

Efek Samping Perlakuan Anestesi pada Anak: Tinjauan Pustaka

Maula Al Farisi¹, Nurul Fitri Insani², Ari Wahyuni³

Abstrak Efek samping anetesi telah dilaporkan pada hewan setelah terpapar semua agen anestesi umum yang umum digunakan. Otak mungkin sangat rentan terhadap toksisitas anestesi selama sinaptogenesis puncak (pada kehamilan dan masa bayi). Studi pada manusia tentang hasil perkembangan saraf jangka panjang setelah anestesi umum pada anak usia dini melaporkan temuan yang kontradiktif. Masih belum jelas apakah data hewan dapat diekstrapolasi ke manusia. Studi observasional pada manusia telah menunjukkan hasil yang beragam terkait dengan fungsi kognitif pada anak-anak yang menjalani anestesi. Dalam beberapa penelitian, hasil klinis yang positif ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan fungsi kognitif antara anak-anak yang terpajan dan tidak terpajan anestesi. Tinjauan pustaka ini membahas efek yang ditimbulkan obat – obatan pada anestesi pada anak.

Kata kunci: *Anak; Anestesi; Efek samping*

Abstract Adverse anesthetic effects have been reported in animals after exposure to all commonly used general anesthetic agents. The brain may be particularly vulnerable to anesthetic toxicity during peak synaptogenesis (in pregnancy and infancy). Human studies of long-term neurodevelopmental outcomes after general anesthesia in early childhood report contradictory findings. It remains unclear whether the animal data can be extrapolated to humans. Observational studies in humans have shown mixed results with regard to cognitive function in children undergoing anesthesia. In several studies, positive clinical outcomes were demonstrated with no difference in cognitive function between anesthetic-exposed and unexposed

¹²³ Jurusan Gizi, Poltekkes Kemenkes Riau, maulaalfarisii07@gmail.com

children. This literature review discusses the effects of drugs on anesthesia in children.

Keywords: *Children; Anesthesia; Side effects*

A. Pendahuluan

Anestesi umum telah lama dianggap sebagai cara yang aman untuk memungkinkan tindakan operasi, atau pencitraan medis pada anak namun, kekhawatiran muncul bahwa janin, bayi, dan anak yang terpapar anestesi umum dapat mengalami efek neurotoksik jangka panjang (Ing et al., 2022). Sekitar 200.000 dari 4 juta anak di bawah usia 6 tahun di Inggris menjalani anestesi umum setiap tahun (5 %), menjadikan risiko neurotoksisitas yang diinduksi anestesi sebagai masalah kesehatan masyarakat yang mengkhawatirkan (Walkden et al., 2019).

Studi praklinis menunjukkan bahwa paparan semua IV yang umum digunakan dan agen anestesi inhalasi dikaitkan dengan perubahan pada perkembangan pada hewan yang belum matang termasuk primata bukan manusia (Jevtovic-Todorovic, 2018). Durasi dan waktu paparan mempengaruhi potensi neurotoksik dari agen anestesi umum. Otak dianggap sangat rentan selama periode sinaptogenesis (McCann & Soriano, 2019). Pada manusia, "jendela waktu yang rentan" ini dilaporkan antara trimester ketiga dan usia 2-3 tahun (Feng et al., 2020).

Keamanan anestesi umum pada anak-anak telah menjadi bidang penyelidikan yang aktif sejak agen anestesi telah terbukti menyebabkan efek merugikan pada kelangsungan hidup sel otak dan fungsi kognitif pada hewan (Clausen et al., 2019). Bukti praklinis untuk neurotoksisitas anestesi pada manusia, yang berasal dari penelitian hewan *in vitro* dan *in vivo*, menimbulkan kekhawatiran bahwa penggunaan klinis agen anestesi pada anak-anak dapat menyebabkan hasil perkembangan saraf jangka panjang yang merugikan (X. Wang et al., 2021). Tinjauan pustaka ini membahas efek yang ditimbulkan obat – obatan pada anestesi pada anak.

B. Metodologi

Penelitian ini merupakan studi literature review, di mana peneliti mencari, menggabungkan inti sari serta menganalisis fakta dari beberapa

sumber ilmiah yang akurat dan valid, yang mengkaji tentang Efek Samping Perlakuan Anestesi pada Anak. Sumber ilmiah didapatkan dari google scholar dan Pubmed berupa textbook dan jurnal ilmiah yang berjumlah 24 buah.

C. Temuan dan Pembahasan

Penelitian tentang paparan hewan yang masih kecil terhadap sebagian besar anestesi yang digunakan secara klinis dalam dosis yang cukup mengubah struktur otak dan mempengaruhi kognisi dan perilaku di kemudian hari. Pertanyaan apakah temuan ini dapat diterjemahkan ke anak-anak telah mendorong banyak penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh (Davidson & Sun, 2018) kontribusi signifikan terhadap pemahaman tentang masalah ini. Penelitian yang dilakukan oleh Davidson dan Sun menyoroti, kekhawatiran tentang apakah anestesi dapat menjadi "neurotoksik" pada anak-anak, dan memang peringatan Food and Drug Administration tentang potensi efek neurotoksik dari sebagian besar anestesi, didorong terutama oleh pengamatan pada hewan, bukan oleh "masalah klinis yang jelas." Kekhawatiran tentang hasil perkembangan saraf yang merugikan setelah operasi neonatus dan jantung besar sudah lama ada, tetapi efeknya (Oubenyahya & Bouhabba, 2019) dikaitkan dengan kondisi mendasar yang memerlukan operasi dan faktor perioperatif lainnya, daripada tindakan anestesi. Potensi perubahan perilaku pascaoperasi yang relatif jangka pendek telah diketahui dengan baik, tetapi hanya sedikit yang menduga bahwa anestesi itu sendiri dapat memiliki efek perkembangan saraf jangka panjang. Kurangnya kecurigaan ini telah digunakan untuk membantah efek signifikan dari paparan anestesi, karena pasti jika ini adalah masalah nyata, maka kita akan menyadarinya sekarang (Clausen et al., 2019).

Terdapat kekhawatiran tentang toksisitas bahan kimia muncul pertama kali dari pengamatan laboratorium, dan kemudian dikonfirmasi pada anak-anak, tanpa adanya masalah klinis yang jelas (Ijomone et al., 2020). Salah satu contoh adalah penelitian yang dilakukan oleh Suarez et al mengamati penggunaan paparan permen licorice sebelum melahirkan. Glycyrrhizin dalam licorice menghambat enzim plasenta yang mempertahankan tingkat

glukokortikoid janin yang relatif rendah. Pada model hewan, paparan berlebihan glukokortikoid janin menghasilkan, antara lain, defisit dalam pembelajaran dan memori, serta peningkatan perilaku kecemasan. Potensi signifikansi klinis dari pengamatan ini, yang pertama kali dilakukan pada hewan, didukung dalam studi kohort longitudinal yang menemukan bahwa konsumsi licorice yang tinggi pada kehamilan dikaitkan dengan kecerdasan yang lebih rendah dan peningkatan frekuensi gangguan hiperaktivitas defisit perhatian (Suarez et al., 2018).

Penelitian lain mengamati hidrokarbon aromatik polisiklik, kelas kontaminan lingkungan yang dihasilkan oleh pembakaran tidak sempurna. Sekali lagi, temuan awal dalam penelitian hewan diikuti oleh studi kohort longitudinal yang mengukur paparan dalam rahim terhadap senyawa ini dan mengkonfirmasi hubungan yang kuat antara paparan dan beberapa masalah perkembangan saraf. Studi pencitraan mengidentifikasi perubahan spesifik dalam struktur otak yang memediasi efek ini, memberikan efek yang kuat tentang bukti hubungan sebab akibat (Peterson et al., 2022).

Penelitian yang dilakukan Bellinger dan Calderon pada tahun 2019 memberikan bukti kuat pada model hewan bahwa, dalam beberapa kondisi, anestesi umum dan obat penenang menghasilkan perubahan di otak dan gangguan terus-menerus dalam belajar, memori, dan perilaku. Tinjauan ini merangkum studi klinis terbaru menyelidiki apakah penggunaan agen ini pada anak-anak menyebabkan neurotoksisitas serupa. Meskipun hasil studi retrospektif beragam, paparan ganda terhadap anestesi umum umumnya ditemukan memberikan risiko yang lebih besar daripada paparan tunggal berkaitan dengan ketidakmampuan belajar, gangguan hiperaktif defisit perhatian, kesiapan sekolah, dan prestasi akademik. Studi klinis terbaru, termasuk uji coba terkontrol secara acak yang besar, konsisten dalam mengkonfirmasi bahwa paparan tunggal anestesi umum pada masa bayi yang berlangsung kurang dari 1 jam tidak terkait dengan gangguan perkembangan saraf di masa kanak-kanak nanti. Studi-studi ini tidak, bagaimanapun, mengklarifikasi dampak potensial dari eksposur yang lebih lama atau eksposur ganda (Bellinger & Calderon, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Schneuer et al. pada tahun 2018 menyelidiki hasil perkembangan dan kinerja sekolah anak-anak yang menjalani prosedur yang membutuhkan anestesi umum pada anak usia dini.

Dari 211.978 anak termasuk, 82.156 memiliki penilaian perkembangan dan 153.025 memiliki hasil tes sekolah, dengan 12.848 (15,7%) dan 25.032 (16,4%) terkena anestesi umum, masing-masing. Anak-anak yang terpapar anestesi umum memiliki 17%, 34%, dan 23% peningkatan kemungkinan menjadi risiko tinggi perkembangan (rasio odds yang disesuaikan [aOR]: 1,17; 95% CI: 1,07-1,29); atau skor di bawah standar minimum nasional dalam berhitung (aOR: 1,34; 95% CI: 1,21-1,48) dan membaca (aOR: 1,23; 95% CI: 1,12-1,36), masing-masing. Meskipun risiko untuk menjadi risiko tinggi perkembangan dan membaca yang buruk dilemahkan untuk anak-anak dengan hanya 1 rawat inap dan paparan anestesi umum, hubungan dengan hasil berhitung yang buruk tetap ada. Kesimpulan penelitian ini yaitu anak-anak yang terpapar anestesi umum sebelum 4 tahun memiliki perkembangan yang lebih buruk saat masuk sekolah dan kinerja sekolah. Sementara hubungan antara anak-anak dengan 1 rawat inap dengan 1 anestesi umum dan tidak ada rawat inap lainnya dilemahkan, hasil berhitung yang buruk tetap ada. Penyelidikan lebih lanjut tentang efek spesifik dari anestesi umum dan dampak dari kondisi kesehatan yang mendasari yang mendorong perlunya pembedahan atau prosedur diagnostik diperlukan, terutama di antara anak-anak yang terpapar anestesi umum jangka panjang atau dengan rawat inap berulang (Schneuer et al., 2018).

Mekanisme

Anestesi umum menghilangkan input sensorik dan menekan lalu lintas saraf normal, yang pada gilirannya mengurangi dukungan trofik yang diperlukan untuk neurogenesis dan modulasi neuroplastisitas yang bergantung pada konteks. Namun, beberapa jalur juga dicurigai terlibat mekanisme kematian sel saraf seperti eksitotoksisitas, disfungsi mitokondria, masuk kembali siklus sel yang menyimpang, disregulasi faktor trofik, dan gangguan perakitan sitoskeletal. GABA bertindak sebagai agen penghambat di otak orang dewasa, tetapi banyak penelitian praklinis telah menemukan bahwa menjadi agen rangsang selama tahap awal perkembangan otak (Sergeeva et al., 2021).

Protein transporter NA/K/2CL yang belum matang NKCC1 menghasilkan masuknya klorida yang mengarah ke depolarisasi neuron. Akibatnya, GABA tetap eksitatorik sampai reseptor GABA dialihkan ke mode penghambatan normal, ketika pengangkut klorida matang KCC2

diekspresikan, yang secara aktif mengangkut klorida keluar dari sel saraf. Peralihan ini dimulai sekitar 15 minggu setelah kelahiran aterm bayi, tetapi tidak lengkap sampai sekitar usia 1 tahun. Sevoflurane telah menghasilkan kejang dan kematian sel saraf apoptosis pada model hewan pengerat neonatal (J. Wang et al., 2020). Blokade saluran NKCC1 oleh bumetanide mengurangi respons eksitotoksik ini. Beberapa obat non-spesifik yang memiliki sifat neuroprotektif (lithium, melatonin, estrogen, erythropoietin, estradiol, dan dexmedetomidine) telah terbukti mengurangi neurotoksisitas perkembangan yang diinduksi anestesi pada hewan non-manusia. Lebih jauh, lingkungan yang ditingkatkan dan merangsang mengurangi defisit neurobehavioral setelah paparan neonatal terhadap sevofluran (Yu et al., 2020). Akhirnya, anestesi mengubah modulasi transkripsi epigenetik, yang dengan jelas menunjukkan efek global pada perkembangan saraf dan sinaptogenesis (Raper et al., 2018). Tikus jantan neonatus yang lahir induk yang terpapar sevofluran sebelum kehamilan mengalami penurunan ekspresi gen KCC2. Gen ini telah terlibat dalam perkembangan gangguan spektrum autisme pada manusia (Fukuda & Watanabe, 2019).

Kondisi

Meskipun kekhawatiran yang berkembang bahwa anestesi umum pada masa kanak-kanak menyebabkan gangguan perkembangan saraf jangka panjang, menggambarkan efek anestesi umum yang diinduksi dari operasi tetap menjadi tantangan yang signifikan dalam studi neurotoksisitas yang diinduksi anestesi (Kamat et al., 2019).

Perlu dilakukannya pengkajian lebih lanjut terhadap anak-anak untuk operasi anestesi umum versus operasi anestesi regional versus tanpa anestesi-tidak ada operasi menimbulkan tantangan etika dan logistik yang signifikan, terutama jika berkepanjangan atau berulang. Penelitian yang akan datang harus mempertimbangkan ukuran sampel yang besar dan tindak lanjut yang berkepanjangan yang diperlukan untuk mendeteksi efek neurotoksik dan memerlukan desain studi observasional yang lebih efisien dan canggih (Zaccariello et al., 2019), dan mendorong untuk adopsi indeks pengganti seperti teknik neuroimaging dan biomarker untuk mengevaluasi peradangan saraf dan apoptosis (Houck et al., 2019).

Studi observasional besar dapat menghasilkan hasil yang lebih tepat dan lebih tepat waktu yang tidak dibatasi untuk mempelajari eksposur

anestesi umum tunggal yang singkat. Penelitian yang berkembang menganjurkan studi kohort prospektif atau ambidirectional yang secara akurat memastikan paparan anestesi umum, kontrol ketat untuk pembaur, dan prospektif menindaklanjuti perkembangan saraf hingga remaja dan juga akan mengarahkan peneliti untuk menjelaskan peran mediator potensial dan pengubah efek dari setiap efek neurotoksik untuk menginformasikan strategi untuk mengurangi potensi risiko neurotoksik anestesi umum pada anak usia dini (Rajendram et al., 2022).

Secara paralel, ada kebutuhan untuk penelitian terhadap hewan yang sedang berlangsung untuk mengkarakterisasi mekanisme neurotoksisitas yang diinduksi anestesi, potensi neurotoksik relatif dari agen anestesi yang berbeda pada tahap perkembangan yang berbeda, dan faktor yang dapat dimodifikasi untuk mengurangi neurotoksisitas yang diinduksi anestesi. Penelitian pada hewan ini perlu lebih hati-hati mengontrol parameter fisiologis dan dosis anestesi dan lebih meniru tindakan bedah jika temuan dapat digeneralisasikan untuk anestesi pediatrik manusia.

Mengingat tantangan yang melekat dalam mempelajari neurotoksisitas yang diinduksi anestesi, kita harus mengakui bahwa tidak mungkin untuk menunjukkan neurotoksisitas yang diinduksi anestesi dalam uji klinis konvensional. Pada akhirnya, beberapa pendekatan pelengkap diperlukan untuk mengumpulkan bukti yang cukup untuk menginformasikan pendapat konsensus tentang potensi neurotoksik anestesi umum—saat ini, satu-satunya masalah terbesar dalam praktik anestesi pediatrik modern (Sun et al., 2020).

Simpulan

Masih belum jelas apakah data hewan dapat diekstrapolasi ke manusia. Studi observasional pada manusia telah menunjukkan hasil yang beragam terkait dengan fungsi kognitif pada anak-anak yang menjalani anestesi. Dalam beberapa penelitian, hasil klinis yang positif ditunjukkan dengan tidak adanya perbedaan fungsi kognitif antara anak-anak yang terpajan dan tidak terpajan anestesi. Hasil klinis negatif setelah paparan anestesi termasuk perubahan fisik pada MRI, seperti densitas materi abu-abu yang lebih rendah di oksipital korteks dan otak kecil; skor yang lebih rendah pada IQ kinerja, pemahaman mendengarkan, dan bahasa ekspresif;

over-representasi dalam persentil ke-5 terendah dari prestasi akademik; dan peningkatan risiko ketidakmampuan belajar. Meskipun efek ini tidak ditunjukkan secara konsisten di seluruh studi, hasil ini menarik dan memerlukan penyelidikan tambahan.

Daftar Pustaka

- Bellinger, D. C., & Calderon, J. (2019). Neurotoxicity of general anesthetics in children: Evidence and uncertainties. *Current Opinion in Pediatrics*, 31(2), 267–273.
- Clausen, N. G., Hansen, T. G., & Disma, N. (2019). Anesthesia neurotoxicity in the developing brain: Basic studies relevant for neonatal or perinatal medicine. *Clinics in Perinatology*, 46(4), 647–656.
- Davidson, A. J., & Sun, L. S. (2018). Clinical evidence for any effect of anesthesia on the developing brain. *Anesthesiology*, 128(4), 840–853.
- Feng, Y.-P., Yang, T.-S., Chung, C.-H., Chien, W.-C., & Wong, C.-S. (2020). Early childhood general anesthesia exposure associated with later developmental delay: A national population-based cohort study. *PLoS One*, 15(9), e0238289.
- Fukuda, A., & Watanabe, M. (2019). Pathogenic potential of human SLC12A5 variants causing KCC2 dysfunction. *Brain Research*, 1710, 1–7.
- Houck, P. J., Brambrink, A. M., Waspe, J., O’Leary, J. D., & Ko, R. (2019). Developmental neurotoxicity: An update. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 31(1), 108–114.
- Ijomone, O. M., Olung, N. F., Akingbade, G. T., Okoh, C. O., & Aschner, M. (2020). Environmental influence on neurodevelopmental disorders: Potential association of heavy metal exposure and autism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126638.
- Ing, C., Warner, D. O., Sun, L. S., Flick, R. P., Davidson, A. J., Vutskits, L., McCann, M. E., O’Leary, J., Bellinger, D. C., & Rauh, V. (2022). Anesthesia and developing brains: Unanswered questions and proposed paths forward. *Anesthesiology*, 136(3), 500–512.
- Jevtovic-Todorovic, V. (2018). Exposure of developing brain to general anesthesia: What is the animal evidence? *Anesthesiology*, 128(4), 832–839.
- Kamat, P. P., Kudchadkar, S. R., & Simon, H. K. (2019). Sedative and anesthetic neurotoxicity in infants and young children: Not just an operating room concern. *The Journal of Pediatrics*, 204, 285–290.
- McCann, M. E., & Soriano, S. G. (2019). Does general anesthesia affect neurodevelopment in infants and children? *Bmj*, 367.

- Oubenyahya, H., & Bouhabba, N. (2019). General anesthesia in the management of early childhood caries: An overview. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 19(6), 313–322.
- Peterson, B. S., Bansal, R., Sawardekar, S., Nati, C., Elgabalawy, E. R., Hoepner, L. A., Garcia, W., Hao, X., Margolis, A., & Perera, F. (2022). Prenatal exposure to air pollution is associated with altered brain structure, function, and metabolism in childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*.
- Rajendram, R., Patel, V. B., & Preedy, V. R. (2022). Long-term effects of anesthesia on the brain: An update on neurotoxicity. In *Treatments, Mechanisms, and Adverse Reactions of Anesthetics and Analgesics* (pp. 195–209). Elsevier.
- Raper, J., De Biasio, J., Murphy, K., Alvarado, M., & Baxter, M. (2018). Persistent alteration in behavioural reactivity to a mild social stressor in rhesus monkeys repeatedly exposed to sevoflurane in infancy. *British Journal of Anaesthesia*, 120(4), 761–767.
- Schneuer, F. J., Bentley, J. P., Davidson, A. J., Holland, A. J., Badawi, N., Martin, A. J., Skowno, J., Lain, S. J., & Nassar, N. (2018). The impact of general anesthesia on child development and school performance: A population-based study. *Pediatric Anesthesia*, 28(6), 528–536.
- Sergeeva, E. G., Rosenberg, P. A., & Benowitz, L. I. (2021). Non-Cell-Autonomous Regulation of Optic Nerve Regeneration by Amacrine Cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 666798.
- Suarez, A., Lahti, J., Czamara, D., Lahti-Pulkkinen, M., Girchenko, P., Andersson, S., Strandberg, T. E., Reynolds, R. M., Kajantie, E., & Binder, E. B. (2018). The epigenetic clock and pubertal, neuroendocrine, psychiatric, and cognitive outcomes in adolescents. *Clinical Epigenetics*, 10(1), 1–12.
- Sun, K., Chen, J., & Viboud, C. (2020). Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowdsourced data: A population-level observational study. *The Lancet Digital Health*, 2(4), e201–e208.
- Walkden, G. J., Pickering, A. E., & Gill, H. (2019). Assessing long-term neurodevelopmental outcome following general anesthesia in early childhood: Challenges and opportunities. *Anesthesia & Analgesia*, 128(4), 681–694.
- Wang, J., Yang, B., Ju, L., Yang, J., Allen, A., Zhang, J., & Martynyuk, A. E. (2020). The estradiol synthesis inhibitor formestane diminishes the ability of sevoflurane to induce neurodevelopmental abnormalities in male rats. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 14, 546531.

- Wang, X., Lin, C., Lan, L., & Liu, J. (2021). Perioperative intravenous S-ketamine for acute postoperative pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 68, 110071.
- Yu, Z., Wang, J., Wang, H., Wang, J., Cui, J., & Junzhang, P. (2020). Effects of sevoflurane exposure during late pregnancy on brain development and beneficial effects of enriched environment on offspring cognition. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 40(8), 1339–1352.
- Zaccariello, M. J., Frank, R. D., Lee, M., Kirsch, A. C., Schroeder, D. R., Hanson, A. C., Schulte, P. J., Wilder, R. T., Sprung, J., & Katusic, S. K. (2019). Patterns of neuropsychological changes after general anaesthesia in young children: Secondary analysis of the Mayo Anesthesia Safety in Kids study. *British Journal of Anaesthesia*, 122(5), 671–681.