

BAB II

TINJAUAN TEORI

A. Tinjauan Teori

1. General Anestesi

a. Definisi

General anestesi adalah hilangnya kesadaran dengan memberikan obat-obatan tertentu, tanpa merasakan sakit walaupun diberikan rangsangan nyeri dan bersifat reversible. Metode anestesi ini yang membuat pasien dalam keadaan tidak sadar, analgesia, dan otot rangka rileks melalui anestesi umum intravena dan/atau inhalasi selama operasi. Beberapa anestesi bekerja pada sistem saraf pusat untuk menghasilkan efek kehilangan kesadaran dan analgesia dengan mengubah tingkat beberapa neurotransmitter serta jalur sinyal (Zhu *et al.*, 2022). Anestesi umum modern melibatkan pemberian kombinasi obat-obatan, seperti obat-obatan hipnotik, obat penghambat neuromuskular dan obat analgesic (Torpy *et al.*, 2020).

Peran anestesi terhadap kejadian POCD dapat diakibatkan oleh toksik langsung dari agen anestesi, seperti efek inflamasi sistemik akibat trauma pembedahan, gangguan homeostasis kalsium, supresi dari fungsi sel stem neuronal, dan percepatan berlangsungnya proses neurodegenerasi endogen (shoair, 2015 dalam Atobig 2020). Penelitian oleh Wiklund menyatakan bahwa anestesi umum dapat mengaktifasi

kadar protein amiloid β yang berpotensi menjadi mediator POCD. Selain protein amiloid β , ekspresi protein tau juga dapat menginduksi perubahan morfologi selular, menurunkan sinaps, dan pada akhirnya dapat menyebabkan apoptosis sel otak. Dapat disimpulkan bahwa kejadian POCD berkorelasi terhadap ekspresi protein amiloid β dan tau.

b. Teknik General Anestesi

1) Anestesi Inhalasi

Anestesi inhalasi adalah salah satu metode untuk menginduksi anestesi umum sampai teknik pemberian intravena (IV) dan obat-obatan dikembangkan. Metode inhalasi terus digunakan untuk sebagian besar anestesi umum karena kemudahan penggunaan dan efek yang dapat di prediksi. Rute pemberian melalui inhalasi hampir selalu tersedia, dan rute yang sama dapat digunakan untuk mengeliminasi obat, sehingga tidak memerlukan pembersihan metabolik.

Efek umum yang diinduksi oleh semua general anestesi secara reversibel adalah hipnosis (kehilangan kesadaran perseptif), amnesia (kehilangan memori), dan ablasia gerakan sebagai respons terhadap rasa sakit (penghambatan refleks nosiseptif). Tindakan terapeutik ini, yang menentukan keadaan general anestesi, semuanya dimediasi oleh SSP (otak dan sumsum tulang belakang). Beberapa anestesi dapat memberikan tindakan terapeutik tambahan,

seperti sebagai analgesia, pelemahan refleks otonom, dan perlindungan jantung dan otak dari iskemia dan reperfusi. Selain itu, efek non terapeutik anestesi (efek samping) harus dipertimbangkan. Hal ini karena situasi klinis yang spesifik seringkali mempengaruhi pilihan obat dan dosis anestesi (Mackey, 2018).

Teknik anestesi inhalasi dapat digolongkan menjadi tiga, yaitu anestesi inhalasi sungkup muka, anestesi inhalasi LMA, dan anestesi inhalasi intubasi endotracheal tube.

a) Anestesi Inhalasi Sungkup Muka (*face mask*)

Sungkup muka (*face mask*) merupakan teknik non infasif yang mengantar udara/gas anestesi dari alat resusitasi atau sistem anestesi ke jalan napas pasien dengan sungkup kedap udara pada wajah pasien. Teknik ini dapat digunakan sebagai mode utama ventilasi untuk anestesi durasi pendek. Teknik ini biasanya digunakan oleh ahli anestesi untuk tindakan yang singkat (kira-kira $\frac{1}{2}$ - 1 jam), keadaan umum baik (ASA I-VI), dan lambung harus kosong, pasien puasa selama 6-8 jam sebelum operasi. Penggunaan sungkup muka yang lama dapat menyebabkan cedera tekanan cabang saraf trigeminal atau wajah.

b) Anestesi Inhalasi LMA

Laryngeal mask airway adalah alat jalan napas berbentuk sendok terdiri dari pipa besar berlubang dengan ujung menyerupai sendok yang pinggirnya dapat dipompa seperti balon pada pipa trakea. Tangkai LMA dapat berupa pipa keras dari polivinil atau lembek dengan spiral untuk menjaga supaya tetap paten. LMA dapat melindungi laring dari sekresi faring (tetapi bukan regurgitasi lambung), dan kepatenan posisi LMA harus tetap di tempat sampai pasien nafas spontan.

c) Anestesi Inhalasi *Endotracheal Tube*

Intubasi trakea (*Endotracheal Tube*) merupakan teknik yang mengantar gas anestetik langsung kedalam trakea. Teknik ini merupakan pencegahan terhadap konsekuensi aspirasi (masuknya cairan lambung ke saluran nafas), hipoventilasi, dan hipoksia. Teknik ini menggunakan ET dibantu menggunakan laringoskop dan diindikasikan adalah pasien yang sulit mempertahankan jalan nafas.

2) Anestesi Intravena (TIVA)

Total Intra Venous Anesthesia (TIVA) adalah teknik anestesi umum dimana induksi dan pemeliharaan anestesi didapatkan dengan menggunakan kombinasi obat-obatan anestesi yang dimasukkan langsung pada tonus pembuluh darah. TIVA dalam

anestesi umum digunakan untuk mencapai 4 komponen penting dalam anestesi yaitu ketidaksadaran, analgesia, amnesia dan relaksasi otot.

c. Obat pada General Anestesi

Obat anestesi adalah modulator yang kuat dari sistem saraf pusat (SSP) dan membuat pasien tidak sadar yang bersifat reversible, sehingga tidak merasakan sakit saat prosedur pembedahan. Sebagian besar obat anestesi dan obat penenang adalah agonis reseptor asam γ -aminobutyric (GABA), antagonis reseptor glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA), atau kombinasi keduanya.

Obat-obatan sedative dan anestesi umum yang bekerja sebagai antagonis reseptor *N-methyl-d-aspartate* (NMDA) yang diperantai oleh *γ -aminobutyric acid* (GABA) mampu menyebabkan perubahan sementara pada neurotransmisi otak yang berinteraksi pada tingkat sel untuk mencapai sedasi yang dalam selama operasi. Kedua agonis GABA dan antagonis NMDA menyebabkan *anesthetic-induced developmental neurotoxicity* (AIDN) baik jangka pendek maupun jangka panjang sehingga efek neurokognitif dari anestesi umum harus dipertimbangkan dengan sebaik-baiknya (Kulsum *et al.*, 2018)

1) Obat premedikasi

Obat premedikasi biasanya digunakan untuk mengurangi rasa takut dan cemas serta untuk menyurangi nyeri preoperasi.

Beberapa obat premedikasi berpengaruh terhadap kejadian POCD.

Diantaranya:

a) Golongan *anticholinergic*

Obat antikolinergik berpotensi menimbulkan efek samping seperti gangguan kognitif, kebingungan, halusinasi dan gangguan tidur. Obat antikolinergik tersebut cenderung memiliki efek yang lebih toksik pada otak yang mengalami penuaan karena adanya peningkatan permeabilitas darah pada sawar otak, penurunan metabolisme dan eliminasi obat, dan polifarmasi (Lupitaningrum & Rahmawati, 2019). Obat antikolinergik tersebut diantaranya Atropine, Scoplamine, Glycopyrolate

b) Golongan *hypnotic-sedative*

Obat golongan ini bekerja pada reseptor GABA *post sinaps*, yaitu dengan meningkatkan efek GABA dengan menghambat neurotransmitter pada sistem saraf pusat (SSP). Penggunaan obat ini harus diperhatikan terutama pada pasien lansia, karena efek samping yang dihasilkan berupa amnesia, kebingungan hingga dapat memicu kejadian POCD. Yang termasuk kedalam golongan obat ini di antaranya, barbiturat dan benzodiazepine,

2) Obat anestesi Intravena

Obat intravena yang dapat memicu kejadian POCD diantaranya:

a) Propofol

Propofol memiliki efek protektif dengan mengaktifkan reseptor GABA, memodulasi sistem neurotransmitter eksitatorik asam amino, dan melindungi sel-sel otak terhadap stres oksidatif. Selain itu, kadar IL-6 dan TNF- α yang sangat tinggi berkaitan erat dengan POCD. Propofol telah dilaporkan menghambat aktivasi dan pelepasan astrosit IL-6 dan TNF- α di sistem saraf pusat (Firdaus *et al.*, 2022).

b) Ketamine

Termasuk golongan non barbiturate anesthesia yang menimbulkan anesthesia dengan cepat dan efek analgetik yang dalam. Kurang digemari untuk induksi anesthesia, karena sering menimbulkan takikardi, hipertensi, hipersalivasi, nyeri kepala, pasca anesthesia dapat menimbulkan mual-muntah, pandangan kabur dan mimpi buruk.

3) Obat anestesi inhalasi

Agen anestesi inhalasi merupakan bagian dari obat general anesthesia yang paling sering digunakan saat ini, diantaranya adalah (sevofluran, isofluran, desfluran) dan gas dinitrogen oksida (N₂O). Penelitian oleh Hellstron di eropa menunjukkan bahwa, agen

anestesi inhalasi berperan dalam peningkatan agregasi $A\beta$, atau mencegah transmisi kolinergik yang berpotensi menjadi mediator POCD (Baskoro, 2022)

a) Sevoflurane

Sevofluran (ultane) merupakan halogenasi eter. Induksi dan pulih dari anestesi lebih cepat dibandingkan dengan isofluran. Sevoflurane memiliki efek neuroprotektif yang didasarkan pada mekanisme anti-reperfusion injury dan melalui perubahan sinyal sel ke sel yang menurunkan kejadian apoptosis sel-sel neuron. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Le Freche menunjukkan bahwa sevofluran berhubungan dengan peningkatan fosforilasi protein tau dan defisit memori spasial satu bulan post operasi.

b) Isolurane

Penggunaan agen anestesi isoflurane dapat mengaktivasi jalur $IL-1\beta$ dan menyebabkan kerusakan sel hipokampus, yang dapat menyebabkan gangguan kognitif (Firdaus *et al.*, 2022).

2. Spinal Anestesi

a. Definisi

Anestesi spinal (intratekal) merupakan tindakan yang dilakukan dengan menyuntikkan obat anestesi lokal secara langsung ke dalam

cairan serebro spinalis di dalam ruang subarachnoid. Kasus pertama anestesi spinal pada manusia dilakukan oleh August Bier pada tahun 1898 dengan menggunakan anestesi lokal kokain (Michael A. Gropper, 2020). Penyuntikan obat anestesi lokal dilakukan di pertengahan sampai lumbal terendah, idealnya pada L3-L4 atau L4-L5. Tempat penyuntikan pada L1-L2z harus dihindari untuk mengurangi resiko trauma jarum pada conus medullaris (Morgan, 2013). Volume cairan serebrospinal dan barisitas anestesi lokal adalah faktor penentu yang paling penting untuk penyebaran (yaitu, tinggi blok) dari anestesi spinal.

Faktor resiko terjadinya POCD diantaranya adalah agen anestesi inhalasi serta agen anestesi yang bekerja secara sentral di sistem saraf pusat (SSP). Meskipun demikian, tanpa adanya paparan obat yang bekerja di sentral, POCD tetap dapat terjadi pada pasien dengan anestesi spinal. Hal ini menandakan bahwa POCD dapat disebabkan karena penyebab lain diluar agen anestesi umum. Mekanisme yang dapat menyebabkan POCD diluar pengaruh anestesi diantaranya adalah respon inflamasi yang berkaitan dengan pembedahan. Setiap cedera jaringan diikuti oleh reaksi inflamasi yang berkaitan dengan aktivasi sistem imun. Iskemia serebral fokal dapat terjadi sebagai akibat dari respon inflamasi lokal, dengan manifestasi meliputi delirium dan ensefalopati septik. Neuroinflamasi yang berlebihan dapat merusak sinapsis dan neuron dan akhirnya mengarah ke POCD (Dewi Maharani *et al.*, 2021).

Anestesi spinal dapat mendepresi aktivitas korteks melalui penghambatan aktivitas aferen akibat blok anestesi lokal. Penelitian pada hewan menemukan anestesi regional ternyata dapat menghambat transmisi somatosensori pada jaras *reticulo-thalamo-cortical*. Efek ini dominan terlihat pada model hewan tua dan mekanisme ini secara tidak langsung dapat juga terjadi pada manusia. Penelitian lain juga menemukan keterlibatan sistem somatosensori ascenden dalam anestesi spinal dan epidural yang dapat memengaruhi kesadaran. Hambatan rangsang somatosensori ke jaras menuju thalamus oleh tindakan spinal anestesi dapat mempengaruhi terjadinya POCD.

b. Indikasi Spinal Anestesi

- 1) Bedah ekstermitas bawah, meliputi jaringan lemak, pembuluh darah, dan tulang
- 2) Perineum termasuk anal, rectum bawah atau pembedahan saluran kemih
- 3) Bedah Abdolmen bagian bawah
- 4) Bedah obstetric-ginekologi

c. Kontra indikasi Spinal Anestesi

- 1) Absolut
 - a) Pasien menolak persetujuan
 - b) Sepsis
 - c) Alergi obat

- d) Ketidakmampuan pasien untuk mempertahankan keheningan selama tusukan jarum (yang dapat mengekspos saraf struktur untuk cedera traumatis)
 - e) Kelainan darah
 - f) Hipotensi
- 2) Relative
- a) Pendarahan
 - b) Kelainan pada punggung
 - c) Penyakit saluran nafas
 - d) Kepribadian *psychotic*
 - e) Pasien anak-anak
 - f) Distensi abdominal
- d. Obat-obatan dalam Anestesi Spinal
- 1) Hiperbarik, merupakan sediaan obat anestesi spinal dengan berat jenis obat lebih besar daripada berat jenis cairan serebrospinal sehingga dapat terjadi perpindahan obat ke dasar akibat gaya gravitasi. Contoh obat anestesi spinal hiperbarik adalah bupivakain 0,5%
 - 2) Hipobarik, merupakan sediaan obat anestesi spinal dengan berat jenis obat lebih rendah dari jenis cairan serebrospinal sehingga obat akan berpindah dari area penyuntikan ke atas. Contoh obat anestesi spinal hipobarik adalah terakain dan dibukain.

3) Isobarik, merupakan sediaan obat anestesi spinal dengan berat jenis obat sama dengan cairan serebrospinal sehingga obat akan berada di tingkat yang sama di tempat penyuntikan. Contoh obat anestesi spinal isobarik adalah levobupikain 0,5% (Morgan, 2013).

3. Anestesi pada Pasien Lanjut Usia (Geriatri)

Selama 20 tahun terakhir, populasi lansia tumbuh pesat di sebagian besar dunia dan jumlah orang tua yang menjalani prosedur pembedahan juga meningkat. Mayoritas pasien dengan usia lanjut yang dirawat menjalani pembedahan, yang membutuhkan anestesi (Suryono *et al.*, 2020). Semua operasi menyebabkan beberapa stres pada orang tua, dan itu akan cukup mengganggu keseimbangan fisiologis dan psikologis pada pasien lanjut usia.

Sepertiga orang dewasa diperkirakan akan mengalami penurunan fungsi kognitif secara bertahap sejalan dengan proses penuaan (WHO, 2020). Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa pada usia 75-90 tahun sebagian besar mengalami penurunan fungsi kognitif sedang yaitu sebanyak 15 (45,5%) lansia (Komala & Dwi Novitasari, 2021).

Usia lanjut ditandai dengan gangguan fungsi dalam banyak proses pengaturan, yang dapat menyebabkan peningkatan kerapuhan fisik dan mental serta penurunan kemampuan untuk menghadapi stresor fisik seperti anestesi dan pembedahan. Hal berikutnya, lansia lebih mungkin untuk memiliki berbagai penyakit yang mendasari seperti diabetes, insufisiensi ginjal, atau penyakit kardiovaskular (Hua & Min, 2021). Populasi lansia

sangat sensitif terhadap obat anestesi dan membutuhkan lebih sedikit obat untuk mencapai efek yang diinginkan dan menghindari efek samping yang tidak diinginkan

Usia lanjut mengalami penurunan massa jaringan saraf, kepadatan neuron, konsentrasi reseptor norepinefrin dan dopamin serta neurotransmitter juga berkurang. Pada usia 80 tahun, otak biasanya kehilangan 10% dari beratnya. Waktu respon dan pembelajaran lebih sulit dan di atas usia 80 tahun, banyak pasien mengalami gangguan kognitif yang signifikan. Kebutuhan agen anestesi lokal dan umum berkurang. Pasien lansia membutuhkan waktu untuk pulih dari efek anestesi umum lebih lama.

Anestesi umum pada pasien lanjut usia dapat mempengaruhi keadaan sadar individu melalui mekanisme biologis molekuler yang kompleks, termasuk reseptor ionotropik ligand-gated, seperti asam -aminobutirat, glutamat, dan reseptor asetilkolin, dan kemudian mengintervensi transmisi sinaptik antar neuron. Namun, mekanisme kerja spesifik anestesi umum masih sulit dipahami. Menurut studi hewan dan klinis, varietas kesadaran dan kognisi terkait GA bersifat reversibel dan sementara. Tetapi beberapa penelitian menunjukkan bahwa GA atau anestesi umum dapat menghasilkan toksisitas saraf, dan dikaitkan dengan short atau disfungsi kognitif jangka panjang, dan luasnya defek kognitif sebanding dengan durasi anestesi. Anestesi volatil dapat menjadi faktor risiko kritis cedera saraf melalui

peningkatan total tau biomarker cedera saraf, cahaya neurofilamen, dan fosforilasi (Zhu *et al.*, 2022).

Usia lanjut bukan merupakan kontraindikasi untuk anestesi regional atau general. Anestesi regional memiliki manfaat tersendiri, yaitu menurunkan kejadian *deep vein thrombosis*, meningkatkan aliran darah, memberikan pereda nyeri yang adekuat dan dapat bermanfaat bagi pasien, yang lebih penting, pasien mempertahankan jalan napas spontan dan fungsi paru tetap utuh tergantung pada tingkat blokade. Karena blokade yang cepat, pemulihan yang lebih cepat, dan pengurangan efek samping pasca operasi, ini adalah metode yang lebih tepat dalam operasi ekstremitas bawah. Perhatian utama anestesi spinal adalah kemungkinan efek obat anestesi pada sistem memori jangka panjang, terutama pada pasien usia lanjut. Anestesi selama operasi merupakan faktor risiko utama untuk mempercepat timbulnya penyakit Alzheimer. Karena lansia memiliki tingkat operasi yang lebih tinggi dari pada orang muda, sangat penting untuk menilai kemungkinan efek anestesi spinal pada lansia.

4. *Post Operative Cognitive Dysfunction (POCD)*

a. Definisi

Postoperative Cognitive dysfunction (POCD) adalah gangguan neurokognitif yang ditandai dengan penurunan kinerja kognitif setelah operasi, konsentrasi yang rusak, perhatian yang terganggu, hambatan dalam pemahaman bahasa, dan abstraksi visuospasia, terutama terjadi

pada pasien lansia, hal ini telah dikenal lebih dari 100 tahun lalu (Dewi Maharani *et al.*, 2021) (Evered *et al.*, 2018). Dengan demikian, POCD memiliki dampak sosial dan ekonomi yang luas, karena penurunan kognitif dikaitkan dengan hilangnya kemandirian, kualitas hidup yang lebih rendah, dan kematian. Usia, tingkat pendidikan, kemampuan kognitif praoperasi, dan komplikasi semuanya dianggap sebagai faktor yang mempengaruhi terjadinya dan perkembangan POCD (Hua & Min, 2021). POCD terjadi dalam 24-48 jam setelah operasi, yang dapat berlangsung 1-12 bulan setelah operasi atau lebih lama (Kimiaei-Asadi *et al.*, 2022).

Insidensi POCD ditemukan 21,2% setelah anestesi umum dan 12,7% pada anestesi regional. Usia lanjut merupakan faktor risiko yang sangat berperan terhadap kejadian POCD dengan pada usia lebih dari 60 tahun (Sahana *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan oleh perubahan fisiologis, farmakokinetik, dan farmakodinamik yang berkaitan dengan penuaan. Proses penuaan juga dapat menyebabkan perubahan degeneratif pada otak yang menjadi predisposisi terjadinya POCD dalam jangka waktu yang panjang post pembedahan. Tingkat pendidikan yang rendah juga dapat menjadi faktor risiko POCD, hal ini berkaitan dengan gagasan teoritis mengenai cadangan kognitif atau *cognitive reserve*.

Respon stress sistemik yang disebabkan oleh pembedahan dan anestesi akan menginduksi pelepasan neuroendokrin dan perubahan

terkait neuroinflamasi, yang mungkin akan mempengaruhi fungsi neuronal baik secara langsung melalui modulasi maupun melalui jalur intaneuronal. Tingkat stress yang tinggi yang berlangsung terus menerus bisa menghambat memori dan mengganggu fungsi hipocampal. Hal ini dapat jadi alasan bahwa durasi dan kompleksitas dari pembedahan berbanding lurus dengan insiden dan keparahan POCD. Pembedahan juga memicu mekanisme imun dan inflamasi melalui pelepasan berbagai mediator inflamasi. Sebagian peneliti menganggap bahwa disfungsi kognitif pascaoperasi terjadi karena proses inflamasi sebagai respon terhadap operasi atau anestesi. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya mediator sitokin proinflamatori di cairan serebrospinalis (Andriyanto & Margarita, 2017)

Tingginya kejadian POCD pada lansia dapat menyebabkan keterlambatan dalam pemulihan, peningkatan *Length of Stay* (LoS) yang dapat menyebabkan tingginya biaya perawatan dan bahkan mengacu pada gangguan jiwa (Hua & Min, 2021). Disfungsi kognitif adalah pengalaman yang sangat tidak menyenangkan untuk pasien dan keluarga, tenaga medis juga menyadari konsekuensi yang terjadi, bukan hanya lama perawatan yang memanjang, tetapi juga masalah pasca pemulangan dari rumah sakit, disfungsi kognitif jangka panjang, dan mortalitas harus dipertimbangkan.

b. Epidemiologi

Pada tahun 1955, Bedford adalah orang pertama yang melaporkan bahwa anestesi umum dapat menyebabkan disfungsi kognitif jangka panjang pada orang tua. *The International Study of Post operative Cognitive Dysfunction* juga melakukan studi multisentrik menyimpulkan bahwa pasien geriatri rentan terhadap disfungsi kognitif jangka pendek setelah operasi dan anestesi. Insidensi POCD pada pasien lanjut usia (> 60 tahun) sekitar 25,8% setelah operasi dan 10% dalam tiga bulan setelah operasi (Dewi Maharani *et al.*, 2021)

c. Faktor risiko

Faktor risiko dan etiologi yang menyebabkan POCD dapat dikurangi dengan melakukan edukasi pasien dengan baik, perawatan pasien, dan sanitasi yang tepat, sehingga dapat mencegah kecenderungan gejala POCD pada pasien tersebut. Berbagai faktor risiko dan etiologi POCD baik saat preoperative, intraoperative, dan postoperatif adalah sebagai berikut

Tabel 2.1. Faktor risiko dan etiologi POCD

Faktor Pre operatif	Faktor Intra operatif	Faktor Post operatif
<ul style="list-style-type: none"> • Usia > 60 tahun • Riwayat penyalahgunaan alkohol • Benzodiazepin dan anti-kolinergik narkoba • Gangguan elektrolit Penyakit Alzheimer (AD) 	<ul style="list-style-type: none"> • Perdarahan hebat (> 500 mL) • Kontrol glukosa intra-operatif • Hipotensi intraoperative • Hipokapnia 	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri hebat • Delayed ambulation • Malnutrisi

Transmisi kolinergik serebral memainkan peranan penting dalam fungsi kognitif. Obat antikolinergik yang diberikan perioperatif diperkirakan menyebabkan POCD dengan mengganggu transmisi kolinergik. Obat antikolinergik tersebut adalah atropine, skopolamin, dan obat-obatan dengan sifat antikolinergik lainnya seperti antidepresan trisiklik dan benzodiazepine. Obat opioid (morfin, kodein, dan meperidine), yang diketahui memiliki sifat antikolinergik, juga berperan dalam menyebabkan gangguan kognitif post operatif jangka pendek. Penelitian pada pasien yang menjalani operasi non-kardiak menunjukkan bahwa pasien yang mengkonsumsi obat antikolinergik atau sedatif hipnotik sebelum operasi merupakan faktor risiko POCD (Lupitaningrum & Rahmawati, 2019)

d. Mekanisme POCD

Patofisiologi dan mekanisme yang bertanggung jawab atas POCD bergantung pada kecukupan suplai oksigen dan nutrisi, keefektifan pembuangan produk sisa, dan memadainya keadaan lingkungan kimiawi saraf. Setiap obat yang menyebabkan gangguan (misalnya hipoksia dan/atau hipoglikemia) atau mempengaruhi status metabolik otak dan homeostasisnya secara umum, dapat menyebabkan disfungsi secara keseluruhan. Disfungsi tersebut dapat terjadi dalam bentuk penurunan fungsi kemampuan mental pasca operasi (Pappa *et al.*, 2018).

Mekanisme POCD yang paling sering terjadi adalah adanya peradangan saraf, terutama di hipokampus. Meskipun proses kognitif melibatkan beberapa daerah otak, akan tetapi hipokampus yang mengandung reseptor sitokin dalam jumlah terbesar yang memainkan peran yang jelas dalam pembelajaran dan memori (Hua & Min, 2021).

1) Perubahan anatomi pada geriatri

Daerah otak yang berhubungan dengan POCD mencakup daerah hipokampus, thalamus, dan serebelum. Operasi dapat menyebabkan hilangnya duri dendritik yang terlihat secara jelas di daerah hipokampus dan neuron girus dentata pada tikus tua. POCD berpengaruh terhadap terjadinya peradangan dan neurotoksisitas hipokampus. Talamus berperan dalam transmisi, pemrosesan, dan pelaksanaan perintah pada daerah korteks. Penurunan volume talamus dan hipokampus yang diamati dalam analisis kasus terkait POCD menunjukkan adanya hubungan antara talamus dengan kejadian POCD

2) Hipoventilasi

Penelitian menemukan bahwa hipokapnia ekstrim yang terjadi selama proses anestesi berkorelasi dengan waktu disfungsi kognitif yang berkepanjangan selama minimal 3 sampai 6 hari setelah hiperventilasi.

Hipoksia akut pada sel endotel mengakibatkan terjadi inflamasi endotel. Dengan dilakukan reperfusi, maka metabolit aktif akan diproduksi. Konsekuensi dari pelepasan mobilisasi kemotaktik adalah terjadi migrasi neutrofil aktif sehingga menggumpal dengan sel endotel. Hal ini menyebabkan terjadi perkembangan mikrotrombi dan pelepasan zat pressor yang kuat, sehingga pada akhirnya menyebabkan penyumbatan kapiler dan pembuluh darah besar. Neutrofil menyebabkan kerusakan dengan adhesi mereka pada endotel kapiler, sekresi enzim proteolitik seperti elastase, kolagenase, β -glukuronidase, N-Asetil β -glukosaminidase, sitokin, dan leukotrien. Zat-zat tersebut mengaktifkan atau bersifat sitotoksik ke dinding arteri sel, ke trombosit, dan ke sel polimorfonuklear itu sendiri. Proses patogenesis ini tampaknya berperan dalam terjadinya cedera sistem saraf selama periode perioperatif. Proses ini juga dapat berperan dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti penyakit alzheimer, sklerosis ganda, dan demensia AIDS setelah infeksi HIV. Oleh karena itu, reaksi SSP terhadap mediator inflamasi sistematis dapat menyebabkan keterlambatan pemulihan atau disfungsi SSP jangka panjang setelah operasi. Hal inilah yang menjelaskan bagaimana kejadian POCD bisa diinduksi (Pappa *et al.*, 2018)

3) Mekanisme Inflamasi

Setiap cedera jaringan akan diikuti oleh reaksi inflamasi yang berkaitan dengan aktivasi sistem imun. Iskemia serebral fokal dapat terjadi sebagai akibat dari respon inflamasi lokal, dengan manifestasi meliputi delirium dan ensefalopati septik. Gejala klinis mulai dari defisit kognitif ringan hingga koma dengan penekanan aktivitas EEG. Berdasarkan penelitian sitokin proinflamasi plasma akan memuncak pada 6 jam setelah operasi, interleukin (IL)-1b meningkat tujuh kali lipat, serta IL-6 meningkat 20 kali lipat dan tetap tinggi 24 jam pascaoperasi. Neuroinflamasi yang berlebihan dapat merusak sinapsis dan neuron dan akhirnya mengarah ke POCD (Sahana *et al.*, 2020)

Pada orang tua, peningkatan serum HMGB1 dan IL-6 dapat menyebabkan ancaman terjadinya gangguan kognitif. Proses penuaan, aktivasi, dan peningkatan mikroglia diduga terkait peningkatan transkripsi gen terkait NLRP3. NLRP3 yang meningkat seiring dengan inflamasi internal. Hal ini berhubungan dengan kejadian disfungsi kognitif yang terjadi pada orang tua setelah operasi (Sahana *et al.*, 2020)

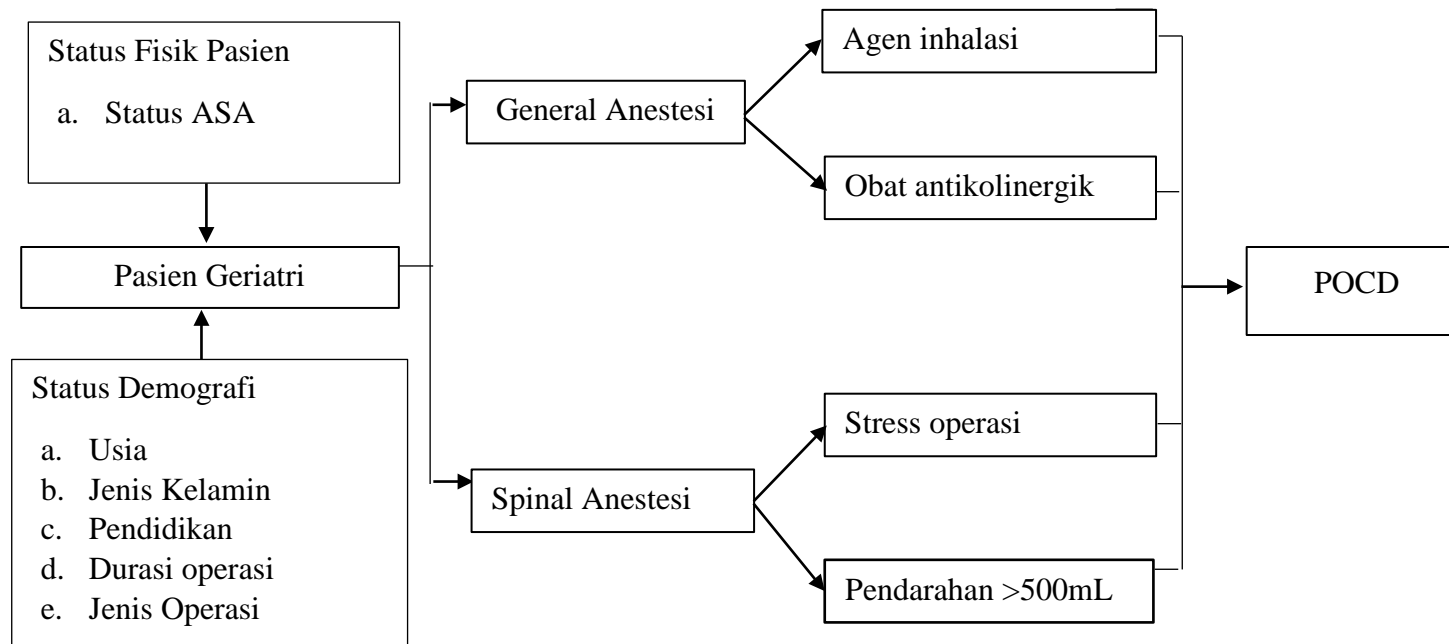
e. Komplikasi POCD

Pasien dengan POCD persisten diketahui dapat dampak negatif dalam activity daily living, kualitas hidup, kinerja memori subjektif, dan

gejala emosional. Penelitian yang dilakukan oleh Borges dkk mengenai kualitas hidup pada pasien pascaoperasi menunjukkan terdapat peningkatan kualitas hidup pada pasien tanpa POCD tiga bulan setelah operasi. Pasien dengan POCD persisten mungkin juga dapat mengalami konsekuensi kesehatan yang lebih parah seperti demensia dan peningkatan risiko kematian dalam satu tahun post operasi. POCD juga berhubungan dan berperan dalam peningkatan mortalitas, durasi ventilasi yang lebih lama, bertambahnya waktu perawatan di ICU, dan biaya pengobatan yang lebih mahal. Fungsi memori dan kemampuan berkonsentrasi sangat diperlukan pada sebagian besar pekerjaan, sehingga adanya disfungsi neurokognitif dapat menyebabkan penurunan kemampuan pasien untuk bekerja dan tidak bergantung terhadap bantuan sosial.

B. Kerangka Teori Penelitian

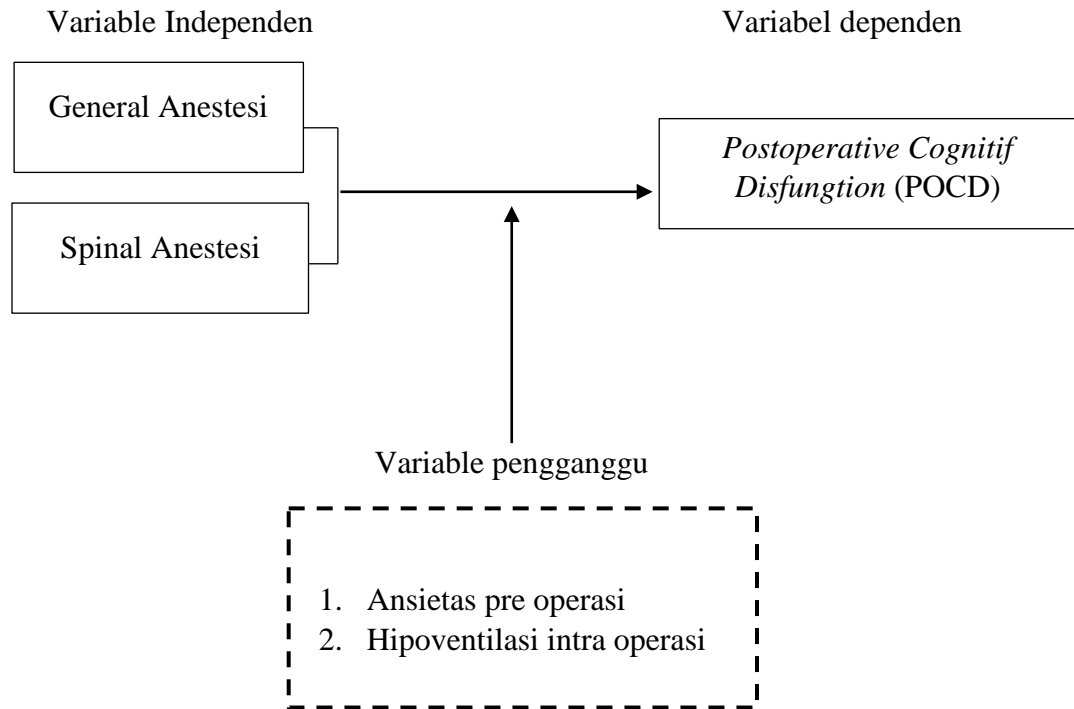
Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan diatas maka kerangka teoritis pada penelitian ini digambarkan sebagai berikut:



Gambar 2. 1 Kerangka Teori Penelitian

Dikutip dari: (Andriyanto & Margarita, 2017)¹; (Dewi Maharani *et al.*, 2021)²; (Ehsani *et al.*, 2020)³; (Evered *et al.*, 2018)⁴; (Hua & Min, 2021)⁵; (Kimiaei-Asadi *et al.*, 2022)⁶; (Kulsum *et al.*, 2018)⁷; (Lupitaningrum & Rahmawati, 2019)⁸; (Needham *et al.*, 2017)⁹; (Pappa *et al.*, 2018)¹⁰; (Sahana *et al.*, 2020)¹

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

- Di teliti
- - - - - Tidak di teliti

D. Hipotesis

Dari kerangka konsep di atas peneliti mengajukan hipotesis penelitian sebagai berikut: perbandingan kejadian risiko *postoperative cognitive dysfunction* (POCD) pada pasien lansia post operasi antara general dan spinal anestesi.