

## Penatalaksanaan Anestesi pada Operasi Epilepsi

Rebecca Sidhapramudita Mangastuti\*), Sri Rahardjo\*), Himendra Wargahadibrata\*\*\*)

\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Rumah Sakit Mayapada Lebak Bulus, Jakarta Selatan, \*\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Gajah Mada-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta  
\*\*\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Kejang adalah perubahan fungsi otak secara mendadak dan sementara akibat aktifitas neuron yang abnormal sehingga terjadi pelepasan listrik serebral yang berlebihan. Aktivitas ini dapat bersifat parsial atau general, berasal dari daerah spesifik korteks serebri atau melibatkan kedua hemisfer otak. Kejang disebabkan oleh banyak faktor, yaitu penyakit serebrovaskuler (stroke iskemik, stroke hemoragik), gangguan neurodegeneratif, tumor, trauma kepala, gangguan metabolik, infeksi susunan saraf pusat (SSP) seperti ensefalitis, meningitis. Penyebab lain adalah gangguan tidur, stimulasi sensori atau emosi, perubahan hormon, kehamilan, penggunaan obat-obatan yang menginduksi kejang (teofilin dosis tinggi, fenotiazin dosis tinggi), antidepresan (maprotilin atau bupropion), kebiasaan minum alkohol. Berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE) dan *International Bureau for Epilepsy* (IBE) pada tahun 1981, epilepsi adalah suatu kelainan otak yang ditandai adanya faktor predisposisi yang dapat mencetuskan bangkitan epileptik, perubahan neurologis, kognitif, psikologis dan adanya konsekuensi sosial yang diakibatkannya. Diagnosa epilepsi ditegakkan melalui anamnesa, pemeriksaan fisik dan *electroencephalography* (EEG). Umumnya, epilepsi diterapi dengan obat antiepilepsi atau anti konvulsan. Apabila kejang tidak teratasi dengan obat *oral*, dapat dilakukan terapi invasif atau pembedahan, berupa *non brain epilepsy surgery* atau *brain epilepsy surgery*. Di Inggris, diperkirakan 0,5–2% total penduduk, menderita epilepsi, dimana 13% memerlukan terapi invasif atau pembedahan. Studi retrospektif, membuktikan, pengobatan invasif atau pembedahan pada epilepsi yang tidak respons terhadap obat oral, telah berhasil mengurangi serangan kejang. Penatalaksanaan anestesi pada epilepsi merupakan tantangan tersendiri bagi dokter anestesi. Diperlukan pemilihan gas, anestetika intravena dan teknik anestesi yang tidak memicu serangan kejang selama operasi. Interaksi dan efek samping obat anti epilepsi harus diperhitungkan saat anestesi.

**Kata kunci:** anestesi, epilepsi, kejang

JNI 2016;5(2): 138–54

## Anesthesia Management on Epilepsy Surgery

### Abstract

Seizures are sudden changes in brain function and activity of abnormal neuron activity causing cerebral excessive electrical discharges. May be partial or general, comes from a specific region of the cerebral cortex or both hemispheres. Caused by cerebrovascular disease (ischemic stroke, hemorrhagic stroke), neurodegenerative disorders, tumors, head trauma, metabolic disorder, central nervous system infection (encephalitis, meningitis). Another factor are sleep disorder, sensory or emotional stimulation, hormonal changes, pregnancy, use of drugs induce seizures (theophylline high-dose, phenothiazine high-dose), antidepresants (maprotilin or bupropion), drinking alcohol. International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) in 1981, epilepsy is a brain disorder that can trigger epileptic seizures, neurological changes, cognitive, psychological and social consequences resulting. Diagnose is anamnesa, physical examination and electroencephalography. Treated with antiepileptic drugs or anticonvulsant. If the seizures are not resolved, can be invasive or surgical therapy (non brain epilepsy surgery or brain surgery). In UK, 0,5 - 2% suffer from epilepsy, 13% require surgical therapy. A retrospective study, prove that invasive treatment has succeeded. Management of anesthesia is a challenge for anesthesiology. Election necessary gas, intravenous and anesthesia techniques that do not trigger a seizure. Interaction and side effects of anti epileptic drugs should be calculated.

**Key words:** anesthesia, epilepsy, seizures

JNI 2016;5(2): 138–54

## I. Pendahuluan

Kejang adalah gerakan tonik, klonik atau tonik-klonik yang involuntar yang merupakan serangan berkala, yang disebabkan oleh lepasnya muatan listrik neuron kortikal secara berlebihan. Kejang disebabkan oleh banyak faktor, yaitu penyakit serebrovaskuler (stroke iskemik, stroke hemoragik), gangguan neurodegeneratif, tumor, trauma kepala, gangguan metabolik, infeksi susunan saraf pusat (SSP) seperti ensefalitis, meningitis. Faktor lain penyebab kejang adalah gangguan tidur, stimulasi sensoris atau emosi, perubahan hormon, kehamilan, penggunaan obat-obatan yang menginduksi kejang seperti teofilin dosis tinggi, fenotiazin dosis tinggi, antidepresan (maprotilin atau bupropion), kebiasaan minum alkohol.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE) dan *International Bureau for Epilepsy* (IBE) pada tahun 2005, epilepsi adalah suatu kelainan otak yang ditandai oleh adanya faktor predisposisi yang dapat mencetuskan bangkitan epileptik, perubahan neurologis, kognitif, psikologis dan adanya konsekuensi sosial yang diakibatkannya. Definisi ini membutuhkan sedikitnya satu riwayat bangkitan epileptik sebelumnya. Sedangkan bangkitan epileptik didefinisikan sebagai tanda dan / atau gejala yang timbul sepiantas (*transient*) akibat aktivitas neuron yang berlebihan atau sinkron yang terjadi di otak. Apabila serangan kejang pada epilepsi terjadi terus menerus tanpa adanya periode pemulihan kesadaran diantara periode kejang, disebut status epileptikus.<sup>3,4</sup>

Penatalaksanaan anestesi pada pasien dengan riwayat kejang / epilepsi merupakan tantangan tersendiri bagi dokter anestesi. Diperlukan pemilihan gas, obat anestesi dan teknik anestesi yang tidak memicu kejang, pre operasi, intra operasi dan pasca operasi. Harus dipertimbangkan pula Interaksi dan efek samping obat anti epilepsi harus diperhitungkan saat anestesi dilakukan.

## II. Tinjauan Pustaka

### 1 Klasifikasi kejang epilepsi

Pada tahun 1981, ILAE, mengklasifikasikan kejang epilepsi atas *partial seizures*, *generalized seizures*,

*pseudoseizures* dan *unclassified epilepsy*.<sup>1,2</sup>

#### 1.1 Partial Seizures

Kejang parsial (*partial seizures*) bermula dari area fokus tertentu (*silent areas*) di kortek serebri, umumnya tidak memiliki manifestasi klinis dan tidak dapat didiagnosa tanpa bantuan pemeriksaan EEG intrakranial. Pada tipe *simple partial seizures*, kejang dipicu oleh aura (contoh: cahaya), tidak didapatkan penurunan kesadaran pada pasien. Kejang tipe *complex partial seizures*, umumnya terjadi pada lobus temporal, terjadi penurunan kesadaran, reaksi yang non-responsif dan amnesia pasca kejang. Jika kejang dipicu pada satu area yang kemudian menyebar ke otak dan batang otak, sehingga menimbulkan kejang konvulsif (kejang tonik atau kejang klonik), dikategorikan tipe *partial onset with generalization seizures*.<sup>1,2</sup>

#### 1.2 Generalized Seizures

Kejang generalisata (*generalized seizures*) berawal dari kedua hemisfer serebri. Dapat bermula dari thalamus dan struktur subkortikal lainnya. Pada EEG, ditemukan kelainan secara serentak pada kedua hemisfer. Kejang generalisata, memberikan manifestasi bilateral pada tubuh dan terdapat gejala penurunan

**Tabel 1. Klasifikasi kejang epilepsi<sup>1,2</sup>**

Klasifikasi Seizure	
I	<i>Partial seizures</i>
	A. <i>Simple</i>
	B. <i>Complex</i>
	C. <i>Partial onset with generalization</i>
II	<i>Generalized seizures</i>
	A. <i>Inhibitor</i>
	1. <i>Absence</i>
	2. <i>Atonic</i>
	B. <i>Excitatory</i>
	1. <i>Myoclonic</i>
	2. <i>Clonic</i>
	3. <i>Tonic</i>
III	<i>Pseudoseizures</i>
V	<i>Unclassified</i>

kesadaran.<sup>1,2</sup>

### 1.3 Pseudoseizures

Umumnya, pasien dengan kejang tipe *pseudoseizures* memiliki riwayat penyalahgunaan obat/zat terlarang (narkoba), kepribadian yang depresi dan pernah mencoba usaha bunuh diri. Kejang *pseudoseizures* bermanifestasi menyerupai *partial seizures* atau *generalized seizure*, namun tidak khas.<sup>1,2</sup>

### 1.4 Unclassified Seizures

*Unclassified seizures* adalah kejang yang tidak dapat digolongkan partial atau general, contohnya kejang demam, kejang mioklonik berat pada bayi, kejang pada *imbalance elektrolit*, kejang eklampsi, kejang akibat pemakaian obat/zat tertentu.<sup>1,2</sup>

## 2. Patofisiologi Epilepsi

Mekanisme terjadinya epilepsi ditandai dengan gangguan paroksimal akibat penghambatan neuron yang tidak normal atau ketidakseimbangan antara neurotransmitter eksitatori dan inhibitori. Definisi neurotransmitter inhibitori seperti *Gamma Amino Butyric Acid* (GABA) atau peningkatan neurotransmitter eksitatori seperti glutamat menyebabkan aktivitas neuron tidak normal. Neurotransmitter eksitatori (aktivitas pemicu kejang) yaitu glutamat, aspartat, asetilkolin, norepinefrin, histamin, faktor pelepas kortikotripin, purin, peptida, sitokin dan hormon steroid. Neurotransmitter inhibitori (aktivitas menghambat neuron) yaitu dopamin dan GABA.<sup>1,2</sup> Serangan kejang juga diakibatkan oleh abnormalitas konduksi kalium, kerusakan kanal ion, dan defisiensi ATP ase yang berkaitan dengan transport ion, dapat menyebabkan ketidakstabilan membran neuron. Aktifitas glutamat pada *reseptor alpha amino 3 hidroksi 5 metylosoxazole-4-propionic acid* (AMPA) dan *N-methyl D-aspartat* (NMDA) dapat memicu pembukaan kanal Na<sup>+</sup>. Pembukaan kanal Na<sup>+</sup> ini diikuti oleh pembukaan kanal Ca<sup>2+</sup>, sehingga ion-ion Na<sup>+</sup> dan Ca<sup>2+</sup> banyak masuk ke intrasel. Akibatnya terjadinya pengurangan perbedaan polaritas pada membran sel atau yang disebut juga dengan depolarisasi. Depolarisasi ini penting dalam penerusan potensial aksi sepanjang sel saraf. Depolarisasi berkepanjangan akibat peningkatan glutamat pada pasien epilepsi menyebabkan terjadinya potensial aksi yang terus menerus dan memicu

aktivitas sel-sel saraf. Beberapa obat antiepilepsi, bekerja dengan cara memblokir atau menghambat reseptor AMPA dan menghambat reseptor NMDA. Interaksi antara glutamat dan reseptornya dapat memicu masuknya ion-ion Na<sup>+</sup> dan Ca<sup>2+</sup> yang pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya potensial aksi. Namun felbamat (antagonis NMDA) dan topiramate (antagonis AMPA) bekerja dengan berikatan pada reseptor glutamat, sehingga glutamat tidak bisa berikatan dengan reseptornya. Efek dari kerja kedua obat ini adalah menghambat penerusan potensial aksi dan menghambat penerusan potensial aksi dan menghambat aktivitas sel-sel saraf yang teraktivasi. Patofisiologi epilepsi yang meliputi ketidakseimbangan kedua faktor ini akan menyebabkan instabilitas pada sel-sel saraf tersebut.<sup>1-5</sup>

## 3 Terapi Kejang

Obat yang umum digunakan untuk mengatasi serangan kejang pada epilepsi antara lain, carbamazepine, clonazepam, diazepam, clorazepate, phenytoin, gabapentin, primidone, tiagabine, valproic acid. Efek samping obat tersebut, dapat berupa sedasi, ataksia, dyskinesia, sensori neuropati, gangguan fungsi hepar, aplastic anemia, leukopenia, trombositopenia, kulit kemerahan (*rashes*), *systemic lupus erythematosus* (SLE), scleroderma, hiponatermi, gangguan fungsi tiroid. Antikonvulsan/antiepilepsi umumnya memiliki efek resisten terhadap pelumpuh otot dan opioid, diduga obat tersebut akan meningkatkan klirens dan menurunkan waktu paruh obat-obat anestesi. Sehingga diperlukan dosis yang lebih tinggi, agar pelumpuh otot dan opioid tersebut dapat berfungsi. Namun hingga kini, belum diketahui secara pasti, apa yang menyebabkan hal tersebut. Selain itu, antikonvulsan/anti epilepsi juga memiliki efek kardiak disaritmia, yang beresiko terjadinya sudden death syndrom. Efek samping lain adalah angina, neurogenic pulmonary edema, pheochromocytoma syndrom.<sup>6-9</sup> Bila kejang tidak teratasi dengan medikamentosa, umumnya dilakukan terapi invasif atau pembedahan (*surgical therapy*), dapat berupa nonbrain *epilepsy surgery* atau *brain epilepsy surgery*. *Nonbrain epilepsy surgery* adalah

tindakan yang dilakukan untuk mengurangi kejang pada epilepsi dengan cara stimulasi elektrik pada *nervus vagal* dengan *cyberonics NCP vagal nerve stimulator* (VNS) system, atau stimulasi elektrik pada nukleus centromedian thalamic. *Brain epilepsy surgery* adalah tindakan pembedahan reseksi pada fokus epilepsi diotak, seperti temporal lobectomy, amygdalohippocampectomy, extratemporal/extrafrontal cortical excision, hemispherectomy, corpus callosotomy atau stereotactic excision. Didapatkan 50%–90% serangan kejang akan berkurang setelah tindakan pembedahan. Didapatkan tingkat morbiditas dan mortalitas 5% pada operasi epileptogenic focus resection, 20% pada operasi corpus callosotomy dan 50% pada operasi hemispherectomy. 10–12

**4 Teknik anestesi**

Teknik anestesi yang digunakan pada operasi epilepsi, dapat berupa: *awake craniotomy* atau general anestesi dengan *total intravenous anesthesia* (TIVA) atau kombinasi gas anestesi dengan obat anestesi intravena.

*4.1 Awake craniotomy*

Pada *awake craniotomy*, pasien tidak terjaga (sadar) sepanjang operasi, ada periode tidur-bangun – tidur. Umumnya teknik ini digunakan untuk tindakan *intractable epilepsy* atau *cortical mapping* dengan stimulasi elektrik pada korteks

serebri. Dengan teknik ini, operator dapat menentukan dengan tepat, area operasi pada kortek yang akan direseksi sehingga diharapkan morbiditas neurologi minimal. Keuntungan lain, insidens *post operative nausea and vomiting* (PONV) minimal dibanding dengan general anestesi, rawat inap juga akan lebih singkat.<sup>16-20</sup> Selama *awake craniotomy*, pasien diharapkan dapat bekerja sama baik dengan operator maupun dokter anestesi. Pasien harus terasa nyaman saat terbaring di meja operasi dan kooperatif saat *cortical mapping* dilakukan. Untuk itu diperlukan persiapan adekuat terhadap pasien dengan menjelaskan metode *awake craniotomy* yang akan dilakukan, saat kunjungan anestesi sebelum operasi. Intraoperasi, ruangan operasi harus nyaman, obat analgetik dan sedasi adekuat, tersedianya obat-obatan apabila terjadi komplikasi selama tindakan. Obat antihipertensi, steroid, antikonvulsan yang rutin digunakan untuk mengatasi kejang/epilepsi, tetap diberikan sebelum operasi dimulai. Sesaat sebelum dimulai operasi, dapat dilakuak *scalp block*, untuk mengurangi nyeri. Induksi anestesi dilakukan dengan dexmedetomidine dan propofol. Saat stimulasi test oleh operator, pasien sadar penuh dengan skala Ramsay derajat 2. Hati-hati terjadi komplikasi intraoperasi seperti obstruksi jalan nafas, kejang, mual, muntah. Obat-obat untuk general anestesi harus siap sedia apabila diperlukan. Apabila tidak tersedia dexmedetomidin, dapat digunakan neurolept analgesia droperidol dan fentanyl. Komplikasi yang mungkin ditimbulkan obat droperidol dan fentanyl adalah agitasi, drowsiness, nyeri, kejang dan depresi pernafasan.

*4.2 Anestesi umum (General Anesthesia)*

Selain *awake craniotomy*, dapat pula digunakan anestesi umum untuk operasi pasien dengan riwayat kejang/epilepsi. Pada anestesi umum, dapat digunakan TIVA atau kombinasi obat anestesi intravena dengan gas anestesi.<sup>16-17</sup> Teknik *total intravenous anesthesia* (TIVA), yaitu tehnik anestesi umum dengan menggunakan obat anestesi secara intravena yang dilakukan saat induksi maupun rumatan anestesi tanpa menggunakan gas anestesi. Keuntungan TIVA adalah hemodinamik lebih stabil, kedalaman

**Tabel 6. Skala Sedasi Ramsay (Ramsay Sedation Scale /RSS).<sup>1,2</sup>**

Tingkat aktivitas	Nilai
Pasien sadar, cemas, gelisah	1
Pasien sadar, kooperatif, tenang	2
Pasien tidur, respon hanya terhadap perintah lisan	3
Pasien tidur, respon cepat terhadap ketukan ringan di glabella atau stimulus suara yang keras	4
Pasien tidur, respon yang lamban terhadap ketukan ringan di glabella atau stimulus suara yang keras	5
Pasien tidur, tidak respon terhadap ketukan ringan di glabella atau stimulus suara keras	6

anestesi lebih stabil, lebih dapat diprediksi, pemulihan lebih cepat, mual muntah pasca operasi menurun, tidak ada polusi di kamar operasi, tidak toksis terhadap organ, tidak iritasi pada jalan nafas, tidak delirium pascabedah, laju jantung lebih rendah, menurunkan tingkat stres. Obat yang digunakan umumnya propofol, fentanyl, vecuronium. Dexmedetomidin dapat ditambahkan jika perlu.<sup>18-20</sup> Pada anestesi umum dengan kombinasi obat intravena dan gas anestesi, harus dihindari pemakaian N<sub>2</sub>O, halotan dan enfluran karena dapat memicu timbulnya serangan kejang intraoperasi. Gas N<sub>2</sub>O diganti dengan *compress air*, dengan perbandingan oksigen : *compress air* = 1 : 1.<sup>18-20</sup>

## 5 Gas dan Anestetika Intravena

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan anestesi pada pasien epilepsi yang akan menjalani operasi bedah saraf adalah memfasilitasi tidak timbul kejang selama preoperasi, intraoperasi dan pasca operasi dan memahami interaksi obat anestesi dengan obat antiepilepsi yang digunakan pasien.<sup>1,2</sup>

### 5.1. Gas anestesi

#### 5.1.1. Nitrous oksida (N<sub>2</sub>O)

Penggunaan N<sub>2</sub>O untuk neuroanestesi masih tetap menjadi perdebatan, karena efeknya terhadap aliran darah otak (*cerebral blood flow* /CBF), *cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO<sub>2</sub>) dan tekanan intrakranial (TIK). N<sub>2</sub>O 60% akan meningkatkan aliran darah otak 100% dan meningkatkan CMRO<sub>2</sub> kurang lebih 20%. Peningkatan aliran darah otak ini, dapat dikurangi dengan pemberian barbiturat, opioid atau hipokapnia. Efek pada aliran darah otak dan tekanan intrakranial lebih lemah dibandingkan efek halotan, karena efek ini mudah dilawan dengan hipokarbia dan vasokonstriksi pada pemberian barbiturat.<sup>18-20</sup> Pada tikus percobaan, didapatkan serangan kejang saat diinduksi dengan N<sub>2</sub>O. Namun belum didapatkan laporan terjadinya kejang saat induksi dengan N<sub>2</sub>O pada manusia. N<sub>2</sub>O akan memiliki pengaruh yang minimal apabila dikombinasi dengan obat anestesi intravena.<sup>18-20</sup> Karena efek N<sub>2</sub>O yang cenderung negatif pada neuroanestesi, maka gas ini tidak direkomendasikan pada operasi bedah saraf, dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

#### 5.1.2 Halotan

Halotan akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak dan meningkatkan aliran darah otak, dengan mempertahankan tekanan darah sistemik. Didapatkan peningkatan aliran darah otak dua kali lebih besar dibandingkan dengan enflurane dan isoflurane. Pada manusia maupun pada binatang, halotan akan meningkatkan TIK yang bergantung pada dosis, dimana peningkatan TIK akan sejajar dengan peningkatan aliran darah otak.<sup>18-20</sup>

Pada kadar 0,5 MAC atau kurang, efek terhadap TIK minimal. Dosis lebih dari 1 MAC akan menyebabkan hilangnya autoregulasi otak, yang akan menetap sampai periode pascabedah. Peningkatan TIK yang disebabkan oleh halotan seringkali berkaitan dengan hipotensi sistemik, sehingga terjadi penurunan tekanan perfusi otak. Respon ini akan meningkatkan resiko terjadinya iskemia otak. Peningkatan TIK, dapat dihilangkan dengan hiperventilasi sebelum diberikan halotan atau dengan pemberian barbiturat.<sup>18-20</sup>

Efek lain adalah peningkatan volume darah otak 12%, pembentukan *cerebro spinal fluid* (CSF) menurun dan absorpsi CSF akan dihambat. Halotan akan meningkatkan air dalam jaringan otak, sehingga dapat memperburuk edema otak yang telah ada. Selain itu, permeabilitas sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*/BBB) akan meningkat pada pemberian halotan. Rusaknya sawar darah liquor dan sawar darah otak oleh halotan, akan menyebabkan terjadinya hipertensi intrakranial. Kombinasi halotan dan N<sub>2</sub>O akan meningkatkan CBF 300%. Halotan dapat memicu serangan kejang pada pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

Berdasarkan data-data diatas, halotan tidak direkomendasikan pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.

#### 5.1.3 Enfluran

Enfluran menurunkan CMRO<sub>2</sub> lebih besar daripada halotan, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan isofluran. CMRO<sub>2</sub> akan menurun 30% pada dosis 1 MAC dan menurun 50% pada dosis 2 MAC. Volume darah otak akan meningkat 15% pada konsentrasi klinis pemakaian enflurane. Enfluran dapat meningkatkan pembentukan dan resistensi terhadap absorpsi cairan serebrospinal (CSF), sehingga pada operasi yang lama, jumlah

CSF akan meningkat. Autoregulasi otak akan hilang pada dosis >1 MAC. Pada dosis 1,5–2 MAC, terutama saat hipokapni ( $\text{PaCO}_2 < 30$  mmHg), enfluran akan menyebabkan kejang, yang akan meningkatkan  $\text{CMRO}_2$  400%. Gas ini tidak direkomendasikan pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.

#### 5.1.4 Isofluran

Dahulu isofluran merupakan obat anestesi inhalasi pilihan untuk bedah saraf, karena dapat menurunkan  $\text{CMRO}_2$  sampai 50%. Pada dosis 0,6–1,1 MAC, isofluran tidak berpengaruh terhadap aliran darah otak dan volume darah otak, tetapi pada dosis 1,6 MAC dapat menyebabkan peningkatan aliran darah otak 200%. Dosis kurang dari 1 MAC, tidak akan berpengaruh terhadap TIK, kecepatan produksi dan reabsorpsi CSF. Reaktivitas  $\text{CO}_2$  terhadap pembuluhdarah otak meningkat dan dipertahankan meskipun pada kadar yang tinggi.<sup>18-20</sup> Dosis lebih dari 1,5 MAC, autoregulasi akan terganggu dan terjadi peningkatan aliran

darah otak dan TIK. Peningkatan TIK karena isofluran akan berakhir 30 menit setelah gas anestesi dihentikan. Peningkatan TIK dapat dihilangkan dengan melakukan hiperventilasi untuk mendapatkan hipokapni. Respon terhadap hipokapni masih baik sampai dosis 2,8 MAC, tetapi pada dosis ini kenaikan  $\text{PaCO}_2$  gagal untuk mempengaruhi aliran darah otak, karena pembuluh darah otak sudah tidak berdilatasi maksimal.<sup>18-20</sup> Aliran darah otak akan meningkat, tetapi resistensi absorpsi cairan serebrospinal menurun. Depresi terhadap metabolisme lebih besar pada isofluran dibandingkan halotan. Depresi progresif terjadi pada dosis 1 MAC. Pada dosis lebih atau sama dengan 2 MAC, tampak gambaran EEG isoelektrik dengan penurunan  $\text{CMRO}_2$  50%. Isofluran dapat menimbulkan hipotensi, namun aliran darah otak tidak berubah tetapi  $\text{CMRO}_2$  akan menurun, sehingga terjadi supresi lonjakan EEG (mensupresi kejang), dan mengurangi hipermetabolisme yang disebabkan oleh katekolamin. Berdasarkan data diatas, isofluran dapat direkomendasi untuk anestesi

**Tabel 2. Pengaruh gas anestesi inhalasi pada CBF,  $\text{CMRO}_2$  dan ICP** <sup>1,2, 18-20</sup>

Gas anestesi inhalasi	CBF	$\text{CMRO}_2$	TIK
N <sub>2</sub> O	meningkat	meningkat	meningkat
Halotan	meningkat	menurun	meningkat
Enfluran	meningkat	menurun	meningkat
Isofluran	meningkat	menurun	meningkat
Desfluran	meningkat	menurun	meningkat
Sevofluran	meningkat	menurun	meningkat

**Tabel 3. Pengaruh gas anestesi inhalasi pada laju pembentukan CSF, resistensi reabsorpsi CSF dan TIK** <sup>1,2, 18-20</sup>

Gas anestesi inhalasi	Kecepatan pembentukan CSF	Resistensi terhadap absorpsi CSF	Prediksi efek pada TIK
N <sub>2</sub> O	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan
Isofluran dosis rendah	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan, efek tergantung dosis	Tidak ada perubahan, efek tergantung dosis
dosis tinggi	Tidak ada perubahan	menurun	Menurun
Desfluran	Tidak ada perubahan, efek tergantung dosis	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan, efek tergantung dosis
Sevofluran	Menurun	Meningkat	Tidak tentu, efek terjadi hanya selama hipokapni

pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.

#### 5.1.5 Sevofluran

Merupakan derivat methyl isoprophylether dengan kelarutan dalam darah yang rendah, uptake dan eliminasi cepat, induksi inhalasi cepat tanpa iritasi jalan nafas, batuk dan spasme laring. Autoregulasi tetap intak sampai dosis 1,5 MAC, berbeda dengan isofluran dan desfluran yang akan terganggu autoregulasi otak pada dosis 1,5 MAC. Efek vasodilasi sevofluran lebih kurang dari isoflurane, enfluran dan halotan (sevofluran < isofluran < enfluran < halotan). Sevofluran akan menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah otak yang lebih rendah dibandingkan gas anestesi lainnya dan menurunkan  $CMRO_2$ . Efek akhir dari aliran darah otak bergantung pada keseimbangan efek langsung vasodilatasi dan efek tidak langsung akibat penurunan metabolisme otak. Sevofluran tidak menyebabkan aktivitas epileptiform seperti enfluran. Tidak didapatkan peningkatan denyut jantung seperti pada isofluran. Sensitivitas terhadap katekolamin tidak meningkat. Onset cepat, pemulihan cepat serta mudah mengatur kedalaman anestesi. Berdasarkan data tersebut diatas, maka sevofluran merupakan gas anestesi pilihan terbaik untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

#### 5.1.6 Desfluran

Desfluran akan menurunkan  $CMRO_2$ , vasodilasi pembuluh darah otak, dan penurunan resistensi pembuluh darah serebral yang tergantung pada dosis yang diberikan. Pada dosis 1 MAC, aliran darah otak akan meningkat. Efek vasodilatasi serebral pada desfluran lebih besar dibandingkan pada sevofluran dan isofluran. Peningkatan TIK desflurane juga lebih tinggi dibandingkan dengan sevofluran dan isofluran. Pada dosis 1 MAC, peningkatan CBF dengan desfluran 16% lebih tinggi daripada isofluran dan 24% lebih tinggi daripada sevofluran. Penurunan  $CMRO_2$  terbatas sampai 20% mungkin akibat depresi metabolik maksimal yang dicapai pada konsentrasi >2 MAC. Perubahan aliran darah otak akibat desfluran sebanding dengan yang diakibatkan oleh isofluran. Desfluran mempunyai kelarutan yang sangat rendah sehingga uptake

dan eliminasi terjadi sangat cepat. Bau gas desfluran sangat merangsang saluran pernafasan, sehingga beresiko tinggi terjadinya batuk, tahanan nafas dan spasme laring saat induksi. Desfluran akan meningkatkan denyut jantung dan menekan kontraksi jantung, namun lebih ringan bila dibanding dengan halotan. Curah jantung akan dipertahankan. Sensitivitas desfluran terhadap katekolamin masih kontroversial, ada yang menyatakan meningkatkan, tetapi ada pula yang mengatakan tidak ada pengaruhnya. Peningkatan produksi serebrospinal pada desfluran, tanpa disertai peningkatan kecepatan absorpsi cairan serebrospinal. Belum ada laporan yang menuliskan bahwa desfluran dapat memicu serangan kejang (aktifasi epileptiform) seperti enfluran. Berdasarkan data tersebut diatas, desfluran masih dapat direkomendasi pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

## 5.2 Non opioid intravena

### 5.2.1 Barbiturat

Barbiturat telah digunakan sejak tahun 1937 untuk menurunkan tekanan intrakranial. Barbiturat akan menurunkan aktivitas neuron yang akan mengakibatkan terjadinya penurunan  $CMRO_2$ . Penurunan  $CMRO_2$  akan menyebabkan pengurangan aliran darah otak, sehingga TIK akan menurun. Penurunan aliran darah otak ini bersifat sekunder oleh karena vasokonstriksi pembuluh darah otak. Vasokonstriksi ini hanya terjadi di daerah jaringan otak yang normal, sementara di daerah yang mengalami iskemia atau kerusakan tetap mengalami dilatasi maksimal. Keadaan ini memberikan efek positif berupa shunting dari daerah yang normal ke daerah yang iskemia, yang dinamakan fenomena Robinhood atau *inverse steal*. Depresi metabolisme yang terjadi bergantung pada dosis. Penurunan aliran darah otak dan  $CMRO_2$  dapat terjadi sampai gambaran EEG datar. Pada keadaan ini, peningkatan dosis barbiturat tidak akan menurunkan  $CMRO_2$  lebih lanjut. Barbiturat dengan mudah dapat menembus BBB dan memasuki SSP. Mudahnya obat menembus sawar darah otak ditentukan oleh daya kelarutan yang tinggi dalam lemak, ikatan dengan protein, sehingga pada keadaan kadar protein plasma rendah, kadar barbiturat yang

tidak terikat protein meningkat.<sup>18-20</sup> Efek negatif dari penggunaan barbiturat berupa depresi kardiovaskular, respirasi, dan dilatasi perifer melalui tonus simpatis yang bergantung pada dosis. Depresi kardiovaskular dapat menurunkan tekanan darah sampai terjadinya penurunan tekanan perfusi. Sedangkan depresi respirasi dapat menyebabkan terjadinya hipoksia dan hiperkarbia yang berakibat peningkatan aliran darah otak dan TIK. Penurunan TIK mungkin disebabkan karena penurunan aliran darah otak dan volume darah otak. Penurunan volume darah otak oleh barbiturat lebih besar dibanding yang disebabkan oleh obat anestesi inhalasi. Barbiturat dapat menghilangkan efek vasodilatasi yang disebabkan oleh N<sub>2</sub>O. Barbiturat juga bekerja sebagai antikonvulsan.<sup>18-20</sup> Thiopental, merupakan barbiturat yang sering digunakan dalam neuroanestesi. Thiopental dimetabolisme di hepar 10–25% perjam. Lambatnya eliminasi thiopental menyebabkan terjadinya akumulasi obat bila diberikan dalam dosis besar. Thiopental menurunkan tekanan intrakranial hanya jika telah ada kenaikan tekanan intrakranial, tetapi pada bedah saraf, penting untuk mengurangi tekanan intrakranial akibat teknik anestesi, misalnya pada saat laringoskopi-intubasi. Dosis induksi 4–6 mg/kg BB (rata-rata 5 mg/kg BB). Dosis proteksi otak 1–3 mg/kg BB/jam. Thiopental bekerja menurunkan CMRO<sub>2</sub>, memperbaiki distribusi aliran darah otak, menekan terjadinya kejang, menekan katekolamin (yang menyebabkan reaktivitas, anestesia, imobilisasi), menurunkan TIK, menurunkan edema serebri, menurunkan sekresi serebrospinal, stabilisasi membran sel, blokade calcium channel, merubah metabolisme asam lemak.<sup>18-20</sup>

Pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi, thiopental merupakan barbiturat yang direkomendasikan.

Methohexital, merupakan barbiturat yang sudah ditinggalkan pemakaiannya, karena memiliki efek samping yang dapat memicu terjadinya serangan kejang.<sup>1,2</sup>

### 5.2.2 Propofol

Propofol memiliki struktur kimia C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O yang terdiri dari cinsin fenol dengan dua ikatan

kompleks isopropil, mempunyai stabilitas kimiawi yang tinggi dengan biotoksitas yang rendah. Propofol akan menurunkan aliran darah otak dan CMRO<sub>2</sub> yang tergantung dosis, dengan penurunan minimum CMRO<sub>2</sub> 40–60% nilai kontrol. Penurunan aliran darah otak yang disebabkan oleh propofol tampaknya tidak disebabkan oleh adanya efek langsung terhadap pembuluh darah, tetapi oleh penurunan laju metabolisme oksigen otak. Meskipun pengaruhnya bergantung pada dosis, tetapi tidak identik dengan penurunan tekanan darah rerata dan TIK. Reaktivitas terhadap CO<sub>2</sub> tetap dipertahankan. Hampir pada semua keadaan propofol menyebabkan penurunan tekanan darah rerata sehingga dapat menurunkan tekanan perfusi otak. Oleh karena itu, apabila digunakan untuk menurunkan hipertensi intrakranial, harus dijaga agar tekanan darah rerata tetap dipertahankan.<sup>18-20</sup> Propofol mendepresi jantung lebih kuat daripada thiopental. Tekanan darah turun 15–30%, yang disertai atau tidak refleks peningkatan denyut nadi. Propofol lebih efektif daripada thiopental dan etomidat dalam mencegah respon hemodinamik pada saat intubasi. Propofol dapat digunakan pada *awake craniotomy* dan sebagai substitusi anestesi inhalasi pada akhir anestesi umum untuk mempercepat bangun dari anestesi.<sup>18-20</sup>

Efek propofol dalam menurunkan TIK, menyebabkan propofol digunakan di ICU untuk sedasi pasien dengan kenaikan TIK. Propofol mempunyai keuntungan pasien cepat bangun sehingga memungkinkan dilakukan evaluasi neurologis. Sedasi sedang dengan propofol tidak akan meningkatkan TIK dibandingkan dengan tanpa sedasi pada pasien dengan biopsi stereotatik untuk tumor otak. Selama kraniotomi untuk reseksi tumor otak, TIK lebih rendah pada pasien yang menerima propofol–fentanyl dibandingkan pasien yang dianestesi dengan isofluran–fentanyl atau sevofluran–fentanyl. Efek anti nausea propofol juga menguntungkan pada operasi bedah saraf, sebab intraoperasi, diberikan narkotika dosis besar yang dapat menimbulkan efek samping mual, muntah pascaoperasi. Mual, muntah harus dihindari pada neuroanestesi karena dapat meningkatkan TIK pasien. Pada metabolisme medula spinalis, propofol akan menurunkan metabolisme medula spinalis lokal

**Tabel 4. Benzodiazepine<sup>1,2, 18-20</sup>**

Benzodiazepin	Induksi	Medikasi Pre operasi	Sedasi Intraoperasi	Amnesia	<i>Night Hypnotic</i>
Midazolam	++	+++	+++	-	+++
Diazepam	+	+++	+	++	++
Lorazepam	-	+++	-	++	+++
Triazolam	-	+++	-	++	++
Chlordiazepoxide	-	+	-	+	-
Flurazepam	-	-	-	++	-
Oxazepam	-	+	-	+	-
Prazepam	-	-	-	-	-

**Tabel 5. Efek anestetik pada aliran darah otak (CBF) dan CMRO<sub>2</sub><sup>1,2, 18-20</sup>**

Gas /obat anestesi	CBF	CMRO <sub>2</sub>	Vasodilatasi serebral langsung
Halotan	↑↑↑	↓	Ya
Enfluran	↑↑	↓	Ya
Isofluran	↑	↓↓	Ya
Desfluran	↑	↓↓	Ya
Sevofluran	↑	↓↓	Ya
N <sub>2</sub> O	↓	↑	-
Thiopental	↓↓↓	↓↓↓	Tidak
Etomidat	↓↓	↓↓	Tidak
Propofol	↓↓	↓↓	Tidak
Midazolam	↓	↓	Tidak
Ketamin	↑↑	↑	Tidak
Fentanyl	↓ atau tidak ada efek	↓ atau tidak ada efek	Tidak

pada substansia alba dan substansia grisea. Propofol juga mempunyai efek anti konvulsan. Efek samping yang tidak menyenangkan dari propofol adalah rasa sakit pada suntikan intravena. Rasa sakit ini dapat dikurangi dengan pemberian lidokain 2% intravena. Dosis induksi propofol 2–2,5 mg/kg BB intravena.<sup>18-20</sup> Berdasarkan data diatas, maka propofol direkomendasikan pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.

### 5.2.3 Etomidat

Etomidat merupakan senyawa imidazole non barbiturat. Pada anjing percobaan, etomidat

menunjukkan penurunan CMRO<sub>2</sub> secara progresif sampai EEG isoelektrik, setelah EEG datar, penambahan dosis tidak menimbulkan penurunan CMRO<sub>2</sub> lebih lanjut dan energi metabolisme otak tetap normal.<sup>18-20</sup>

Pada manusia, etomidat menyebabkan penurunan aliran darah otak dan CMRO<sub>2</sub> sebesar 30–50%. Penurunan aliran darah otak berawal saat infus dimulai, dan penurunan maksimum aliran darah otak dicapai sebelum penurunan CMRO<sub>2</sub> mencapai maksimum. Reaktivitas terhadap CO<sub>2</sub> dipertahankan selama anestesi dengan etomidat. Etomidat efektif menurunkan TIK tanpa menurunkan perfusi otak. Dosis induksi 0,2 – 0,4

mg/kgBB, mula kerja segera dan lama kerja 5-10 menit. Etomidat mengalami metabolisme di hepar (98%) dan dieksresi melalui ginjal, sehingga efeknya memanjang pada gangguan fungsi ginjal. Beberapa penyulit yang dapat timbul pada penggunaan etomidat adalah:<sup>18-20</sup>

1. Timbulnya mioklonus yang terjadi hingga 80% pasien
2. Supresi respon adrenokorteks terhadap stress yang berlangsung sampai beberapa jam pasca induksi
3. PONV, terjadi pada 30-40% pasien
4. Nyeri pada penyuntikan karena osmolalitas yang tinggi

Pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi, etomidat tidak direkomendasikan, karena efek mioklonus dan penekanan adrenokortikal.

#### 5.2.4 Ketamin

Ketamin memiliki rumus bangun dengan nama 2-(0-chlorophenyl)-2-(methylamino)-cyclohexanonehydrochloride. Ketamin hidroklorid adalah molekul yang larut dalam air, dengan berat molekul 238 dan pKa 7,5. Ketamin larut dalam lemak, dengan kelarutan sepuluh kali lipat dibandingkan thiopental, sehingga dengan cepat didistribusikan ke organ yang banyak vaskularisasinya, termasuk otak dan jantung, dan selanjutnya didistribusikan ke organ-organ yang perfusinya lebih sedikit. Keberadaan atom karbon asimetris menghasilkan dua isomer optik dari kemain yaitu S(+) ketamin dan R(-) ketamin. Sediaan komersil ketamin berupa bentuk rasemik yang mengandung kedua enantiomer dalam konsentrasi sama. Masing-masing enantiomer mempunyai potensi. S(+) ketamin menghasilkan analgesia yang lebih kuat, metabolisme dan pemulihan lebih cepat, sekresi saliva lebih rendah dan *emergence reation* atau mimpi buruk/halusinasi lebih rendah dibanding R(+) ketamin.<sup>1,2</sup> Ketamin akan meningkatkan aliran darah otak 60-80% sehingga menyebabkan TIK meningkat. Efek peningkatan TIK dapat diatasi dengan hipokapnia, pentotal atau benzodiazepin. Namun beberapa penelitian menunjukkan adanya kegagalan sekobarbital, droperidol, diazepam dan midazolam dalam mengatasi kenaikan TIK akibat ketamin. Ketamin

juga akan meningkatkan resistensi absorpsi cairan serebrospinal, yang akan meningkatkan TIK. Akibat hal tersebut, maka ketamin tidak direkomendasikan pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

#### 5.2.5 Benzodiazepin

Benzodiazepin yang lazim digunakan dalam anestesi adalah diazepam dan midazolam.

##### 5.2.5.1 Diazepam

Efek diazepam pada pasien cedera kepala, adalah menurunkan aliran darah otak dan  $CMRO_2$  sebanyak 25%. Level puncak dalam darah, dicapai setelah 1 jam pada dewasa atau 15-30 menit pada anak-anak. Diazepam merupakan antikonvulsan dan merupakan *drug of choice* untuk status epilepsi. Efek terhadap kardiovaskular minimal. Metabolisme di hepar, hasil metabolit bersifat *long acting*, yang menyebabkan panjangnya lama kerja diazepam. Waktu paruh memanjang pada usia lanjut, gangguan fungsi hepar dan pemakaian cimetidine. Efek depresi nafas minimal, namun bila dikombinasi dengan narkotik, dapat menimbulkan apnoe. Tidak dianjurkan pemberian secara intramuskular, sebab absorpsi obat akan menurun. Kombinasi diazepam dengan fentanil atau diazepam dengan  $N_2O$  dapat menurunkan aliran darah otak dan  $CMRO_2$ . Pemberian diazepam akan menimbulkan nyeri pada pasien. Obat ini dapat direkomendasikan pada operasi bedah saraf atau pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>1,2, 18-20</sup>

##### 5.2.5.2 Midazolam

Midazolam memiliki potensi 3-4 kali lipat dari diazepam, dengan mula kerja dan pemulihan cepat. Tekanan darah akan menurun, terutama bila ada hipovolemia akibat turunnya resistensi perifer dan curah jantung. Midazolam akan menurunkan aliran darah otak dan  $CMRO_2$  sebanyak 40% dan lebih protektif terhadap otak dibandingkan dengan diazepam, tetapi masih kurang bila dibandingkan dengan thiopental. Sebagai antikonvulsi, midazolam lebih baik daripada diazepam, karena tingginya penetrasi dalam SSP. Depresi nafas lebih minimal dibandingkan dengan diazepam, walaupun diberikan dalam dosis besar atau bila dikombinasi dengan narkotika. Anterograde amnesia pada pemberian midazolam akan berakhir 1 jam setelah intramuskular dan 2

**Tabel 6. Klasifikasi Opioid<sup>1,2</sup>**

Golongan	Nama opioid
<i>Naturally occurring</i> (opioid murni)	morphin
	codein
	papaverine
	thebaine
Opioid semisintetik	heroin
	dihydromorphone / morphinone
	thebaine derivatives (etorphine, buprenorphine)
	morphinan series (levorphanol, butorphanol)
Opioid sintetik	diphenylpropylamine series (methadone)
	bezomorphan series (pentazocine)
	phenylpiperidine series (meperidine, fentanyl, sufentanil, alfetanil, remifentanil)

jam pasca intravena. Metabolisme di hepar tanpa dibentuk metabolit aktif. Berdasarkan hal itu, maka dibandingkan dengan diazepam, midazolam lebih direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

### 5.3 Opioid intravena

Opioid adalah golongan obat yang memiliki sifat seperti opium atau morfin dan digunakan untuk meredakan atau menghilangkan nyeri. Opioid terbagi menjadi opioid murni (*naturally occurring*), opioid semisintetik dan opioid sintetik. Opioid murni berasal dari opium-morfin. Opioid semisintetik adalah turunan modifikasi morfin yang sederhana. Opioid sintetik adalah modifikasi morfin dengan penambahan bangun phenantrene pada rumus bangun morfin.<sup>1,2</sup>

Obat Golongan opioid akan berefek sentral dan perifer. Efek sentral yaitu analgesia, sedatif, tranquelizer, euphoria, disforia, depresi respirasi, antitusif, antiemetik, miotik, antidiuretika, ketergantungan obat. Efek perifer yaitu menunda pengosongan lambung dengan konstiksi pilorus, konstipasi spastik, kontraksi sfingter saluran empedu, menaikkan tonus otot kandung kemih,

menurunkan tonus vaskuler dan menaikkan reaksi ortostatik, menaikkan insidensi reaksi kulit, urtikaria dan rasa gatal karena pelepasan histamin, memicu bronkospasme pada pasien asma.

#### 5.3.1 Opioid Sintetik

Efek opioid sintetik terhadap aliran darah otak, laju metabolisme dan TIK bervariasi, yang tampaknya bergantung pada obat anestesi yang melandasi. Jika obat anestesi yang digunakan bersifat vasodilatasi, opioid secara konsisten bersifat vasokonstriktor serebral. Sebaliknya bila obat anestesi yang melandasi bersifat vasokonstriktor atau tanpa obat anestesi, maka opioid tidak memberi efek atau bahkan menyebabkan peningkatan aliran darah otak. Terhadap penggunaan N<sub>2</sub>O, hampir semua opioid menurunkan laju metabolisme oksigen otak. Efek terhadap TIK bervariasi tergantung pada apakah obat anestesi yang mendasari mempunyai efek terhadap kondisi tekanan darah sistemik atau autoregulasi.<sup>1,2, 18-20</sup>

#### 5.3.2 Fentanyl dan Sufentanil

Pemberian kombinasi fentanyl 5 ug/kg BB dan droperidol 0,25 mg/kg BB tidak memberi efek yang nyata terhadap aliran darah otak dan laju metabolisme oksigen otak. Bila fentanyl atau sufentanil digunakan pada pasien yang tidak diberi premedikasi sebelumnya, akan terjadi peningkatan kecepatan aliran darah otak di arteri serebri media. Ini membuktikan bahwa obat anestesi berpengaruh terhadap respon fentanyl terhadap aliran darah otak. Sufentanil bersifat menurunkan kecepatan aliran darah otak di arteri serebri media pada pasien dengan TIK yang meningkat.<sup>1,2, 18-20</sup>

Pemberian fentanyl atau sufentanil pada pasien yang mendapat anestesi N<sub>2</sub>O dan isofluran selama kraniotomi, menghasilkan relaksasi otak yang lebih baik. Diperkirakan hal ini disebabkan karena fentanyl dan sufentanil mempunyai aktivitas vasokonstriksi pembuluh darah otak. Pemberian fentanyl atau sufentanil pada pasien dengan cedera otak traumatik berat dapat meningkatkan TIK. Apabila tekanan darah rerata dipertahankan, maka sufentanil dengan dosis 3 ug/kg BB tidak mempunyai efek terhadap TIK. Tetapi apabila

**Tabel 7. Efek narkotik pada laju pembentukan aliran darah otak, resistensi reabsorpsi aliran darah otak dan TIK** <sup>1,2, 18-20</sup>

Narkotik	K e c e p a t a n pembentukan aliran darah otak	Resistensi terhadap absorpsi aliran darah otak	Prediksi efek pada TIK
Fentanyl, Alfentanyl Sufentanyl (dosis rendah)	Tidak ada perubahan	Menurun	Menurun
Fentanyl (dosis tinggi)	Menurun	Tidak ada perubahan Efek tergantung dosis	Menurun, tidak tentu, efek tergantung dosis
Alfentanyl (dosis tinggi)	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan	Tidak ada perubahan
Sufentanyl (dosis tinggi)	Tidak ada perubahan	Meningkat, Tidak ada perubahan Efek tergantung dosis	Meningkat, Tidak ada perubahan Efek tergantung dosis

TIK meningkat disertai penurunan tekanan darah rerata, dosis yang sama dapat menyebabkan peningkatan TIK sementara.<sup>1,2, 18-20</sup>

Semua opioid intravenous anestesi diduga memiliki efek terhadap interneuron di hippocampus yang dapat menekan timbulnya kejang pada pasien. Sehingga dapat dikatakan, semua opioid aman digunakan pada pasien dengan riwayat kejang/epilepsi, karena tidak memicu timbulnya kejang.<sup>1,2,18-20</sup> Antagonis narkotik yaitu naloxon, bila diberikan secara titrasi mempunyai efek yang kecil terhadap aliran darah otak dan TIK. Bila naloxon diberikan dengan dosis besar untuk menghilangkan efek narkotik, dapat menimbulkan hipertensi, aritmia jantung dan perdarahan intrakranial.<sup>18-20</sup>

#### 5.4 Pelumpuh otot

##### 5.4.1 Suksinilkolin

Berbagai penelitian pada manusia maupun hewan coba, menyatakan bahwa suksinilkolin dapat meningkatkan TIK yang tidak tergantung dari ada/tidaknya lesi di otak. Peningkatan TIK ini disertai dengan fasikulasi dan peningkatan aliran darah otak. Fasikulasi yang terjadi pada otot-otot leher dapat menyebabkan hambatan pada vena jugularis, sehingga TIK dapat meningkat.

Pencegahan peningkatan TIK ini dapat dicegah dengan pemberian dosis kecil obat pelumpuh otot non depolarisasi sebelumnya, atau lidokain intravena. Obat ini tidak direkomendasikan pada operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.<sup>18-20</sup>

#### 5.5 Pelumpuh otot non depolarisasi

Pelumpuh otot non depolarisasi bekerja sebagai antagonis kompetitif pada post sinap dan pre sinap reseptor kolinergik pada neuromuscular junction.<sup>1,2</sup>

##### 5.5.1 Atrakurium

Atrakurium tidak mempunyai efek terhadap TIK. Penggunaan dosis besar yang diberikan secara cepat dapat menurunkan tekanan darah, yang dapat dicegah dengan memberikan secara lambat dan dengan dosis yang lebih kecil. Metabolisme terjadi di jaringan dan di plasma, dua per tiga dengan cara hidrolisis ester sedangkan sepertiganya dengan degradasi Hofmann. Waktu kerjanya relatif singkat meskipun dengan dosis besar sehingga sangat berguna untuk intubasi cepat. Dosis induksi 0,3 – 0,5 mg/kg BB. Tidak didapatkan efek akumulasi dan fasikulasi otot seperti suksinilkolin, Sehingga obat ini dapat direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.<sup>18-20</sup>

**Tabel 7. Efek pelumpuh otot terhadap hemodinamik dan TIK** <sup>1,2, 18-20</sup>

Obat	Tekanan darah rerata	Nadi	TIK
Suksinilkolin	-	↓	↑
Atrakurium	↓	↓	-
Vekuronium	-	-	-
Pankuronium	↑	↑↑	-
Rokuronium	-	-	-

### 5.5.2 Pankuronium

Pankuronium tidak mempunyai efek langsung terhadap TIK. Memiliki efek otonom yang menonjol, berupa vagolitik, simpatomimetik tidak langsung dan mengubah konduksi SA node dan AV node jantung, sehingga berefek takikardi dan peningkatan ringan pada curah jantung. Metabolisme di hepar. Ekresi di ginjal. Tidak didapatkan fasikulasi otot seperti suksinilkolin. Obat ini tidak direkomendasikan untuk operasi bedah saraf karena efek vagolitik dan takikardi.

<sup>18-20</sup>

### 5.5.3 Vekuronium

Vekuronium tidak mempunyai efek terhadap dinamika cairan serebro spinal maupun TIK. Stabilitas kardiovaskuler dipertahankan meskipun pada dosis besar. Vekuronium dapat menyebabkan bradikardi terutama bila digunakan bersama narkotika, sebagai pencegahan dapat diberikan atropin.

Metabolisme vekuronium terjadi di hepar. Vekuronium dapat digunakan untuk intubasi cepat, karena waktu kerjanya yang relatif singkat. Dosis *syringe pump* (infusion) 0,05 – 0,1 mg/kg BB/jam. Tidak didapatkan fasikulasi otot seperti suksinilkolin, Sehingga obat ini dapat direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.

<sup>18-20</sup>

### 5.5.4 Rokuronium

Rokuronium mempunyai onset cepat dan lama kerja pendek dibandingkan dengan pelumpuh otot non depol yang lain, sehingga merupakan pilihan pengganti suksinilkolin untuk induksi dan intubasi cepat. Tidak didapatkan fasikulasi otot seperti suksinilkolin, Sehingga obat ini dapat direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi.

<sup>18-20</sup>

## 5.6 Obat lain

### 5.6.1 Lidokain 2% intravena

Dosis 1–1,5 mg/kg BB digunakan untuk menumpulkan respon simpatis pada saat laringoskopi dan intubasi. Lidokain mencegah peningkatan TIK pada pasien dengan tumor/ masa di otak, saat intubasi. Dosis rendah lidokain berefek sedasi, sedang dosis tinggi dapat menimbulkan serangan kejang. Pada dosis yang tidak menimbulkan kejang, lidokain dapat menurunkan laju metabolisme otak (CMRO<sub>2</sub>) dan aliran darah otak. Dosis besar (maksimum) dapat menurunkan laju metabolisme 30%, tetapi bila timbul kejang maka laju metabolisme akan meningkat, bersamaan dengan peningkatan aliran darah otak. Dosis kecil lidokain, dapat direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien. Namun harus dipertimbangkan pemakaiannya pada pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.

<sup>18-20</sup>

### 5.6.2 Klonidin/Catapres (alfa 2 adrenergik agonis)

Klonidin bersifat vasokonstriktor pembuluh darah otak yang kuat. Pemberian klonidin pada volunteer sehat dengan dosis 5 ug/kgBB ternyata menurunkan kecepatan aliran darah di arteri serebri media ± 20%, disertai reaktivitas terhadap CO<sub>2</sub> sedikit dihilangkan. Pemberian klonidin dosis tunggal 2,5 ug/kg BB intravena, untuk pasien cedera otak traumatik berat tidak jelas memberi pengaruh terhadap TIK dan jelas menyebabkan penurunan tekanan darah rerata (MAP) dan tekanan perfusi otak (CPP). Beberapa pasien menunjukkan peningkatan TIK >10 mmHg sehubungan dengan penurunan tekanan darah rerata tersebut. Diperkirakan hal tersebut akibat dari mekanisme vasodilatasi autoregulasi.

<sup>18-20</sup>

**Tabel 8. Efek samping obat anti epilepsi<sup>1,2</sup>**

Nama Generik	Nama dagang	Efek samping
Carbamazepine	Tegretol	anorexia, anemia aplastik, gangguan kognitif, diplopia, pusing, hiponatremia, impoten, letargi, leukopeni, nausea, <i>rash</i>
	Tegretol XR	
Clonazepam	Klonopin	depresi, letargi
Clarazepate	Tranxene	depresi, letargi
Gabapentin	Neurontin	gangguan kognitif, pusing, edema, letargi, nausea, <i>rash</i>
Lamotrigine	Lamictal	anorexia, gangguan kognitif, pusing, letargi, nausea, <i>rash</i>
Phenobarbital	-	gangguan kognitif, depresi, pusing, impoten, letargi, tremor, <i>rash</i>
Phenytoin	Dilantin	anorexia, gangguan kognitif, diplopia, pusings, gingival hipertrophi, hirsutisme, impoten, letargi, <i>lupuslike syndrome, rash</i>
Primidone	Mysoline	anorexia, gangguan kognitif, depresi, pusing, impotence, letargi, nausea, <i>rash</i>
Topiramate	Topamax	anorexia, gangguan kognitif, pusing, batu ginjal, letargi, tremor
Valproic acid	Depakote	pusing, edema, rambut rontok, letargi, nausea, teratogenik, trombositopeni, tremor, berat badan turun

### 5.6.3 Dexmedetomidin

Dexmedetomidin menunjukkan efek sedasi dan ansiolitik melalui aktivitas reseptor alfa 2 adrenergik di *locus ceruleus* (LC). Sedasi yang dihasilkan tidak sama dengan benzodiazepin atau propofol, karena primer tidak tergantung pada sistem  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). Titik tangkap dexmedetomidin tidak di kortek serebri. Hal ini menyebabkan sedasi yang kooperatif, yaitu pasien dengan mudah dapat berubah dari keadaan tidur ke kondisi bangun penuh, dan kemudian tidur lagi bila tidak ada rangsangan. Memiliki pula efek analgetik.

Pemberian dexmedetomidin dapat mengurangi kebutuhan opioid 30–50%, namun kekuatan analgetik tidak sekuat opioid. Mekanisme kerja analgetik dexmedetomidin belum diketahui secara pasti, diperkirakan titik tangkap pada korda spinalis.<sup>1,2,18-20</sup> Respon vasoaktif pembuluh darah otak dipengaruhi oleh obat anestesi yang

digunakan. Vasodilatasi otak yang disebabkan oleh isofluran atau sevofluran dapat dikurangi, bila sebelumnya diberikan dexmedetomidin. Hal ini dapat digunakan untuk menghindari peningkatan aliran darah otak pada pasien dengan trauma kepala atau tumor otak besar.<sup>18-20</sup>

Dexmetomidin memiliki efek neuroprotektif. Pada iskemi otak, dexmedetomidin mengurangi pelepasan noradrenalin, sehingga memberi proteksi terhadap kerusakan otak. Pada binatang percobaan, dexmedetomidin dapat memperbaiki kelangsungan hidup neuron setelah mengalami iskemi lokal atau global sementara. Belum didapatkan laporan, timbulnya serangan kejang pada pemakaian dexmedetomidin pada pasien. Berdasarkan data diatas, maka dexmedetomidin dapat direkomendasikan untuk operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang / epilepsi.

## 6. Premedikasi

Umumnya, premedikasi yang diberikan antasida dan atau antiemetik. Obat antiepilepsi tetap dilanjutkan. Hindari terjadinya gangguan elektrolit preoperasi, yang dapat memicu timbulnya kejang.<sup>1,2</sup>

## 7. Intraoperasi

Monitoring intra operasi epilepsi, umumnya sama seperti operasi bedah saraf lainnya. Dapat digunakan electrocorticography (EcoG) yang akan memonitor gelombang otak selama operasi berlangsung untuk mendeteksi timbulnya kejang intra operasi. Pada *awake craniotomy*, harus dipastikan posisi pasien terasa nyaman selama operasi berlangsung, suhu tidak terlalu dingin, dipastikan jalan nafas aman dan pasien kooperatif saat *cortical mapping* dilakukan. Pada anestesi umum, hindari gas dan obat anestesi intravena yang dapat memicu timbulnya kejang intraoperasi.

Sebelum induksi, diberikan midazolam 0,15–0,25 mg/kg BB iv, dilanjutkan oksigen 100%, fentanyl 1–3 ug/kgBB iv, bolus lambat dalam waktu 1 menit. Berikan 1/10 dosis pelumpuh otot non depolarisasi, dilanjutkan propofol 2–2,5 mg/kg BB iv atau pentotal 5 mg/kgBB iv. Setelah refleksi bulu mata negatif, dicoba ventilasi, bila ventilasi adekuat, berikan sisa pelumpuh otot (vecuronium 0,15 mg/kgBB iv, atau rocuronium 0,6 mg/kgBB iv, atau atracurium 0,5 mg/kg BB iv). Berikan lidokain 2% 1–1,5 mg/kgBB iv, 3 menit sebelum laringoskopi–intubasi. Propofol atau pentotal ulangan dapat diberikan 30 detik sebelum laringoskopi–intubasi.

Intubasi dilakukan setelah tekanan darah menurun kira-kira 20% dari tekanan awa dan relaksasi otot adekuat. Untuk mencegah kenaikan tekanan darah saat laringoskopi dan intubasi, dalamkan anestesi dengan pentotal atau propofol, fentanyl, lidokain. Jangan dalamkan anestesi dengan gas anestesi karena akan meningkatkan aliran darah otak. Pemeliharaan anestesi dapat digunakan kombinasi gas O<sub>2</sub> dan sevoflurane atau kombinasi gas O<sub>2</sub> dengan *compress air*

(pada TIVA). Intraoperasi epilepsi dipertahankan tekanan darah sistolik 90–100 mmHg, *end tidal* CO<sub>2</sub> 25–30 mmHg yang setara dengan PaCO<sub>2</sub> 29–34 mmHg, PaO<sub>2</sub> 100–200 mmHg dan hematokrit (Ht) 35%. Cegah terjadinya hipovolemia, hipervolemia, hipoosmoler, hiperglikemia intra operasi. Pemeliharaan cairan 1–1,5 mg/kgBB/jam atau ganti 2/3 dari jumlah diuresis. Hindari larutan hipotonik (dextrose 5%). Lebih disukai NaCl 0,9% daripada RL karena osmolaritas NaCl 0,9% 300 mOsm/L, sedangkan RL 273 mOsm/L, jadi NaCl 0,9% sedikit hiperosmoler (osmolaritas tubuh kita 290 mOsm/L). Dextrose hanya diberikan untuk terapi hipoglikemia (gula darah <60 mg%), untuk mempertahankan kadar gula darah <150 mg%, karena hiperglikemia dapat menyebabkan edema otak, iskemia dan nekrosis serebral. Terapi dengan insulin bila gula darah >200mg%. Bila perdarahan >20% atau hematokrit (Ht) <30%, berikan darah untuk mencapai Ht 35%.<sup>18-20</sup> Interaksi antiepilepsi/antikonvulsan yang rutin digunakan pasien, harus diperhitungkan saat anestesi umum. Seperti lamotrigine dan oxcarbazepine, berefek sedasi dan letargi bila berinteraksi dengan obat anestesi intravena. Carbamazepine berefek depresi terhadap sistem hemopoetik dan toksisitas kardiak pada beberapa pasien. Pemakaian topiramate jangka lama beresiko terjadinya asidosis metabolik. Perhatikan pula efek samping obat anti epilepsi yang rutin digunakan pasien.<sup>1,2</sup> Efek lain pemakaian obat antiepilepsi jangka lama adalah meningkatkan dosis obat pelumpuh otot non depolarisasi dan opioid.<sup>1,2</sup>

## 8. Pasca operasi

Pada *awake craniotomy*, pasien tidak diintubasi, ventilasi oksigen menggunakan nasal canul. Pasien diobservasi 1x24 jam pascaoperasi. Di USA, pada *awake craniotomy*, pasien diperbolehkan pulang 6 jam pasca tindakan bila tidak terjadi perdarahan atau komplikasi pascaoperasi. Pasien dengan anestesi umum, dapat dilakukan ekstubasi apabila kesadaran prabedah adekuat (GCS >9), tidak ada laserasi otak yang luas intra operasi, perdarahan minimal, temperatur pasien normal, oksigenasi normal, kardiovaskular stabil, homeostatis sistemik dan

**Tabel 9. Kondisi Homeostatis Sistemik dan Homeostatis Otak untuk early Emergence**

Homeostatis sistemik	Homeostatis otak
Normotermi (>36 °C)	Metabolisme otak dan aliran darah otak normal
Normovolemia, normotensi (MAP 70–120 mmHg)	Tekanan intrakranial normal diakhir operasi
Hipokapnia ringan / normokapnia (PaCO <sub>2</sub> 35 mmHg)	Profilaksis antiepilepsi
Normoglikemia (glukosa <150 mg% atau 4-8 mmol/ltr)	Posisi kepala <i>head up</i> adekuat
Tidak ada hiperosmolar (285 ± 5 >25% mOsm/kg) Hematokrit >25%	Saraf kranial untuk proteksi jalan nafas <i>intact</i>
Tidak ada gangguan koagulasi	

homeostatis otak adekuat. Pascaoperasi, tekanan arteri rerata harus dipertahankan > 90 mmHg untuk mempertahankan tekanan perfusi otak 50-70 mmHg.<sup>18-20</sup>

### III. Simpulan

Penatalaksanaan anestesi pada pasien dengan riwayat kejang/epilepsi memerlukan pemilihan obat dan gas anestesi yang tidak memicu serangan kejang. Gas yang tidak direkomendasikan, karena memiliki efek menstimulasi aktivitas epileptiform adalah N<sub>2</sub>O, halotan, enfluran. Gas anestesi yang dapat direkomendasikan adalah isofluran, sevofluran dan desfluran. Tidak adanya iritasi saluran pernafasan saat induksi dengan sevofluran, menyebabkan gas ini menjadi pilihan dalam operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi. Obat anestesi intravena non opioid yang tidak direkomendasikan, karena dapat menstimulasi terjadinya kejang adalah etomidat, ketamin dan methohexital. Obat yang direkomendasikan, karena memiliki efek antikonvulsan dan sedasi adalah thiopental, propofol, midazolam, diazepam. Semua opioid dapat direkomendasikan dalam operasi bedah saraf dan pasien dengan riwayat kejang/epilepsi, karena tidak menstimulasi kejang. Pelumpuh otot yang tidak direkomendasikan, karena dapat menstimulasi terjadinya kejang adalah suksinil kolin. Pankuronium juga tidak direkomendasikan karena memiliki efek vagolitik dan takikardi. Obat yang direkomendasikan adalah atrakurium, vekuronium dan rocuronium. Obat lain yang

direkomendasikan adalah lidokain 2% dan dexmedetomidin. Teknik anestesi yang digunakan dapat *awake craniotomy* atau anestesi umum dengan TIVA atau kombinasi gas anestesi dengan obat anestesi intravena. Gas N<sub>2</sub>O diganti dengan *compress air*, dengan perbandingan oksigen : *compress air* = 1 : 1. Penatalaksanaan preoperasi, intraoperasi dan pascaoperasi, tidak berbeda seperti operasi bedah saraf lainnya. Interaksi obat antiepilepsi dan efek samping anti epilepsi yang rutin digunakan pasien, harus dipertimbangkan supaya tidak terjadi masalah intraoperasi dan pascaoperasi.

### Daftar Pustaka

1. Kofke WA, Tempelhoff R, Dasheiff RM. Anesthesia for epileptic patients and for epilepsy surgery. Dalam: Cottrell JE, Smith DS. Anesthesia and Neurosurgery, 4th.ed, St. Louis, Missouri, USA : Mosby; 2001, 473-90
2. Schubert A, Lotto M. Awake craniotomy, epilepsy, minimal invasive, and robotic surgery. Dalam: Cotrell JE, Young WL. Cottrell and Young's: Neuroanesthesia, 5th. ed, Philadelphia : Mosby; 2001, 296-316
3. Nguyen DH, Mbacfou MT. Prevalence of nonlesional focal epilepsy in an adult epilepsy clinic. Can. J. Neurool.Sci. 2014; 40: 198–202
4. Bjellvi J, Flink R. Complications of

- epilepsy surgery in Sweden 1996–201 : a prospective, population-based study. *Journal of Neurosurgery*. 2015; 122: 519–525
5. Sastri BVS, Sinha AS. Clinico-pathological factors influencing surgical outcome in drug resistant epilepsy secondary to mesial temporal sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2014; 340: 183–90
  6. Elliot RE, Bolio RJ. Anterior temporal lobectomy with amygdalohippocampectomy for mesial temporal scleroris: predictor of long-term seizure control. *Journal of Neurosurgery*. 2013; 119: 261–72
  7. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 1048–58
  8. Egley CE, Famulari M, Annegers JF, et al. The Cost of epilepsy in the United State: an estimate from population-based clinical and survey data. *Epilepsia Journal*, 2000; 41: 342–51
  9. Devinsky O. Current concepts: Sudeen, unexpected death in epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1801–11
  10. Rhio JM. Inhibition of lactate dehydrogenase to treat epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 187–9
  11. Cash SS, Karvie MD. Case 34-2011 : A 75 year old man with memory loss and partial seizures. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1825–33
  12. Kwan PS, Brodie MJ. Current concepts: drug resistant epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 919–26
  13. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Neurosurgery Journal*. April 2003; 16: 165–70
  14. George MS, Sackeim HA. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Elseiver Journal*. 2000; 47: 287–95
  15. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. M.* 2000; 342: 314–9
  16. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Elseiver Journal*. 2002; 11: 77–84
  17. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus Luysi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: A 30-month follow-up: Technical case report. *Neurosurgery Journal*, June 2002; 50(6): 1385–92
  18. Bisri T. Anestesi pada pasien dengan cedera kepala akut. Dalam: *Penanganan Neuroanestesi dan Critical Care Cedera Otak Traumatik*. Edisi 1, Bandung, Indonesia: Saga Olahcitra; 2012; 83–122
  19. Bisri T. Dasar-dasar neuroanestesi. Edisi 2, Bandung, Indonesia : Saga Olahcitra; 2011; 21–44
  20. Saleh, SC. Neurofarmakologi. Dalam: *Sinopsis Neuroanestesi Klinik*. Edisi 2, Surabaya, Indonesia : Zifatama; 2013; 19–38.