

Konsep GHOST- CAP untuk Proteksi Otak Perioperatif pada Cedera Otak Traumatik

Dewi Yulianti Bisri^{*}, Tatang Bisri^{**})

^{*}Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, ^{**}Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani Cimahi

Abstrak

Kerusakan otak adalah cedera yang menyebabkan rusak atau memburuknya sel otak yang disebabkan oleh berbagai kondisi seperti trauma kepala, pasokan oksigen yang tidak memadai, infeksi atau perdarahan intrakranial. Proteksi otak adalah intervensi terapeutik preemtif untuk memperbaiki *outcome* neurologik pada pasien yang berisiko terjadinya iskemi serebral, sedangkan resusitasi otak merujuk ke intervensi terapeutik yang dimulai setelah terjadinya iskemi. Targetnya adalah terapi iskemi dan mengurangi cedera neuron. Kerusakan otak perioperatif adalah salah satu komplikasi yang paling serius dari operasi dan anestesi, mengakibatkan defisit neurologis baru pasca operasi. Konsep GHOST-CAP, yang merupakan akronim dari *Glycemia, Hemoglobin, Oxygen, Sodium, Temperature, Comfort, Arterial Pressure* dan PaCO_2 , digunakan pada periode pascaoperatif. G: target level glukosa antara 80 dan 180 mg/dL. H: hemoglobin, ambang batas 7–9 g/dL. O: oksigen, targetkan SpO_2 antara 94 dan 97%. S: konsentrasi sodium mempengaruhi volume otak, kadar sodium hingga 155 mEq/L dapat ditoleransi. T: temperatur diatur untuk mengoptimalkan fungsi seluler, tetapi suhu inti $>38,0^\circ\text{C}$ harus dihindari. C: kenyamanan pasien (*comfort*), termasuk kontrol nyeri, agitasi, kecemasan, dan menggigil. A: tekanan darah arteri adalah penentu utama aliran darah otak (CBF), pertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) 80 mmHg dan tekanan perfusi otak (CPP) 60 mmHg. P: perubahan akut PaCO_2 menyebabkan perubahan CBF, maka PaCO_2 tidak boleh kurang dari 35 mmHg. Tulisan ini mengkaji konsep GHOST-CAP untuk proteksi otak perioperatif, apakah cukup memadai atau harus ditambah.

Kata kunci: Cedera otak traumatik, konsep GHOST- CAP, proteksi otak, perioperatif

JNI 2022; 11 (2):127–36

GHOST-CAP Concept for Perioperative Brain Protection in Traumatic Brain Injury

Abstract

Brain damage is an injury that causes damage or worsening of brain cells caused by various conditions such as head trauma, inadequate oxygen supply, infection or intracranial hemorrhage. Brain protection is a preemptive measure of therapeutic interventions to improve neurological outcomes in patients at risk of cerebral ischemic, while brain resuscitation refers to therapeutic interventions that begin after the occurrence of ischemic. The target is ischemic therapy and reducing neuronal injury. Perioperative brain damage is one of the most serious adverse complications of surgery and anesthesia, resulting in new postoperative neurological deficits. The concept of GHOST-CAP, an acronym for *Glycemia, Hemoglobin, Oxygen, Sodium, Temperature, Comfort, Arterial Pressure* and PaCO_2 , can be used in the postoperative period. G: The target level of glucose is between 80 and 180 mg/dL. H: hemoglobin threshold is 7–9 g/dL. O: oxygen, target SpO_2 between 94 and 97%. S: Sodium concentration affects brain volume, sodium levels up to 155 mEq/L are tolerable. T: temperatures regulated to optimize cellular function, but core temperatures $>38.0^\circ\text{C}$ should be avoided. C: patient comfort, including pain control, agitation, anxiety, and chills. A: Arterial blood pressure is the main determinant of cerebral blood flow (CBF), maintaining an mean arterial pressure (MAP) of 80 mmHg and cerebral perfusion pressure (CPP) of 60 mmHg. P: Acute changes in PaCO_2 cause CBF changes, PaCO_2 not to be less than 35 mmHg. This paper examines the GHOST-CAP concept for perioperative brain protection, whether adequate or should be supplemented.

Key words: Traumatic brain injury, GHOST-CAP, brain protection, perioperative

JNI 2022; 11 (2):127–36

I. Pendahuluan

Kerusakan otak perioperatif adalah salah satu komplikasi yang paling serius dari operasi dan anestesi, mengakibatkan defisit neurologis baru pasca operasi termasuk *transient ischemic attack* (TIA), stroke dan *postoperative cognitive dysfunction* (POCD).¹⁻⁴ Kerusakan otak adalah cedera yang menyebabkan rusaknya atau memburuknya sel otak yang disebabkan oleh berbagai kondisi seperti trauma kepala, pasokan oksigen yang tidak memadai, infeksi atau perdarahan intrakranial.^{1,2} Dengan cedera otak yang parah, orang tersebut mungkin mengalami perubahan hidup dan mereka akan mengalami gangguan kognitif, perilaku dan fisik. Kerusakan otak pasca operasi tetap menjadi perhatian karena meningkatkan mortalitas, memperpanjang lama perawatan di rumah sakit, mengganggu kualitas hidup pasca operasi, dan meningkatkan biaya perioperatif.^{1,2}

Data menunjukkan bahwa kira-kira 9,5 juta orang yang berumur 65 tahun keatas mengalami operasi dengan anestesi di USA setiap tahunnya dan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi adalah POCD, yang mana dapat terjadi sampai 80% setelah operasi jantung dan 20% setelah operasi non jantung. Penelitian metaanalisis pada tahun 2010 yang melibatkan 21 penelitian menunjukkan bahwa anestesi umum meningkatkan risiko terjadinya POCD. Satu dari 10 pasien akan mengalami POCD yang berakhir lebih dari 3 bulan setelah operasi.³⁻⁷ Perkiraan bahwa anestetik dan sedatif adalah neurotoksik yang *reversible*, kemungkinan benar pada kebanyakan pasien yang berumur antara 3 tahun sampai 60 tahun. Akan tetapi, yang berumur diatasnya, berada pada risiko yang lebih besar karena sistim yang memungkinkan pemulihan memiliki kapasitas yang berkurang. Otak yang lebih tua memiliki cadangan kognitif yang lebih sedikit-kurang tahan terhadap tantangan neurologis.^{4,8} Pada kondisi-kondisi diatas, spesialis anesthesiologi harus melakukan proteksi otak pada keadaan-keadaan yang menimbulkan iskemia otak atau efek anestesia dan sedatif pada otak yang sudah menua.

Konsep GHOST-CAP, merupakan akronim dari *Glycemia, Hemoglobin, Oxygen, Sodium, Temperature, Comport, Arterial Pressure* dan PaCO₂, yang digunakan pada periode pascaoperatif.⁹ Akan tetapi, bila akan digunakan pada periode intraoperatif harus ditambahkan dengan proteksi otak secara farmakologik dengan anestetika intravena, anestetika inhalasi dan ajuvant anestesi.

II. Patofisiologi Iskemi Otak: Kaskade Iskemik

Proteksi otak adalah tindakan preemtif intervensi terapeutik untuk memperbaiki *outcome* neurologik pada pasien yang berisiko terjadinya iskemi serebral, sedangkan resusitasi otak merujuk ke intervensi terapeutik yang dimulai setelah terjadinya iskemi. Targetnya adalah terapi iskemi dan mengurangi cedera neuron. Ada 2 istilah, akan tetapi, pengerjaannya sama.¹⁰⁻¹² Iskemia didefinisikan sebagai ketidak cukupan perfusi untuk memberikan pasokan oksigen dan nutrient yang dibutuhkan untuk mempertahankan integritas metabolik neuron dan fungsi. Hal ini diasumsikan bahwa ada hirarki kerusakan iskemik dimana fungsi saraf hilang sebelum integritas seluler hilang. Integritas seluler adalah aktivitas sel seperti melakukan homeostasis, sintesa protein, mengeluarkan CO₂, aktivitas mitokhondria, mempertahankan perbedaan ion, dan stabilitas membran sel. Fungsi neuron adalah pembentukan dan transmisi impuls saraf dan ditunjukkan dengan adanya electroencephalografi (EEG) yang normal.¹⁰⁻¹²

Pembedahan dan anestesi dapat menyebabkan kerusakan otak, dan cacat neurologis yang diakibatkannya dapat mengganggu fungsi kognitif pasien. Gangguan ini merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi setelah operasi dan menyebabkan gangguan pada beberapa area kognitif pasien. Mekanisme gangguan ini tidak sepenuhnya dipahami, akan tetapi, inflamasi adalah salah satu penyebab utama. Susunan saraf pusat (SSP) cenderung mengalami iskemia selama operasi carotidenarterectomi, emboli, prosedur pembedahan vaskular intracranial, thoracic, abdominal, hipotensi kendali, *shock*, henti jantung, neurotrauma.

Anestetika dan tehnik anestesi jangan menambah efek buruk pada SSP, tapi harus memberikan proteksi otak dari cedera iskemik dan hipoksik. Oleh karena itu, pemilihan teknik dan obat anestesi memegang peranan penting.

Proteksi otak harus dilakukan pada setiap tindakan anestesi, apakah anestesi umum atau anestesi regional, apakah pasien sebelumnya mengalami kelainan SSP atau tidak. Data menunjukkan bahwa:

- 20% defisit neurologik setelah SAH pada cedera kepala
- 60% defisit neurologik setelah *on-pump* pada operasi jantung
- 40% disfungsi kognitif setelah tindakan antroplastasi.

Kejadian stroke perioperatif dari berbagai macam tindakan pembedahan terlihat pada tabel dibawah

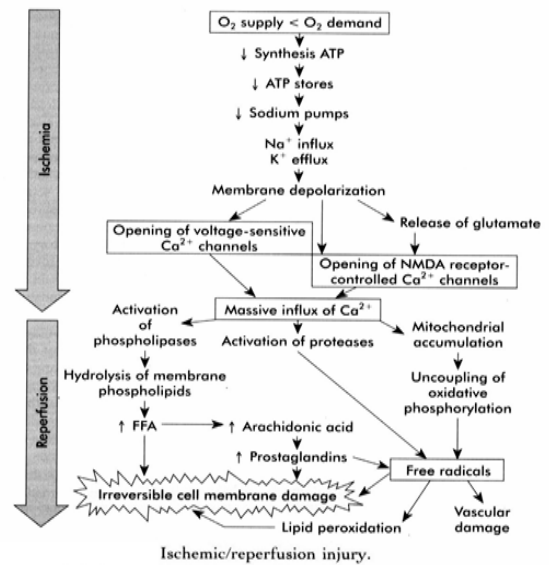
Tabel 1. Kejadian stroke setelah berbagai macam Prosedur Pembedahan

Bedah Umum	0,08-0,7%
Bedah vaskular perifer	0,8-3,0%
Reseksi tumor kepala dan leher	4,8%
Carotidendarterectomi	5,5-6,1 %
<i>Isolated CABG</i>	1,4-3,8%
<i>Combined CABG and Valve surgery</i>	7,4%
<i>Isolated valve surgery</i>	4,8-8,8%
<i>Double or triple valve surgery</i>	9,7%
<i>Aortic repair</i>	8,7%

Dikutip dari: Selim M. New England J Med 2007.¹³

ini:¹³ Kaskade iskemi otak terlihat dibawah ini yang menggambarkan dari mulainya kekurangan oksigen sampai terjadi kematian sel.

Iskemia dapat global atau fokal, komplit atau tidak komplit. Komplit global iskemia misalnya henti jantung, iskemia global yang tidak komplit misalnya hipotensi atau syok. Iskemik fokal misalnya oklusi satu pembuluh darah dan artinya tidak komplit. Bila pasokan oksigen lebih rendah dari kebutuhan (disebut iskemia), maka sintesa adenosin triphosphate



Gambar 1. Kaskade Iskemia Serebral

Dikutip dari: Cottrell JE, Smith DS. Anesthesia and Neurosurgery, 4th ed. St Louis: Mosby;2001.¹⁴

(ATP) menurun, ATP menjadi kosong dan terjadi kegagalan pompa Na-K-ATPase. Natrium akan masuk kedalam sel, dan kalium akan keluar sel, dan seterusnya terjadi kaskade iskemik sampai terjadi kematian sel.^{10,11,12,14}

III. Metode Proteksi Otak

Metode proteksi otak terdiri dari 1) *Basic method* yaitu ABC neuroanestesi, 2) Hipotermia dengan target *low normotermia*, dan 3) proteksi otak secara farmakologik yang dapat dilakukan dengan pemberian anestetika intravena, anestetika inhalasi, lidokain, mannitol, magnesium, eritropoietin, alpha-2 agonist dexmedetomidin.¹⁰ *Basic method* terdiri dari pengelolaan *airway*, *breathing* dan *circulation*. *Airway* harus bebas sepanjang waktu. *Breathing* adalah untuk oksigenasi adekuat, hindari hipoksia, hiperkapnia, targetnya adalah normokapnia, dan hiperventilasi hanya dilakukan bila ada tanda-tanda herniasi otak. Pada sirkulasi, pertahankan tekanan darah normotensi dengan target tekanan perfusi otak (*cerebral perfusion pressure/ CPP*) 60–70 mmHg. CPP kurang dari 50 mmHg bisa terjadi iskemia otak, tapi CPP >70 mmHg pada cedera otak traumatik bisa terjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Kendalikan tekanan

intrakranial (TIK), dan mulai terapi bila TIK > 22 mmHg. Koreksi asidosis, ketidakseimbangan elektrolit, osmolaritas, dan kadar gula darah.¹⁰⁻¹² Targetnya adalah untuk memaksimalkan persediaan oksigen dengan meningkatkan pasokan oksigen dan menurunkan kebutuhan oksigen. Penjagaan aliran darah otak dan menghindari hipoksia dan hipoksemia adalah sangat penting. Pertahankan parameter fisiologik seperti menghindari hipertermia, menghindari hiperglikemia dan hipoglikemia, menghindari hipotensi, hipoksia, dan hiperkapnia, normalkan peningkatan TIK, segera koreksi asidosis dan ketidakseimbangan elektrolit, hindari hematokrit yang tinggi dan keadaan hiperkoagulabel.¹⁰⁻¹²

Basic Method

Pengaruh Parameter Fisiologik pada Iskemia Otak:

PaCO₂: Manipulasi PaCO₂ adalah cara ampuh untuk mengubah aliran darah otak (*cerebral blood flow/CBF*) dan volume darah otak (*cerebral blood volume/CBV*). Hipokapnia pada pasien dengan iskemik atau cedera otak traumatik (COT) dapat merugikan. Hiperventilasi profilaksis belum terbukti bermanfaat pada pasien dengan stroke. Faktanya, data laboratorium telah menunjukkan bahwa hipokapnia dapat secara signifikan menurunkan CBF pada otak yang iskemik dan pada pasien COT hipokapnia dikaitkan dengan outcome yang lebih buruk.¹⁰⁻¹² Tekanan Perfusi Otak (*Cerebral Perfusion Pressure/ CPP*): Autoregulasi serebral mempertahankan CBF relatif stabil pada rentang tekanan darah tertentu. Namun, karena kurangnya data klinis, pedoman absolut mengenai target tekanan darah tidak dapat direkomendasikan. Target CPP 60–70 mmHg dan hindari tekanan darah sistolik < 110 mmHg.^{10-12,14}

Profilaksis Seizure: Aktivitas *seizure* dihubungkan dengan peningkatan aktivitas neuron, meningkatkan CBF dan CBV dan konsekuensinya meningkatkan TIK dan asidosis serebral. *Seizure* yang tidak diobati dapat menimbulkan kejadian necrosis neuron dengan normal CPP. Pencegahan disertai dengan terapi yang cepat merupakan target yang penting. Terapi anticonvulsant dapat diberikan dengan diazepam, midazolam, tiopental dan pentobarbital. Obat-

obat ini efektif dalam terapi *seizure*. Fosphenitoin atau phenitoin bisa diberikan untuk mencegah aktivitas *seizure* selanjutnya sekali episode akut telah dihentikan.^{10,15-17}

Kadar gula darah: hindari keadaan hiperglikemia, gula darah pertahankan <150 mg/dL (100–150 mg/dL), periksa setiap 2 jam. Adanya hiperglikemia dihubungkan dengan memburuknya *outcome* setelah stroke atau neurotrauma. Normoglikemia dapat melindungi neuron karena menurunkan asidosis laktik intraseluler, menurunkan permeabilitas membran, mengurangi edema sel endotel, neuroglia dan neuron.^{10,15-17}

Hipotermia: Hipotermia dengan target core temperatur di kamar operasi 35°C dan 36°C atau normotermia di neuro ICU.

Hipotermia mempunyai efek menurunkan CMRO₂, menurunkan pelepasan *excitatory amino acids*, menurunkan glutamat, stabilisasi membran, mempertahankan ATP, menurunkan Ca influx. Hipotermi moderat sampai 33°C mempunyai komplikasi terjadinya pneumonia dan peningkatan TIK saat *rewarming*. Hipertermia harus dicegah, karena hipertermi dapat meningkatkan Ca influx, mengosongkan ATP dan mengganggu pemulihan^{10,15-17} Hipotermi selain mempunyai efek menurunkan metabolisme otak (menurunkan CMRO₂), tapi juga menurunkan pelepasan eksitatori amino acid (EAA), sehingga kadar glutamat akan turun. Juga berefek stabilisasi membran, mempertahankan ATP, dan menurunkan masuknya Ca kedalam sel. Hipotermi sampai 33°C dapat menimbulkan komplikasi saat *rewarming* karena terjadi vasodilatasi serebral dan kemudian kenaikan TIK. Komplikasi lain adalah terjadinya pneumonia. Hipertermia (suhu inti 42°C pasien bisa koma), dapat meningkatkan Ca influks, pengosongan ATP cepat dan gangguan pemulihan.^{10,15-17}

Hipotermia mempunyai efek proteksi otak. Lebih turun temperatur makin besar efek proteksi otak, tapi komplikasi juga makin besar. Harus dicari penurunan suhu yang optimal antara maksimal proteksi dan minimal efek buruk, maka suhu inti dipertahankan antara 34-35 derajat C.^{10,15-17} Efek

hipotermia untuk proteksi otak masih diragukan, tapi yang jelas hipotermi mampu menurunkan TIK.¹⁰

GHOST-CAP Intraoperatif

Pada GHOST-CAP tidak dibahas masalah proteksi otak secara farmakologik. GHOST-CAP hanya membahas *Basic Method Brain Protection* dan hipotermia. Tentu bila ingin menghubungkan GHOST-CAP dengan proteksi otak perioperatif, harus ditambahkan proteksi otak intraoperatif dengan menambahkan proteksi otak secara farmakologik menggunakan anestetika intravena, anestetika inhalasi dan obat ajuvant anestesi.

Pengaruh Anestetika Intravena pada Iskemik Otak a) Tiopental

Tiopental merupakan serebral vasokonstriktor kuat, menurunkan CMRO₂, CBF, CBV, dan TIK. Reaktivitas terhadap CO₂ tetap dipertahankan, antikonvulsan yang efektif, *agonis gamma-amino butyric acid* (GABA), pembersih radikal bebas, stabilisasi membran, antagonis *n-methyl-d-aspartat* (NMDA), blokade terowongan Ca, sintesa protein. Mekanisme primer untuk proteksi otak adalah penurunan CMRO₂ sampai 55–60% dimana electroencephalografi (EEG) menjadi isoelektrik. Penurunan CMRO₂ yang lebih besar tidak mempunyai efek proteksi.^{10,18} Tiopental dapat menyebabkan fenomena inverse steal karena vasokonstriksi jaringan yang normal memperbaiki perfusi di daerah iskemik yang tidak mampu berkonstriksi. Mekanisme barbiturat dalam menurunkan laju metabolisme otak adalah karena penurunan influks Ca, blokade kanal Na, inhibisi pembentukan radikal bebas, potensiasi aktivitas GABAergic, menghambat transfer glukosa melalui barrier darah otak.^{10,18}

Koma karena pentobarbital akan secara jelas mengurangi laktat, glutamat, dan aspartat pada ruangan ekstraseluler pasien cedera kepala dengan kenaikan tekanan intrakranial yang berat. Suatu penelitian invitro juga menunjukkan bahwa tiopental juga memperlambat hilangnya perbedaan listrik transmembran akibat NMDA dan AMPA.^{10,18} Rasionalisasi utama penggunaan barbiturat untuk proteksi melawan iskemi adalah mengurangi kebutuhan energi jaringan dengan

menekan fungsi aktivitas listrik sel. Pada saat pasokan nutrient pada titik krisis, kebutuhan energi dikurangi sehingga jaringan dapat hidup pada pasokan nutrient rendah. Efek proteksi barbiturat adalah dengan pencegahan peroksidase lipid, mengurangi edema serebral, menyokong distribusi aliran darah otak yang juga disebut sebagai “Robin Hood” atau “inverse steal” dan menurunkan tekanan intrakranial.¹⁰⁻¹⁸

Tabel 3. Mekanisme Tiopental yang Bekerja sebagai Protektor otak:¹⁰

1	Menurunkan CMRO ₂	8	Menurunkan sekresi CSF
2	Menurunkan CBF, memperbaiki distribusi CBF	9	<i>Scavenging free radicals</i>
3	Menekan <i>seizure</i>	10	Stabilisasi membran
4	Menekan katekolamin yang menyebabkan hiperaktivitas	11	<i>Block Calcium channels</i> (menurunkan Ca influx)
5	Anestesia, imobilisasi	12	Merubah metabolisme asam lemak
6	<i>Block Na channel</i>	13	Menurunkan edema serebral
7	Menurunkan ICP	14	Menurunkan <i>extracellular lactate, glutamate, aspartat</i>

b) Propofol

Propofol mempunyai efek menurunkan CBF dan CMRO₂, autoregulasi dan respons pembuluh darah otak terhadap CO₂ tetap dipertahankan. Propofol sering digunakan untuk awake kraniotomi. Akan tetapi, pada dosis besar dan penggunaan lama dapat terjadi propofol infuse syndrome. Propofol menurunkan metabolisme otak sehingga mampu menurunkan TIK akibat dari refleksi penurunan metabolisme otak yang menimbulkan vasokonstriksi serebral. Disebabkan karena efek propofol menurunkan tekanan arteri rata-rata, maka efeknya pada CPP harus betul-betul dipantau. Menurunkan metabolisme medulla spinalis seperti yang ditunjukkan dengan pengurangan pemakaian glukosa secara lokal.^{10,18}

c) Ketamin

Dosis induksi ketamin menyebabkan peningkatan tekanan darah dan laju nadi, sehingga akan meningkatkan CBF, selain itu meningkatkan metabolisme otak. Hal ini disebabkan karena adanya depresi nafas akan menimbulkan hiperkapnia ringan, terjadi neuroeksitasi regional, langsung dengan peningkatan metabolisme otak, vasodilatasi pembuluh darah serebral dan terjadinya *seizure*. Autoregulasi dan reaktivitas pembuluh darah otak tidak terganggu. Ketamin meningkatkan PaCO₂ dan TIK pada pasien yang normal dan yang sebelumnya sudah ada hipertensi intrakranial.^{10,18}

d) Etomidate

Etomidate menurunkan CBF dan CMRO₂. Apabila diberikan etomidate intravena, dapat terjadi mioclonus yang dapat salah interpretasi sebagai aktivitas *seizure*. Tidak dipakai untuk infus kontinyu karena penggunaan etomidat yang lama dapat menekan respon adrenocortical terhadap stres. Bila dibandingkan dengan tiopental dan propofol, efek kardiovaskulernya lebih ringan. Efek terhadap autoregulasi belum diketahui, akan tetapi, reaktivitas pembuluh darah otak terhadap CO₂ dipertahankan. Etomidate mengurangi TIK tanpa menurunkan CPP. Efek etomidat pada SSP adalah menyebabkan serebral vasokonstriksi dan seperti halnya tiopental mampu menurunkan ICP. Tapi, seperti halnya methohexital, dapat mengaktifasi focus *seizure* pada pasien dengan focal epilepsi.^{10,18}

Pengaruh Anestetika Inhalasi pada Iskemik Otak

Gambaran proteksi otak adalah dalam lingkupan antinekrotik dan antiapoptotik. Anestetika inhalasi meningkatkan CBF dalam daerah yang iskemik, mengurangi fungsional metabolisme otak dan menekan konvulsi.

a) Isofluran

Isofluran, sevofluran, desfluran menekan metabolisme otak secara maksimum pada 2 MAC dan memperbaiki ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dan kebutuhan (anestetika inhalasi berefek serebral vasodilator tapi menekan metabolisme otak). Efek lain adalah

menghambat pelepasan neurotransmiter eksitatori dan menghambat asidosis laktat, mengurangi influks Na dan Ca, menghambat peroksidasi lipid dan mengurangi pembentukan radikal bebas. Beberapa publikasi menyebutkan bahwa isofluran hanya “selintas” berefek proteksi terhadap serangan iskemik fokal yang parah, tidak menghambat apoptosis neuron pasca iskemik. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa isofluran tidak mempunyai efek proteksi otak.^{10,18,19}

b) Sevofluran

Sevofluran mempunyai efek antinekrotik dan antiapoptotik. Kalau istilah proteksi otak harus mempunyai efek antinekrotik dan antiapoptotik, maka hanya sevofluran yang mempunyai efek proteksi otak. Penelitian pada tikus, sevofluran memperbaiki *outcome* neurologik setelah iskemia serebral *incomplete*.^{10,18,19} Isofluran menunda tetapi tidak mencegah infark serebral pada tikus yang mengalami iskemia fokal, sedangkan sevoflurane memberikan efek antinekrotik dan anti apoptotik yang berkelanjutan.^{10,18,19} Sevofluran memberikan proteksi otak yang berkelanjutan selama iskemik sedang. Efek ini berhubungan dengan anti-excitotoxicitas dan penurunan apoptosis. Akan tetapi, semuanya ini dilakukan pada penelitian hewan coba, belum dikonfirmasi dengan penelitian klinis yang adekuat.

c) Desfluran

Desfluran, lebih berefek vasodilatasi serebral dan lebih meningkatkan TIK daripada isofluran dan sevofluran pada keadaan normokapnia. Pada 1 MAC desfluran aliran darah otak 16% lebih tinggi daripada isofluran dan 24% lebih tinggi daripada sevofluran.^{10,18,19}

Ajuvant anestesi

a. Lidokain

Lidokain bekerja dengan cara memblok kanal Na dan kanal Ca, mengurangi cedera post nekrotik, memotong kerusakan iskemik pada daerah penumbra dengan memblok jalur kematian sel secara apoptotik, dengan demikian dapat disimpulkan bahwa lidokain mempunyai efek proteksi otak.^{10,15}

b. Dexmedetomidine

Alpha-2 agonist dexmedetomidine mampu menurunkan kadar norepinephrin dalam plasma, sehingga mampu menghambat terjadinya iskemia yang dipicu oleh pelepasan norepinephrin dan mampu mencegah kematian sel yang lambat setelah iskemia fokal. Penelitian lain menunjukkan bahwa dexmedetomidine menurunkan volume daerah iskemik sebanyak 40% dibandingkan dengan plasebo. Dexmedetomidin meningkatkan pembuangan glutamin dengan metabolisme oksidase di astrosit.^{10,15}

IV. Konsep GHOST-CAP

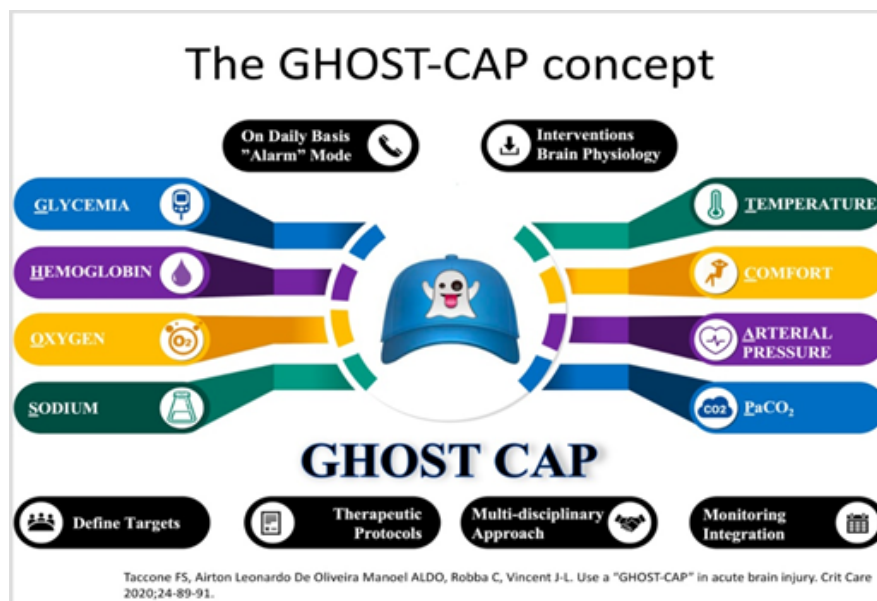
Konsep ini dapat digunakan pada periode prabedah dan pascabedah, GHOST-CAP merupakan akronim dari Glycemia, Hemoglobin, Oxygen, Sodium, Temperatur, Comfort, Arterial pressure dan PaCO₂. Bagian dari GHOST-CAP ini dibicarakan pada proteksi secara keseluruhan pada periode perioperatif (prabedah, selama operasi, dan pascabedah).¹⁰⁻¹² Mnemonik sederhana ini dapat membantu mencegah intervensi terapeutik yang tidak tepat atau tidak perlu di ICU. Beberapa tahun yang lalu, akronim "FAST-HUG" dikembangkan, merangkum aspek-aspek kunci

dari manajemen pasien ICU rutin (makan, analgesia, sedasi, pencegahan tromboemboli, elevasi kepala tempat tidur, profilaksis ulkus, kontrol glukosa); akronim ini sekarang digunakan di banyak ICU di seluruh dunia.^{9,20} Manajemen pasien dengan cedera otak primer akut melibatkan pengobatan cedera otak primer (misalnya, trauma, edema serebral, hipoksia jaringan, kejang) dan menghindari cedera otak sekunder dari kejadian ekstra-serebral. Oleh karena itu, diusulkan akronim baru, "GHOST-CAP," untuk membantu mengingatkan penyedia layanan kesehatan tentang faktor utama yang harus dipertimbangkan ketika mengelola pasien ini.⁹

Komponen GHOST-CAP:

G: glukosa adalah sumber energi utama neuron. Hipoglikemia (≤ 80 mg/dL) dapat mengganggu metabolisme otak, akan tetapi, hiperglikemia (≥ 180 mg/dL) juga dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. Pada pasien dengan cedera otak akut, kontrol glikemik yang ketat mungkin tidak secara signifikan meningkatkan hasil dan dapat meningkatkan risiko hipoglikemia. Level target antara 80 dan 180 mg/dL mungkin masuk akal.^{9,10,12,15,17}

H: hemoglobin merupakan penentu penting



Gambar 2. GHOST-CAP Concept

Dikutip dari: Taccone FS, et al. Use a "GHOST-CAP" in acute brain injury.⁹

dari pengiriman oksigen (DO_2). Biasanya, DO_2 otak cukup sehingga ketika aliran darah otak (CBF) berkurang, otak memiliki cadangan fisiologis yang cukup. Meskipun CBF dapat meningkat untuk mempertahankan DO_2 serebral, kadar hemoglobin yang rendah dapat dikaitkan dengan hipoksia otak, disfungsi energi sel, dan hasil yang lebih buruk. Tidak ada uji klinis acak yang dirancang dengan baik (RCT) yang membahas ambang batas transfusi ideal pada pasien dengan cedera otak akut, tetapi ambang batas 7-9-g/dL tampaknya masuk akal.^{9,10,12,15,17}

O: oksigen adalah penentu penting lain dari DO_2 . Hipoksemia berbahaya bagi otak yang cedera, tetapi hiperoksemia dapat dikaitkan dengan eksitotoksisitas dan hasil yang lebih buruk. Dalam RCT baru-baru ini, strategi membatasi paparan oksigen (yaitu, target SpO_2 90-97%) tidak dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk daripada strategi standar pada subkelompok pasien dengan cedera otak akut. Menargetkan SpO_2 antara 94 dan 97% tampaknya masuk akal.^{9,10,12,15,17}

S: konsentrasi natrium mempengaruhi volume otak dan sering berubah pada pasien dengan cedera otak akut, karena terapi cairan hiperosmolar, diabetes insipidus, retensi air bebas yang tidak tepat, peningkatan natriuresis, dan/atau *acute kidney injury* (AKI). Hiper dan hiponatremia telah dilaporkan secara independen terkait dengan hasil yang lebih buruk pada populasi pasien ini, dan hiponatremia (natrium < 135 mEq/L) dapat berkontribusi pada peningkatan volume otak dan hipertensi intrakranial. Hipernatremia dapat terjadi sebagai akibat dari terapi yang diarahkan oleh TIK, dan kadar natrium hingga 155 mEq/L dapat ditoleransi dalam kondisi seperti itu.^{9,10,12,15,17}

T: suhu diatur secara ketat untuk mengoptimalkan fungsi seluler. Hipertermia adalah bagian dari reaksi inflamasi sistemik setelah cedera otak akut dan biasanya tidak berhubungan dengan infeksi. Hipertermia dapat dikaitkan dengan peningkatan TIK, hipoksia serebral, gangguan metabolisme, dan hasil yang lebih buruk dalam pengaturan ini. Apakah demam merupakan faktor prognostik atau penanda keparahan masih belum jelas, tetapi suhu inti $> 38,0^\circ C$ harus dihindari, terutama jika

berhubungan dengan perburukan neurologis atau perubahan homeostasis serebral.^{9,10,12,15,17}

C: kenyamanan pasien, termasuk kontrol nyeri, agitasi, kecemasan, dan menggigil, merupakan tujuan penting, untuk menghindari tekanan fisik dan psikologis, stimulasi serebral yang berlebihan, peningkatan TIK, dan hipoksia jaringan sekunder. Tujuan utamanya adalah untuk menjaga pasien tetap tenang, nyaman, dan kolaboratif. Sedasi dalam mungkin diperlukan dalam beberapa situasi tertentu, seperti peningkatan TIK, status epileptikus refrakter, dan menggigil parah.^{9,10,12,15,17}

A: tekanan darah arteri adalah penentu utama CBF. Bahkan hipotensi ringan dapat mengakibatkan hipoperfusi otak, terutama pada kondisi patologis seperti gangguan autoregulasi serebral, peningkatan TIK, edema serebral, dan/atau gangguan mikrovaskuler. Mencapai tekanan perfusi serebral (CPP) yang "optimal" sangat penting, tetapi manfaat klinis dari pemantauan sirkulasi/autoregulasi serebral perlu dinilai dalam uji coba prospektif. Mempertahankan tekanan arteri rata-rata (MAP) 80 mmHg dan CPP 60 mmHg mungkin masuk akal pada pasien yang tidak sadar; pada pasien sadar, target MAP dapat dititrasi sesuai dengan pemeriksaan neurologis berulang.^{9,10,12,15,17}

P: perubahan akut $PaCO_2$ menyebabkan perubahan proporsional dalam CBF (perubahan 4% dalam CBF per mmHg perubahan $PaCO_2$). Jika komplians intrakranial berkurang, setiap peningkatan CBF dapat meningkatkan volume darah serebral, dan dengan demikian TIK juga meningkat. Di sisi lain, hiperventilasi yang berlebihan dapat menyebabkan iskemia serebral, dan $PaCO_2 < 35$ mmHg harus dihindari.^{9,10,12,15,17}

Mnemonic GHOST-CAP harus digunakan secara teratur, terutama ketika terjadi perubahan fisiologi otak, baik secara spontan atau setelah intervensi terapeutik. Setiap variabel pada prinsipnya harus dijaga dalam kisaran "normal", tetapi ini mungkin menjadi tidak memadai dalam kondisi patologis. Misalnya, MAP "normal" mungkin tidak cukup dengan adanya hipertensi intrakranial, $PaCO_2$ "rendah" dapat dikaitkan

dengan iskemia serebral terutama dengan adanya edema otak, dan hipernatremia sedang mungkin dapat diterima setelah pemberian larutan hipertonik untuk mengontrol TIK.⁹ Yang penting, perubahan dalam fisiologi otak ini mungkin tidak dapat dideteksi dengan pemeriksaan klinis pada pasien yang tidak sadar, dan optimalisasi setiap komponen GHOST-CAP harus dipandu oleh alat khusus.

Penggunaan pemantauan non-invasif (misalnya, ultrasound serebral, *near infrared spectroscopy*, elektroensefalografi) mungkin menantang, dan alat invasif, seperti pemantauan TIK, tekanan oksigen jaringan otak (PbtO₂), atau mikrodialisis serebral (cMD), mungkin diperlukan. Penilaian TIK dapat berguna untuk mentitrasi sedasi (misalnya, jika agitasi atau nyeri berhubungan dengan hipertensi intrakranial), natrium (misalnya, mempertahankan hipernatremia sedang jika TIK meningkat), suhu (misalnya, normotermia ketat jika peningkatan suhu tubuh meningkatkan TIK), MAP (misalnya, peningkatan MAP yang mengakibatkan peningkatan TIK menunjukkan perubahan autoregulasi), atau PaCO₂ (yaitu, untuk menjaga TIK di bawah ambang batas kritis). Nilai PbtO₂ mungkin berguna juga untuk mengindividualisasikan nilai PaO₂ dan hemoglobin.⁹ *Mnemonic* GHOST-CAP dapat

Tabel 2. Konsep GHOST-CAP: ⁹

<i>Glycemia</i>	: 80-180 mg/dL
Hemoglobine	: 7-9 mg/dL
<i>Oxygen</i>	: SpO ₂ 94-97%
Sodium	: 135 – 155
<i>Temperature</i>	: >38°C harus dihindari
Comport	: Kontrol nyeri, agitasi, cemas, menggigil
<i>Arterial pressure</i>	: MAP ≥ 80 mmHg, CPP >60 mmHg
PaCO ₂	: PaCO ₂ <35 mmHg harus dihindari

dengan mudah diimplementasikan di samping tempat tidur dan mencakup aspek-aspek kunci dari manajemen untuk pasien dengan cedera otak akut; lainnya termasuk dalam FAST-HUG atau dalam protokol tertentu. Neuromonitoring

invasif multimodal mungkin diperlukan untuk mengoptimalkan rentang target dan keputusan terapeutik pada masing-masing pasien. Konsep ini dapat mendorong kerja tim dan meningkatkan kualitas perawatan.

V. Simpulan

Dari uraian diatas dapat diambil simpulan sebagai berikut: tampaknya tidak ada perbedaan antara anestetika intravena dengan anestetika volatil sehubungan dengan kemanjuran neuroprotektifnya. GHOST-CAP yang dilaksanakan saat prabedah dan pascabedah, bila akan digunakan sebagai bagian dari proteksi otak perioperatif, harus ditambahkan proteksi otak secara farmakologik saat periode intraoperatif dengan obat-obat anestesi. Saat ini, proteksi otak bergantung pada pemeliharaan homeostasis fisiologis daripada agen farmakologik.

Daftar Pustaka

1. Billota F, Gelb AW, Stazi E, Titi L, Paloni FP, Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotecton: a qualitative review of randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2013 April;1-8.
2. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007; 106: 622–8.
3. Carrascal Y, Guerrero AL. Neurological damage related to cardiac surgery. *Neurologist* 2010; 16: 152–64.
4. Cottrell JE, Hartung J. Anesthesia and cognitive outcome in elderly patients: a narrative viewpoint. *J Neurosurg Anesthesiol* 2020; 32:9–17.
5. Safari S, Zali A, Pezeshgi P, Bastanhagh E, Jahangirifard A, Akhlaghdoust M. Neuroprotective strategies in the perioperative period: a systematic review. *J Cell Mol Anesth* 2021;6(1):50–65.

6. Buie VC, Owing MF, deFrances CJ, Goloskinskiy A. National hospital discharge survey: 2006 annual summary. *Vital Health Stat* 2010; 13(168): 1–79.
7. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255–66.
8. Avidan MS, Ever AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis* 2011; 24(2): 201–16.
9. Taccone FS, de Oliviera Manuel AL, Robba C, Vincent JL. Use a “GHOST-CAP” in acute brain injury. *Crit Care* 2020;24:89.
10. Bisri DY, Bisri T. *Pengelolaan Perioperatif Cedera Otak Traumatik*. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran;2018.
11. Morales MI, Pittman J, Cottrell JE. Cerebral protection and resuscitation. In: Niewfield P, Cottrell JE, eds. *Handbook of Neuroanesthesia*, 4th ed, Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2007, 55–72.
12. Hou YJ, Cottrell JE, Lei B, Kass IS. Improving neurologic recovery from cerebral ischemia. In: Niewfield P, Cottrell JE, eds. *Handbook of Neuroanesthesia*, 5th ed, Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott William & Wilkin; 2012, 50–69.
13. Selim M. Perioperative stroke. *New England J Med* 2007;365:706–13.
14. Cottrell JE, Smith DS. *Anesthesia and Neurosurgery*, 4th ed. St Louis: Mosby;2001.
15. De Souza S. Neuroanesthesia update 2020. UMMs-Baystate Health Anesthesia Grand Rounds. Sept 2020.
16. Bratton S, Bullock MR, Carney N, Chesnut RM, Coplin W, Ghajar J. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 3th Edition*. *Journal of Neurotrauma* 2007;24, Supp 1.
17. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ. *Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4th Edition*, September 2016.
18. Hay B, Yi S, Patel P. Brain protectin. In: Gupta A, Gleb A, Duane D, Adapar R, eds. *Gupta and Gelb's Essential of Neuroanesthesia and Neurointensive Care*, 2nd ed, Cambridge University Press; 2018, 48–53.
19. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, Koch E. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischemia in rat. *Br J Anesth* 1999;83(3):415–21.
20. Vincent JL. Give your patient a fast hugh (at least) one a day. *Crit Care Med* 2005;33(6):1225–29.