

TESIS

**HUBUNGAN MANITOL 20% DENGAN DOSIS BERBEDA
TERHADAP OSMOLARITAS DARAH, GULA DARAH SERUM DAN
FAKTOR KOAGULASI PASIEN CEDERA OTAK SEDANG DENGAN
PENINGKATAN TEKANAN INTRAKRANIAL**

disusun dan diajukan oleh :
Martin Saputro Wardoyo

C104215110



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

**HUBUNGAN MANITOL 20% DENGAN DOSIS BERBEDA
TERHADAP OSMOLARITAS DARAH, GULA DARAH SERUM DAN
FAKTOR KOAGULASI PASIEN CEDERA OTAK SEDANG DENGAN
PENINGKATAN TEKANAN INTRAKRANIAL**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar SPESIALIS

Program Studi Ilmu Bedah

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan Oleh

Martin Saputro Wardoyo

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN MANITOL 20% DENGAN DOSIS BERBEDA TERHADAP
OSMOLARITAS DARAH, GULA DARAH SERUM DAN FAKTOR
KOAGULASI PASIEN CEDERA OTAK SEDANG DENGAN
PENINGKATAN TEKANAN INTRAKRANIAL**

Disusun dan diajukan oleh:

MARTIN SAPUTRO WARDOYO
C104215110

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 31 Agustus 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

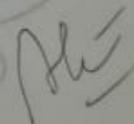
Menyetujui :

Pembimbing Utama



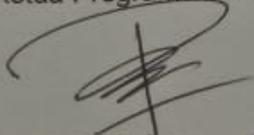
Dr.dr.Djoko Widodo, Sp.BS(K)
NIP. 19620123 198911 1 001

Pembimbing Pendamping



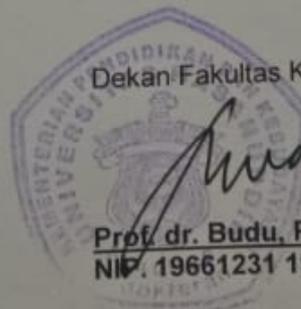
dr.Andi Ihwan, Sp.BS
NIP. 19770630 201504 1 002

Ketua Program Studi



Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K),M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Martin Saputro Wardoyo
Nomor Pokok : C104215110
Program Studi : Ilmu Bedah
Jenjang : Spesialis - 1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "Hubungan Manitol 20% dengan Dosis Berbeda Terhadap Osmolaritas Darah, Gula Darah Serum dan Faktor Koagulasi Pasien Cedera Otak Sedang Dengan Peningkatan Tekanan Intrakranial" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 31 Agustus 2020

Yang menyatakan,



Martin Saputro Wardoyo

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Martin Saputro Wardoyo
Nomor pokok : C104215110
Program studi : ilmu bedah
Jenjang : Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul “ Hubungan Manitol 20% dengan Dosis Berbeda Terhadap Osmolaritas Darah, Gula Darah Serum, dan Faktor Koagulasi Pasien Cedera Otak Sedang Dengan Peningkatan Tekanan Intrakranial” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 31 Agustus 2020
Yang menyatakan

Martin Saputro Wardoyo

KATA PENGANTAR

Puji syukur yang sebesar-besarnya penulis panjatkan kepada Tuhan YME, karena atas berkat dan limpahan karunia-Nya karya akhir ini dapat diselesaikan sebagai syarat dalam Program Pendidikan Dokter spesialis-1, program studi ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari banyak hambatan dan tantangan yang dihadapi dalam penyusunan karya akhir ini, namun atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan oleh para pembimbing yaitu Dr. dr. Djoko Widodo, Sp. BS(K), dr. Andi Ihwan, Sp.BS, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk, dr. Ihwan Kusuma, Sp.B-KBD dan dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D, sehingga tahap pelaksanaan penelitian dan penyusunan hasil penelitian hingga penulisan karya akhir ini dapat terlaksana dengan baik.

Pada kesempatan ini, penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin; dr. Uleng Bahrun, Sp. P(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada Dr. dr. Warsingih, Sp.B-KBD selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin yang banyak memberikan dukungan moril dalam mendidik, membimbing dan menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri penulis selama mengikuti pendidikan. Para Guru Besar Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang tiada hentinya mendidik dan membimbing penulis dengan sabar dalam meningkatkan pengetahuan, keterampilan dan sikap. Terima kasih juga kepada para teman sejawat residen bedah khususnya angkatan Juli 2015 atas bantuan dan dorongan moril selama pendidikan, khususnya dalam penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan hasil penelitian ini.

Terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua tercinta Sugiono Wardoyo dan Fransisca Indrawati, kakak Michael Hadi Wardoyo dan adik Mellisa Febriani Wardoyo, istri tercinta Metta Kristina, serta seluruh saudara-saudari dari keluarga besar atas dukungan baik moril maupun materiil dan doa yang diberikan selama penulis menjalani proses pendidikan.

Terima kasih kepada seluruh pegawai dan karyawan departemen ilmu bedah fakultas kedokteran universitas hasanuddin, makassar yang tidak dapat disebutkan satu-persatu dari semua pihak yang telah banyak membantu tanpa mengenal waktu. Semoga Tuhan YME membalas seluruh kebaikan kalian semua selama ini.

Akhir kata saya menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah. Untuk itu saya mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya. Semoga Tuhan YME memberikan rahmat dan kesehatan serta berkah yang melimpah, sehingga kita dapat dipertemukan kembali dalam suasana bahagia. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 31 Agustus 2020

Martin Saputro Wardoyo

DAFTAR ISI

Sampul.....	i
Daftar Isi	ii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Telaah Pustaka	5
2.1.1. Cedera Otak	5
2.1.2. Gangguan Fungsi Metabolik Otak	9
2.1.3. Eksitotoksisitas dan Stress Oksidatif	11
2.1.4. Respon Inflamasi dan Hiperglikemi Pada Cedera Otak.....	12
2.1.5. Koagulasi Pada Cedera Otak Traumatika	15
2.1.6. Osmolaritas Darah	20
2.1.7. Manitol	23
2.1.8. Glasgow Coma Scale	26
2.2 Kerangka Teori	28
2.3 Kerangka Konsep	30
2.4 Hipotesa Penelitian	30
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1 Rancangan Penelitian	31
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	31
3.3 Populasi dan Teknik Sampel	31
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.5 Definisi Operasional	34
3.6 Kriteria Objektif	35
3.7 Metode Pemeriksaan	35
3.8 Alur Penelitian	36
3.9 Analisa Data	37
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	38

4.2	Pembahasan	45
4.3	Kelamahan dan Kekuatan Penelitian	57
BAB V. PENUTUP		
5.1	Kesimpulan	59
5.2	Saran	59
DAFTAR PUSTAKA		61
LAMPIRAN		72

ABSTRAK

Cedera Otak memiliki angka kematian yang tinggi diberbagai negara. Parameter kimiawi seperti osmolaritas darah, gula darah serum dan faktor koagulasi dapat digunakan untuk menilai prognosis dari cedera otak. Peningkatan tekanan intrakranial dan pembengkakan otak adalah manifestasi klinis dari cedera otak. Salah satu penanganan nonoperatif gejala tersebut adalah penggunaan manitol. Penelitian bertujuan untuk mengetahui dosis manitol 20% yang memiliki tingkat keamanan dan efektifitas lebih baik berdasarkan evaluasi 3 parameter laboratorium yang digunakan. Penelitian ini bersifat kohort prospektif dengan total 30 pasien cedera otak sedang, yang dibagi secara acak kedalam dua kelompok manitol dengan dosis berbeda. Hasil penelitian akan dianalisa menggunakan repeated measurement annova test, dikatakan hasil bermakna bila $P < 0,05$. Dari 30 pasien cedera otak sedang, didapatkan perbedaan nilai osmolaritas darah, gula darah serum dan faktor koagulasi antar kedua kelompok, dimana kelompok manitol 20% dosis 1 gram/kgBB memiliki nilai lebih tinggi dibanding dosis 0,5gram/kgBB, namun semuanya memiliki P value > 0.05 . Manitol tidak mempengaruhi nilai osmolaritas darah, gula darah serum dan faktor koagulasi.

Kata kunci: cedera otak sedang , peningkatan tekanan intrakranial, osmolaritas darah, gula darah serum, faktor koagulasi, manitol

ABSTRACT

Brain injuries have high mortality rates in different countries. Chemical parameters such as blood osmolarity, serum blood sugar, and coagulation factors could be used to assess the prognosis of a brain injury. Increased intracranial pressure and swelling of the brain is a clinical manifestation of brain injury. One of the symptoms of non-operative treatment is the use of mannitol. The research aims to determine the dose of mannitol 20% which has better levels of safety and effectiveness based on the evaluation of 3 laboratory parameters used. This research is a prospective cohort with a total of 30 moderate brain injuries, which are divided randomly into two groups of mannitol with different doses. The results will be analyzed using repeated Anova tests and are significant if $P < 0.05$. We found the difference in the value of blood osmolarity, serum blood sugar, and coagulation factors between the two groups. Mannitol 20% 1 gram/kgBW has a higher value than the 0,5 gram/kgBW, but all have $P\text{-value} > 0.05$. Mannitol 20% does not affect the value of blood osmolarity, serum blood sugar, and coagulation factors.

Keywords: moderate brain injury, increased intracranial pressure, blood osmolarity, serum blood sugar, coagulation factor, mannitol

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1. Cedera otak primer (neural dan/atau vaskular).....	6
Tabel 2. <i>Glasgow coma scale</i>	27
Tabel 3. Distribusi karakteristik dan frekuensi variabel	38
Tabel 4 Perbandingan perubahan osmolaritas dengan pemberian dosis manitol 20% yang berbeda	39
Tabel 5 Perbandingan perubahan osmolaritas pada hari yang berbeda	40
Tabel 6 Perbandingan nilai glukosa darah sewaktu dengan pemberian dosis manitol 20% yang berbeda	41
Tabel 7 Perbandingan perubahan nilai glukosa darah pada hari yang berbeda.....	42
Tabel 8 Perbandingan PTT dengan pemberian dosis manitol 20% yang berbeda	43
Tabel 9. Perbandingan A PTT dengan pemberian dosis manitol 20% yang berbeda	43
Tabel 10. Perbandingan perubahan nilai PTT pada hari yang berbeda	44
Tabel 11. Perbandingan perubahan nilai APTT pada hari yang berbeda	44
Gambar 1. Bagan perubahan neurohormonal terhadap trauma.....	13
Gambar 2..Hipotesis koagulopati setelah cedera otak	17

Gambar	3.	Mekanisme	pembekuan	darah
.....				19

DAFTAR SINGKATAN

BB	Berat Badan
GCS	Glasgow Coma Scale
ATP	Adenosine Tri Phospate
CBF	Cranial Blood Flow
CPP	Central Perfussion Pressure
ICP	Intra Cranial Pressure
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
TF	Tissue Factor
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
PT	Prothrombin Time

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Cedera otak traumatika merupakan gangguan kompleks akibat terjadinya perubahan fungsi otak atau patologi otak yang disebabkan oleh kekuatan eksternal (Winkler, 2016). Sebanyak 1,7 juta orang setiap tahun mengalami cedera otak traumatika di Amerika Serikat (Vos PE, 2015). Sedangkan di Indonesia, prevalensi cedera otak traumatika meningkat dari 14,5% di tahun 2007 menjadi 14,9% di tahun 2013. Terdapat peningkatan jumlah kematian dari 6 per 100.000 populasi di tahun 2009 menjadi 120 kasus jumlah kematian oleh karena kecelakaan lalu lintas di tahun 2014 (Sekeon, 2015).

Secara umum, kerusakan yang diinduksi oleh cedera otak dapat dibagi menjadi dua jenis, yakni cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer diinisiasi oleh kontak fisik pada kepala, sementara cedera sekunder merupakan proses kompleks yang terjadi dalam beberapa jam atau beberapa hari setelah cedera primer (Vos, 2015). Hipertensi intrakranial dan edema serebral adalah manifestasi utama dari cedera otak, keduanya dikenal sebagai kontributor utama pada cedera otak sekunder dan memiliki luaran neurologis yang buruk. Salah satu tatalaksana pasien dengan peningkatan tekanan intrakranial dan edema serebral adalah penggunaan cairan hiperosmolar. Jenis cairan hiperosmolar yang

banyak dikenal adalah manitol. Sediaan manitol yang tersedia adalah 20% dan 25% dengan *loading dose* 0,5 – 1 gram/kgBB dan *maintenance dose* 0,25 – 0,5 gram/kgBB (Iwan AR et al, 2015).

Sejumlah parameter laboratorium umum yang diketahui mampu memprediksi cedera otak, diantaranya kadar osmolaritas darah, glukosa serum, dan faktor koagulasi (Komarova, 2017). Manitol merupakan obat dengan senyawa poliol(alkohol gula) sehingga dapat mempengaruhi kadar gula darah (Shawkat, 2012). Manitol memiliki efek samping hipovolemik hingga gangguan fungsi ginjal, dan osmolaritas darah dapat digunakan untuk memantau resiko terjadinya efek samping tersebut (Amri,2017). Pemberian manitol dapat mengakibatkan perburukan dari faktor pembekuan darah, sebab terjadi efek pengenceran darah setelah pemberian manitol (Luosterinen, 2010).

Di Makassar, belum ada penelitian yang melihat efek pemberian manitol terhadap ketiga variabel tersebut serta membandingkan kedua dosis yang berbeda, sehingga penulis merasa tertarik untuk meneliti hubungan manitol 20% dengan dua dosis yang berbeda terhadap kadar osmolaritas darah, glukosa serum dan faktor koagulasi pasien cedera otak sedang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan nilai osmolaritas darah, glukosa serum dan faktor koagulasi penderita cedera otak traumatika sedang yang diberikan manitol 20% dosis 0,5gram/kgBB dengan 1gram/kgBB?

1.3. Tujuan Penelitian

a) Tujuan umum

Mengetahui dosis manitol 20% yang memiliki tingkat keamanan lebih baik berdasarkan evaluasi 3 parameter laboratorium yang digunakan.

b) Tujuan khusus

- Mengetahui hubungan antara cedera otak sedang dengan osmolaritas darah, gula darah dan faktor koagulasi.
- Mengetahui perbandingan nilai osmolaritas darah dari kedua dosis manitol 20% yang berbeda.
- Mengetahui perbandingan nilai gula darah dari kedua dosis manitol 20% yang berbeda.
- Mengetahui perbandingan nilai faktor koagulasi dari kedua dosis manitol 20% yang berbeda.

1.4. Manfaat Penelitian

- Memberikan informasi tambahan dalam pengelolaan cedera otak traumatika, khususnya dalam hal memperbaiki dinamika

neurohormonal dan metabolisme agar kerusakan otak sekunder dapat ditekan seoptimal mungkin sehingga kualitas luaran suatu cedera otak dapat menjadi lebih baik.

- Dapat digunakannya parameter kimiawi sederhana (osmolaritas darah, glukosa serum dan faktor koagulasi) melengkapi parameter lain khususnya parameter klinis (GCS) sebagai patokan penilaian awal cedera otak traumatika, prognosis dan pengelolaannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Cedera otak

Berdasarkan biomekanisme dasar, maka cedera otak traumatik dapat diklasifikasikan sebagai berikut (Algattas H, Huang JH, 2014)

- Kerusakan otak fokal; akibat dari tipe cedera kontak, mengakibatkan terjadinya kontusio, laserasi, dan perdarahan intrakranial, dan
- Kerusakan otak difus; akibat tipe cedera akselerasi/deselerasi mengakibatkan cedera axon difus (*diffuse axonal injury*), cedera vaskuler difus atau edema otak.

Sementara itu berdasarkan kerusakan atau cedera otak traumatika yang timbul maka dapat dibagi sebagai berikut (Algattas H, Huang JH, 2014).

- Cedera otak primer

Kerusakan otak primer terjadi akibat deformasi otak secara mekanis yang menimbulkan cedera pada permukaan otak oleh fenomena kontak atau pada parenkim otak akibat gaya sebar (**Tabel 1**) (Blumberg PC, 1987). Hal ini berarti cedera primer merupakan cedera yang bersifat mendadak dan sebagian besar irreversibel, gaya mekanik yang timbul akan menyebabkan kerusakan jaringan yang bersifat progresif. Deformitas

yang timbul dapat langsung merusak pembuluh darah, akson, neuron dan glia. Kerusakan yang timbul dapat bersifat fokal, multifokal atau difus. Semua ini akan memicu serangkaian reaksi sehingga terjadi perubahan pada kompleks selular, inflamasi, neurokimiawi dan metabolik. Berbagai bukti biomekanis menunjukkan adanya perbedaan ambang cedera untuk berbagai komponen struktural. Secara umum, cedera otak primer dapat bersifat fokal ataupun difus. Cedera yang terjadi dapat mengenai jaringan otak saja, vaskular, atau melibatkan keduanya (Algattas H, Huang JH, 2014)

Tabel 1. Cedera otak primer (neural dan/atau vaskular)

(Blumberg, PC. 1987. Pathology in Head Injury. In: *Neurological Skill* 18(1): 58-62)

Difus

- Cedera aksonal difus (*Diffuse axonal injury = DAI*)
- Cedera vaskular difus (*Diffuse vascular injury = DVI*)

Fokal

- Cedera vaskular yang menyebabkan :
 - a. Perdarahan intraserebral
 - b. Perdarahan subdural
 - c. Perdarahan ekstradural (perdarahan epidural)

Cedera aksonal

Kontusio

Laserasi

Efek klinis dari cedera otak primer ini akan diperburuk dengan terjadinya cedera otak sekunder. Dengan demikian, cedera difus otak, kontusio, dan laserasi otak dengan segera akan memberikan pengaruh

klinis yang beragam. Setiap peningkatan defisit neurologis ataupun penurunan tingkat kesadaran disebabkan oleh kerusakan otak sekunder (Mikkelsen, M *et al*, 2012).

Proses cedera tidak hanya terjadi sesaat setelah cedera, namun berlangsung bahkan beberapa jam setelah awal kejadian. Penelitian berhasil membuktikan bahwa meskipun kerusakan otak primer dianggap *irreversibel* namun perubahan pada ultrastruktur, sawar darah otak dan fungsi neuronal yang berlangsung sejalan dengan waktu memberikan peluang yang cukup untuk ditangani agar tidak menjadi lebih berat (Algattas H, Huang JH, 2014).

- Cedera otak sekunder

Luasnya kerusakan otak pasca trauma ditentukan oleh jenis cedera yang diderita (primer dan sekunder). Cedera otak sekunder terjadi setelah trauma inisial dan merupakan konsekuensi dari proses kompleks yang diawali dengan cedera primer pada otak dengan faktor resiko utamanya adalah hipoksia dini dan hipotensi sewaktu periode resusitatif. Urutan kejadian yang berperan dalam berkembangnya kerusakan otak sekunder pasca cedera traumatik sangat kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti. Hal ini terutama karena berbagai macam mediator endogen yang dilepaskan ke dalam kompartemen intrakranial pasca trauma dan kompleksitas interaksinya serta regulasi yang tergantung waktu (*time dependent regulation*) antara fungsi agonistik dan antagonistik (Algattas H, Huang JH, 2014).

Cedera sekunder yang terjadi pada otak disebabkan oleh cedera yang bukan bersumber pada otak itu sendiri, penyebabnya dapat berupa hipotensi dan hipoksia, peningkatan tekanan intra kranial dan penurunan aliran darah otak akibat edema otak dan efek massa dari hematoma intrakranial, hidrosefalus dan infeksi. Beberapa jenis kerusakan otak sekunder secara potensial masih bersifat *reversibel* sehingga dengan penanganan yang adekuat dapat kembali normal (Widodo, 2012). Bukti lain menunjukkan bahwa kerusakan otak sekunder juga merupakan komponen yang sangat penting. Iskemia akibat cedera otak sekunder tidak hanya timbul pada cedera otak yang berat tetapi dapat juga timbul pada cedera otak ringan hingga sedang. Berdasarkan penyebabnya, secara umum cedera otak sekunder dibagi menjadi ekstrakranial dan intrakranial (Algattas, 2014)

Keparahan cedera otak sekunder sangat bergantung dari penyebabnya. Pada perdarahan otak mekanisme cedera otak sekunder adalah akibat kompresi langsung pada korteks otak yang ada di bawahnya sehingga timbul kerusakan otak iskemik yang bersifat lokal sehingga terjadi pergeseran otak. Konsekuensi akhir dari hal ini adalah penurunan ketersediaan *adenosine triphosphate* (ATP) yang akan menyebabkan kegagalan pompa membran sehingga sel akan mengalami edema atau kematian (Carpenter, 2015). Tahap awal cedera otak setelah trauma ditunjukkan dengan kerusakan langsung jaringan dan gangguan regulasi aliran darah otak (*cerebral blood flow/CBF*) serta metabolisme

otak. Keadaan ini menimbulkan gambaran iskemik atau mirip iskemik, dengan akibat akumulasi laktat karena glikolisis anaerob, peningkatan permeabilitas kapiler, dan berikutnya akan diikuti terjadi edema. Karena metabolisme anaerob tidak adekuat untuk mempertahankan keadaan energi seluler, maka akan terjadi gangguan cadangan ATP dan kegagalan pompa ionik membran, suatu sistem pompa yang memerlukan energi. Berkurangnya jumlah ATP disertai pembentukan asam laktat akan mengakibatkan bertambahnya edema otak (Komarova, 2017)

2.1.2 Gangguan fungsi metabolik otak

Pada pasien-pasien dengan cedera otak traumatik seringkali mengalami gangguan fungsi metabolisme dan keadaan energi otak. Metabolisme otak mencerminkan ketersediaan oksigen dan konsumsi glukosa otak. Sementara keadaan energi otak mencerminkan konsentrasi fosfokreatinin dan ATP jaringan otak atau secara tidak langsung dicerminkan oleh rasio laktat/piruvat. Derajat gangguan metabolik ini berhubungan langsung dengan beratnya cedera primer yang terjadi, dan luaran penderita lebih buruk pada penderita yang fungsi metaboliknya lebih rendah dibandingkan dengan gangguan metabolik yang lebih minimal atau tanpa gangguan metabolik (Algattas, 2014).

Penurunan fungsi metabolisme otak pasca trauma berhubungan dengan disfungsi mitokondria berupa penurunan respirasi tingkat mitokondria dan produksi ATP. Selain itu juga bisa akibat berkurangnya

ketersediaan *pool* ko-enzim nikotinic dan *overload* Ca^{2+} intra-mitokondria. Meskipun demikian, penggunaan hiperoksia untuk memperbaiki kegagalan metabolik hasilnya tidak konsisten. Hal yang menarik adalah penurunan kebutuhan metabolisme otak tidak selalu berhubungan langsung dengan penurunan CBF (Horng, 2017)

Oksigenasi otak

Terjadinya cedera otak traumatik ditandai dengan ketidakseimbangan antara penghantaran oksigen (*oxygen delivery*) dan konsumsi oksigen otak (Algattas, 2014). Walaupun keadaan ini dipicu oleh beberapa mekanisme vaskuler dan hemodinamik yang berbeda sebagaimana sudah dijelaskan sebelumnya, hasil akhirnya adalah hipoksia jaringan otak. Batas ambang kritis tekanan oksigen otak yang teridentifikasi pada pasien dengan trauma adalah 10-15 mmHg, bila kurang dari nilai tersebut infark neuronal akan terjadi. Akan tetapi kekurangan oksigen otak dengan akibat cedera otak sekunder bisa terjadi pada keadaan CPP dan ICP normal (Amri, 2017). Sejalan dengan ini, prosedur klinis yang menggabungkan parameter tekanan oksigen otak kedalam algoritma penanganan dengan menambahkan parameter ICP atau CPP adalah penting diketahui karena interaksi antara hantaran dan kebutuhan oksigen dan keadaan perbaikan luaran dari cedera otak akan terjadi bila penanganan didasarkan pada asumsi bahwa penderita berada pada keadaan oksigenasi jaringan otak yang kritis (Algattas, 2014).

2.1.3 Eksitotoksisitas dan stress oksidatif

Cedera otak traumatik berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter eksitasi khususnya glutamate secara masif. Keadaan ini menyebabkan akumulasi glutamate ekstraseluler yang mempengaruhi neuron dan astrosit dan mengakibatkan stimulasi reseptor glutamate ionotropik dan metabotropik dengan efek *flux* ion-ion Ca^{2+} , Na^+ , dan K^+ . Meskipun keadaan tersebut memicu proses katabolik termasuk kerusakan sawar darah otak, sel berusaha untuk melakukan kompensasi dengan meningkatkan aktifasi Na^+/K^+ -ATPase dan memulihkan kebutuhan energi, dengan membentuk suatu rantai metabolisme yang terlepas dari sel (Algattas, 2014).

Stess oksidatif berhubungan dengan terbentuknya molekul-molekul oksigen reaktif (radikal bebas oksigen dan molekul lain berupa superoksida, hidrogen peroksida, oksida nitrat, peroksinitrat) sebagai respon dari cedera otak. Produksi berlebihan dari oksigen reaktif ini akibat dari eksitotoksisitas dan kelelahan dari sistem antioksidan endogen (misalnya; superoksida dismutase, glutation peroksidase, dan katalase) menyebabkan peroksidasi struktur seluler dan vaskuler, oksidasi protein, pemecahan DNA, dan penghambatan rantai transpor elektron mitokondria. Mekanisme tersebut cukup untuk menyebabkan kematian sel segera, proses inflamasi dan apoptosis dini atau lambat disebabkan oleh stress oksidatif (Algattas, 2014).

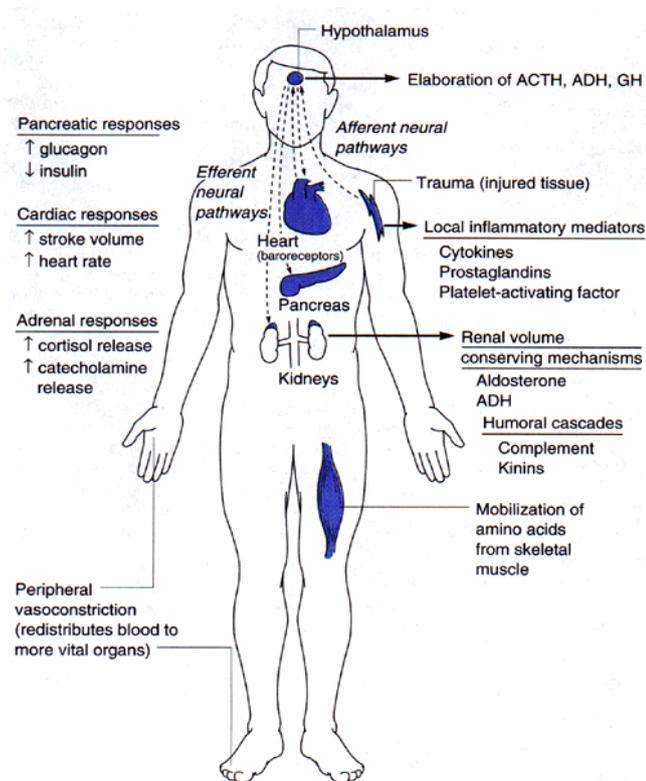
2.1.4 Respon inflamasi dan hiperglikemia pada cedera otak

Inflamasi, seperti halnya organ lain, juga merupakan bagian terpenting dari patofisiologi cedera otak traumatik. Meskipun otak berbeda dari organ lainnya karena nyaris terisolasi sempurna dari aliran darah akibat adanya sawar darah otak namun tahapan dalam aktivasi sistem imun tidak berbeda jauh dengan organ lainnya. Kunci dari proses ini ada pada sejumlah mediator imun yang dilepaskan dalam beberapa menit setelah trauma otak. Mediator ini akan menuntun pada tahapan terjadinya inflamasi termasuk ekspresi molekul adhesi, infiltrasi seluler dan molekul-molekul inflamasi serta faktor-faktor pertumbuhan sehingga akan terjadi kematian atau regenerasi sel-sel otak. Tetapi sejauh mana inflamasi menguntungkan atau merugikan bagi jaringan otak dan sejauh mana perannya dalam cedera otak sekunder dan kerusakan otak yang progressif masih belum jelas (Shi, 2016).

Beberapa penelitian memberikan bukti bahwa respon inflamasi pada otak terhadap trauma sangat menonjol dan berperan dalam terjadinya cedera sekunder, sehingga penghambatan reaksi radang akan menghambat pula terjadinya cedera sekunder dan akhirnya memperbaiki luaran penderita (Vos, 2015; Shi, 2016)

Pada trauma beberapa hormon diaktifkan, seperti adrenalin, noradrenalin, kortisol dan glukagon meningkat, sedangkan beberapa hormon lainnya menurun (**Gambar 1**). Aksis simpatiko-adrenal merupakan sistem utama tubuh untuk bereaksi terhadap cedera. Perubahan ini

disebabkan oleh dampak adrenergik dan katekolamin, di mana katekolamin meningkat setelah terjadinya cedera. Terjadinya '*systemic inflammatory response*' setelah trauma ditandai oleh peningkatan aktivitas sistem kardiovaskuler, metabolisme, konsumsi oksigen, katabolisme protein dan hiperglikemia (Oliveira, 2017)



Gambar 1. Bagan perubahan neurohormonal terhadap trauma.

(Smith D, et al. Lactate: 2003. A Preferred Fuel for Human Brain Metabolism *in Vivo*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 23: 658-64)

Stimulasi aktivitas β adrenergik menyebabkan dilepasnya hormon stres seperti katekolamin sehingga akan meningkatkan laju metabolik, balans nitrogen negatif, intoleransi gula dan resistensi insulin.

Hiperglikemia merupakan kondisi yang umum pada setiap trauma ekstensif, yang menyebabkan tubuh akan memberikan respon dalam mengatasi cedera, bahan bakar dimobilisasi sehingga kadarnya dalam darah meningkat. Peningkatan ini disebabkan peningkatan proses glukoneogenesis (*alanin dan laktat*) akibat aktivasi siklus gula-laktat (Shi, 2016)

Proses glukoneogenesis sebenarnya merupakan upaya kompensasi tubuh untuk menyediakan sumber energi bagi kelangsungan sel, karena glukosa yang terbentuk sangat dibutuhkan sebagai bahan bakar utama bagi jaringan yang mengalami cedera. Rendahnya kadar insulin di samping resistensi insulin yang terjadi menyebabkan terjadinya lipolisis dan mobilisasi cadangan lemak tubuh sebagai upaya penyediaan energi. Pelepasan hormon stres dan mediator sitokin menyebabkan terjadinya proteolisis protein otot yang bertujuan membentuk protein fase akut, penyembuhan, peningkatan imunologi, dan proses glukoneogenesis (Carpenter, 2015).

Karnadihardja *Wet al* menyatakan ,pada umumnya fase hipermetabolik tersebut akan mencapai puncaknya dalam waktu 48- 72 jam dan kembali normal setelah 7 – 10 hari. Tetapi apabila dalam masa itu terjadi komplikasi infeksi, iskemia atau masih terdapat sisa fokus inflamasi, maka fase hipermetabolik terus berlangsung (Miranda, 2014)

2.1.5 Koagulasi pada cedera otak traumatika

Kelainan hemostatik adalah hal yang umum terjadi pada pasien trauma, yang mungkin berhubungan dengan berbagai proses yang saling berbeda, mulai dari penyakit yang sudah ada sebelumnya hingga sebagai kompensasi pemberian terapi. Mekanisme yang mendasari terjadinya koagulopati pada cedera otak traumatika mencakup multifaktor yang belum dapat dijelaskan secara rinci (Liu, 2016). Gangguan koagulasi yang terjadi pada pasien trauma merupakan hal yang kompleks. Beberapa faktor risiko yang dapat mencetuskan koagulopati akut setelah cedera otak traumatika di antaranya : 1) beratnya derajat cedera otak berdasarkan *Abbreviated Injury Scale for Head* (AiShead); 2) skor GCS \leq 8; 3) tekanan darah $<$ 90mmHg di tempat kejadian atau pada saat masuk UGD; 4) pemberian cairan intravena 2000 ml pra rumah sakit; dan 5) usia sekitar 75 tahun (Yuan, 2018).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi sejumlah pasien dengan cedera otak traumatika yang berdiri sendiri, mengalami gangguan koagulasi secara umum 2 x lipat dalam 24 jam pertama setelah trauma dan kelainan hemostatic ini dapat berlanjut sampai hari ke 3 setelah cedera atau bahkan bias lebih lama (Liu, 2016; Yuan, 2018).

Pada orang sehat, proses koagulasi dan fibrinolisis seimbang untuk mencegah perdarahan yang berlebihan atau terbentuknya thrombosis. Saat ini belum ada definisi yang tepat yang dapat menjelaskan hal-hal yang berkontribusi terjadinya koagulopati pada cedera otak traumatika

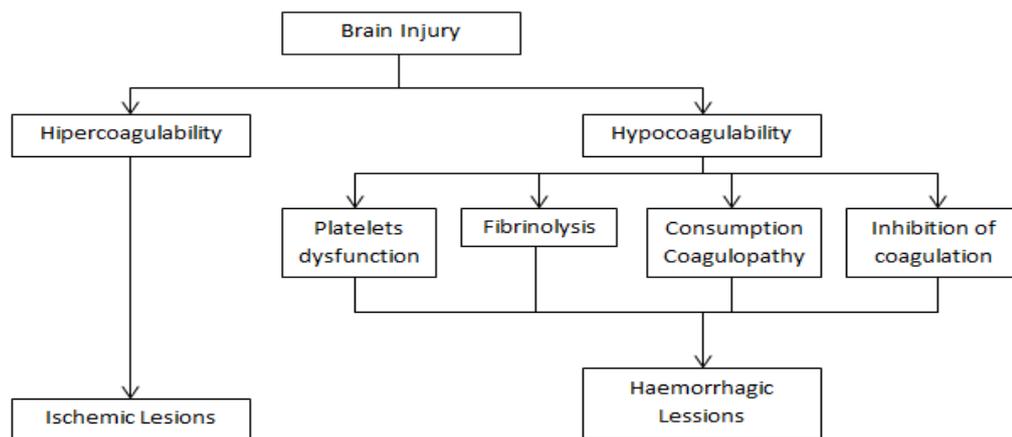
(Widodo, 2012). Salah satu alasan paling umum untuk koagulasi abnormal berdasarkan hasil tes laboratorium pada pasien cedera otak traumatika adalah adanya pengenceran faktor hemostatik setelah resusitasi cairan atau darah, hipotermia yang parah, kerusakan jaringan akibat trauma, dan efek dari penyakit yang mendasari (Horng, 2017).

Pasien dengan cedera otak traumatika beresiko untuk terjadinya kelainan baik koagulasi maupun fibrinolisis (Widodo, 2012, Yuan, 2018). Sifat dari kelainan koagulasi antara pasien dengan cedera otak saja dan pasien dengan multiple berbeda. Terdapat bukti bahwa tingkat jaringan otak berbeda dengan syok traumatik atau hipoksia, dalam memainkan peran penting terjadinya koagulasi serta cedera otak traumatika (Stovell, 2017).

Hal ini diasumsikan bahwa cedera otak traumatika menginduksi pelepasan besar-besaran TF ke dalam sirkulasi sistemik, yang menghasilkan aktivasi luas dari kaskade koagulasi ekstrinsik dengan kemungkinan koagulopati konsumtif dan penurunan faktor koagulasi dan trombosit (Widodo, 2012, Yuan, 2018).

Menurut Mathew Laroche, *et al* hipotesis lain menjelaskan terjadinya koagulopati pada cedera otak traumatika yang mencakup kombinasi dari keadaan hipo- dan hiperkoagulasi yang dipicu oleh besar dan luasnya jaringan otak yang mengalami trauma yang mengakibatkan cedera sekunder melalui iskemik berikutnya atau lesi hemoragik.

Mekanisme potensial saat ini dibahas diringkas dalam **Gambar 2** (Widodo, 2012).



Gambar 2. Hipotesis koagulopati setelah cedera otak.

Sebagai komponen penting darah, trombosit memiliki fungsi dalam adhesi sel, agregasi dan aktivasi. Trombosit memainkan peran penting dalam pembekuan darah dan trombogenesis selama hemostasis. Terdapat bukti bahwa trombogenesis internal yang terbentuk, dapat merupakan hasil dari tindakan gabungan dari trombosit, fibrin fermentasi, dan fibrinogen. Selain itu, terdapat hubungan yang kuat antara perubahan abnormal dalam jumlah, penampilan, dan fungsi trombosit dengan terjadinya infark serebral, perdarahan otak, ensefalopati iskemik hipoksia, dan perubahan dan prognosis kondisi patogenetik. Patologi dan fisiologi cedera otak sekunder setelah cedera kranio serebral menunjukkan komponen yang sama seperti penyakit tersebut (Oliveira, 2015).

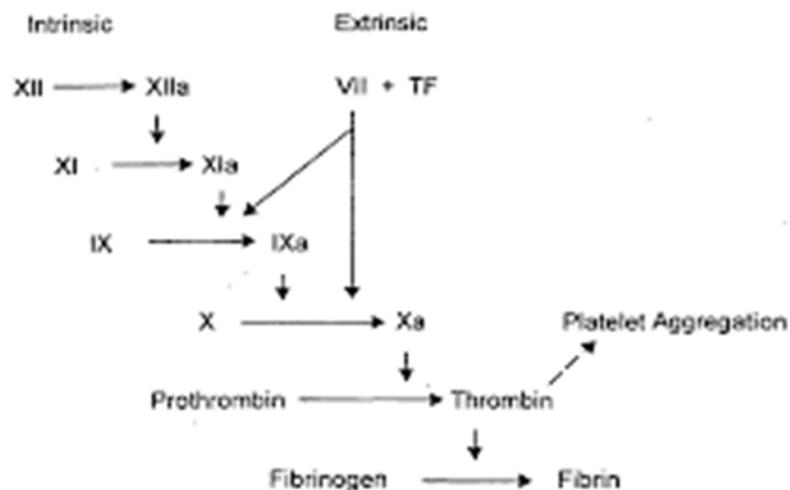
Cedera otak traumatika telah dikaitkan dengan penurunan jumlah trombosit dan/atau fungsi dalam beberapa studi. Trombositopenia saat

masuk rumah sakit telah dikaitkan dengan perkembangan perdarahan intracranial traumatik dan telah terbukti menjadi penanda independen terhadap kematian pada penderita cedera otak traumatika yang berat. Beberapa mekanisme yang menjelaskan disfungsi trombosit setelah cedera otak traumatika. Vecht *et al* mendeteksi penurunan trombosit yang memuncak 2 hari setelah cedera otak. Penelitian tersebut berhipotesis bahwa faktor neurohumoral yang dipicu oleh cedera otak bisa menjadi pencetus. Selain itu juga ditemukan respon trombosit yang menurun terhadap stimulasi asam arakidonat pada pasien cedera otak traumatika, yang mendukung keterlibatan jalur siklooksigenase. Adanya inhibitor trombosit yang belum diketahui dan penurunan mediator intraseluler akibat aktivasi trombosit yang berlebihan mungkin menjadi mekanisme potensial terhadap disfungsi trombosit (Widodo, 2012, Yuan, 2018).

Beberapa penulis telah mengklaim bahwa parameter laboratorium untuk koagulasi mungkin dapat digunakan sebagai prediktor yang lebih baik untuk luaran dan kematian pada cedera otak traumatika dibanding adanya *midline shift* atau refleks pupil, dan berbagai parameter lain telah diusulkan, seperti, produk degradasi fibrinogen, aPTT, *plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex*, dan penurunan kadar fibrinogen. Saat ini *International Mission for Progression and Clinical Trial* (IMPACT) mengusulkan untuk memasukkan waktu protrombin/*Protrombin Time* (pT) sebagai faktor prognostik kuat yang independen pada cedera otak (Horng, 2017).

Tes diagnostik pada koagulopati

Tes laboratorium standar untuk mengukur komponen koagulasi seperti aktivitas koagulasi enzimatik, jumlah dan fungsi trombosit, dan produk degradasi dari sistem fibrinolisis. Pada proses pembekuan darah secara normal, aktivasi faktor-faktor pembekuan darah secara umum melalui dua mekanisme yaitu jalur instrinsik dan jalur ekstrinsik (**Gambar 3**). Perubahan dalam parameter koagulasi ini dapat terdeteksi dengan pemeriksaan PT dan aPTT. Pemanjangan dari PT, aPTT dan penurunan jumlah atau fungsi trombosit, dapat menggambarkan adanya peningkatan risiko terjadinya perdarahan (Widodo, 2012).



Gambar 3. Mekanisme pembekuan darah

Tes diagnostik dan kriteria untuk koagulopati pada cedera otak traumatika masih belum ada ketetapan, namun biasanya termasuk kondisi klinis yang disertai dengan koagulopati, misalnya luka berat dengan jumlah trombosit $<100.000/\text{mm}^3$, dan abnormal tes koagulasi secara

umum seperti *International Normalized Ratio/INR* yang tinggi dan/ atau pemanjangan aPTT (Widodo, 2012).

Activated partial tromboplastin time (aPTT) juga meningkat pada pasien dengan cedera berat dan adanya hipoperfusi jaringan yang diukur dengan defisit dasar, meskipun perubahan dalam pemeriksaan ini lebih lambat dari perubahan INR. Para peneliti juga menduga bahwa peningkatan INR dan aPTT yang terjadi terlepas dari pengaruh pengenceran oleh resusitasi cairan atau pengaruh lingkungan karena cairan resusitasi yang terbatas diterima oleh pasien sebelum pengambilan sampel (Yuan, 2018).

Uji sederhana terhadap jalur ekstrinsik atau TF adalah pengukuran PT, yaitu dengan penambahan kalsium dan TF yang mengandung ekstrak tromboplastin plasma. Waktu protombin sensitif terhadap deplesi dan/atau disfungsi faktor VII, V, X, dan II serta fibrinogen dan umumnya dipantau selama terapi warfarin. Uji standar instrinsik atau aktivasi oleh kontak dengan jaringan, adalah pengukuran PTT, yang sensitif terhadap deplesi dan / atau disfungsi faktor XI, IX, dan VIII (Widodo, 2012).

2.1.6 Osmolaritas Darah

Osmolaritas adalah jumlah partikel zat terlarut per liter larutan. Intake cairan yang normal dari seorang dewasa rata-rata sebanyak 2500ml, dimana kira-kira 300 ml merupakan hasil dari metabolisme substrat untuk menghasilkan energi.. Kehilangan air harian rata-rata mencapai 2500 ml dan secara kasar diperkirakan 1500 hilang melalui urin,

400 ml melalui penguapan di saluran napas, 400 ml melalui penguapan di kulit, 100 ml melalui keringat, dan 100 ml melalui feses. Osmolaritas *ExtraCellulerFluid* dan *IntraCellulerFluid* keduanya diregulasi hampir sama dalam pengaturan keseimbangan cairan yang normal dalam jaringan. Perubahan dalam komposisi cairan dan volume sel akan menyebabkan timbulnya kerusakan fungsi yang serius terutama pada otak. Nilai normal dari osmolaritas bervariasi antara 280 sampai 290 mosmol/L. Jika osmolaritas darah >320mOsm/L maka akan meningkatkan resiko gagal ginjal akut, dan bila osmolaritas dibiarkan terus meningkat dapat terjadi penurunan CPP (Cerebral Perfusion Pressure) (Li J, Wang B. 2013).

Rumus menghitung osmolaritas plasma;

$$2x (\text{Na}+\text{K}) + \text{Glukosa}/18 + \text{Ureum}/6,4$$

Dalam keadaan fisiologis, osmolaritas plasma hanya dipengaruhi oleh natrium sementara jika dalam keadaan patologis urea dan glukosa turut menentukan osmolaritas plasma. Hal ini terlihat pada; ditemukan penurunan natrium tiap 1 mEq/L terhadap peningkatan glukosa tiap 62mg/dl. Pengaturan keseimbangan cairan dilakukan melalui mekanisme fisiologis yang kompleks. Yang banyak berperan adalah ginjal, sistem kardiovaskuler, kelenjar hipofisis, kelenjar paratiroid, kelenjar adrenal dan paru-paru. TBW dan konsentrasi elektrolit sangat ditentukan oleh apa yang disimpan di ginjal (Li J, Wang B. 2013). Pemakaian Manitol juga dapat mengakibatkan hiperosmolaritas akibat penarikan cairan plasma

dari ekstraseluler ke intravaskuler, sehingga terjadi hipernatremia dan hiperkalemia (Elliot, 2015).

Perubahan osmolalitas serum yang terjadi pada cedera kepala berkaitan dengan cedera sekunder akibat kegagalan pompa ionik atau aktivasi saluran ion tertentu, dengan hilangnya gradien ion homeostatis. Hal ini menyebabkan pembengkakan sel dimana air bergerak dari ruang interstisial ke intraseluler, menimbulkan edema sitotoksik. Edema sitotoksik didefinisikan sebagai pembengkakan intraseluler yang dihasilkan dari disfungsi fluks ionik dan osmotik. Ketidakmampuan untuk mempertahankan gradien elektrokimia membran sel adalah salah satu faktor etiologi yang umum, paling sering dihasilkan dari iskemia atau hipoksia menyebabkan kurangnya pembentukan ATP. (Jha, R. M., dkk., 2018).

Kekurangan ATP menyebabkan lumpuhnya transporter fungsional sehingga kation Na mulai mengalir turun sesuai dengan gradien elektrokimianya dan menumpuk di dalam sel, masuknya ion ke dalam sel meningkatkan osmolalitas sel, dan diikuti dengan pergerakan kompensasi air bebas ke gradien osmotik melalui saluran khusus menyebabkan pembengkakan sel. Cedera menyebabkan osmolalitas seluler yang berlebihan dan membentuk gradien osmotik yang kuat. Gradien osmotik ini mengarah ke difusi pasif air bebas melalui saluran AQP-4 yang ditemukan dalam proses kaki astrosit yang mengelilingi pembuluh darah serebral dan pembengkakan astrosit berikutnya, sumber

seluler utama dari jenis edema seluler ini. (Winkler, E.dkk, 2016).

Peran osmolaritas sebagai faktor prognostik cedera kepala telah diselidiki oleh studi yang dilakukan WhaSook Seo dan HyunSoo Oh pada tahun 2009 dimana osmolaritas berperan sebagai salah satu prediktor kemampuan kognitif ($p = 0.01$), tetapi tidak diamati hubungan yang signifikan antara kematian dan kecacatan fungsional dengan osmolalitas. Juga, dalam penelitian yang dilakukan oleh Nelson dkk, 757 pasien diidentifikasi dalam database TBI Karolinska yang memiliki variabel laboratorium awal yang dapat diambil, peningkatan osmolaritas memprediksi outcome klinis yang dimulai bahkan dimulai dalam kisaran kadar yang normal. (Nelson, D. W., dkk. 2012).

2.1.7 Manitol

Manitol merupakan obat dengan senyawa poliol (alkohol gula) $C_6H_8(OH)_6$, senyawa ini sering digunakan dalam produk makanan dan industri farmasi. Dalam dunia medis, manitol dapat digunakan untuk menurunkan tekanan intrakranial, proteksi renal, menurunkan tekanan intraokuli dan masih banyak lainnya. Manitol berperan sebagai diuretik hiperosmolar dan radikal bebas *scavenger*.(Shawkat, 2012)

Manitol bekerja pada pembuluh darah(endothel) otak yang normal. Mekanisme kerja manitol dalam menurunkan tekanan intrakranial melalui dua jalur:

1) Perluasan volume plasma akan menurunkan viskositas darah sehingga meningkatkan oksigenasi dan aliran darah intravaskuler di otak. Ekspansi plasma juga akan meningkatkan volume intravaskuler dan cardiac output, sehingga terjadi peningkatan aliran darah cerebral regional. Dan kompensasi berupa vasokonstriksi cerebral pada daerah yang autoregulasinya masih baik, sehingga didapatkan efek penurunan tekanan intrakranial.

2) Adanya perbedaan tekanan osmolaritas antara plasma dan sel otak mengakibatkan cairan di ruang ekstraseluler akan tertarik kedalam intravaskuler, sehingga pembengkakan otak berkurang dan tekanan intrakranial berkurang. Hal ini hanya terjadi bilamana sawar darah otak masih baik, bila terjadi kerusakan maka akan berakibat sebaliknya (Shawkat,2012; Amri, 2017)

Efek samping manitol meliputi hipovolemik, hiperosmolaritas, gagal ginjal dan *rebound phenomen*. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemantauan kadar osmolaritas darah tidak boleh lebih dari 320mOsmol/kgH₂O, sebab nilai dapat menjadi indikator terjadinya gagal ginjal akut. Untuk alasan inilah manitol 20% dianjurkan tidak dipakai lebih dari 72jam, 3kali sehari, 100ml tiap pemakaian dan pemakaian harus diturunkan perlahan jika memang masih diperlukan.(Amri, 2017; Peters, 2018).

Manitol tidak dimetabolisme, namun diekskresikan oleh filtrasi glomeruler dalam 30-60menit tanpa adanya reabsorpsi tubular maupun

sekresi tubular. Diuretik osmotik memiliki efek utama pada tubulus proksimal dan Loop of Henle pars descendens. Melalui efek osmotik, manitol memblokir efek *Anti Diuretic Hormon (ADH)* di *ductus collecting* ginjal, sehingga volume urin meningkat. Peningkatan kecepatan aliran urin mengurangi waktu kontak antara cairan dan epitel tubular, sehingga natrium serta reabsorpsi cairan. Natriuresis yang dihasilkan lebih rendah daripada diuresis cairan, sehingga terjadi kehilangan cairan yang berlebihan dan hipernatremi. (Elliot 2015).

Dosis Manitol

Manitol 20% tersedia dalam cairan infus 500 cc. *Loading Dose* yang dianjurkan 0,5gram-1gram/kgBB dengan *Maintenance Dose* 0,25gram-0,5gram/kgBB. Digunakan tiap 4-6jam, waktu paruh manitol adalah 0,16 jam. *Onset of Action* manitol adalah 15-30 menit dengan *Duration of Action* 90 menit hingga 6jam. Belum ada study yang mendukung keamanan dan efektivitas penggunaan manitol pada pasien pediatrik dibawah usia 12 tahun dan geriatri diatas 65 tahun (Amri, 2017).

Indikasi manitol

Manitol digunakan misalnya untuk profilaksis gagal ginjal akut, suatu keadaan yang dapat timbul akibat operasi jantung, luka traumatik berat, dan menderita ikterus berat. Manitol juga banyak digunakan untuk

menurunkan tekanan serebrospinal dan tekanan intraokuler, serta pada pengelolaan terhadap reaksi hemolitik transfusi (Koenig, 2018).

Pada penanganan perdarahan intrakranial atau penyakit serebrovaskuler dengan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial dapat pula diberikan manitol sebagai anti edema. Dalam hal ini kerja manitol mengurangi edema otak yang menyebabkan mual, muntah, tremor, dan kejang. Manitol dapat pula digunakan untuk mengeluarkan racun dan obat pada kasus keracunan atau over dosis obat (Elliot, 2015).

Kontraindikasi Manitol (Amri, 2017; Koenig, 2018)

- Gagal ginjal dengan anuria
- Perdarahan intrakranial yang masih aktif, kecuali akan dilakukan craniotomy
- Dehidrasi berat
- Gagal jantung kongestif
- Hipersensitivitas terhadap manitol
- Gangguan elektrolit
- Tensi sistol <100 mmHg

2.1.8 Glasgow Coma Scale

Berbagai macam kriteria dan istilah digunakan dalam penilaian derajat kesadaran. Salah satu di antaranya dengan menggunakan metode sistem skoring *Glasgow Coma Scale* (**Tabel 2**). Dengan cara ini

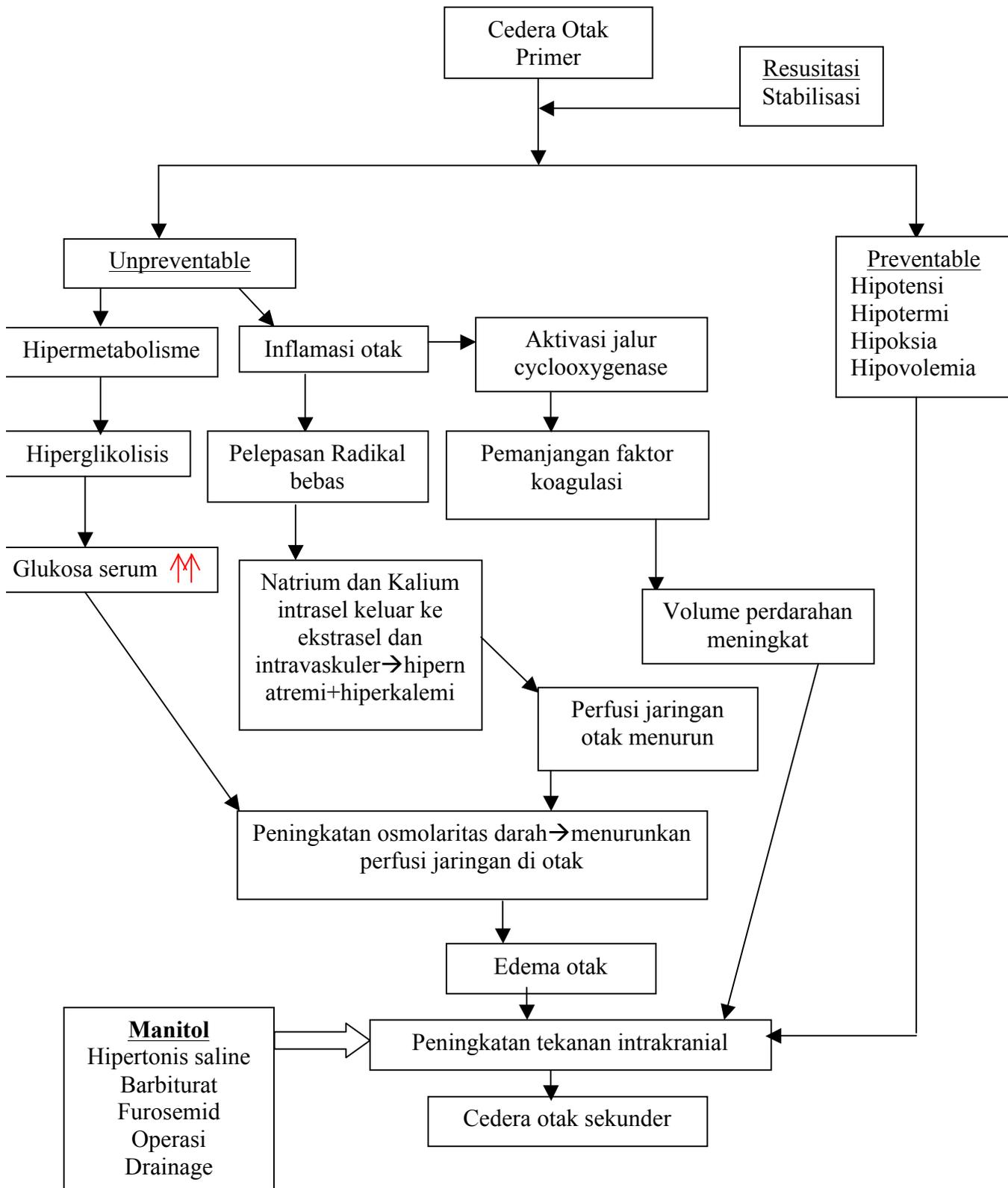
derajat kesadaran penderita dinilai secara obyektif dari 3 aspek, yaitu : kemampuan membuka kelopak mata, kemampuan motorik, kemampuan berbicara (Widodo, 2012, Stovell, 2017).

Berdasarkan nilai GCS cedera otak digolongkan mejadi cedera otak ringan jika skala koma penderita antara 15-13, cedera otak sedang jika nilainya antara 12-9, dan cedera otak berat jika skalanya bernilai 8-3. Penilaian terbaik GCS dilakukan setelah penderita teresusitasi (Stovell, 2017)

Aspek Penilaian	Skor
Mata	
Spontan	4
Terhadap suara	3
Terhadap nyeri	2
Tidak membuka mata	1
Verbal	
Orientasi baik	5
Bingung	4
Kata-kata tidak sesuai	3
(<i>inappropriate</i>)	2
Suara ada, tidak bermakna	1
Tidak ada suara	
Motorik	
Ikut perintah	6
Melokalisir nyeri	5
Fleksi-menarik diri	4
Fleksi abnormal	3
Ekstensi	2
Tidak ada gerakan	1

Tabel 2. *Glasgow coma scale*

2.2 Kerangka Teori



Narasi kerangka Teori

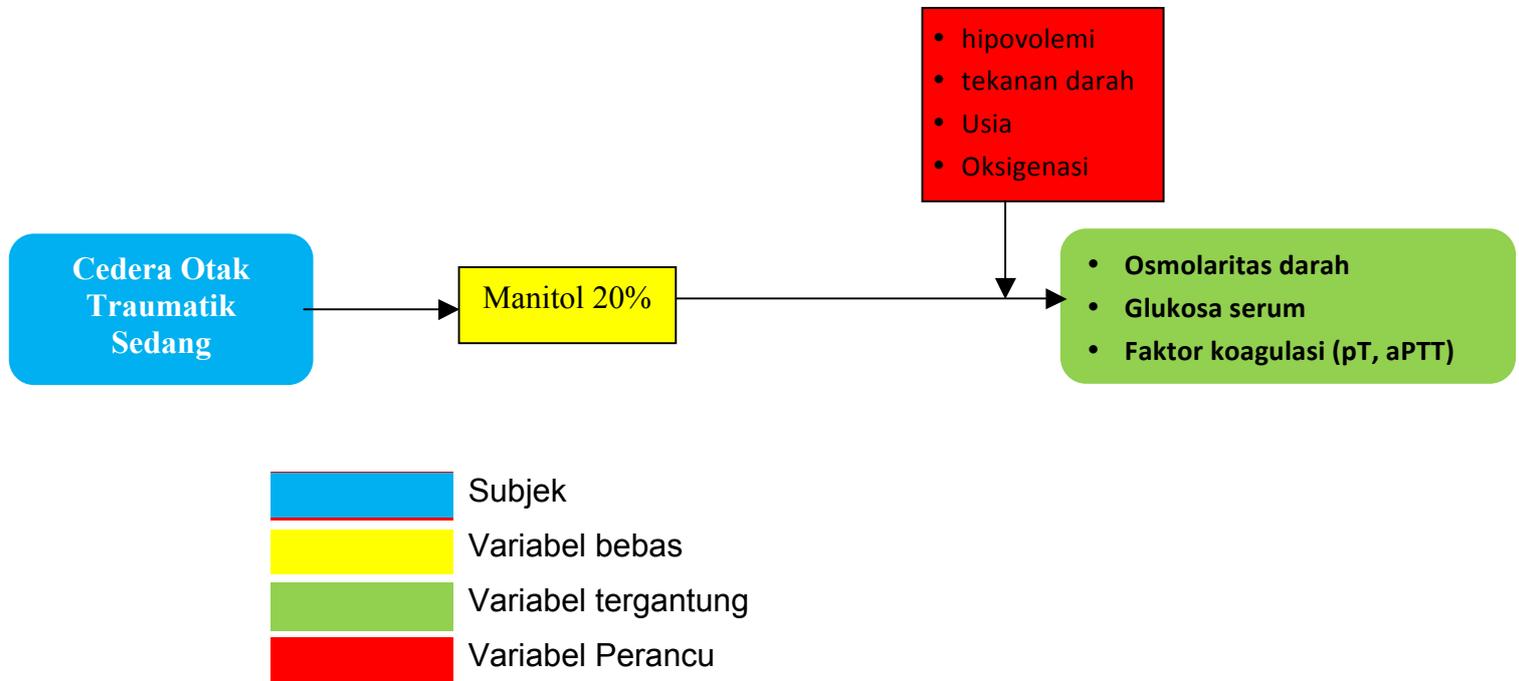
Pada pasien cedera otak yang sudah mendapat resusitasi/stabilisasi dapat terjadi 2 hal, yaitu hal yang dapat dihindarkan dengan resusitasi yang baik dan hal yang tidak dapat dihindarkan meskipun sudah diresusitasi dengan baik. Kedua hal ini dapat mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial yang selanjutnya dapat menjadi cedera otak sekunder. Contoh hal yang dapat dihindarkan adalah: hipotensi, hipotermi, hipoksia dan hipovolemi.

Contoh hal yang tidak dapat dihindarkan adalah :

1. Hipermetabolisme, sebagai respon untuk membantu penyembuhan sel yang rusak, tubuh akan mengkompensasi dengan proses hipermetabolisme, salah satunya adalah meningkatkan asupan energi dengan cara melepaskan hormon glukagon, yang memicu proses glukoneogenesis dan hasil akhirnya kadar gula dapat meningkat. Peningkatan kadar gula dalam darah, menjadi salah satu penyebab meningkatnya osmolaritas darah.
2. Inflamasi otak, akan dilepaskan mediator-mediator inflamasi pada daerah luka, dan proses ini dapat memicu terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas akan mengakibatkan kerusakan sel semakin memberat, mempengaruhi pompa Na-K sel, Na^{2+} banyak keluar sel, sedangkan masuknya K^{+} ke intrasel berkurang, sehingga terjadi efek hipernatremi dan hiperkalemi. Hal ini juga meningkatkan osmolaritas darah.
3. Aktivasi jalur cyclooxygenase, yang dipicu proses inflamasi, akan mengakibatkan mengganggu faktor koagulasi. Sehingga proses pembekuan darah dapat menurun, bila terjadi perdarahan intrakranial akan sulit berhenti, volume perdarahan meningkat dan berujung pada peningkatan tekanan intrakranial

Untuk mengatasi peningkatan tekanan intrakranial, dapat dilakukan beberapa tindakan/intervensi, seperti: pemakaian manitol(yang akan diteliti), hipertonis saline, barbiturat, furosemid, operasi open maupun drainage. Bila tekanan intrakranial tidak dapat diatasi dengan baik, maka dapat memicu terjadinya cedera otak sekunder.

2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis Penelitian

- Terdapat perbedaan osmolaritas darah, glukosa serum, serta faktor koagulasi antar kedua kelompok manitol 20%.
- Terdapat hubungan pemberian manitol 20% terhadap osmolaritas darah, glukosa serum serta faktor koagulasi.