (HFIP). Kontras dengan TFA, HFIP tidak diikat oleh protein hepar dan tidak menunjukkan bukti adanya toksisitas pada hati. HFIP dengan cepat dikonyugasi oleh asam glukoronide dan kemudian diekskresi. Konyugasi oleh asam glukoronide dan kemudian diekskresi. Konyugasi ini demikian cepat, sehingga konsentrasi HFIP tidak dapat diukur (karena sangat rendah) pada manusia. Konyugasi HFIP dikeluarkan melalui urine dan dikeluarkan secara lengkap dalam 24 jam.^{14,16} Metabolit sevofluran yang paling penting adalah fluorida inorganik.

Pada 0,8–1,1 *MAC-hour* anestesi dengan sevofluran pada anak menunjukkan peningkatan serum ion fluorida rata-rata 10–13 mMol/liter. Nilai paling tinggi mencapai 45 mMol/liter tanpa adanya efek nefrotoksik.^{14,16} Ada beberapa alasan mengapa konsentrasi ion fluorida yang tinggi setelah anestesi dengan sevofluran tidak nefrotoksik pada manusia sedangkan konsentrasi ion fluorida yang sama setelah anestesi dengan metoksifluran bersifat nefrotoksik. Pertama, konsentrasi puncak ion fluorida terjadi dalam 1–2 jam dan menurun ke nilai normal dalam waktu 24–48 jam setelah anestesi dengan sevofluran, sedangkan setelah anestesi dengan metoksifluran, konsentrasi puncak terjadi dalam 1–3 hari dan kembali ke nilai normal dalam waktu 1–3 minggu. Kedua, defluorinasi sevofluran tidak terlihat pada ginjal manusia.^{14,16}



Gambar 2. Metabolisme Sevofluran

Dikutip dari: Morgan GE, et al.¹⁴

Puncak konsentrasi fluorida inorganik pada serum setelah pemberian sevofluran adalah 2 jam setelah ahir anestesi, sedangkan metoksifluran sampai 1–3 hari. Konsentrasi fluorida ini kembali ke asal dalam waktu 48 jam, sedangkan dengan metoksifluran dalam 7 hari. Cepat dan banyaknya eliminasi sevofluran melalui paru mengurangi jumlah obat yang dimetabolisme. Tidak nefrotoksiknya sevofluran dapat diterangkan sebagai berikut:

1. Koefisien partisi *blood/gas* dan *oil/gas* sevofluran lebih rendah daripada metoksifluran.
2. Metabolisme sevofluran <5% sedangkan metabolisme metoksifluran 50%.
3. Jumlah deflourinasi pada ginjal lebih sedikit daripada metoksifluran.
4. Peningkatan konsentrasi fluorida inorganik lebih rendah.^{14,16}

V. Efek Metabolit dan Produk Degradasi terhadap Otak

Metabolisme Serebral

Berat otak hanya 2–3% berat badan. Pada istirahat otak mengkonsumsi 20% oksigen yang diambil. *Basal metabolic rate* (BMR) untuk oksigen adalah 3,3 ml/100 gr/menit dan untuk glukosa 4,5 mg/100 gr/menit. Keadaan ini relatif konstan pada saat tidur dan bangun. Otak memerlukan pasokan substrat yang konstan karena metabolismenya yang tinggi. Glukosa merupakan bahan bakar untuk jaringan saraf walaupun keton dapat dipakai selama periode puasa dan ketoasidosis.¹⁷ Aliran darah otak dan metabolisme otak berlangsung bersama-sama.

Peningkatan metabolisme akan meningkatkan aliran darah otak. Anestetika inhalasi menyebabkan peningkatan aliran darah otak dan penurunan metabolisme otak. Dari semua anestetika inhalasi, isofluran merupakan serebral metabolik *depressant* yang paling kuat dan menurunkan 50% metabolisme otak pada konsentrasi *end-tidal* isofluran 2,5%. Semua obat anestesi intravena (kecuali ketamin) menurunkan metabolisme otak. Barbiturat menurunkan metabolisme otak dan aliran darah otak paling kuat.¹⁷

Hipotermi menurunkan metabolisme otak 7% per 1°C dan hipertermi meningkatkan metabolisme otak. Suhu di atas 42°C akan menyebabkan kematian sel neuron. Kejang-kejang akan meningkatkan aliran darah otak dan metabolisme otak.¹⁷

Dua penelitian terkini telah meneliti farmakokinetik dari sevofluran pada orang dewasa. Konsentrasi awal dari *jugular bulb* sevofluran meningkat cepat secara tidak terduga dan mencapai konsentrasi arteri secara lambat, yang mengindikasikan bahwa terjadi difusi pada sawar darah otak. Gradien alveolar-arterial sevofluran, yang diduga bahwa terdapat difusi pada sawar alveolar-arteri, tidak menemukan adanya difusi pada sawar. Digunakan model yang dirancang dengan komputer untuk menganalisa data dari kedua penelitian tersebut dan hasil analisis menunjukkan bahwa hasil penelitian dipengaruhi oleh kontaminasi dari sampel pembuluh darah jugular oleh darah ekstraseluler. Hal ini mungkin diakibatkan oleh gradien alveolar-arteri yang diamati ditimbulkan oleh selisih konversi antara konsentrasi darah dan tekanan gas parsial. Penelitian lain menunjukkan bahwa tidak terdapat difusi sevofluran pada sawar darah otak.¹⁸ Efek metabolit dan produk degradasi terhadap otak tidak dapat menembus sawar darah otak sehingga disimpulkan bahwa efek metabolit dan produk degradasi sevofluran terhadap otak tidak ada.¹⁷

Sevofluran adalah suatu obat anestesi inhalasi derivat methyl isoprophylether dengan kelarutan dalam darah yang rendah (0,63). *Uptake* dan eliminasi cepat, induksi inhalasi cepat tanpa disertai iritasi jalan nafas, batuk, nahan nafas, spasme laring dengan sevofluran konsentrasi tinggi.¹⁷

Induksi inhalasi berlangsung cepat, tanpa iritasi jalan nafas, batuk menahan nafas, spasme laring dengan konsentrasi tinggi sevofluran (8%). Secara umum anestetika inhalasi menyebabkan dilatasi pembuluh darah serebral. Keseluruhan efek pada aliran darah otak bergantung pada keseimbangan antara efek vasodilatasi langsung dengan efek tidak langsung dari penurunan metabolisme otak. Respons autoregulasi tetap utuh sampai 1,5 MAC sevofluran sedangkan dengan 1,5 MAC isofluran

dan desfluran autoregulasi sudah terganggu.¹⁷ Sevofluran memberikan pemulihan yang lebih cepat dan penilaian neurologis pascabedah yang lebih cepat dari pada isofluran pada kasus bedah saraf yang memerlukan operasi yang lama.^{17,18} Anestetika inhalasi pada umumnya menyebabkan vasodilatasi serebral, dan meningkatkan aliran darah otak. Bila dibandingkan antara semua obat anestesi inhalasi yang ada di Indonesia, efek vasodilatasi serebral sevofluran <isofluran<ethran<halothan. Efek vasodilatasi serebral sevofluran 0,6 kali efek isofluran. Efek akhir dari aliran darah otak bergantung pada keseimbangan efek langsung vasodilatasi dan efek tidak langsung akibat penurunan metabolisme otak.^{17,18}

Keuntungan utama sevofluran adalah kelarutannya yang rendah sehingga onsetnya cepat, serta mudah mengatur kedalaman anestesi, selain itu mempunyai efek proteksi otak, serta paling kecil menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak dibandingkan dengan obat anestesi inhalasi lainnya.^{17,18}

Sevofluran merupakan obat yang baik untuk neuroanestesi karena mempertahankan autoregulasi sentral, menurunkan CMRO₂, analog dengan obat anestetika inhalasi dan intravena, pengaruh terhadap tekanan intrakranial dan respons pada hipokapnia sama dengan isofluran, tidak mengaktifasi sistem saraf simpatis manusia, tidak menyebabkan aktivitas epileptiform seperti enfluran, koefisien parsial lebih rendah daripada isofluran sehingga induksi dan pemulihan lebih cepat serta lebih baik daripada isofluran bila pasien perlu dibangunkan ketika operasi sedangkan berlangsung serta mudah menilai fungsi neurologis pascabedah, tidak ada peningkatan denyut jantung, seperti halnya isofluran, sensitivitas terhadap katekolamin tidak meningkat, dan pengaruh pada EEG sama dengan isofluran.^{17,18}

VII. Efek Aliran Rendah Sevofluran pada Susunan Saraf Pusat

Konsep iskemia *preconditioning* diperkenalkan di dalam literatur pada tahun 1986. Konsep ini menjelaskan fenomena di mana periode singkat

dari iskemia sebelum episode iskemia yang memanjang memberikan perlindungan terhadap perburukan yang diakibatkan oleh iskemia yang memanjang. Secara bersamaan, beragam stimuli pada episode singkat dari iskemia menunjukkan induksi *preconditioning effect*. Sangat menarik bagi anesthesiolog bahwa anestetika volatil dapat menginduksi *preconditioning effect* pada berbagai organ dan sistem, termasuk sistem saraf pusat. Isofluran, sevofluran, dan desfluran, anestetik volatil yang banyak digunakan saat ini, telah menunjukkan mengakibatkan *preconditioning* pada otak hewan yang diteliti. Berbagai molekul signaling intraseluler telah ditemukan berperan di dalam efek anestetika volatil dalam proteksi otak.¹⁹

Aktivasi dari *canonical notch signalling pathway* mungkin terlibat di dalam proteksi otak sevoflurane pada otak tikus. Oleh karena keterlibatan dari *Notch signalling pathway* di dalam efek yang ditimbulkan oleh anestetik volatil terhadap otak belum diketahui sebelumnya, penelitian ini membantu mengidentifikasi jalur ini sebagai sebuah mekanisme baru bagi efek neuroproteksi sevofluran, juga beberapa efek lain dari sevofluran terhadap otak dalam ruang lingkup yang lebih luas.¹⁹ *Notch signalling system* sangat kompleks. Terdapat empat protein *Notch receptor* (Notch 1 sampai Notch 4) dan berbagai ligan Notch pada sel mamalia. *Reseptor Notch* berada dalam bentuk heterodimer ketika berada di membran plasma. Ligan-ligan tersebut umumnya adalah protein transmembrane. Dua jenis ligan utama disebut sebagai δ -like ligands dan Jagged, yang keduanya masing-masing memiliki subtipe. Ketika reseptor-reseptor tersebut berikatan dengan ligan yang terdapat pada sel di dekatnya, reseptor-reseptor akan teraktivasi. Reseptor yang teraktivasi akan mengalami dua tahap pemotongan: pertama oleh disintegrin dan metalloproteinase dan kemudian oleh γ -secretase. Proses ini akan menghasilkan intracellular Notch domain yang akan berjalan ke nukleus untuk berikatan dengan DNA-binding protein (RBP-J). Kompleks ini mengatur ekspresi dari protein target, seperti Hes dan Hey, yang merupakan faktor transkripsi. Oleh karena berbagai hal tersebut, *Notch signalling*

pathway sangat unik karena tidak membutuhkan molekul penghantar sinyal yang terpisah untuk menghantarkan sinyal ke nukleus. Selain itu, aktivasi dari *Notch signalling pathway* mungkin membutuhkan interaksi fisik antara kedua sel yang berdekatan karena ligan Notch umumnya merupakan protein transmembran dan bukan merupakan protein dan peptida sekretorik.¹⁹

Disregulasi dari *Notch signalling pathway* terlibat di dalam banyak penyakit pada manusia, seperti kanker, penyakit kongenital, dan penyakit dengan onset usia dewasa.¹⁹

Pada penelitian yang telah dilakukan, C57BL/6 tikus dipaparkan dengan sevoflurane (2,5%) 1 jam per hari selama 5 hari berturut-turut. Tikus dibuat mengalami oklusi arteri serebri media selama 60 menit pada 24 jam setelah terpapar dengan sevofluran. *Middle cerebral artery occlusion* (MCAO) merupakan model iskemia fokal yang klasik. Tikus yang terpapar dengan sevoflurane sebelum MCAO memiliki volume infark yang lebih kecil dan fungsi neurologis yang lebih baik dibandingkan dengan tikus yang hanya terpapar dengan membawa gas atau udara ketika penilaian dilakukan 3 hari setelah MCAO.

Hasil ini secara jelas menunjukkan adanya efek proteksi otak sevofluran. Para peneliti telah menunjukkan bahwa sevoflurane preconditioning meningkatkan protein *notch intracellular domain* (NICD) dan *Hes messenger RNA* di dalam jaringan penumbra iskemik. Inhibitor γ -secretase, N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-1-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester, menghambat peningkatan *preconditioning-induced* NICD and neuroprotection. Sevofluran menginduksi efek preconditioning pada otak tikus yang memiliki satu alel intact dan satu alel yang terganggu dari RBP-J gene pada neuronnya (tikus RBP-J+/-). Namun, paparan sevoflurane tidak menginduksi efek preconditioning pada otak tikus yang mengalami defisit RBP-J (tikus RBP-J+/-; kedua alel dari RBP-J gene pada tikus rusak). Secara keseluruhan, hasil-hasil ini menunjukkan bahwa aktivasi dari *Notch signalling pathway* dibutuhkan untuk sevofluran *preconditioning-induced protection*.¹⁹

Hasil dari penelitian mengindikasikan bahwa

sevofluran dapat mengaktifasi *Notch signalling pathway*. Masih belum diketahui cara sevofluran mengaktifkan jalur ini. Mekanisme yang mungkin meliputi meningkatkan ikatan antara reseptor Notch dan ligan, meningkatkan aktivitas dari protease yang memotong *reseptor Notch*, dan memfasilitasi ikatan NICD ke RBP-J. Para peneliti juga belum mengidentifikasi protein-protein dari NOCD untuk sevofluran *preconditioning induced neuroprotection*. Oleh karena *Notch signalling pathway* terlibat dalam berbagai fungsi biologis, perubahan dari jalur ini akan berdampak pada gangguan fungsi dari berbagai sel. Oleh karenanya, orang dapat berpikiran bahwa pengaturan dari protein merupakan pokok dari *Notch signalling pathway* untuk menginduksi neuroproteksi dapat menjadi lebih spesifik dan lebih aman daripada mengaktifasi seluruh *Notch signalling pathway*. Pemikiran ini menandakan pentingnya mengidentifikasi efektor untuk sevofluran *preconditioning-induced neuroprotection*.¹⁹

Terdapat satu hal yang perlu diperhatikan di dalam penelitian tikus RBP-J+/- memiliki volume infark yang lebih sedikit, apoptosis sel yang lebih sedikit, dan fungsi neurologis yang lebih baik dibandingkan dengan tikus wild-type setelah MCAO. Efek-efek yang menguntungkan ini terjadi pada sevofluran preconditioning pada tikus wild-type dan tikus RBP-J+/- . Namun, paparan tikus RBP-J+/- dengan sevofluran memperburuk kondisi neurologis pada tingkat seperti pada tikus *wild-type* apabila tanpa *preconditioning sevoflurane* setelah MCAO. Hasil-hasil ini mungkin sulit untuk dipahami. Alasan dari temuan-temuan ini masih belum jelas. Namun, hasil-hasil tersebut menandakan bahwa *Notch signalling pathway* dapat berbahaya setelah iskemia otak dan reperfusi. Oleh karena itu, waktu mungkin merupakan hal yang pokok dalam menentukan apakah aktivasi dari *Notch signalling pathway* dapat bersifat protektif atau justru membahayakan setelah serangan akut pada otak. Apabila alasan ini benar, maka sangat mungkin dengan menghalangi efek menguntungkan dari sevoflurane *preconditioning* melalui *Notch signalling pathway* pada tikus PBPJ+/- akan menimbulkan dampak berbahaya

dari paparan berulang sevofluran muncul pada tikus-tikus ini.¹⁹

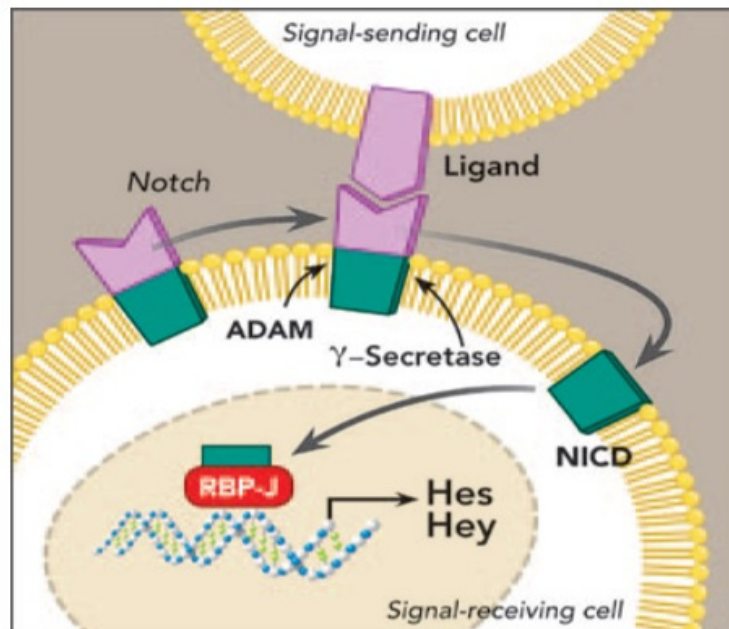
Sevofluran merupakan salah satu anestetik volatil yang paling sering digunakan. Meskipun sevofluran preconditioning *induced neuroprotection* telah diketahui selama beberapa tahun terakhir, menunjukkan sebuah mekanisme baru bagi proteksi tersebut. Masih diperlukan banyak penelitian untuk memastikan temuan tersebut dan menjelaskan suatu mekanisme bagaimana neuroproteksi ini dapat terjadi. Selain itu, *Notch signalling pathway* mungkin merupakan mediator bagi efek-efek lain dari sevoflurane terhadap otak.¹⁹

Proteksi Otak

Semua anestetika inhalasi telah diteliti untuk melihat sifat neuroprotektif pada penelitian hewan yang menggunakan berbagai model iskemia yang berbeda dan pada spesies yang berbeda pula. Hasilnya menunjukkan bahwa anestetik inhalasi menunjukkan sifat neuroprotektif dan bahwa potensi neuroprotektif tersebut tidak berhubungan

dengan potensi anestesi. Penelitian hewan dengan iskemia hemisferium fokal atau parsial menunjukkan bahwa isoflurane, sevoflurane, dan desflurane menurunkan ukuran infark dan memperbaiki kondisi neurologis ketika diberikan sebelum iskemia terjadi. Masih dipertanyakan apakah efek antinekrotik dari anestetika volatil terlihat pada berbagai model dengan iskemia yang permanen. Penelitian pada tikus dengan iskemia serebri fokal telah menunjukkan bahwa nekrosis sel berkurang dalam dua hari pada tikus yang dianestesi menggunakan isoflurane dibandingkan dengan tikus yang sadar. Namun, 14 hari setelah kerusakan iskemia cerebri dan kortikal tidak jauh berbeda pada penggunaan isoflurane maupun tanpa penggunaan isoflurane.^{19,20}

Hal ini menimbulkan pertanyaan mengenai efek neuroprotektif dari anestetik volatil. Sedangkan pada penelitian menggunakan model iskemia otak depan unilateral yang menghasilkan cedera iskemik ringan, menunjukkan bahwa sevoflurane bersifat neuroprotektif selama 28 hari.^{19,20}



Gambar 3. Jalur Sinyal Notch berubah menjadi Mediator untuk Berbagai Efek Sevofluran pada Otak.¹⁹

Preconditioning

Paparan dari serangan-serangan iskemia akut minor atau anestetika sebelum iskemia serebri dapat menurunkan ukuran infark dan memperbaiki aktivitas neuronal. Toleransi yang diperoleh ini diduga merupakan hasil dari berbagai mekanisme karena efek yang menguntungkan tersebut dapat diinduksi sementara dan cepat atau secara lambat. Pada beberapa model penelitian dengan hewan iskemik serebri yang diberikan anestetika volatil menunjukkan efek neuroprotektif oleh preconditioning ketika diberikan 15 menit atau 24 jam sebelum serangan. Mekanisme yang mungkin dari preconditioning adalah pembukaan dan aktivasi dari mitochondria KATP channel, yang nampaknya menurunkan pembentukan radikal bebas, mengurangi akumulasi CA²⁺ intraiskemik, dan memperbaiki produksi energi mitokondria setelah produksi energi. Selain itu, aktivasi dari adenosine A1 receptor atau peningkatan dari p38MAPK akan dibahas.^{19,20}

VIII. Simpulan

Anestesi aliran rendah sevofluran mempunyai banyak keuntungan yaitu dari segi ekonomi, lingkungan kamar operasi, pengurangan polusi kamar operasi dan petugas, konservasi dari panas dan kelembaban saluran napas pasien. Diperlukan monitoring yang ketat tekanan darah, nadi, EKG, saturasi oksigen, end-tidal CO₂, oxigen inspirasi, tidal volume, kantong reservoir, ventilator bellow, pneumotachograph, atau spirometer, peralatan mendeteksi kebocoran circle circuit dengan CO₂ absorben, flow meters yang telah dikalibrasi untuk aliran <1 L/menit, ascending bellows ventilator. Strategi mengurangi senyawa A adalah dengan menggunakan absorber generasi baru seperti Dregersorb 800, Amsorb, sehingga respon inflamasi dapat dikurangi.

Apabila cedera saraf ringan, akan diperoleh efek neuroprotektif dari anestetika volatil, sementara pada cedera saraf sedang sampai berat dapat berakibat pada masa penyembuhan yang lebih panjang. Hal ini memperkuat kebutuhan akan penelitian mengenai efek neuroprotektif yang lebih lama dibandingkan yang singkat. Anestetik volatil tidak memiliki sifat neuroprotektif pada

keadaan iskemia serebri global berat dan pada pemberian setelah terjadi serangan.

Daftar Pustaka

1. Baxter, AD. Low and minimal flow inhalational anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44(6):643–53.
2. Baum JA, Atkinhead AR. Low-flow anaesthesia. *Br. J Anaesth* 1991;46:10009–12.
3. Honemann C, Hagemann O, Dietrich D. Inhalational anaesthesia with low fresh gas flow. *Indian J Anaesth* 2013; 57:345–50.
4. Geoffrey N. Low-flow anaesthesia. *Br. J Anaesth* 2008; 8:1.
5. Parthasaraty S. The closed circuit and the low flow systems. *Indian J Anaesth* 2013; 57: 516–24.
6. Koksall GM, Sayilgan C, Guncor G. Effects of sevoflurane and desflurane on cytokine response during tympanoplasty surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49:835-39.
7. Wrigge H, Zinseng J, Stuber F. Effects of mechanical ventilation on release of cytokine into system circuit in patient with normal pulmonary function. *Anesthesiology* 2000; 93:1413-7.
8. Conzen PF, Nucheler, Mellote A, Verhaegen M, Leuplt T, Van-Aken H, Peter K. Renal function and serum fluoride concentration in patiens with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg* 1995;81:569–75.
9. Bito H, Ikade K. Plasma inorganic fluoride and intracircuit degradation product concentrations in long-duration, low flow sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:946–51.
10. Bito H, Ikade K. Closed-circuit anesthesia

- with sevoflurane in human effects on renal and hepatic function and concentration of breakdown products with soda-lime in the circuit. *Anesthesiology* 1994;80:708–16.
11. Bito H, Ikeda K. Renal and hepatic function in surgical patients after low-flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1996;82:176–86.
 12. Tsukamoto N, Harabayashi SR, Sekiguchi H. Serum and urinary inorganic fluoride concentration prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg* 1992;74:745–7.
 13. Bedford RF, Ives HE. The renal safety of sevoflurane. *Anesth Analg* 2000;90:505.
 14. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Clinical Anesthesiology*. 4th ed, New York: A Lange Medical Book; 2006:172–74.
 15. Miller RD. *Anesthesia*. 7th ed, New York: Churchill Livingstone 2009;220–35.
 16. Brown BR Jr, Frink EJ Jr. Sevoflurane: An Update, *Bailliere's Clinical Anesthesiology* 1995; 9 (1): 1–14.
 17. Nakajima Y, Moriwaki G, Ikeda K, Fujise Y. The effect of sevoflurane on recovery of brain energy metabolism after cerebral ischemia in the rat: a comparison with isoflurane and halothane. *Anesth Analg* 1997; 55: 593–99.
 18. Nakamura M, Sanjo Y, Ikeda K. Predicted sevoflurane partial pressure in the brain with an uptake and distribution model: Comparison with the measured value in internal jugular vein blood. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1999; 15: 299–305.
 19. Zuo Z. A novel mechanism for sevoflurane preconditioning-induced neuroprotection. *Anesthesiology* 2012;117:942
 20. Yang Q, Yan W, Li X, Hou L, Dong H, Wang Q, Dong H, Wang S, Zhang X, Xiong L. Activation of canonical notch signaling pathway is involved in the ischemic tolerance induced by sevoflurane preconditioning in mice. *Anesthesiology* 2012: 117:996–1005