

PROTEKSI OTAK PADA OPERASI JANTUNG

BRAIN PROTECTION FOR CARDIAC SURGERY

Prieta Adriane, Cindy E. Boom

SMF Anestesi dan Terapi Intensif

Pusat Jantung dan Pembuluh Darah Nasional Harapan Kita

Abstract

Despite more than 30 years of aggressive neuroprotective research by many investigators, neuropsychological deficit after cardiac surgery remains an important cause of postoperative morbidity. Neurological outcome is a result of a multifactorial etiology, many physicians world-wide have recognized the importance of this problem, and extensive efforts have been made in attempting to minimize the incidence of neurological and neurocognitive dysfunction. Strategies for brain protection in cardiac surgery can be considered in two stages, prevention and therapy, each utilizing pharmacological and nonpharmacological interventions. Still to be defined are the strategies that could effectively either prevent, reduce, or ameliorate both stroke and neurological injury could encompass preoperative screening and optimization, intraoperative monitoring and management strategies, and early postoperative diagnosis and therapy.

Keywords: Neurology deficit, brain protection, cardiac surgery

JNI 2013;2(1):47-59

Abstrak

Penelitian tentang neuroproteksi telah banyak dilakukan oleh para ilmuwan selama lebih dari 30 tahun, namun defisit neurologi pascaoperasi jantung tetap merupakan penyebab morbiditas pasca operasi. Hasil akhir neurologis merupakan akibat dari bermacam-macam faktor etiologi, banyak klinisi di seluruh dunia telah menyadari pentingnya masalah ini dan usaha yang lebih lanjut telah dilakukan untuk meminimalkan insidensi disfungsi neurologis dan neurokognitif. Strategi untuk proteksi otak pada operasi jantung dilakukan dalam dua tahap, yaitu pencegahan dan pengobatan, masing-masing menggunakan intervensi farmakologis dan non farmakologis. Strategis yang tepat dalam mencegah, mengurangi, atau mengobati baik stroke dan cedera neurologis, penyaringan preoperatif dan optimalisasi tatalaksana proteksi otak, monitoring intraoperatif, diagnosis serta terapi pascaoperasi yang dilakukan lebih awal telah terbukti lebih efektif.

Kata kunci : Defisit neurologis, proteksi otak, bedah jantung

JNI 2013;2(1):47-59

I. Pendahuluan

Tindakan operasi jantung seperti *coronary artery bypass grafting* (CABG), penggantian katup jantung, pencangkokan jantung, dan tindakan operasi jantung lainnya merupakan tindakan penyelamat nyawa. Selain keuntungan klinisnya, banyak pasien yang menjalani operasi jantung mengalami cedera neurologis. Komplikasi tersebut bukan hanya berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas saja tetapi juga lama tinggal, biaya dan kebutuhan fisioterapi di rumah sakit.^{1,2}

Komplikasi neurologis dari operasi jantung yang paling ditakuti adalah stroke (1-6%), penurunan neurokognitif (25-65%) dan gangguan tingkat kesadaran (10%) sering terjadi pada periode awal pascaoperasi dan dapat meresahkan pasien dan keluarganya. Emboli aterosklerotik dari aorta dan hipoperfusi daerah otak dipercaya sebagai penyebab utama stroke pasca operasi jantung.

Patogenesis gangguan kognitif biasanya multifaktorial dan umumnya tergantung apakah gangguan terjadi pada awal atau lama setelah operasi jantung. Defisit awal biasanya berkaitan dengan mikroemboli, hipotensi, anestesi umum, dan kondisi inflamasi yang dipicu pintas jantung paru (PJP), sedangkan defisit lama biasanya berkaitan dengan meningkatnya usia, kondisi neurokognitif preoperatif, dan penyakit vaskular.^{1,2,3}

II. Definisi Cedera Otak Pascaoperasi Jantung

Cedera otak adalah spektrum cedera mulai dari kematian dan gangguan fisik utama sampai gangguan neuropsikologis dan perubahan *mood*. Untuk mempermudah kategorisasi, cedera otak dibagi menjadi 3 kategori^{1,2}

- Tipe 1 atau cedera otak fokal
- Tipe 2 atau cedera otak global
- Defisit neuropsikologis/ *psychoneurological deficit* (PND)

Bagaimanapun juga pada klinisnya, gambaran cedera otak yang ditampilkan oleh pasien tidak selalu jelas dan pada kenyataannya, cedera otak tidak dapat diklasifikasikan dengan mudah pada pasien dengan kombinasi beberapa atau semua gejala tersebut.²

Tabel 1. Tipe 1 dan 2 cedera neurologis

Tipe I Cedera neurologis (fokal)	Cedera fatal Stroke Koma Serangan iskemik sementara/ <i>transient ischemic attack (TIA)</i>
Tipe II Cedera neurologis (global)	Penurunan fungsi intelektual baru terjadi Agitasi Disorientasi Defisit ingatan Kejang tanpa cedera fokal

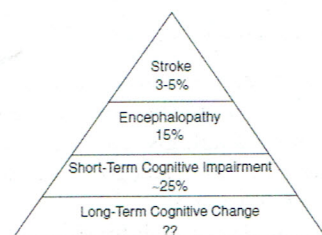
Dikutip dari: Bonser RS et al²

III. Insidensi Cedera Otak Pascaoperasi Jantung

Ada banyak cara penilaian cedera otak pasca operasi jantung, tetapi tidak ada tes standar baku yang dapat menentukan apakah pasien menderita cedera otak. Saat ini penilaian klinis yang disepakati untuk menilai cedera otak adalah:^{2,3}

1. Cedera otak tipe 1 atau stroke, ditentukan dengan adanya disfungsi neurologis pada pemeriksaan klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan radiologi.
2. Cedera otak tipe 2, ditentukan oleh pemeriksaan klinis.
3. Defisit neuropsikologis/*psychoneurological deficit* (PND), ditentukan oleh pemeriksaan neuropsikometrik pascaoperasi.

Insidensi cedera otak pasca operasi jantung yang sebenarnya sulit didefinisikan. Pada pasien yang menjalani operasi *coronary artery bypass grafting*, insidensi defisit neurologis tipe 1 dan 2 masing-masing antara 0,9-5,4% dan 3-10%. Mortalitas pasien dengan cedera otak tipe 1 meningkat 10 kali sedangkan cedera otak tipe 2 meningkat 5 kali. Insidensi PND pascaoperasi sangat bervariasi, mulai dari 28-79% pada periode segera pasca operasi dengan insidensi 19-57% timbul setelah 6 bulan pasca operasi.^{2,4}



Gambar 1. Insidensi efek samping neurologis pasca operasi jantung

Dikutip dari: Bonser RS et al²

IV. Faktor Predisposisi Cedera Otak Pascaoperasi Jantung

Beberapa faktor yang merupakan risiko relatif bagi pasien untuk menderita cedera otak pasca operasi jantung, dapat berupa faktor yang berhubungan dengan pasien, jenis operasi, dan protokol pintas jantung paru. Faktor risiko tersebut adalah^{2,6}

- Usia
- Atheroma aorta proksimal
- Diabetes
- Hipertensi
- Penggunaan *intra aortic ballon pump* (IABP)
- Angina tak stabil
- Penyakit paru
- Konsumsi alkohol berlebih
- Fungsi intelektual dasar
- Status fungsional dasar

V. Fisiologi dan Metabolisme Otak

Pada suhu normal manusia saat bangun, otak menerima sekurangnya 14% dari curah jantung (750 ml/mnt), menyangkut kira-kira 20% dari total konsumsi oksigen tubuh. Sedangkan selama periode hipotermi pintas jantung paru dengan regimen alfa stat, otak hanya menerima 5-7% dari curah jantung.

Aliran darah otak relatif dipelihara secara konstan oleh mekanisme autoregulasi. Aliran darah otak total dipengaruhi oleh beberapa faktor. Proses autoregulasi mengatur agar aliran darah otak dijaga sekitar 45-60 cc tiap 100 gram jaringan otak. Hal ini menyebabkan variasi tekanan perfusi otak yang merupakan hasil dari pengurangan tekanan arteri rerata dengan tekanan intrakranial. Autoregulasi terjaga baik dalam kisaran tekanan perfusi otak antara 50-150 mmHg, di luar kisaran ini fenomena tersebut hilang.^{2,7}

VI. Efek Penatalaksanaan Gas Darah dan Suhu terhadap Pembuluh Darah Otak

Variabel fisiologis seperti pH, suhu, dan hematokrit (yang semuanya dapat dikontrol selama pintas jantung paru) mempunyai pengaruh penting pada perfusi otak. Karbondioksida (CO₂) adalah penentu utama reaktifitas pembuluh darah otak. Hiperkapnia menyebabkan vasodilatasi dan sebaliknya hipokapnia menyebabkan vasokonstriksi. Kelarutan CO₂ adalah tergantung pada suhu. Penurunan suhu tubuh menyebabkan peningkatan kelarutan CO₂ dalam darah. Pada normotermi (37 derajat Celsius), keseimbangan asam basa normal adalah pH 7,40 dengan PaCO₂ 40 mmHg. Ada 2 strategi penatalaksanaan asam basa selama pintas jantung paru yaitu pH stat dan alfa stat. Singkatnya, pH stat menjaga PaCO₂ tetap 40 mmHg dengan

menambahkan CO₂ selama suhu tubuh diturunkan. Selama penatalaksanaan alfa stat, koreksi gas darah dilakukan tidak bergantung pada suhu tubuh. Hal ini menjaga mekanisme autoregulasi. Penggunaan penatalaksanaan pH stat menyebabkan autoregulasi hilang dan perubahan tekanan perfusi otak sangat bergantung pada aliran darah otak. Pada hipotermi dalam (15-20°C), autoregulasi tidak terjadi walaupun penatalaksanaan asam basa tetap dilakukan.⁷

Penatalaksanaan tingkat hematokrit selama pintas jantung paru dapat menyebabkan perubahan aliran darah otak. Selama pendinginan, kekentalan darah meningkat sehingga aliran darah otak menurun. Hal ini membutuhkan tindakan hemodilusi pada pasien yang mengalami operasi jantung dengan hipotermi yang bermakna.^{2,7,8}

VII. Metabolisme Otak

Kebutuhan metabolisme otak adalah penentu utama aliran darah otak. Hubungan antara keduanya disebut dengan "*flow metabolism coupling*". Kebutuhan metabolik ditentukan dengan perhitungan konsumsi oksigen otak (CMRO₂). Oleh karena itu otak tidak mempunyai simpanan oksigen, CMRO₂ merupakan gambaran sesungguhnya dari aktivitas metabolisme otak dan dapat dihitung dengan menggunakan persamaan berikut (dimana DO₂ arteri-vena jugularis adalah perbedaan kandungan oksigen arteri vena otak):²

$$CMRO_2 = CBF \times DO_2 (a-vj)$$

CBF dan CMRO₂ tidaklah sama di semua bagian otak dan berubah sesuai dengan kebutuhan tiap regio.

VIII. Mekanisme Cedera Otak pada Operasi Jantung

Patofisiologi cedera otak pada operasi jantung sangat penting untuk dapat lebih mengerti mengenai tujuan dan target proteksi otak pada pasien yang mengalami operasi jantung. Etiologi cedera otak pada operasi jantung menyangkut mekanisme multifaktorial yang rumit. Mikroembolisasi serebral diakibatkan oleh manipulasi atheroma pada arkus aorta selama klem aorta, mesin pintas, koagulopati, aritmia perioperatif, hipoperfusi akibat gangguan hemodinamik selama operasi, gagal pompa jantung atau perdarahan pascaoperasi, inflamasi (baik serebral maupun sistemik), *rewarming* cepat pasca pintas jantung paru, sehingga dapat membahayakan jaringan otak yang sensitif berisiko terjadinya cedera. Proteksi otak pada operasi jantung dapat dicapai dengan mengatasi satu atau lebih faktor

penyebab dari proses kaskade yang dapat menyebabkan cedera otak.^{2,9}

Strategi proteksi otak pada operasi jantung dapat dipertimbangkan dalam dua tahap, masing-masing menggunakan intervensi farmakologis dan non farmakologis. Tahap pertama adalah pencegahan, yang menyangkut evaluasi yang menyeluruh untuk mengidentifikasi pasien risiko tinggi, modifikasi tehnik operasi, dan monitoring perioperatif untuk menghindari cedera otak sebelum, saat, dan setelah operasi. Tahap kedua adalah target spesifik dan diarahkan untuk mencegah dan mengobati cedera otak sekunder pascaoperasi. Banyak penelitian difokuskan pada kedua tahap tersebut, baik secara farmakologis maupun non farmakologis.^{2,9}

IX. Monitoring Intraoperatif Cedera Otak Selama Operasi Jantung

Saat ini belum ada standar baku untuk menilai dan mengukur variabel fisiologis otak selama operasi jantung. Ada beberapa tehnik yang mungkin digunakan. Tehnik apapun yang digunakan sebaiknya tehnik tersebut bersifat praktis, tidak invasif dan dapat diterima oleh staf medis dan pasien.^{2,7}

A. Metode non invasif

1. Transcranial Doppler

Transcranial Doppler (TCD) memberikan pengukuran kecepatan aliran darah otak. Alat ini dapat pula digunakan untuk mendeteksi emboli. TCD diletakkan pada tulang temporal dan difokuskan pada arteri serebral media. Alat ini dapat menilai perfusi otak secara kuantitatif. Perubahan pada kecepatan TCD mencerminkan perubahan pada aliran darah otak tetapi tidak memberikan pengukuran aliran darah otak secara langsung. TCD merupakan alat non invasif yang kontinyu, dapat dibawa, dan tidak mahal. Akan tetapi interpretasi TCD membutuhkan kemampuan teknis tertentu.^{2,7}

2. Echocardiografi

Transesophageal echocardiografi (TEE) digunakan untuk menilai atheroma aorta dan menunjukkan fenomena emboli selama operasi jantung. TEE merupakan alat monitoring yang bermanfaat dan sering digunakan untuk melihat adanya emboli udara selama dan setelah pintas jantung paru. Bagaimanapun juga, TEE bergantung pada operator dan walaupun di Inggris penggunaannya sudah meluas, tetap ada permasalahan mengenai ada tidaknya TEE. Penggunaan TEE dibatasi oleh kesulitan memvisualisasikan distal aorta ascendens, yang merupakan tempat kanulasi dan *cross-clamp* aorta yang utama.^{2,7}

3. *Epi-aortic Ultrasound Scanning*

Pencitraan aorta intraoperatif langsung selama operasi memberikan deteksi atheroma aorta yang lebih akurat. Bersifat tidak invasif, dapat dibawa-bawa dan mudah digunakan. Keuntungannya dibandingkan TEE adalah dapat memberikan visualisasi lebih baik pada aorta asenden distal dan arkus aorta proksimal.^{2,7}

4. Elektroensefalogram

Elektroensefalogram (EEG) menggambarkan aktivitas listrik pada korteks serebral. Pada operasi non kardiak, alat ini cukup sensitif dan spesifik untuk mendeteksi hipoperfusi dan iskemi otak. Walaupun EEG mudah dibawa, non invasif, dan kontinyu, ada beberapa masalah yang berhubungan dengan interpretasi dan penggunaannya, gangguan artefak akibat listrik, kedalaman anestesi, hipotermi, hemodilusi, dan perubahan pada PaCO₂.^{2,7,10}

5. *Near-Infrared Spectroscopy* (NIRS)

Prinsip utama NIRS sama dengan *pulse oximetry*. Alat ini memantau perubahan pada saturasi oksigen otak regional dalam sampel darah pada korteks serebral. Perubahan intensitas yang direfleksikan NIRS menggambarkan perubahan konsentrasi oksidan deoksihemoglobin, hal ini menyebabkan oksigenasi intravaskuler dan intraseluler dapat diperkirakan.^{2,7}

Mayoritas darah di region korteks yang dipantau adalah darah vena. Perubahan saturasi oksigen otak regional dipengaruhi oleh pasokan oksigen arteri dan konsumsi oksigen serebral. Oleh karena itu ketidakseimbangan pada pasokan atau konsumsi oksigen digambarkan oleh perubahan pada saturasi oksigen otak regional. Penggunaan pada operasi jantung dapat memberikan pengukuran tingkat oksigen otak yang kontinyu.^{2,7}

B. Metode invasif

Saturasi oksigen vena jugular (SjVO₂) dapat memantau isi oksigen vena serebral. Pengurangan pada SjVO₂ menggambarkan ketidakseimbangan antara aliran darah otak dan kebutuhan oksigen otak. Untuk mencapai desaturasi SjVO₂ baik aliran darah otak yang berkurang atau kebutuhan oksigen otak yang meningkat. SjVO₂ tidak berkaitan dengan saturasi oksigen *mixed vein* dan diposisikan pada bulbus jugular. Pengukuran SjVO₂ dapat dilakukan secara kontinyu atau intermiten. Saturasi vena jugular dapat mengukur oksigenasi global tetapi tidak dapat memberikan informasi region yang lebih spesifik, oleh karena itu tidak dapat mendeteksi kejadian fokal.¹¹

X. Strategi Mengurangi Cedera Otak Pada Operasi Jantung

1. Secara Non Farmakologis

A. Mengurangi Beban Emboli

Embolisasi benda asing atau bagian tubuh selama pintas jantung paru adalah komplikasi yang sering terjadi dan banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai hal ini. Emboli diklasifikasikan tergantung pada ukuran, baik emboli mikro atau makro. Dasar klasifikasi ini berhubungan pada kemampuan emboli untuk menyumbat pembuluh darah berukuran 200 mikrometer. Mungkin klasifikasi yang lebih berguna adalah yang berdasarkan sumber emboli, mendefinisikan sebagai biologis (darah atau tulang), non biologis (benda asing bagi tubuh), atau gas, seperti yang didefinisikan pada tabel. Kegunaan sistem klasifikasi emboli ini adalah dapat membantu untuk menentukan strategi dalam mengurangi kejadian tersebut.^{1,2,7,12}

Tabel 2. Karakterisasi emboli yang dilaporkan selama PJP

Biologis	Non biologis	Gas
Atheroma	Fragmen PVC	Udara
Kalsium	Debris	Oksigen
Fibrin	aluminium	Karbonida
Agregasi platelet	Silikon	oksida
Agrerasi sel darah merah	Lilin tulang	Nitros
Agregasi netrofil	Bedak sarung tangan	Oksida
Chylomikron	Serabut katun	
Lemak		

Dikutip dari: Bonser RS et al²

1. Filter jalur arteri

Filter jalur arteri bermaksud untuk mengurangi permasalahan debris selama pintas jantung paru, telah terbukti dapat mengurangi emboli mikro. Adanya filter *micropore* dalam bagian jalur arteri dalam sirkuit pintas jantung paru mengurangi jumlah emboli dalam jalur arteri dari filter dan jumlah emboli yang terdeteksi dalam arteri serebral media.²

2. Intervensi perfusi

Intervensi dari perfusi selama operasi jantung berkaitan dengan meningkatnya emboli. Tingkat emboli rerata paling tinggi selama pemberian obat-obatan dan pengambilan sampel darah bahkan dibandingkan saat kejadian waktu operasi seperti pemasangan dan pelepasan klem aorta. Mikroemboli bersifat gas dan masuk dalam reservoir vena pada saat penyuntikan obat ke dalam sirkuit. Gelembung ini dapat melewati filter arteri dan menyebabkan mikroemboli gas.^{1,2,7}

3. Oksigenator

Membran oksigenator menghasilkan mikroemboli lebih sedikit daripada *bubble* oksigenator dan sayangnya hanya digunakan negara barat.^{2,7}

4. Manipulasi aorta

Penelitian *postmortem* menunjukkan bahwa penyebab utama stroke setelah operasi jantung adalah embolisasi dari atheroma yang diduga berasal dari aorta. Risiko embolisasi terjadi pada beberapa titik selama operasi. Tindakan yang berisiko embolisasi aorta adalah kanulasi dan pemasangan klem aorta baik untuk pemberian kardioplegi atau klem *sidebiting* saat pemasangan anastomosis proksimal. Atheroma aorta lanjut berhubungan dengan peningkatan kejadian stroke.^{1,2,7}

Pada pasien yang diduga dan diketahui mempunyai atheroma yang signifikan, risiko stroke dapat dikurangi dengan menghindari manipulasi aorta yang berulang. Pencitraan aorta intra operatif seperti TEE atau *epiaortic ultrasound* akan membantu palpasi manual dan kanulasi serta pemasangan klem yang tepat untuk mengurangi kejadian emboli.^{2,7}

5. *Off-pump coronary artery bypass graft surgery*

Operasi *off-pump coronary artery bypass* (OPCAB) berpotensi mengurangi manipulasi aorta. Operasi OPCAB berarti tidak membutuhkan kanulasi aorta dan pemasangan klem aorta untuk memberikan kardioplegi. Hal ini mengurangi dua kemungkinan embolisasi aorta. Terlebih lagi bila OPCAB dilakukan dengan menggunakan teknik Y-graft dari pedikel arteri mammary interna, hal ini mengurangi kebutuhan untuk meletakkan klem *side biting* aorta untuk anastomosis corqner proksimal.

Walaupun secara teori bahwa OPCAB dapat mengurangi cedera otak pasca operasi jantung, literatur tidak mendukung hal ini. Mungkin potensi terbesar OPCAB dalam mengurangi cedera otak adalah bila pasien yang menjalani operasi ini dengan tehnik yang benar-benar tidak menyentuh aorta.^{2,7,13,14}

6. Emboli lemak

Emboli lemak selama pintas jantung paru dapat terjadi. Sumber emboli lemak yang utama adalah darah mediastinal yang kembali ke sirkuit pintas jantung paru melalui *cardiotomy suction*. Penggunaan *cardiotomy suction* sangat umum digunakan dan memberikan sumber darah untuk transfusi bagi pasien pada periode peri-dan pasca operasi. Filter *micropore* yang biasa dipakai tidak efektif untuk emboli lemak. Emboli ini tidak hanya dapat menyumbat pembuluh darah otak tetapi juga

organ lainnya. Sistem *cell salvage* mengumpulkan darah dari daerah operasi melalui suction dan mencampurnya dengan saline yang terheparinisasi. Darah kemudian diproses lewat sentrifugasi untuk memisahkan sel darah merah dari plasma dan debris. Sel darah merah dicuci dengan saline untuk memisahkan debris, plasma, lipid, hemoglobin bebas, dan faktor koagulasi sebelum disimpan dalam kantong infus ulang untuk digunakan. Kemampuan *cell salvage* untuk mengurangi lemak tak terlarut, kolesterol dan trigliserida telah terbukti pada beberapa penelitian.^{2,7}

B. Penatalaksanaan Suhu

Penatalaksanaan suhu mempunyai peranan vital pada tindakan operasi jantung. Hipotermia memberikan proteksi miokardium dan neurologis. Prosedur operasi jantung seperti CABG dan katup jantung dilakukan saat ini dengan suhu hipotermi sistemik sedang (pendinginan sampai 28-34°C).^{2,7} PJP dan penggunaan mesin suhu eksternal yang dimaksudkan untuk mengendalikan suhu darah akan menyebabkan perbedaan suhu yang besar antara darah dan jaringan tubuh, terutama selama periode pendinginan aktif dan *rewarming*. Hipertemia otak terjadi bila suhu darah arteri melebihi 37°C.^{2,7}

Pada penggunaannya, *rewarming* yang cukup dicapai bila suhu regional tubuh seperti suhu nasofaring sekitar 37°C. Bagaimanapun juga selama *rewarming*, pengukuran suhu kurang tepat dalam mengukur suhu otak dan perlu tindakan yang mewaspadai hipertermi aliran arteri, yang dapat berakibat hipertermi otak. Hipertermi otak dapat memperparah dan memperluas cedera neurologi setelah stroke.^{2,7}

Pasien yang mengalami proses *rewarming* perlahan, menjaga perbedaan suhu kurang dari 2 derajat antara suhu nasofaring dan aliran arteri, mempunyai penampilan kognitif 6 minggu setelah operasi dibandingkan pasien yang *diwarm* secara konvensional dengan gradien 4-6°C. Mengurangi suhu aliran arteri akan memperpanjang waktu *rewarming* dan sebagai konsekuensinya waktu PJP, tetapi akan memfasilitasi proses *rewarming* yang lebih menyeluruh, mengurangi perbedaan suhu jaringan dan terjadinya hipotermi pasca operasi. Oleh karena itu, hipotermi pasca operasi ringan aman dan mempunyai keuntungan dalam mengurangi cedera otak pasca CABG.^{2,7}

C. Penatalaksanaan Gas Darah

Strategi yang digunakan untuk menjaga keseimbangan asam basa selama PJP, baik alfa atau pH stat, mempunyai pengaruh yang besar pada aliran darah otak. Penatalaksanaan alfa stat

membiarkan adanya variasi pH dengan hipotermi. Hal ini akan menyebabkan alkalosis relatif dan menjaga aliran darah otak : kebutuhan oksigen otak selama pendinginan sampai suhu dimana autoregulasi mulai menghilang (kira-kira 22°C). Ada beberapa penelitian yang menganjurkan penatalaksanaan alfa stat pada dewasa akan memberikan hasil akhir neurologis yang sama atau lebih baik dibandingkan penatalaksanaan pH stat. Penelitian ini dilakukan pada pasien yang mengalami hipotermi sedang.^{2,7,16}

Strategi lain yang digunakan adalah penatalaksanaan pH stat. Strategi ini mempertahankan pH selama pendinginan dengan penambahan CO₂. Hal ini akan menghilangkan proses autoregulasi dan aliran darah otak bervariasi berhubungan langsung dengan tekanan perfusi otak. Penambahan CO₂ menyebabkan vasodilatasi dan meningkatnya aliran darah otak.^{2,7}

Beberapa penelitian pada model hewan oleh rumah sakit anak Boston menunjukkan bahwa strategi pH stat melindungi otak lebih baik daripada alfa stat selama periode *hypothermic cardiac arrest* (HCA). Pada penelitian klinis pada 182 bayi yang mengalami operasi jantung dirandomisasi menerima alfa atau pH stat, pada kelompok pH stat ada kecenderungan berkurangnya kejang baik klinis maupun EEG, serta pemulihan aktivitas EEG yang lebih cepat dan berkurangnya morbiditas lainnya. Saat ini pH stat merupakan pilihan penatalaksanaan pada pasien anak yang mengalami operasi dengan HCA. Bagaimanapun juga ada kekhawatiran bahwa penekanan fungsi sel dengan pH stat akan berakibat lambatnya pemulihan metabolisme otak setelah HCA. Hal ini menyebabkan beberapa orang memilih menggunakan pH stat saat pendinginan dengan perubahan menjadi alfa stat saat henti sirkulasi dan *rewarming* bertahap untuk meningkatkan pendinginan otak dan memperbaiki pemulihan metabolisme.^{2,7}

Belum ada penelitian acak yang membandingkan strategi pH stat dengan alfa stat pada pasien dewasa yang mengalami operasi dengan HCA. Hal ini disebabkan oleh adanya kekhawatiran penatalaksanaan pH stat pada dewasa secara teori meningkatkan kemungkinan embolisasi otak dari aorta yang atheromatus selama beberapa periode dimana aliran darah otak meningkat. Strategi yang paling optimal saat ini masih belum jelas.^{2,7,16}

D. Henti Sirkulasi Hipotermi Dalam (*Deep Hypothermic Circulatory Arrest*)

Prosedur yang lebih rumit seperti operasi arkus aorta yang akan mengganggu aliran darah otak atau

operasi jantung kongenital yang membutuhkan lapangan operasi tanpa darah akan membutuhkan periode henti sirkulasi hipotermi (HCA). Teknik ini menerapkan hipotermi dalam dengan pendinginan sampai 15-20 derajat celcius. Pendinginan mencapai suhu tersebut akan mengurangi baik aliran darah otak maupun kebutuhan oksigen otak.^{2,7}

Hipotermi akan mengurangi kebutuhan metabolisme jaringan. Tiap 10 derajat celcius (Q₁₀) penurunan suhu, kebutuhan oksigen otak berkurang dengan kelipatan 2-4. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa Q₁₀ lebih tinggi pada bayi akibat lebih tingginya tingkat metabolisme basal mereka, menunjukkan bahwa mereka akan lebih tahan terhadap HCA.^{2,17}

Operasi arkus aorta yang menggunakan HCA sebagai metode neuroproteksi tetap mempunyai risiko terjadinya stroke 5-7%, insidensi defisit neurologis sementara sebanyak 20% dengan risiko paling banyak adalah PND. Penentu utama hasil akhir neurologis setelah HCA adalah durasi HCA. Waktu henti sirkulasi yang lebih dari 25 menit berhubungan dengan meningkatnya risiko defisit neurologis; lebih dari 40 menit berhubungan dengan meningkatnya kejadian stroke; dan mortalitas meningkat secara nyata bila HCA memanjang melebihi 65 menit.^{2,17}

E. Perfusi Otak

Perfusi otak tetap dapat dilakukan selama periode HCA. Hal ini dapat dicapai baik secara *retrograde* dengan memasang kanul pada vena cava superior atau secara *antegrade* dengan kanulasi arteri inominata atau carotis kiri. Teknik ini digunakan bersamaan dengan HCA untuk memperpanjang durasi henti sirkulasi yang aman dan mengurangi cedera otak.⁷

1. Perfusi otak *retrograde* (*retrograde cerebral perfusion/RCP*)

Perfusi otak *retrograde* (RCP) adalah tehnik yang digunakan sebagai metode untuk melindungi otak selama operasi arkus aorta. Secara teori manfaat RCP termasuk menjaga hipotermi otak, pembagian metabolit otak, mendorong emboli, dan pembuangan produk metabolisme. Kekurangannya adalah dapat menimbulkan edema otak yang memperburuk cedera otak.^{2,7}

2. Perfusi otak anterograde selektif (*selective anterograde cerebral perfusion/SACP*)

Perfusi otak *anterograde* selektif (SACP) adalah penunjang HCA yang lebih disukai. Hal ini dilakukan dengan kanulasi selektif baik pada arteri inominata atau karotis komunis atau keduanya. Penggunaan SACP berhubungan dengan lebih

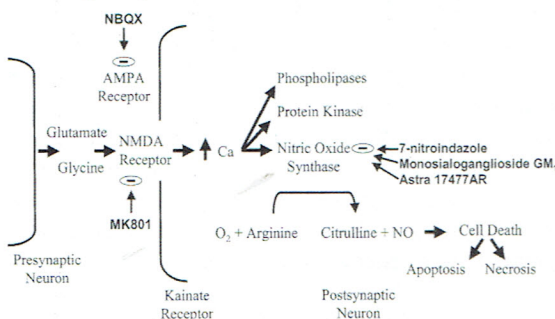
rendahnya mortalitas dan hasil akhir neurologis yang lebih baik. SACP saat ini paling banyak digunakan sebagai metode perlindungan neurologis pada operasi dengan HCA. Bagaimanapun juga banyak permasalahan yang masih belum banyak terjawab dengan penelitian menyangkut SACP. Permasalahan tersebut menyangkut rute pemberian, tingkat aliran yang optimal, suhu cairan perfusat, protokol pendinginan dan *rewarming*, penatalaksanaan gas darah, dan pengawasan yang optimal.² Beberapa kelompok berpaling dari hipotermi dalam dan menyarankan kemungkinan hipotermi sedang dengan SACP sebagai metode utama neuroproteksi. Alasan strategi tersebut adalah untuk menurunkan kerusakan metabolisme dan homeostasis sel serta koagulopati.²

2. Secara Metode Farmakologis

Sejumlah obat digunakan baik secara eksperimen dan klinis sebagai “obat neuroprotektif” dalam usaha untuk mengurangi kejadian cedera otak setelah operasi jantung. Bagaimanapun juga saat ini bertambahnya pemahaman mengenai patofisiologi cedera otak iskemik telah membawa ke arah pendekatan yang lebih ilmiah dan perkenalan banyak macam obat terapi lainnya.^{2,7,9}

1. Penghambat reseptor glutamat

Eksotoksisitas glutamat adalah mekanisme dasar utama yang disebabkan hipoksia dan iskemia yang dapat mengarah ke kematian sel neuron. Glutamat adalah asam amino eksitatoris utama di otak dan mempunyai potensi neurotoksisitas dalam keadaan stress seperti hipoksia dan iskemi. Akumulasi glutamat yang berlebihan dapat menyebabkan overaktivitas neuronal dan memicu kaskade kematian sel. Reseptor glutamat dibagi menjadi subtype N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan non NMDA. Beberapa jenis penghambat reseptor dari kedua subtype telah diteliti mengenai potensi obat neuroprotektif, ringkasan penelitiannya seperti yang diterangkan pada tabel 4.^{2,4,7,9}



Gambar 2. Diagram jalur eksitotoksisitas glutamate dan intervensinya. NBQX adalah asam amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik (AMPA) antagonis reseptor, MK801 adalah N-metil-d-aspartat (NMDA) antagonis reseptor; 7-nitroindazole, monosialoganglioside GM1, dan Astra 17477AR adalah obat yang menghambat *nitric oxide* (NO) sintase.

Dikutip dari: Baumgartner WA.⁴

Tabel 3. Beberapa penelitian mengenai reseptor antagonis NMDA

Drug	Type of study	Outcome	Limitations
Dizocilpine (MK 801)	Randomized, canine	Better neurological and histological outcome	Necrosis in cultured rat neurons
Memantine	Randomized, porcine	No benefit, neurological or histological	Well tolerated, no benefit
Dextrorphan	Small animal	Reduced neurological damage in spinal cord models	Potent neurological side-effects
Dextromethorphan	Small animal	Reduced neurological damage in spinal cord models	Potent neurological side-effects
Riluzole	Human stroke studies	No neurological benefit	Well tolerated, no benefit
Remacemide	Prospective randomized trial, humans	Possible neuropsychometric benefit	Side-effects, dizziness, drowsiness, ataxia

Dikutip dari: Bonser RS et al²

2. Inhibisi sintase nitric oxide

Nitric oxide (NO) dapat memicu eksotoksisitas glutamat dan pada beberapa keadaan dapat memperantarai kematian sel neuron. NO diproduksi oleh aktivasi sintase NO (NOS), ketika kalsium memasuki kanal glutamat NMDA, merupakan radikal bebas, dan memicu kerusakan DNA. Penghambat NOS, L-nitro-arginin-metil-ester (L-NAME) telah diteliti beberapa peneliti untuk mengetahui efek neuroproteksinya dengan hasil yang bermacam-macam. Penelitian pada anjing yang menjalani HCA, aktivitas nitric oxide sintase pada basal ganglia dapat diblok oleh L-NAME. Penelitian lain mempelajari efek spesifik penghambat neuronal NOS (nNOS) pada mekanisme kematian sel setelah HCA. Hewan yang mendapat terapi penghambat nNOS menunjukkan penurunan tingkat produksi NO dari pemeriksaan mikrodialisa intraserebral dan penurunan proses nekrosis neuron pada pemeriksaan histologi. Hal ini menyimpulkan bahwa NO mempunyai peranan penting dalam proses apoptosis dan nekrosis neuron setelah HCA, dan penghambatan spesifik nNOS terbukti sebagai strategi neuroprotektif yang efektif.²

3. Barbiturat

Barbiturat tetap merupakan obat yang paling banyak digunakan sebagai obat neuroprotektif dalam operasi dengan HCA di Inggris. Meskipun obat ini mempunyai beberapa keuntungan yang potensial, tetap ada efek samping yang signifikan dan bukti klinis penggunaannya tetap merupakan anekdot yang besar. Dari penelitian laboratorium, mekanisme kerja utama barbiturat merupakan peningkatan supresi metabolisme serebral tetapi diperkirakan juga sebagai pembuang radikal bebas. Barbiturat dosis tinggi dapat menghilangkan aktivitas listrik serebral dan menghambat terjadinya kejang, yang dapat memicu iskemi serebral dan cedera lainnya.^{2,7,9,19}

Penelitian acak prospektif pertama penggunaan barbiturat pada operasi jantung dilakukan pada 182 pasien yang mengalami operasi jantung terbuka dengan mesin pintas jantung paru (PJP). Pasien di grup terapi mendapatkan thiopental dalam dosis yang cukup untuk menjaga EEG tetap *silent* sebelum kanulasi aorta sampai akhir PJP. Pengukuran hasil akhir adalah disfungsi neurologis, penilaian psikiatri, dan penampilan satu tes neuropsikometri pada hari ke-1 dan ke-10. Tidak terdapat perbedaan pada kedua grup dari pemeriksaan hari ke-1, tetapi pada kelompok barbiturat terdapat lebih sedikit disfungsi neuropsikiatri pada hari ke-10 daripada kelompok kontrol. Tetapi kelompok tersebut mempunyai kebutuhan inotropik yang lebih besar, waktu bangun yang lama, dan waktu sampai ekstubasi yang lebih panjang. Kekurangan penelitian ini adalah heterogenitas pasien dan tipe operasi serta evaluasi neuropsikiatri yang terbatas hanya satu macam. Meskipun penggunaan barbiturat telah meluas, bukti efek neuroprotektifnya tetap sulit ditentukan dan meningkatnya risiko lama bangun dan penggunaan sokongan inotropik yang memperberat potensi keuntungan penggunaannya.^{2,7,9,19}

4. Propofol

Obat yang paling banyak digunakan, propofol juga diteliti sebagai obat yang berpotensi neuroprotektif. Propofol adalah gugus fenol dengan efek anestesi yang sangat singkat serta profil efek samping yang cukup aman. Propofol menunjukkan sifat *scavenging* radikal bebas dan anti inflamasi. Penelitian pada 30 pasien yang menjalani PJP dengan propofol mengukur aliran darah dan konsumsi oksigen serebral menggunakan Xenon *clearance*. Propofol mengurangi aliran darah dan konsumsi oksigen serebral dibandingkan kelompok kontrol. Propofol juga mempunyai keuntungan yang jelas dibandingkan barbiturat dalam hal depresi miokardium dan waktu bangun, tetapi efek neuroprotektifnya masih belum terbukti secara klinis.^{2,7,9,19}

5. Anestesi volatil

Anestesi volatil memperbaiki hasil akhir laboratorium baik iskemi fokal dan global. Pada model hewan tikus iskemi serebral fokal, agen inhalasi halotan, isofluran, dan sevofluran dapat mengurangi volume infark kortikal. Desfluran juga terbukti dapat memperbaiki hasil akhir neurologis pada model hewan babi dibandingkan dengan anestesi *fentanyl-based*.^{2,7}

Pada iskemi global, perbaikan sementara terlihat pada anestesi volatil dan potensi mekanisme

neuroproteksi seperti supresi kebutuhan energi, menurunkan eksitotoksisitas glutamat, regulasi respon kalsium intraseluler pasca iskemi, dan efek *preconditioning*. Banyak penelitian eksperimental dan klinis mengenai efek menguntungkan anestesi volatil untuk miokardium, tetapi penelitian klinis sebagai protektor otak belum banyak dilakukan.^{2,7}

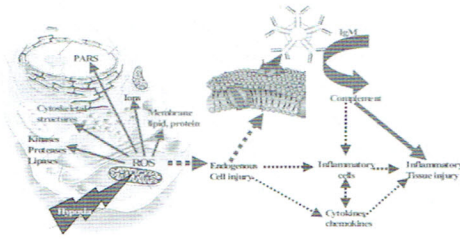
6. Steroid

Rasionalisasi penggunaan steroid dalam operasi jantung sangat didasari oleh potensinya untuk mengurangi respon inflamasi berhubungan dengan PJP. Mekanisme kerjanya cukup rumit, tetapi termasuk penghambatan penghancuran membran fosfolipid, mengurangi pembentukan edema, dan pembuangan radikal bebas. Metilprednisolon dosis tinggi terbukti mempunyai efek neuroprotektif langsung terhadap lipid peroksidase, yang merupakan jalur bersama pada kerusakan DNA dan kematian sel.^{2,20}

Steroid diketahui dapat mengurangi edema serebral, walaupun penggunaannya pada trauma atau stroke iskemi masih kontroversial. Pemberian steroid sering dilakukan sebelum HCA dan ada beberapa penelitian yang menunjukkan potensi manfaatnya. Bagaimanapun juga, waktu, dosis dan rute pemberian yang optimal masih belum jelas.^{2,20}

7. Pembuang Radikal Bebas

Oksigen radikal bebas seperti NO dikeluarkan sebagai hasil dari eksitotoksisitas yang diinduksi oleh hipoksia dan iskemi, dan merupakan mediator dari proses kematian sel neuronal. Beberapa obat telah diteliti sebagai neuroprotektor karena mekanisme pembuang radikal bebasnya. Salah satunya adalah penghambat allopurinol, xantin oksidase, yang telah terbukti membuang dan menghambat produksi oksigen radikal bebas. Pembuang radikal bebas yang diteliti potensi neuroprotektor seperti alfa-fenil-terbutil-nitron yang dikenal dengan PBN. PBN melindungi neuron serebelar dan mengurangi ukuran infark kortikal pada model percobaan tikus dengan stroke iskemi. Anti vasospastik (1,2-bisnikotinamidol-propana) juga merupakan pembuang radikal bebas yang bekerja dengan menekan peningkatan influks air dan natrium melalui sawar darah otak selama pembentukan edema otak. Pada percobaan hewan yang mendapatkan anti vasospastik mempunyai resistensi serebrovaskular, tekanan intrakranial, dan isi cairan jaringan otak yang lebih rendah dari pada kontrol.²



Gambar 3. Kaskade inflamasi cedera iskemi-reperfusi. Dikutip dari: Syvatets M et al¹⁹

8. Manitol

Manitol sering digunakan dalam operasi jantung sebagai diuretik osmotik, menjaga cairan tetap dalam lumen pembuluh darah, dan mencegah terbentuknya edema otak. Obat ini juga berfungsi sebagai pembuang radikal bebas, menambah efek proteksi jaringan otak. Akan tetapi walaupun telah banyak digunakan, belum ada penelitian acak baku tentang penggunaan manitol secara eksperimen ataupun klinis pada operasi jantung.²

9. Penghambat Kanal Kalsium

Penghambat kanal kalsium telah diusulkan sebagai tambahan neuroproteksi karena dua alasan. Pertama, influks kalsium ke dalam sel sangat penting dalam proses yang menyebabkan kematian sel, dan kedua, efek vasodilatasi penghambat kanal kalsium dapat menguntungkan selama periode berkurangnya aliran darah otak. Penelitian pada iskemi fokal dan global iskemi, nimodipin menunjukkan peningkatan aliran darah serebral pada daerah iskemik. Akan tetapi pada operasi jantung, penggunaan penghambat kanal kalsium sudah lama ditinggalkan sejak penghentian penelitian klinis tentang penggunaan nimodipin pada pasien yang menjalani operasi penggantian katup. Penelitian tersebut dihentikan karena peningkatan yang signifikan baik mortalitas maupun perdarahan banyak pada kelompok nimodipin, tanpa adanya efek neuroprotektif yang terlihat. Sejak itu penelitian penggunaan penghambat kanal kalsium pada operasi jantung tidak dilakukan lagi.²

Bagaimanapun juga, nimodipin tetap digunakan secara luas sebagai terapi vasospasme setelah perdarahan subarachnoid. Mekanisme kerja pada situasi ini belum dimengerti secara jelas walau mungkin karena efek vasodilatasi dan perbaikan aliran darah otak.²

10. Antagonis Reseptor Beta Adrenergik

Sebuah penelitian observasional analisis dari 2575 pasien yang menjalani operasi CABG dilakukan untuk menilai status neurologis pasien yang menerima penghambat beta pra- atau pasca operasi

dibandingkan dengan yang tidak. Hasil akhir yang diukur adalah kejadian stroke, koma, dan *transient ischemic attack* (TIA). Kelompok penghambat beta mempunyai hasil akhir neurologis yang lebih baik dalam hal angka kejadian stroke, koma, TIA, ataupun kombinasi diantaranya. Bagaimanapun juga penelitian tersebut bukan penelitian acak dan protokol obat tidak distandarisasi, sehingga masih perlu dilakukan penelitian yang lebih spesifik mengenai efek neuroprotektif penghambat beta.²

11. Aprotinin

Aprotinin adalah non spesifik serin protease inhibitor yang terlibat pada banyak jalur hemostatik dan inflamasi, dan hingga saat ini digunakan pada operasi jantung sebagai adjuvan hemostatik. Aprotinin memang terbukti mengurangi kebutuhan transfusi darah perioperatif pada operasi jantung dan secara eksperimen teridentifikasi mempunyai efek neuroprotektif. Efek neuroproteksi aprotinin menghambat eksitotoksitas glutamat. Akan tetapi publikasi terbaru mengenai penelitian BART dan laporan lainnya telah menyingkirkan aprotinin dari farmakoterapi untuk operasi jantung. Penelitian prospektif acak buta BART membandingkan efek aprotinin, asam traneksamat dan asam aminokaproik pada operasi jantung risiko tinggi, penelitian ini dihentikan karena banyaknya mortalitas pada kelompok aprotinin. Pertimbangan mengenai keamanan penggunaan aprotinin telah menyebabkan penggunaannya banyak ditinggalkan.^{2,21}

12. Anti kejang

Penghambat kanal natrium lamotrigine digunakan sebagai obat anti epilepsy dan cukup baik ditolerir dengan efek samping yang sedikit. Pada penelitian hewan mempunyai proteksi otak yang lebih baik setelah iskemi. Selain itu juga ditemukan dapat mengurangi pelepasan glutamat korteks selama iskemi serebral pada hewan babi yang menjalani PJP.²

Obat anti kejang lainnya seperti penghambat kanal natrium fenitoin dan felbamate telah diidentifikasi sebagai neuroprotektor. Walaupun pada uji hewan obat tersebut mempunyai efek yang bermanfaat namun efek klinis pada operasi jantung belum dapat dibuktikan.²

13. Lidokain

Lidokain adalah anestesi lokal penghambat natrium dan obat anti aritmia kelas Ia yang mungkin mempunyai efek neuroprotektif. Ketika diberikan secara intravena, dalam dosis tinggi, lidokain dapat menghilangkan aktivitas listrik serebral dan mengurangi tingkat metabolisme serebral.

Penghambat kanal natrium kalium ATPase menghilangkan sinaps aktivitas listrik dan mengurangi kebocoran ion (influks natrium dan efluks kalium), oleh karena itu mengurangi kebutuhan energi dan konsumsi oksigen sel. Walaupun demikian tetap perlu dilakukan penelitian mengenai penggunaan lidokain sebagai neuroproteksi.^{2,7}

14. Penghambat Calcineurin

Obat immunosupresif siklosporin A diteliti dapat melindungi cedera reperfusi pada otak tikus. Kelompok Mount Sinai telah mempublikasikan beberapa laporan penggunaan immunosupresan sebagai obat neuroprotektif sebelum dilakukannya HCA. Mekanisme peranan ini belum jelas, tetapi pada hewan percobaan menunjukkan kembali *visual evoked potential* dan perilaku yang lebih baik. Selain itu diperkirakan obat ini mempunyai anti inflamasi.²

15. GM1-Ganglioside

GM1-Ganglioside adalah neuroprotektor non spesifik, dimana mekanisme kerjanya masih belum jelas. Beberapa penelitian memperkirakan efeknya sama dengan penghambat reseptor glutamat dan membatasi neurotoksisitas asam amino eksitatoris yang mempunyai efek metabolisme NO.²

16. Fructose-1,6-Bisphosphate

Fructose-1,6-Bisphosphate (F1BP) adalah perantara berenergi tinggi pada glikolisis anaerob, menjaga ATP seluler dan mencegah penumpukan ion kalsium intraseluler. Akan tetapi ada pendapat yang kontroversial mengenai efek neuroprotektifnya.^{2,22}

17. Larutan Glukosa Insulin Kalium

Larutan glukosa insulin kalium (GIK) telah digunakan sebagai substrat penunjang untuk meningkatkan hemodinamik dan mengurangi cedera miokardium setelah operasi jantung. Glukosa adalah sumber energi utama untuk metabolisme aerob dan glikolisis anaerob oleh otak selama periode iskemi. Insulin terlihat dapat mengurangi cedera neurologis pada hewan percobaan yang mengalami iskemi global atau fokal. Secara teori bila dikombinasikan dengan glukosa dan insulin akan dapat menimbulkan efek neuroprotektif. Akan tetapi penggunaan GIK ini dapat pula menimbulkan hiperglikemi.^{2,23}

Hiperglikemi berhubungan dengan cedera otak pada beberapa keadaan. Hal tersebut akan menyebabkan dengan memburuknya hasil akhir pada pasien dengan cedera otak, pasien diabetik menunjukkan pemulihan neurologis yang lebih buruk daripada yang tanpa diabetes. Hiperglikemi

menyebabkan peningkatan asidosis intrasel dan pH yang lebih rendah akan mempercepat nekrosis neuronal pada beberapa daerah di otak. Pada beberapa penelitian penggunaan GIK pada operasi jantung, tidak ada perbedaan dalam hal perbaikan neurologis.^{2,23}

18. Diazoxide

Pendekatan terbaru untuk neuroproteksi adalah dengan penggunaan iskemi preconditioning. Periode iskemi yang singkat melindungi terhadap iskemi berikutnya yang mematikan, yang tidak hanya digunakan untuk proteksi miokardium tetapi juga untuk proteksi neurologis. Proses tersebut dapat diinduksi oleh obat yang bekerja membuka kanal kalium yang bekerja pada membran mitokondria. Salah satu obat tersebut adalah diazoxide, pada penelitian hewan percobaan terdapat perbaikan yang cukup signifikan pada hasil neurologis dan histologi otak pada hewan yang mendapat terapi diazoxide, hal tersebut menandakan potensi sebagai obat neuroprotektif.^{2,9}

19. Terapi gen (faktor nuklir Kappa)

Faktor nuklir Kappa B (NF-k(kappa)B) adalah faktor transisi banyak gen yang ekspresinya berhubungan dengan cedera reperfusi, termasuk sitokin, interleukin dan molekul adhesi. Penghambatan faktor tersebut misalnya oleh aspirin, terlihat dapat menghambat cedera iskemi pada neuron. Ueno dkk mempunyai hipotesa bahwa transfeksi NF-k menjadi substrat neuron dapat membentuk strategi proteksi otak terbaru. Hal tersebut dapat menghambat faktor nekrosis tumor alfa (TNF-a), interleukin 1 beta, dan molekul intraseluler adhesi secara efektif, sehingga dapat mengurangi kerusakan neuron pada iskemi global.²

20. Eritropoietin

Eritropoietin (EPO) terbukti mempunyai beberapa efek selain sebagai hematopoietik, termasuk potensi neuroproteksi. Mekanisme ini tidak terlalu jelas, mungkin disebabkan modulasi respon inflamasi, proteksi terhadap NMDA reseptor-eksitotoksitas glutamat, perubahan terhadap metabolisme NO, atau efek pada kanal kalsium. Eritropoietin rekombinan menunjukkan dapat menurunkan pembentukan NO setelah iskemi otak, dan berhubungan dengan berkurangnya edema otak dan meningkatnya survival rate. Namun pada beberapa percobaan pada hewan, efek neuroproteksi eritropoietin tidak selalu memberikan hasil yang cukup signifikan. Sehingga penggunaan EPO sebagai neuroproteksi masih belum dapat dibakukan terutama dalam hal dosis dan waktu pemberian.²

XI. Masa Depan Proteksi Otak pada Operasi Jantung

Proteksi otak pada operasi jantung harus dipertimbangkan dari beberapa perspektif. Walaupun masih banyak penelitian yang harus dilakukan, pelajaran yang didapat dari masa lampau dan perkembangan pengetahuan yang sangat cepat menyangkut perubahan patofisiologi, molekuler, dan biokimia yang menyebabkan cedera otak setelah operasi jantung memacu optimisme sehingga strategi neuroproteksi otak dapat tersedia di masa depan.^{1,2,24}

1. Strategi preoperatif dan preventif

Beberapa faktor berhubungan dengan karakteristik pasien dan prosedur yang dilakukan dalam meningkatkan risiko cedera otak pada operasi jantung. Langkah awal yang harus dilakukan adalah mengidentifikasi pasien-pasien yang berisiko tinggi untuk terjadinya komplikasi. Strategi yang sedang diteliti dan dikembangkan dalam memperbaiki penatalaksanaan preoperatif dan preventif adalah dalam hal:

- a. Prediksi risiko klinis pasien
- b. Identifikasi genetik
- c. Mengembangkan penanda biokimia untuk memprediksi *luaran* neurologis pascaoperasi
- d. Strategi farmakologi preventif

2. Strategi intraoperatif

Mikroemboli otak merupakan penyebab utama cedera otak pada operasi jantung. Beberapa penelitian membuktikan bahwa embolisasi terutama terjadi akibat manipulasi arkus aorta dan lepasnya plak atheroma selama pemasangan dan pelepasan klem aorta. Oleh karena itu strategi intraoperatif yang dikembangkan adalah dalam hal:

- a. Meminimalisir pembentukan emboli
- b. Pemantauan otak
- c. Pengendalian suhu
- d. Pengaturan gas darah

3. Intervensi pascaoperasi

Saat ini belum ada intervensi yang terbukti dapat direkomendasikan untuk profilaksis neuroproteksi pada periode pascaoperasi selain pengaturan asam basa dan pengendalian gula darah. Walaupun ada beberapa data yang menjanjikan mengenai efek yang menguntungkan dari beberapa obat dalam mengurangi perdarahan, aktivasi system hemostatic, inflamasi, dan eksitasi jalur asam amino, perkembangan strategi neuroproteksi pascaoperasi saat ini dititikberatkan pada:

- a. Strategi untuk konservasi darah
- b. Penghambat NMDA untuk mengurangi disfungsi neurologis dan neurokognitif
- c. Penggunaan magnesium sebagai protektor otak
- d. Perkembangan deferoxamine dalam meningkatkan perfusi otak dan memperbaiki nilai deficit neurologi
- e. Menghambat komplemen inflamasi sistemik

Tabel 4. Strategi neuroproteksi pada operasi jantung

Pemantauan intracranial selama operasi - pemantauan tekanan arteri radialis - pemantauan saturasi oksigen vena jugularis - transcranial Doppler - transesofageal echocardiografi Mencegah hipertemi (>37 ⁰ C) selama <i>rearming</i> Penggunaan filter jalur arteri Penggunaan obat-obatan yang mempunyai efek neuroproteksi <i>Free radical scavenging</i> <i>Anesthetic preconditioning effect</i> Mencegah <i>rearming</i> cepat setelah hipotermik PJP Atasi perdarahan dan gangguan hemostatik Hindari hiperglikemia Manipulasi aorta seminimal mungkin Penggunaan pencitraan apiaortik untuk mendeteksi atheroma yang tak diketahui Menggunakan strategi penatalaksanaan pH dengan alfa stat pada dewasa Memilih hematocrit 30% daripada 20% Hindari masuknya emboli dan globul lemak dengan <i>cardiotomy suction</i> Meminimalisasi eksitotoksisitas neuron (masa depan)

Dikutip dari: Bonser RS et al², dan Baumgartner WA⁴

XII.Simpulan

Banyak usaha yang ditujukan untuk mengurangi cedera otak setelah operasi jantung. Konsep proteksi otak juga mengalami perkembangan terutama dalam hal strategi untuk mengembalikan fungsi dan membantu pemulihan dari cedera otak yang terjadi. Masih banyak penelitian yang perlu dilakukan mengenai bagaimana merencanakan, melaksanakan, dan melaporkan strategi-strategi yang telah dilakukan. Banyak hal yang perlu dipelajari lagi di masa yang akan datang mengenai usaha untuk memperbaiki neuroproteksi otak pada operasi jantung.

Daftar Pustaka

1. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education

- Foundation Investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1857-1863.
2. Bonser RS, Pagano D, Haverich A. Brain protection in cardiac surgery, 1st ed. Springer-Verlag, London: 2011.
 3. Ngaage DL, Cowen ME, Griffin S, Guvendik L, Cale AR. Early neurological complication after coronary bypass grafting and valve surgery in octogenarians. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:653-9.
 4. Baumgartner WA. Neuroprotection in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:S2254-S2256.
 5. Baumgartner WA. Neurocognitive changes after coronary bypass surgery. *Circulation*. 2007;116:1879-1881.
 6. Taggart DP, Westaby S. Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:271-276.
 7. Murkin JM, Iglesias I. Protection of the brain. In: Hensley FA, Martin DE, eds. *A practical approach to cardiac anaesthesia* 4th eds. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2008: 625-49.
 8. Duebener L, Sakamoto T, Hatsuoka S, Stamm C, Zurakowski D, Vollmar B, et al. Effects of hematocrit on cerebral microcirculation and tissue oxygenation during deep hypothermic bypass. *Circulation*. 2001;104:260-264.
 9. Kadoi Y. Pharmacological neuroprotection during cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;16:167-77.
 10. Toner I, Taylor KM, Newman S, Smith PLC. Cerebral functional changes following cardiac surgery: Neuropsychological and EEG assessment. *Eur J of Cardiothorac Surg*. 1998;13:13-20.
 11. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, Cleland A, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg*. 2007;104:51-8.
 12. Gerriets T, Schwarz N, Sammer G, Baehr J, Stolz E, Kaps M, et al. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary bypass grafting: a randomized controlled trial. *European Heart J*. 2010;31:360-8.
 13. Biancari F, Mosorin M, Rasinaho E, Lahtinen J, Heikkinen J, Niemela E, et al. Postoperative stroke after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;123:169-73.
 14. Omar YA, Cader S, Wolf LG, Pigott D, Matthews PM, Taggart DP. Short-term changes in cerebral activity in on-pump and off-pump cardiac surgery defined by functional magnetic resonance imaging and their relationship to microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1119-25.
 15. Stump DA, Rorie KD, Jones TJJ. Does off-pump coronary artery bypass surgery reduce the risk of brain injury? *The Heart Surgery Forum Supplement* 2001; 4:S14-8.
 16. Nathan HJ, Parlea L, Dupuis JY, et al. Safety of deliberate intraoperative and postoperative hypothermia for patients undergoing coronary artery surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:1270-1275.
 17. Du Plessis A, Jonas R, Wypij D, Hickey PR, Riviello J, Wessel DL, et al. Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:991-1001.
 18. Arrowsmith J, Harrison M, Newman M, Stygall J, Timberlake N, Pusley WB. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*. 1998;29:2357-2362.
 19. Syvatets M, Tofani K, Zhang M, Tulman G, Charchafleh J. Perioperative management of deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(4):644-55.
 20. Engelman R, Rousou J, Flack JE III, Deaton DW, Kalfin R, Das DK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:801-804.
 21. Carter JM, Buerke U, Rossner E, Russ M, Schubert S, Schmidt H, et al. Anti-inflammatory actions of aprotinin provide dose-dependent cardioprotection from reperfusion injury. *Brit J of Pharmacol*. 2008;155:93-102.
 22. Romsis P, Kaakinen T, Kiviluoma K, Vainionpaa V, Hirvonen J, Pokela M, et al. Fructose-1, 6-bisphosphate for improved outcome after hypothermic circulatory arrest in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:686-698.

23. Schipke J, Friebe R, Gams E. Forty years of glucose-insulin potassium (GIK) in cardiac surgery: a review of randomized, controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:479-485.
24. Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A decade of change-risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:480-489.