

Implikasi Anestesi Pasien Cedera Kepala Traumatik dengan Penyakit Jantung Bawaan (PJB) Sianotik: Masalah Hiperviskositas Darah

Agus Baratha Suyasa *, **Nazaruddin Umar ****, **Bambang J. Oetoro *****)

*)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Kasih Ibu Hospital, Bali, **)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara Rumah Sakit Adam Malik-Medan

***)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Rumah Sakit Mayapada Jakarta

Abstrak

Saat ini banyak penderita penyakit jantung bawaan (PJB) yang mampu bertahan sampai dewasa (15–25%). Penderita PJB memiliki anatomi serta fisiologi yang kompleks dan spesifik dengan morbiditas dan mortalitas perioperatif yang tinggi. Anak-anak dengan PJB meningkatkan resiko henti jantung serta mortalitas 30 hari setelah pembedahan mayor maupun minor dibandingkan dengan anak-anak yang sehat. Cedera otak traumatik merupakan salah satu kondisi yang mengancam jiwa dan merupakan penyebab utama kecacatan serta kematian pada dewasa dan anak-anak. Edema serebral sering ditemui dalam praktek klinis serta dapat menimbulkan masalah besar termasuk iskemia serebral, yang memperburuk aliran darah otak regional dan global, pergeseran kompartemen intrakranial akibat peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sehingga menekan struktur vital otak. PJB sianotik memiliki kadar hematokrit yang meningkat dan diasumsikan berhubungan dengan resiko trombosis serebral dan stroke. Peningkatan massa sel darah merah dicurigai sebagai penyebab sindroma hiperviskositas dimana kadar hematokrit selanjutnya menjadi faktor resiko terjadinya infark serebral. Terdapat hubungan yang signifikan antara aliran darah otak dan kadar hematokrit namun belum jelas dinyatakan dalam literatur berapa batas kadar hematokrit, dan kriteria untuk dilakukan flebotomi. Namun beberapa argumentasi menyatakan polisitemia (kadar hematokrit >60%) memiliki efek yang merugikan dan harus diturunkan dengan flebotomi karena kompensasi yang berlebihan akan mengganggu aliran darah regional serta aliran darah serebral.

Kata Kunci: Penyakit jantung bawaan sianotik, cedera otak traumatik, hiperviskositas darah

JNI 2013;2(3): 166–76

Anesthesia Implication in a Traumatic Brain Injury Patient with Cyanotic Congenital Heart Disease (CHD): Blood hyperviscosity problem

Abstract

Many patients with congenital heart disease (CHD) survive to adulthood period (15–25%). Patients with CHD have a complex and specific anatomy and physiology with high perioperative morbidity and mortality. Children with congenital heart disease have an increased risk of cardiac arrest and 30 days mortality after both major and minor surgeries compared to healthy children. Traumatic brain injury is one of a life-threatening conditions which is the leading cause of disability and death in both adults and children. Cerebral edema is commonly encountered in clinical practice which have potential to cause major problems including cerebral ischemia, which was worsen the regional and global cerebral blood flow, intracranial compartment shift due to an increase in intracranial pressure (ICP) therefore pressing the vital structures of the brain. Cyanotic congenital heart disease patients have an increased hematocrit levels and this is assumed to be related to the risk of cerebral thrombosis and stroke. Increased red blood cell mass is suspected as the cause of hyperviscosity syndrome in which the hematocrit levels is a further risk factor for cerebral infarction is a significant relationship between cerebral blood flow and hematocrit levels. However the haematocrit unit and criterias for phlebotomy has not been explicitly stated in the literature. Some arguments stated that polycythemia (hematocrit levels >60%) had an adverse effect and should be reduced by phlebotomy as excessive compensation would disrupt the regional blood flow and cerebral blood flow.

Keywords: Cyanotic congenital heart disease, traumatic brain injury, blood hyperviscosity

JNI 2013;2(3): 166–76

I. Pendahuluan

Penyakit jantung bawaan (PJB) merupakan kelainan yang paling sering pada kelompok kelainan bawaan, terjadi sekitar 8 dari 1000 kelahiran hidup. Mayoritas penderita kelainan PJB yang tidak mendapat penanganan, meninggal saat masih bayi atau usia anak-anak dan hanya 15–25% yang mampu bertahan sampai usia dewasa. Beberapa dari penderita ini mungkin suatu saat menjalani terapi pembedahan non jantung (salah satunya bedah saraf) selama hidupnya. Penderita dengan PJB menunjukkan anatomi serta fisiologi yang kompleks dan spesifik. Morbiditas dan mortalitas perioperatif meningkat pada penderita PJB baik yang terkoreksi maupun yang tidak. Namun belum ada studi mayor yang fokus meneliti masalah ini. American College of Cardiology menganjurkan ada konsultasi yang baik antara kardiologi dan anestesi.¹

Anak-anak dengan PJB meningkatkan resiko henti jantung serta mortalitas 30 hari setelah pembedahan mayor maupun minor dibandingkan dengan anak-anak yang sehat. Karenanya sebelum melakukan anestesi pada penderita PJB harus memiliki pengetahuan tentang anatomi jantung yang spesifik, fisiologi kardiorespirasi serta resiko potensial terjadinya komplikasi pada kasus individu. Ahli anestesi harus mengerti tentang interaksi kompleks *systemic vascular resistance* (SVR) dan *pulmonal vascular resistance* (PVR) serta berbagai faktor yang mempengaruhinya, memahami empat komplikasi mayor pada PJB dan mengetahui anak mana yang dalam keadaan resiko tinggi.²

Cedera otak traumatik merupakan salah satu kondisi yang mengancam jiwa secara serius pada korban kecelakaan, dan merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian pada dewasa dan anak-anak. Diperkirakan 1,5 juta orang mengalami cedera kepala traumatik setiap tahunnya di USA, dan 50.000 orang diantaranya meninggal serta 80.000 sisanya mengalami kecacatan permanen. Edema serebral sering ditemui pada praktek klinis dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien sakit kritis serta pasien bedah saraf yang mengalami cedera otak akut. Konsekuensi dari adanya edema serebri adalah dapat menimbulkan masalah besar termasuk iskemia serebral, yang memperburuk aliran darah otak regional dan global, pergeseran kompartemen intrakranial akibat dari peningkatan tekanan intrakranial (TIK) sehingga menekan struktur vital otak.¹⁶

Sudah diketahui bahwa pasien dengan PJB sianotik memiliki kadar hematokrit yang meningkat dan

diasumsikan berhubungan dengan resiko trombosis serebral dan stroke. Peningkatan massa sel darah merah dicurigai sebagai penyebab sindroma hiperviskositas dimana kadar hematokrit selanjutnya menjadi faktor resiko terjadinya infark serebral. Telah dilaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara aliran darah otak dan kadar hematokrit.⁶

II. Epidemiologi

Sekitar 25% dewasa dengan PJB memiliki tipe yang ringan dari penyakitnya sehingga mampu bertahan sampai usia dewasa tanpa intervensi pembedahan maupun kateterisasi jantung. Mayoritas dewasa dengan PJB tampak sebagai pasien rawat jalan, namun biasanya pasien ini telah menjalani prosedur pembedahan maupun kateterisasi jantung. Lesi PJB secara fungsional diklasifikasikan menjadi (1) dengan *shunting* kiri ke kanan (*acyanotic*) (2) dengan *shunting* dari kanan ke kiri (*cyanotic*). *Shunting* dari kiri ke kanan terjadi jika darah yang teroksigenasi dari atrium kiri, ventrikel kiri, serta aorta, transit di atrium kanan, ventrikel kanan dan arteri pulmonalis. Paru menerima darah yang tidak teroksigenasi dari sirkulasi sistemik kemudian darah yang telah teroksigenasi mengalami *shunting* melalui defek yang ada, sehingga terjadi volume *overload* pada satu atau beberapa ruang jantung. Jika defek yang ada besar dan non restriktif, maka keduanya meningkatkan *flow* dan transmisi pada *pulmonary vascular bed* mendekati tekanan darah sistemik. Dalam jangka waktu lama kondisi ini dapat merubah secara permanen struktur *pulmonary vascular bed*, menyebabkan peningkatan PVR serta berhubungan dengan hipertensi arteri pulmonal. Jika tekanan arteri pulmonalis sama dengan tekanan sistemik, dapat terjadi *shunting* dari kanan ke kiri atau bidirectional pada defek (Eisenmenger Syndrome). Penyakit jantung bawaan sianotik menyebabkan keterbatasan pada *pulmonary blood flow* sehingga terjadi percampuran antara darah yang teroksigenasi dengan yang tidak teroksigenasi. Kondisi ini menurunkan *oxygen content* dan menyebabkan sianosis.¹

III. Fisiologi Kardiovaskular

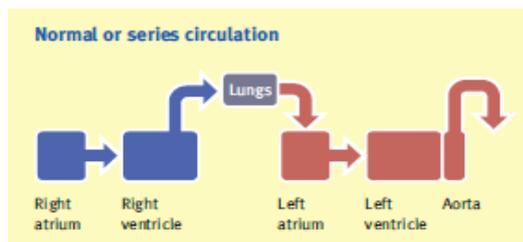
Sirkulasi normal pada dewasa merupakan suatu sirkulasi “seri” dimana kedua ventrikel memompa seluruh curah jantung ke dalam sirkulasi pulmonal dan sistemik. Sirkulasi pada anak-anak adalah sirkulasi paralel, dimana darah yang teroksigenasi mengalir melalui vena umbilikalिस menuju fetus. Sekitar 50% darah vena umbilikus melewati hati (*bypass*) melalui duktus venosus dan bercampur dengan darah yang tidak teroksigenasi dari bagian bawah tubuh pada vena cava inferior. Darah dari

vena cava inferior mengalami shunting secara langsung melewati *foramen ovale* dan di ejeksikan oleh jantung kiri menuju aorta *ascenden*. Karenanya arteri koroner dan arteri serebral diperfusi oleh darah yang memiliki tekanan oksigen yang relatif tinggi. Vena cava superior yang kurang teroksigenasi mengalir menuju ventrikel kanan kemudian ke arteri pulmonalis dimana 90% aliran mengalami *shunting* melewati duktus *arteriosus* menuju aorta *descending*. Ventrikel kanan dominan selama kehidupan fetus karena *outputnya* dua kali ventrikel kiri.³

Bayi dan anak-anak yang menderita PJB memiliki sistem kardiopulmonal yang imatur. *Shunting* intrakardiak dan obstruksi sering menyebabkan sianosis atau penyakit jantung kongestif (CHF). Penyakit vaskuler pulmonal serta gagal jantung kanan juga sering ditemukan. Pada kasus terjadinya *shunting* kanan ke kiri, terjadi hipoksia arterial yang berat, dimana keadaan ini menyebabkan polisitemia dengan peningkatan viskositas darah serta koagulopati. Pada anak-anak yang normal sirkulasi paralel fetus bertransformasi menjadi sirkulasi seri dewasa. Perubahan normal ini terganggu dengan adanya PJB. Singkatnya jika hipoksia dan asidosis muncul karena PJB selama masa neonatus dan infant, penurunan PVR normal tidak terjadi, sehingga dapat terjadi paten duktus *arteriosus* dan *foramen ovale* persisten.⁴

3.1. Sirkulasi "Seri" Normal

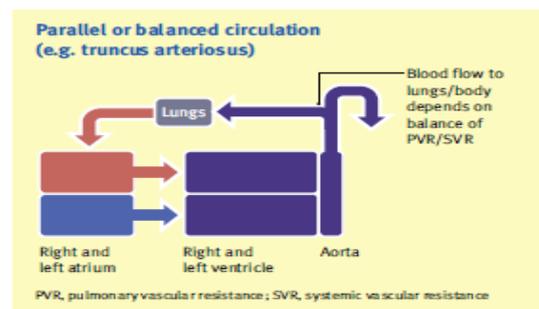
Jantung normal memiliki sirkulasi pulmonal dan sistemik yang bekerja bersama. Darah dipompakan dalam tekanan yang berbeda ke paru-paru dan seluruh tubuh. Tidak terdapat lubang sehingga tidak terjadi pencampuran antara darah yang teroksigenasi dan yang tidak teroksigenasi. Jika terdapat PJB, maka terjadi pencampuran antara darah teroksigenasi dan yang tidak. Arah aliran juga tergantung pada gradien tekanan. *Shunting* kiri ke kanan menyebabkan aliran darah pulmonal yang ekksesif dan *shunting* kanan ke kiri menyebabkan penurunan aliran darah pulmonal dan sianosis. Perubahan SVR dan PVR karena anestesi memiliki pengaruh yang besar pada defek *unrestriktif* yang besar.²



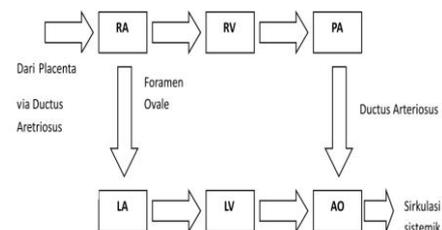
Gambar 1. Sirkulasi seri normal²
Sumber : White MC²

3.2. Sirkulasi Paralel atau Balans

Dalam hal pencampuran darah yang teroksigenasi dan yang tidak, terdapat hubungan antara intra dan ekstra kardiak, dimana aliran darah menuju sirkulasi sistemik dan pulmonal tergantung resistensi masing masing lintasan dalam hal ini tergantung pada SVR dan PVR. Aliran darah pulmonal (*pulmonary blood flow/PBF*) yang berlebihan menyebabkan edema paru serta perfusi sistemik yang tidak adekuat (nantinya berkaitan dengan komplikasi perfusi koroner, ginjal dan splanik yang jelek). Namun insufisiensi PBF juga menyebabkan sianosis yang berat. Karena biasanya $PVR < SVR$ maka anak dengan PJB biasanya memiliki PBF yang tinggi serta perfusi sistemik yang buruk. Optimalisasi PVR dan SVR pada kasus ini sangat sulit. Bagaimanapun, peningkatan PVR dan penurunan SVR (yang dapat terjadi pada induksi anestesi yang berlebihan serta hipoksia dan hiperkarbia ringan) dapat menurunkan aliran *shunting* secara bermakna dan menyebabkan penurunan curah jantung bahkan henti jantung. Pada anak dengan *ventricular septal defect (VSD)* yang besar juga dapat menunjukkan adanya fisiologi sirkulasi balans. Anak ini predominan dengan *shunting* dari kiri ke kanan. Pada saat pemberian anestesi terjadi penurunan SVR sehingga dapat mengubah arah *shunting* dan menyebabkan desaturasi yang berat. Aliran darah pulmonal yang berlebih pada *shunting* kiri ke kanan juga menempatkan anak dalam resiko hipertensi pulmonal yang merupakan salah satu penyebab desaturasi selama anestesi.²



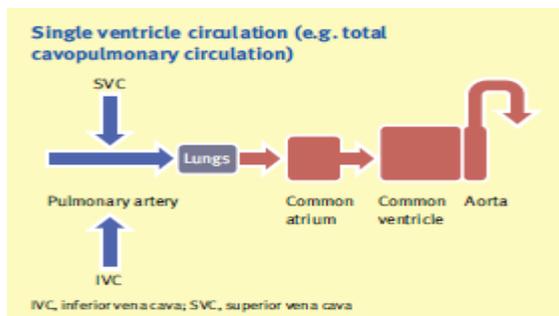
Gambar 2. Sirkulasi paralel atau Balans
Sumber : White MC²



Gambar 3. Sirkulasi paralel atau balans⁴
Sumber : Tempe DK⁴

3.3. Sirkulasi Ventrikel Tunggal

BT-*Shunt* dilakukan sebelum koreksi total (contohnya untuk tetralogy of fallot/ TOF), sehingga merupakan tahap pertama dari sirkulasi ventrikel tunggal. Tahap kedua adalah Glenn *shunt* atau *shunting cavopulmonari bidireksional*. Pada prosedur ini vena cava superior (SVC) langsung dikoneksi ke arteri pulmonalis, dan vena cava inferior masih bermuara pada atrium dan ventrikel tunggal. Pada tahap ini anak akan tampak sianosis dengan SaO₂ 75–85%. Tahap ketiga dikenal dengan nama *Fontane procedure* dimana vena cava inferior terkoneksi pada arteri pulmonalis dan memisahkan sirkulasi sistemik dan sirkulasi pulmonal. Sirkulasi ventrikel tunggal memiliki satu ventrikel yang memompa darah ke sirkulasi sistemik dan ke sirkulasi pulmonal dimana aliran darah ke paru bergantung pada tekanan pasif vena dari vena cava superior dan inferior. Karenanya bergantung seluruhnya pada gradient tekanan vena cava superior/ vena cava inferior terhadap atrium kiri. Pada sirkulasi ventrikel tunggal peningkatan PVR dan tekanan positif intratorakal dapat menurunkan PBF secara bermakna. Pada pembiusan kondisi ini sangat mempengaruhi strategi ventilasi. Perhatian pada pemberian PEEP dan minimalisasi waktu inspirasi serta tekanan inspirasi puncak memaksimalkan PBF.²



Gambar 4. Sirkulasi ventrikel tunggal

Sumber : White MC²

IV. Klasifikasi Penyakit Jantung Bawaan (PJB)

Penyakit jantung bawaan dapat diklasifikasikan dalam berbagai cara, salah satunya berdasarkan pencampuran darah (*mixing*), arah shunting, obstruksi aliran darah atau adanya interaksi kompleks PVR dan SVR. Beberapa anak mungkin memiliki lebih dari satu lesi sehingga masuk dalam lebih dari satu katagori sehingga meningkatkan kejadian komplikasi.²

Tabel 1. Klasifikasi fisiologis Penyakit Jantung Bawaan.²

1	Shunting kiri ke kanan “simple”: menyebabkan peningkatan aliran darah pulmonal (PBF) <ol style="list-style-type: none"> Atrial Septal Defek Ventrikuler Septal Defek Atrioventrikuler Septal Defek Patent Duktus Arteriosus (PDA) Aortopulmonari window NB. Efek shunting pada ventrikel kanan terhadap fisiologi respiratori berbeda tergantung level dimana shunting terjadi
2	Shunting kanan ke kiri “simple”: menyebabkan penurunan aliran darah pulmonal (PBF) dengan sianosis <ol style="list-style-type: none"> Tetralogi of Fallot. Atresia pulmonal Atresia Trikuspidal Anomali Ebstein’s
3	Shunt kompleks Menyebabkan pencampuran aliran darah pulmonal dan sistemik. Sianosis terjadi akibat interaksi kompleks antara systemic vascular resistance dan pulmonaty vascular resistance <ol style="list-style-type: none"> Transposition of great arteries Truncus arteriosus Total anomalous pulmonary venous drainage Double outlet right ventricle (DORV) Sindroma hipoplasia jantung kiri Semua kelainan diatas kecuali Total anomalous pulmonary venous drainage adalah contoh sirkulasi parallel.
4	Lesi Obstruktif <ol style="list-style-type: none"> Koartasio Aorta Interupted aortic arch

Sumber : White MC²

V. Komplikasi Mayor pada Penyakit Jantung Bawaan (PJB)

5.1. Aritmia

Kerusakan pada nodus sinus menyebabkan aritmia atrial, seperti bradikardi, blok sinoatrial atau supraventrikular takikardi. Hal ini dapat terjadi asimtomatik atau berkaitan dengan kolaps hemodinamik dan kematian yang mendadak. Kerusakan permanen biasanya terjadi setelah perbaikan defek *sinus venosus*, ASD, *atrial switch procedure* (*Mustard* atau *Senning*), serta *cavopulmonari anastomosis* (*Fontane Procedure*). Anak dengan prosedur diatas beresiko terhadap kejadian disritmia atrial yang meningkat setiap tahunnya. Atrial takikardi perioperatif sering terjadi pada anak dengan anomali Ebstein’s dan aritmia maligna serta kematian mendadak sering ditemukan pada saat pemasangan alat intrakardiak. Kerusakan nodus atrioventrikuler serta bundle His menyebabkan aritmia ventrikuler. Nekrosis dan fibrosis progresif yang meluas ke sistem konduksi

diperkirakan menjadi penyebab terjadinya aritmia onset lambat. Aritmia menyebabkan kematian pada 30% pasien dengan *single* ventrikel. Anak dengan koreksi TOF memiliki resiko yang meningkat terjadinya kematian yang mendadak atau takikardi ventrikel. Anak yang pernah mengalami blok jantung, meningkatkan resiko 10 kali terjadinya blok jantung setelah koreksi. Toleransi yang buruk terhadap aktifitas fisik menunjukkan adanya gagal jantung kanan dan hal ini merupakan resiko terhadap kejadian takikardi ventrikel dan kematian mendadak. Pada anak dengan resiko aritmia, faktor-faktor yang diketahui menurunkan ambang ekotopik ventrikel harus diperhatikan secara serius seperti hiperkarbi, asidosis, hipoksia, dan penggunaan lokal anestesi dosis besar serta epinefrin.^{1,2}

5.2. Gagal Jantung

Gagal jantung muncul ketika jantung gagal memompa darah untuk mencukupi kebutuhan metabolik tubuh. Anak dengan cadangan jantung (*cardiac reserve*) terbatas, harus diidentifikasi karena mereka rentan terhadap terjadinya gagal jantung selama anestesi. Tanda klinis dapat bervariasi menurut umur. Takipneu, takikardi, akral dingin adalah gejala yang umumnya muncul pada semua umur. Pada bayi biasanya ditemukan hilangnya nafsu makan, gagal tumbuh kembang, berkeringat serta hepatomegali. Induksi inhalasi maupun intravena dapat dilakukan namun induksi membutuhkan waktu yang lebih lama sehingga perlu kesabaran agar tidak terjadi pemberian obat induksi anestesi yang berlebihan. Sevofluran 4% lebih disukai daripada 8%, propofol memiliki efek yang hebat terhadap tekanan darah dan curah jantung sehingga kurang baik terhadap anak dengan PJB, ketamin lebih dipilih untuk kasus ini. Jika gagal jantung telah terjadi, pemberian obat vasoaktif seperti milrinone atau dobutamin dianjurkan sebelum induksi serta monitor invasif diperlukan walaupun untuk pembedahan minor.^{1,2}

5.3. Sianosis, Perdarahan dan Resiko Trombosis

Sianosis kronis berkaitan dengan polisitemia dan hemostasis abnormal. Polisitemia adalah respon adaptif terhadap hipoksia dimana menyebabkan pasokan oksigen sistemik yang normal tanpa adanya peningkatan curah jantung. Pada saat hematokrit meningkat, viskositas darah meningkat secara dramatis yang menyebabkan peningkatan SVR dan PVR serta menurunkan perfusi arteri koroner. Pada anak dengan PJB sianotik, hiperviskositas berkaitan dengan trombosis vena dan sinus intrakranial yang dapat menyebabkan stroke. Anak dibawah 5 tahun berada pada tingkat resiko tertinggi khususnya jika terdapat dehidrasi, demam atau defisiensi besi. Sindroma

hiperviskositas ditandai dengan nyeri kepala, dizziness, pengelihatn kabur, kelelahan general, kelemahan otot, myalgia, parestesia jari tangan, kaki dan bibir, serta penurunan mentasi. Anak dengan PJB sianotik harus selalu diperiksa kadar Hb dan hematokrit. Terapi cairan preoperatif harus dipertimbangkan pada kadar Hb >18 g/dL atau hematokrit >60% untuk mencegah gejala hiperviskositas serta trombosis. Puasa preoperatif tidak boleh terlalu lama pada pasien ini.^{1,2,7,10, 23-25}

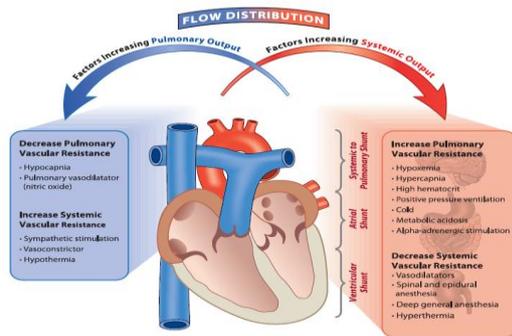
Anak-anak dengan PJB sianotik, 20% diantaranya memiliki tes laboratorium hemostasis yang abnormal. Pemanjangan PT dan APTT adalah yang paling sering ditemukan, abnormalitas yang lain termasuk trombositopenia, disfungsi trombosit, hipofibrinogenemia dan peningkatan fibrinolisis. Hemostasis abnormal ini tampaknya berkaitan dengan tingkat sianosis serta eritrositosis, mekanismenya masih belum jelas. Terkadang walaupun hasil tes koagulasi normal, tidak menutup resiko adanya perdarahan yang ekksesif pascabedah. Semua pasien dengan sianosis harus di asumsikan dengan tingkat resiko perdarahan yang tinggi. Obat-obatan seperti aspirin, NSAID dan heparin dapat menyebabkan koagulasi yang abnormal. Namun jika pasien sudah dalam terapi aspirin untuk menjaga patensi *shunt*, maka aspirin tetap dilanjutkan karena resiko trombosis lebih besar daripada perdarahan.^{1,2,7,10}

Pada pasien yang sianotik, penggunaan premedikasi sering ditemukan. Premedikasi meminimalisasi *distress* sehingga menurunkan konsumsi oksigen serta menjaga oksigenasi yang sudah terbatas. Monitoring etCO₂ biasanya memberikan nilai PCO₂ yang lebih rendah karena adanya *shunting* dari kanan ke kiri. Pasien yang sianotik, respon ventilasi terhadap hipoksia menjadi tumpul, karenanya hipoksia yang terjadi tidak diikuti oleh respon peningkatan ventilasi yang normal terutama jika obat yang menekan pernafasan diberikan, seperti opioid. Pascabedah pasien harus diawasi secara ketat.^{1,2,7,10}

5.4. Hipertensi Pulmonal.

Hipertensi Pulmonal didefinisikan sebagai peningkatan tekanan rata-rata arteri pulmonalis (PA) >25 mmHg pada saat istirahat atau >30 mmHg saat aktivitas. Dalam konteks pasien dengan PJB yang akan menjalani pembedahan non jantung, ada 2 hal yang harus diperhatikan sehubungan dengan resiko terjadinya hipertensi pulmonal. (1) Adanya PBF yang ekksesif karena *shunting* kiri ke kanan, (2) Obtruksi pada drainase vena pulmonalis atau paparan karena tingginya tekanan pada atrium kiri. Hipertensi pulmonal terjadi lebih dini pada pasien dengan lesi tertentu, contohnya

atrioventrikuler septal defek dan pada beberapa populasi pasien tertentu seperti pada sindroma Down's. Pada hipertensi pulmonal, vascular bed berkaitan dengan perubahan struktur namun secara bervariasi dipengaruhi beberapa faktor; asidosis, hiperkarbia, hipoksia, hipotermia, peningkatan stimulasi simpatis dan peningkatan tekanan jalan nafas, semua faktor ini meningkatkan PVR.



Gambar 5. Faktor yang mempengaruhi distribusi aliran darah antara sirkulasi sistemik dan pulmonal

Sumber: Cannesson M, Earing MG, Collange V, Kersten JR¹

Manajemen yang baik terhadap faktor tersebut dapat menurunkan PVR memperbaiki fungsi ventrikel serta menurunkan derajat *shunting* dari kanan ke kiri. Penanganan krisis hipertensi pulmonal dipengaruhi oleh anatomi intrakardiak, namun secara umum penanganan meliputi menghilangkan penyebab yang menstimulasi termasuk pemberian opioid atau mendalamkan anestesi dan jika terdapat *shunting* intrakardiak, α -agonis (penilefrin) harus diberikan. Support inotropik untuk ventrikel kanan mungkin juga diperlukan.^{1,2,9}

VI. Pertimbangan Umum Anestesi pada PJB

Pada saat melakukan anestesi terhadap pasien dengan PJB, kita harus waspada terhadap adanya kelainan bawaan lain, baik defek intrakardiak maupun ekstrakardiak, efek perubahan hemodinamik pada defek tersebut serta efek kardiovaskular dari agen anestesi yang diberikan. Patofisiologi utama pada PJB adalah *shunting*, hipoksemia, gagal jantung, disritmia, edema paru dan obstruksi pada saluran keluar (*outflow tract obstruction*).⁵

Shunting: PBF yang ekksesif karena adanya *shunting* dapat menyebabkan gagal jantung, gangguan fungsi paru, obstruksi saluran nafas kecil, obstruksi bronkus utama kiri, meningkatkan cairan paru interstitial maupun alveoli, serta penyakit vaskular obstruktif. Episode hipersianotik dapat terjadi pada *shunting* intrakardiak. Arah *shunting* dapat berubah

(*shunt reversal*) karena SVR menurun dan PVR yang meningkat karena efek anestesi meningkatkan tekanan jalan nafas. Episode hipersianotik selama anestesi dapat terjadi karena stimulasi pembedahan, obstruksi *outflow* ventrikel kanan, penurunan PBF karena hipovolemia, peningkatan tekanan jalan nafas serta penurunan SVR. Penanganan meliputi meningkatkan volume intravaskular, oksigenasi, menurunkan *outflow tract obstruction* dengan beta bloker.⁵

Hipoksemia: sebagai respon terhadap hipoksemia kronik, tubuh berusaha menormalisasi transport oksigen dengan cara: (1) Polisitemia, (2) Meningkatkan volume darah, (3) Neovaskularisasi, (4) Hiperventilasi alveoler. Konsekuensi dari mekanisme adaptif ini termasuk penurunan cadangan kardiopulmonal, peningkatan SVR karena meningkatnya viskositas darah, trombosis renal dan serebral terutama jika terjadi dehidrasi, serta koagulopati. Gejala hiperviskositas diantaranya nyeri kepala, *fatigue*, parestesia, *dizzines*, penurunan status mental biasanya pada hematokrit >65%. Namun hemodilusi isovolemia tidak boleh dilakukan hanya berdasarkan nilai hematokrit namun berdasarkan gejala yang ada. Resiko dari polisitemia adalah trombosis pulmonal dan serebral. Pada pasien yang hipoksik aliran darah sistemik di redistribusikan ke otak, jantung dengan penurunan perfusi ke organ splanik, kulit, otot dan tulang.^{5,18,19}

Hipertensi Pulmonal: peningkatan PVR secara permanen atau transien menjadi salah satu komplikasi pada PJB. Peningkatan endothelin (*endothelin constricting factor*) terjadi pada hipertensi pulmonal karena PJB, diperkirakan karena peningkatan tekanan pada arteri pulmonalis. Peningkatan densitas reseptor beta pada paru-paru juga terjadi akibat peningkatan faktor VIII (von Willebrand).^{5,18,19}

Tabel 2. Faktor yang mempengaruhi PVR

Meningkatkan PVR	Menurunkan PVR
Hipoksia	Oksigen
Hiperkarbia	Hipokarbia
Asidosis	Alkalosis
Hiperinflasi	FRC normal
Pe ↑ hematokrit	Pe ↓ hematokrit
Stimulasi simpatis	Blok simpatis

Sumber : Lake CL⁵

Hiperventilasi merupakan cara paling diandalkan untuk menurunkan PVR, namun adalah pH dan bukan PCO₂ yang mengontrol vasokonstriksi pulmonal. Prostatiklin dan nitric oxide juga menurunkan PVR pada pasien dengan PJB. Nitrous oxide tidak meningkatkan PVR pada PJB, namun

pada beberapa kasus ditemukan peningkatan PVR yang dramatis pada penggunaan nitrous oxide.⁵

VII. Cedera Otak Traumatik (*Traumatic Brain Injury*)

Cedera otak traumatik di klasifikasikan menjadi cedera primer dan sekunder. Cedera otak primer adalah ireversibel, yang terjadi pada saat terjadinya benturan, *aselerasi-deselerasi* dan menimbulkan kerusakan pada tulang tengkorak, jaringan otak dan jaringan saraf akibat axon yang putus (*diffused axonal injury/DAI*). Setelah kejadian cedera otak primer, cedera sekunder muncul karena hipoksia, hiperkapnia, hipotensi, gangguan biokimia dan hipertensi intrakranial, dimana semuanya menyebabkan iskemik serebral. Cedera otak sekunder dapat diatasi maupun dicegah dengan intervensi medis yang baik. Indikasi dilakukan pembedahan jika terjadi kompresi pada sisterna basalis akibat karena resiko terjadinya herniasi.^{1,2}

7.1. Patofisiologi

7.1.1. Efek Sistemik

Respon kardiovaskular seringkali terlihat pada stadium awal cedera otak, seperti hipertensi, takikardi dan peningkatan curah jantung. Pada cedera otak yang berat, cedera sistemik multipel dan kehilangan darah yang banyak, respon yang muncul adalah hipotensi dan penurunan curah jantung. Hipotensi (sistolik <90 mmHg) saat tiba di rumah sakit meningkatkan mortalitas dan morbiditas secara signifikan. Respon respirasi pada cedera otak termasuk apnea, pola nafas abnormal, hiperventilasi, aspirasi karena muntahan dan *central neurogenic pulmonary oedema*. Regulasi suhu tubuh juga terganggu, hipertermi dapat terjadi dan memperberat cedera yang ada.²

7.1.2. Perubahan sirkulasi dan metabolisme serebral

Pada daerah cedera fokal, CBF dan CMRO₂ menurun pada pusat cedera dan penumbra, dengan area hipoperfusi di sekitarnya. Jika TIK meningkat maka akan semakin hipoperfusi dan hipometabolisme.²

7.1.3. Pembengkakan Otak Akut dan Odema Serebral

Pembengkakan otak akut di sebabkan oleh penurunan tonus vasomotor serta peningkatan volume pada jaringan pembuluh darah serebral. Pada keadaan ini peningkatan tekanan darah dapat dengan mudah menyebabkan pembengkakan otak dan peningkatan TIK. Edema serebral seringkali vasogenik atau sitotoksik karena kerusakan sawar darah otak dan iskemia. Kedua keadaan diatas dapat terjadi bersama dengan trauma kepala, jika

keadaan tersebut terjadi karena adanya hematoma intraserebral, maka TIK yang terjadi akan menyebabkan penurunan aliran darah otak dan iskemia. Jika tidak dilakukan penanganan segera akan menyebabkan herniasi batang otak melalui foramen magnum.²

7.1.4. Eksitotoksisitas, inflamasi sitokin dan mediator

Cedera kepala menyebabkan pelepasan glutamat dari neuron dan sel glia, meningkatkan konsentrasi glutamat pada CSF, sehingga meningkatkan kalsium intraseluler. Keadaan ini mengaktifasi phospholipase, protein kinase, protease, NO sintetase dan enzim lainnya yang memacu terbentuknya lipid peroksidase, proteolisis, radikal bebas dan kerusakan DNA sehingga menyebabkan kematian sel. Sitokin meningkat pada keadaan iskemia serebral. Pasien dengan GCS < 8 memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi. Pelepasan sitokin setelah TBI menstimulasi produksi radikal bebas, asam arachidonat dan molekul adhesi yang mengganggu mikrosirkulasi.²

VIII. Pertimbangan Umum pada Neuroanestesi

Evaluasi perioperatif fungsi paru-paru sangat penting. Hipoksia dan hiperkarbia intraoperatif dapat menyebabkan otak bengkak sehingga pembedahan menjadi sulit atau bahkan tidak mungkin dilakukan, sehingga hal-hal yang potensial menjadi penyebab harus ditangani prabedah. Adanya penyakit penyerta kardiovaskuler memiliki dampak penting pada bedah saraf, sehingga pemeriksaan fungsi kardiovaskuler menjadi sangat penting. Komplikasi yang paling sering terjadi pada anestesi dan pembedahan adalah iskemia serebral dan cedera saraf. Resiko terjadinya stroke dapat meningkat pada keadaan tertentu. Adanya hipoksia dan hipovolemia dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Keadaan tersebut dapat diterangkan dari fisiologi otak, karena aliran darah otak diatur antara lain oleh autoregulasi, PaCO₂ dan PaO₂. Selain itu sistem simpatis, parasimpatis, suhu dan hematokrit akan mempengaruhi aliran darah otak.¹¹⁻¹³

8.1. Aliran Darah Otak

Aliran darah otak proporsional terhadap tekanan perfusi otak. Pada pasien dengan cedera kepala, tekanan perfusi otak < 50mmHg memiliki prognosis yang buruk. Aliran darah otak di atur oleh autoregulasi, PaCO₂ dan PaO₂.

8.1.1. Autoregulasi

Aliran darah otak dipertahankan konstan pada MAP 50–150 mmHg, pengaturan ini disebut autoregulasi. Berbagai keadaan dapat merubah

batas autoregulasi, misalnya hipertensi kronis, dimana autoregulasi bergeser ke kanan sehingga mudah terjadi iskemia pada tekanan darah yang dianggap normal. Iskemia serebral, infark serebral, trauma kepala, hipoksia, abses otak, subdural hematoma, arterosklerosis serebrovaskuler, obat anestesi inhalasi juga mengganggu autoregulasi.¹²

8.1.2. PaCO₂

Aliran darah otak berubah kira-kira 4% (0,95–1,75 mL/100gr/menit) setiap mmHg perubahan PaCO₂ antara 25–80 mmHg. Jika dibandingkan dengan keadaan normokapnea, aliran darah otak dua kali lipat pada PaCO₂ 80 mmHg dan setengahnya pada PaCO₂ 20 mmHg. Karenanya hiperventilasi yang berlebihan harus dihindari.¹²

8.1.3. PaO₂

Bila PaO₂ < 50 mmHg, akan terjadi vasodilatasi serebral dan aliran darah otak yang meningkat.¹²

8.1.4. Hematokrit

Hematokrit mempengaruhi aliran darah otak secara nyata. Bila hematokrit meningkat diatas normal, maka aliran darah otak akan menurun karena ada peningkatan viskositas darah.^{12,17,18}

Otak hanya mampu menahan periode yang sangat singkat jika mengalami kekurangan pasokan darah (iskemia). Ini karena neuron menghasilkan energi (ATP) hampir seluruhnya oleh substrat dengan metabolisme oksidatif termasuk glukosa dan badan keton, dengan kapasitas sangat terbatas untuk metabolisme anaerobik. Tanpa oksigen, energi yang tergantung pada proses aerobik tersebut, berhenti dan menyebabkan cedera selular ireversibel jika darah tidak mengalir kembali dengan cepat (3 sampai 8 menit dalam berbagai situasi). Oleh karena itu, aliran darah serebral yang memadai harus dipertahankan untuk menjamin pengiriman konstan oksigen dan substrat serta untuk membuang produk metabolisme.^{15,17,18}

Aliran darah serebral (CBF) adalah tergantung pada sejumlah faktor yang secara umum dapat dibagi menjadi:

1. yang mempengaruhi tekanan perfusi serebral
2. yang mempengaruhi radius pembuluh darah otak

Diameter pembuluh darah arteri otak, diatur oleh empat faktor utama: 1. Metabolisme serebral, 2. CO₂, 3. Autoregulasi, 4. Faktor neurohumoral. Diameter pembuluh arteri memiliki peran penting karena juga berpengaruh pada CBF, diameter dinaikkan (vasodilatasi) menyebabkan peningkatan volume darah otak yang pada gilirannya

meningkatkan TIK dan mengurangi tekanan perfusi otak sehingga keseimbangan harus dijaga. Faktor-faktor lain yang juga mempengaruhi aliran darah otak adalah kekentalan darah yang berhubungan langsung dengan hematokrit. Jika viskositas darah menurun, maka CBF meningkat (Hukum Hagen-Poiseuille). Namun, juga akan terjadi penurunan kapasitas angkut oksigen dari darah. Hematokrit yang optimal adalah dimana ada keseimbangan antara aliran dan kapasitas, biasanya sekitar 30%.^{15,17-19}

8.2. Pemilihan Obat Anestesi

Pada umumnya pemilihan obat anestesi berdasarkan efeknya pada sistem kardiovaskuler, tetapi pada pasien bedah saraf harus dipikirkan efeknya terhadap aliran darah otak, volume darah otak, tekanan intrakranial, cairan serebrospinal, autoregulasi, dan respon terhadap CO₂. Semua obat anestesi intravena menurunkan aliran darah otak kecuali ketamin yang meningkatkan aliran darah otak.¹²

8.2.1. Ketamin

Merupakan vasodilator serebral, meningkatkan aliran darah otak 60-80% dan menyebabkan kenaikan tekanan intrakranial yang hanya bisa dikurangi dengan hiperventilasi dan barbiturat. Ketamin meningkatkan TIK secara hebat serta peningkatan resistensi absorpsi cairan serebrospinal yang akan meningkatkan TIK lebih dari yang ditimbulkan oleh aliran darah otak saja. Ketamin tidak dianjurkan untuk neuroanestesia terutama pada pasien dengan peningkatan TIK atau penurunan komplan intrakranial.¹²

8.2.2. Etomidate

Seperti halnya barbiturat etomidate menurunkan CBF, CMRO₂ dan TIK. Hipotensi sistemik jarang terjadi pada pemakaian etomidate, sehingga relatif lebih aman digunakan pada pasien dengan gangguan jantung.¹⁶

8.3. Hiperventilasi

Hiperventilasi telah menjadi bagian dari neuroanestesi dalam jangka waktu yang lama, tanpa menyadari perubahan metabolisme dalam konteks perubahan aliran darah otak. CBF berubah sekitar 4% untuk setiap mmHg perubahan PaCO₂, dimana pada nilai tertinggi (80mmHg) pembuluh darah serebral dilatasi maksimal dan CBF meningkat dua kali lipat. Vasokonstriksi maksimal terjadi pada nilai 20 mmHg dimana CBF menurun 40%. Pemeriksaan kandungan oksigen vena jugularis menunjukkan hiperventilasi menyebabkan desaturasi oksigen vena serebral. Sebuah penelitian menunjukkan SjVO₂ <50 % pada 40% pasien yang

diperiksa. Pada studi lain tentang tekanan oksigen yang tinggi, hiperoksia yang terjadi akibat hiperventilasi beresiko terjadinya iskemia serebral.¹³

8.4. Hiperviskositas

Sudah diketahui bahwa pasien dengan PJB sianotik memiliki kadar hematokrit yang meningkat dan diasumsikan berhubungan dengan resiko trombotis serebral dan stroke. Peningkatan massa sel darah merah dicurigai sebagai penyebab sindroma hiperviskositas dimana kadar hematokrit selanjutnya menjadi faktor resiko terjadinya infark serebral. Telah dilaporkan terdapat hubungan yang signifikan antara aliran darah otak dan kadar hematokrit. Pada polistemia rubra vera, sumbatan vaskuler sering terjadi dan sebagian besar berupa trombotis serebral, dan terdapat korelasi positif yang kuat antara kadar hematokrit dengan kejadian sumbatan vaskular. Semua literatur mengatakan bahwa pada PJB sianotik, kadar hematokrit terlalu tinggi serta meningkatkan resiko trauma serebrovaskular, sehingga sangat penting untuk menurunkan kadar hematokrit.^{6,17-19}

Istilah "terlalu tinggi" memang belum secara jelas dinyatakan berapa batas kadar hematokrit, dan kriteria untuk dilakukan phlebotomi juga tidak secara jelas dinyatakan dalam berbagai literatur. Namun kemudian beberapa argumentasi menyatakan polisitemia (kadar hematokrit >60%) memiliki efek yang merugikan dan harus diturunkan dengan phlebotomi karena kompensasi yang berlebihan akan mengganggu aliran darah regional serta aliran darah serebral. Pada kasus dewasa dengan penurunan kesadaran karena peningkatan kadar hematokrit, mengalami perbaikan setelah dilakukan phlebotomi. Pada anak-anak, remaja dan dewasa muda dengan PJB sianotik yang mengalami nyeri kepala, berkurang setelah dilakukan phlebotomi. Hal yang perlu diketahui adalah pada anak-anak dengan defisiensi besi sianotik, kejadian sumbatan serebrovaskular terjadi pada vena bukan arterial. Penelitian Golde dkk, mengemukakan kehati-hatian dalam menggunakan kadar hematokrit sebagai kriteria untuk phlebotomi pada pasien dengan eritrositosis.^{6,14,17-19}

Terlepas dari apakah terdapat kompensasi terhadap eritrositosis atau tidak, tanda-tanda hiperviskositas dipercaya berkaitan dengan sirkulasi serebral, sehingga di asumsikan terdapat hubungan yang erat antara kadar hematokrit, aliran darah serebral dan cedera kepala. Penurunan kadar hematokrit diasumsikan menurunkan resiko cedera kepala khususnya stroke akibat trombotis arterial dengan infark.^{6,14,17,19}

Viskositas darah tidak hanya terdiri dari kadar hematokrit namun juga dari beberapa variabel termasuk perubahan bentuk eritrosit, agregasi dan dispersi elemen selular, kecepatan aliran, suhu, kaliber pembuluh darah, integritas endotelial dan viskositas plasma, dimana konsentrasi fibrinogen menjadi determinan utama. Viskositas darah memiliki sedikit efek pada aliran mikrosirkulasi dimana kecepatan aliran tinggi, hal ini menyerupai sirkulasi serebral dimana pembuluh darah arteri memiliki kaliber yang kecil. Mekanisme kontrol (autoregulasi) memiliki peran menjaga aliran darah walaupun terdapat hiperviskositas.^{6,14,17-19}

8.5. Phlebotomi

Phlebotomi pada pasien PJB sianotik, dilakukan berdasarkan asumsi bahwa eritrositosis yang terjadi pada PJB sianotik merupakan predisposisi terjadinya stroke karena trombotis arterial. Phlebotomi kadang-kadang memiliki peranan terapi yang penting namun jangan diasumsikan bahwa dengan melakukan phlebotomi akan mengurangi resiko trombotis arterial. Efek angka pendek phlebotomi isovolumetrik terhadap eritrositosis pada PJB sianotik diantaranya menurunkan viskositas darah yang selanjutnya menurunkan resistensi vaskuler perifer, peningkatan volume sekuncup (stroke volume), aliran darah sistemik, dan transport oksigen arteri sistemik. Efek jangka panjang phlebotomi berulang adalah defisiensi besi dan mikrositosis dimana justru akan meningkatkan viskositas darah secara keseluruhan. Defisiensi besi menyebabkan tahanan yang besar pada sel darah merah mikrospherotik untuk berubah bentuk pada mikrosirkulasi, disamping juga menyebabkan metabolisme anaerobik untuk kebutuhan energi sehingga produksi laktat meningkat.^{6,14}

Karena berbagai alasan diatas, maka phlebotomi tidak direkomendasi untuk pasien dengan eritrositosis kompensata walaupun ketika kadar hematokrit mencapai >70% selama tanda-tanda hiperviskositas serebral tidak ditemukan atau ditemukan gejala ringan. Gejala hiperviskositas serebral yang signifikan jarang ditemukan pada kadar hematokrit <65%, namun jika ditemukan gejala pada kadar hematokrit <65% maka kecurigaan kita mengarah pada defisiensi besi. Jika kita memberikan terapi besi, maka diberikan dengan dosis kecil (325 mg ferrous sulfate atau 65 mg elemental besi satu kali sehari). Pemberian terapi besi dihentikan segera setelah ditemukan peningkatan kadar hematokrit, biasanya dalam waktu satu minggu.^{6,14,18}

Indikasi yang paling kuat untuk melakukan phlebotomi adalah jika ditemukan gejala dan tanda hiperviskositas yang berat pada pasien dengan

kadar hematokrit >65% dimana dehidrasi bukan merupakan penyebabnya. Jumlah darah yang dikeluarkan harus seminimal mungkin yang dibutuhkan untuk mencapai tujuan jangka pendek perbaikan gejala hiperviskositas. Phlebotomi berulang harus dihindari.^{6,14,18}

8.6. Mannitol

Telah banyak diketahui penggunaan manitol sebagai osmoterapi pada kasus bedah saraf, khususnya pada cedera kepala traumatik, namun mannitol juga memiliki efek kerja non osmotik pada hemodinamik dan sebagai antiviskositas serta membuang radikal bebas. Mannitol menurunkan viskositas darah, tidak hanya dengan menurunkan hematokrit tetapi juga dengan menurunkan volume, rigiditas, serta kohesi membran sel darah merah, sehingga menurunkan resistensi mekanis saat melewati struktur mikrovaskular. Efek hemodinamik mannitol adalah dengan menurunkan SVR serta efek inotropik positif pada jantung. Sehingga nantinya menyebabkan peningkatan curah jantung dan penghantaran oksigen. Mannitol juga diketahui mampu membuang radikal bebas, dengan membuat aliran darah pada daerah yang memiliki perfusi yang buruk, juga diyakini memiliki peranan pada fenomena *no-reflow*. Namun masih belum ada data yang mendukung efek kerja manitol secara independen terhadap radikal bebas ini.^{14,20}

IX. Simpulan

Semakin banyaknya pasien PJB yang mampu bertahan sampai dewasa meningkatkan kemungkinan untuk mengalami pembedahan non jantung. Anatomi dan fisiologi pada PJB sangat kompleks sehingga dibutuhkan pengetahuan yang khusus terutama mengenai implikasi anestesi. Pasien dengan PJB yang sedang dan berat memiliki resiko mortalitas yang tinggi, terutama pasien dengan *functional class* yang buruk, hipertensi pulmonal, gagal jantung kongestif dan sianosis. Pasien dengan PJB sudah dalam keadaan hipoksemia karena adanya *shunting* intrakardiak, serta polisitemia karena kompensasi tubuh terhadap keadaan hipoksemia. Kedua hal ini memiliki dampak yang buruk pada operasi bedah saraf, karena dapat mengganggu aliran darah otak, sehingga dapat menyebabkan hipoksia serebral serta memperburuk keadaan pada cedera kepala traumatik dimana sudah terjadi edema serebral yang mengganggu aliran darah otak. PJB sianotik memiliki kadar hematokrit yang meningkat dan diasumsikan berhubungan dengan resiko trombotik serebral dan stroke. Terdapat hubungan yang signifikan antara aliran darah otak dan kadar hematokrit. Kadar hematokrit yang terlalu tinggi serta meningkatkan resiko trauma serebrovaskular,

sehingga sangat penting untuk menurunkan kadar hematokrit. Indikasi yang paling kuat untuk melakukan phlebotomi adalah jika ditemukan gejala dan tanda hiperviskositas yang berat pada pasien dengan kadar hematokrit >65% dimana dehidrasi bukan merupakan penyebabnya. Phlebotomi berulang harus dihindari. Mannitol memiliki efek kerja non osmotik pada hemodinamik dan sebagai antiviskositas serta membuang radikal bebas. Mannitol menurunkan viskositas darah, tidak hanya dengan menurunkan hematokrit tetapi juga dengan menurunkan volume, rigiditas, serta kohesi membran sel darah merah, sehingga menurunkan resistensi mekanis saat melewati struktur mikrovaskular.

Daftar Pustaka

1. Cannesson M, Earing MG, Collange V, Kersten JR. Anesthesia for noncardiac surgery in adult with congenital heart disease. Dalam: Riou B, penyunting. *Anesthesiology* 2009; 111, 432–40.
2. White MC. Anaesthetic implications of congenital heart disease for Children undergoing non-cardiac surgery. Dalam: *Anesthesia and Intensive Care*. Oxford: Elsevier Ltd; 2009, 10:10.
3. Streitz SL, Hickey PR. Cardiovascular physiology and pharmacology in children: normal and diseased pediatric cardiovascular system. Dalam: Cote CJ, Ryan JF, Todres ID, Goudsouzian NG, penyunting. *A practice of anesthesia for infants and children*. Edisi ke-2. Philadelphia:WB Saunders; 1993, 271–90.
4. Tempe DK. Anesthesia for the management of congenital heart defect. Dalam: Tempe DK. *Clinical practice of cardiac anesthesia*. Edisi ke-2. New Delhi: Modern Publisher; 2004, 143–75.
5. Lake CL. Anesthesia for noncardiac surgery in children with congenital heart disease. *Revista exican de Anestesiologia* 2004; 27, (1): 63–66.
6. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1993; 87 : 1954–59.
7. Hamid M, Khan MA, Akhtar MI, Saleemullah H, Khalid S, Khan FH. Grown up congenital heart disease patient presenting for non cardiac surgery: anesthetic implications. *J Park Med Assoc*. Review Article 2010; 60 (11): 955–59.

8. Colman JM. Noncardiac surgery in adult congenital heart disease. Dalam: Gatzoulis MA, penyunting. Management and diagnosis of adult congenital heart disease. London: Elsevier Ltd; 2003, Chapter 12.
9. Berger J. Pulmonary hypertension in congenital heart disease. Medscape Pulmonary Medicine 2012.
10. Walker F, Mullen MJ, Wood SJ, Webb DG. Acute effect of 40% oxygen supplementation in adults with cyanotic congenital heart disease. Heart 2004; 90: 1073–74.
11. Patel P. Brain protection-the clinical reality. Anesthesiologia 2007; 30 (Supl 1): 101–7.
12. Bisri T. Dasar-Dasar Neuroanestesi. Bandung: Saga Olahcitra; 2011.
13. Turner JM. Some general consideration in neuroanesthesia. Dalam: Matta BF, Menon DK, Turner JM. penyunting. Textbook of neuroanesthesia and critical Care. London: Greenwich Medical Media LTD; 2000, 171–9.
14. Puspitasari F, Harimurti GM. Hyperviscosity in cyanotic congenital heart disease. Review article. Jurnal Kardiologi Indonesia 2010; 31(1): 41–7.
15. Hill L, Gwinnutt C. Cerebral blood flow and intracranial pressure. Update in Anesthesia 2007.
16. Sakabe T, Bendo A. Anesthetic management of head trauma. Dalam: Newfield P, Cottrell JE. penyunting. Handbook of neuroanesthesia. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, 91–110.
17. Tomiyama Y, Brian JE, Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279 (4): 1949–54.
18. Rose SS, Shah AA, Hoover DR, Saidi P. Cyanotic congenital heart disease with symptomatic erythrocytosis. J Gen Intern Med 2007; 22 (12): 1775–77.
19. De Filippis AP, LawK, Curtin S, Eckman JR. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic congenital heart disease. Cardiol Rev 2007; 15 (1): 31–4.
20. Diriger MN, Scalfani MT, Videen TO, Dhar R, Powers WJ. Effect of mannitol on cerebral blood volume in patients with head injury. Neurosurgery 2012; 70 (5): 1215–8.