BAGIAN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

HASIL PENELITIAN

PERBANDINGAN KADAR LAKTAT PENDERITA TRAUMA KAPITIS SEDANG DENGAN PERDARAHAN OTAK PADA CEDERA KEPALA TERTUTUP ANTARA YANG MENJALANI OPERASI DENGAN KONSERVATIF

Oleh :

Fachrurrozi

Pembimbing :

Dr. dr. Willy Adhimarta, SpBS

Dr.dr. Arifin Seweng, M.PH

DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS PPDS I
BAGIAN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018

Optimization Software:
www.balesio.com

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN KADAR LAKTAT PENDERITA TRAUMA CAPITIS SEDANG DENGAN PERDARAHAN OTAK PADA CEDERA KEPALA TERTUTUP ANTARA YANG MENJALANI OPERASI DENGAN KONSERVATIF

Disusun dan diajukan oleh:

FACHRURROZI
Nomor Pokok : C104213201

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 5 Desember 2018

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS
Pembimbing Utama

Dr. dr. Arifin Seweng, MPH
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

ahrun, Sp.PK (K), Ph.D
18 199802 2 001

Dekan,
a.n. Wakil Dekan Bid.Akademik,
Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

Optimization Software:
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT atas Limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Akhir ini sebagai salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dasar Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari banyak sekali hambatan dan tantangan yang dihadapi dalam penyusunan karya akhir ini. Namun atas bantuan, bimbingan serta semangat dari para pembimbing kami yaitu Dr. dr. Willy Adhimarta,Sp.BS dan Dr.dr. Arifin Seweng, M.PH, sehingga tahap penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian serta penyusunan hasil penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan kali ini, penulis juga ingin menyampaikan rasa terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Prof Dr.Ir Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Unhas. Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, SpOG(K) selaku Ketua Ketua Program Studi Biomedik Ilmu Kedokteran Pasca Sarjana Unhas. Tidak lupa pula kepada Rektor Universitas Hasanuddin dan Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang mberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Progam n Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas din.

Optimization Software:
www.balesio.com

Dr.dr. Warsinggih Sp.B(K)BD selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr.dr. William Hamdani, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Progam Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan dukungan moril dalam mendidik, membimbing dan menanamkan rasa percaya diri yang kuat dalam diri kami selama mengikuti pendidikan. Para Guru Besar dan Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang tiada hentinya mendidik serta membimbing penulis dengan sabar dalam meningkatkan pengetahuan, keterampilan serta sikap yang baik. Terima kasih kepada seluruh teman sejawat Residen Bedah dan Ropanasuri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan dorongan moril selama ini.

Terima kasih yang tiada terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada orang tua tercinta, ayahanda H.Nurmansyah dan ibunda Hj. Djumantan, atas doa serta dukungan yang selalu diberikan kepada penullis. Terima kasih kepada istri tercinta Ns. Nilam Noorma,S.Kep.,M.Kes, dan para jagoan tercinta Muhammad Reza Fachrozi, Muhammad Rifki Fachrozi dan Muhammad Rafif Fachrozi atas dorongan, semangat dan kesabarannya selama penulis menempuh pendidikan. Begitu juga kepada saudara kandung penulis Ir. Fachrurriza, Faisal Riza, SE, Fachrurrahman S.I.Kom, dr. Fitri Nurfuraida serta ayahanda Bapak Drs. H. Madda (Alm) dan ibunda Hj. Nuraini atas segala doa dan dukungannya yang tidak ternilai selama penulis proses pendidikan.

rima kasih kepada seluruh pegawai dan karyawan Departemen Ilmu akultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang tidak

Optimization Software:
www.balesio.com

dapat penulis sebutkan satu persatu dan semua pihak yang telah banyak membantu tanpa mengenal waktu. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang telah diberikan kepada penulis.

Akhir kata, penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan penulis menyadari banyak kesalahan dan kekhilafan yang penulis lakukan baik yang disadari maupun tidak selama penyusunan tugas akhir ini. Untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala salah dan khilaf. Semoga Allah SWT selalu memberikan Rahmat dan Hidayah serta Keberkahan kepada kita semua dan semoga kita dapat dipertemukan kembali dalam suasana kebahagiaan. Aamiin

Makassar, Desember 2018

Fachrurrozi

Optimization Software:
www.balesio.com

ABSTRAK

Laktat sebagai hasil akhir dari proses metabolisme anaerob dapat dijadikan biomarker yang baik untuk mengetahui keterbatasan oksigen dan terjadinya iskemia pada otak. Penelitian ini bertujuan untuk menilai dan membandingan kadar laktat penderita trauma kapitis sedang (gcs 13-9) yang menjalani operasi maupun konservatif di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Dari 60 sampel pasien yang terbagi atas 30 pasien yang menjalani operasi dan 30 pasien konservatif didapatkan penderita cedera kepala sedang lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (81,7%) dengan rerata umur pada kedua kelompok antara 32-35 tahun. Rerata GCS pada ke dua kelompok pasien yang mengalami cedera kepala sedang adalah 11.

Pada penelitian ini, didapatkan nilai kadar laktat pemeriksaan awal dan 72 jam lebih tinggi pada kelompok operasi. Berdasarkan waktu pengukuran didapatkan penurunan signifikan pada kelompok konservatif ($p<0,001$) sedangkan pada kelompok opreasi walaupun tidak signifikan ($p>0,05$) didapatkan adanya konsistensi penurunan nilai kadar laktat menuju ke tingkat yang lebih rendah. Penurunan kadar laktat yang tidak signifikan pada 24 jam setelah operasi lebih disebabkan kerusakan sel otak. Ini dibuktikan dengan memisahkan kelompok pasien dengan perdarahan EDH dan hasilnya didapatkan penurunan signifikan kadar laktat pada pengukuran 24 dan 72 jam dibandingkan kadar laktat awal ($p<0,05$).

Kata kunci : Tauma capitis sedang, Laktat, operasi, konservatif

ABSTRACT

Lactate as an anaeob metabolism process end product can be used as a good biomarker to find out oxygen deprivation and brain ischemia. This study aims to assess and compare lactate level between moderate head trauma patient (GCS13-9) that underwent operation and patient who underwent conservative treatment. From 60 sample that divided into 30 patient who underwent operation and 30 conservative patient, we found out that majority of the moderate head trauma patient were male (81,7%) with mean age between two goups were between 32-35 years. In this study, lactate level in initial sample and 72 hour is higher at operation group. According to serial blood lactate sampling time, there were significant decrease in conservative group ($p<0,001$), whereas in operation group, even though not significant ($p>0,05$) there were consistency of decreased lactate level towards lower value. The mean of gcs on the two group of patients who have a head injury is 11.

In this study, lactate level in initial sample and 72 hour is higher at operation group. According to serial blood lactate sampling time, there were significant decrease in conservative group ($p<0,001$), whereas in operation group, even though not significant ($p>0,05$) there were consistency of decreased lactate level towards lower value. Reduction of lactate levels that are not significant at 24 hours after more operations caused by brain cell damage. This is determined by separating patient groups with edh blood and its results obtained the significant decrease of lactic levels in 24 and 72 hour measurements compared to early lactic levels ($p <0.05$).

Key words: moderate head trauma, lactate, operation, conservative

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN

KATA PENGANTAR i

ABSTRAK iv

ABSTRACT v

DAFTAR ISI vi

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR ix

DAFTAR SINGKATAN x

BAB I Pendahuluan

1.1. Latar Belakang Masalah 1

1.2. Rumusan Masalah 3

1.3. Tujuan Penelitian 4

1.3.1. Tujuan Umum 4

1.3.2. Tujuan Khusus 4

1.4. Manfaat Penelitian 5

UAN PUSTAKA

edera otak 6

atofisiologi Cedera Otak 7

Optimization Software:
www.balesio.com

2.2.1. Cedera Otak Primer ……9

2.2.2. Cedera otak sekunder ……..……11

A. Aliran Darah Otak (Cerebral Blood Flow/CBF) ……..….15

B. Gangguan Fungsi Metabolik Otak ……...…16

C. Oksigenasi Otak ……..17

D. Eksitotoksisitas dan Stress Oksidatif ……...18

E. Edema Otak ……19

F. Respon Inflamasi pada Cedera Otak ……...20

G. Nekrosis dan Apoptosis ……..21

2.3. Respon Hiperglikemia pada Cedera Otak ……23

2.4. Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Pada Cedera Kepala ……28

2.5. Metabolisme Laktat ……...30

2.6. Metabolisme Laktat pada Cedera Otak Traumatik ……...34

2.7. Penatalaksanaan Cedera Otak Traumatik 38

BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori ……40

3.2. Kerangka Konsep ……41

3.3. Hipotesis Penelitian ……41

BAB IV METODE PENELITIAN

enis Penelitian ……42

empat dan Waktu Penelitian ……42

Optimization Software:
www.balesio.com

4.3. Populasi Penelitian ……..42

4.4. Metode Pengambilan Sampel ……43

4.5. Metode Analisa ……..43

4.6. Alur Penelitian ……44

4.7. Definisi Operasional ……..45

4.8. Subyek Penelitian ……..46

4.9. Variabel Penelitian ……47

4.10. Persetujuan Tindakan Medik……..48

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian ……49

5.2. Pembahasan ……54

5.2.1. Berdasarkan sebaran jenis kelamin menurut tindakan ……55

5.2.2. Berdasarkan rerata umur dan GCS menurut tindakan …….55

5.2.3. Perbandingan kadar laktat menurut Tindakan ……...57

5.2.4. Perbandingan kadar laktat menurut Waktu Pengukuran …….60

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan ……...63

B. Saran ……...64

TAKA.....65

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

TABEL

Tabel 1. Skala Koma Glasgow ……7

Tabel 2. Cedera Otak Primer (neural dan/atau vaskular) ……..10

Tabel 3. Klasifikasi Marshall berdasarkan CT Scan pada Cedera Kepala ……..30

Tabel 4. Sebaran Jenis Kelamin menurut Tindakan ……49

Tabel 5. Rerata Umur dan GCS menurut Tindakan ……50

Tabel 6. Perbandingan Kadar Laktat ……..50

Tabel 7. Perbandingan Kadar Laktat menurut Tindakan pada Subyek Non EDH ……..60

GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Patofisiologi Cedera Otak Primer dan Sekunder …… 12

Gambar 2. Bagan Respon Tubuh padaTtrauma …….. 22

Gambar 3. Bagan Perubahan Neurohormonal terhadap Trauma …….. 23

Gambar 4. Mekanisme Perubahan Ionic pada Cidera Otak …….. 26

Gambar 5. Metabolisme Glukosa (glikolisis) dalam Keadaan Aerob …….… 30

Gambar 6. Konversi piruvat menjadi laktat dengan enzim LDH menghasilkan 2 ATP ……31

Gambar 7. Perbandingan Kadar Laktat menurut Tindakan ……51

Gambar 8. Perbandingan Kadar Laktat menurut Waktu Pengukuran ……52

bandingan Kadar Laktat menurut Waktu Pengukuran Subyek EDH ……61

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: kebutuhan adenosit trifosfat
CPP	: Cerebral Perfusion Pressure
CBF	: Cerebral Blood Flow
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
DAI	: Diffuse Axonal Injury
DVI	: Diffuse Vascular Injury
EAA	: Excitatory Amino Acid
EDH	: Epidural Haematoma
GCS	: Glasgow Coma Scale
GH	: Growth Hormone
ICH	: Intracerebral Haematoma
ICP	: Intracranial Pressure
LDH	: Laktat Dehidrogenase
MAP	: Mean Arterial Pressure
	: Nikotinamida Adenina Dinukleotida
	: Nikotinamida Adenina Dinukleotida Hidrogen

Optimization Software:
www.balesio.com

NMDA	: N-methyl-D-aspartate
NO	: Oksida nitrat
PPOK	: Penyakit Paru Obstruksi Kronis
PMN	: Polymorphonuclear
SDH	: Subdural Haematoma
SAH	: Subdural Haematoma
TBI	: Traumatic Brain Injury
TIK	: Tekanan Intra Kranial

Optimization Software:
www.balesio.com

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Cedera otak merupakan masalah kesehatan masyarakat, karena dapat mengakibatkan kematian, kecacatan sehingga seseorang tidak dapat bekerja untuk beberapa waktu bahkan selamanya. Mayoritas cedera kepala diidentifikasi di instalasi gawat darurat. Kasus cedera kepala berperan dalam 1,4% dari total kasus yang ada di departemen gawat darurat. Setiap tahunnya di Amerika Serikat 1,7 juta orang didiagnosis cedera kepala, 1,3 juta orang atau 80% hanya dirawat di ruang gawat darurat dan dapat dipulangkan. Sedangkan 275.000 orang atau 16% dirawat inap (Faul M., 2015)

Di Indonesia, cedera kepala merupakan kasus yang sangat umum dijumpai di setiap rumah sakit. Beberapa penelitian epidemiologi cedera kepala telah dilakukan di berbagai rumah sakit. Pada tahun 2005 terdapat 434 kasus di RS Cipto Mangunkusumo (RSCM), 347 kasus di RS Swasta Siloam Gleaneagles dan 125 kasus di RS Atma Jaya pada tahun 2007 (Irawan H., 2010). Presentasi jenis kelamin laki-laki lebih tinggi mengalami cedera kepala dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 3:1 dan angka kejadian tertinggi pada usia 15-24 tahun (Beaumont A et al, 2000)

Optimization Software:
www.balesio.com

edera otak terutama pada kecelakaan lalu lintas biasanya berupa system disorders, sehingga penanganannya harus secara holistik.

Angka kematian dan angka kesakitan akibat cedera otak ini tentunya akan membawa dampak yang besar pada program kesehatan masyarakat secara keseluruhan. Pemahaman menyangkut variabilitas luaran cedera otak membutuhkan kajian yang cermat dan mendalam untuk mengungkapkan hubungan antara beratnya cedera awal dan luaran serta pemahaman bahwa cedera otak merupakan awal dari suatu proses yang bersifat dinamis (Adhimarta W., 2009)

Laktat dianggap sebagai salah satu petanda yang sensitif terhadap perubahan metabolisme intracerebral, meskipun patofisiologi peningkatan laktat belum sepenuhnya dimengerti. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terjadinya iskemia setelah cedera kepala bertanggung jawab atas meningkatnya kadar laktat intra serebral, namun beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa mayoritas penderita cedera kepala tidak mengalami iskemia. Hal itu disebabkan adanya iskemia sekunder sebagai penyebab akumulasi laktat pada cedera kepala. Penjelasan lainnya adalah produksi laktat diakibatkan adanya respons fisiologis dari cedera kepala akibat perubahan ion (Arifin MZ., 2011)

Adanya perubahan ion baik pada sel neuron maupun astrosit membuat kebutuhan adenosit trifosfat (ATP) meningkat untuk mempertahankan homeostasis. Pada cedera kepala didapatkan bukti, terjadinya hiperglikolisis yang menyebabkan suatu peningkatan laktat didalam ruangan ekstra sel, [illegible]an digunakan sebagai sumber energi. Jadi laktat bukan hanya [illegible]tanda dari terjadinya suatu iskemia intaserebral yang selama ini

Optimization Software:
www.balesio.com

diketahui, tapi juga merupakan suatu hasil metabolik yang dihasilkan oleh astrosit terutama pada saat kebutuhan energi meningkat.

Beberapa penelitian telah mengungkapkan bagaimana hubungan antara cedera otak tertutup dengan kadar laktat arteri. Dikatakan bahwa terdapat hubungan antara kadar laktat darah dengan tingkat cedera kepala, dimana semakin berat cedera kepala, kadar laktat darah akan semakin meningkat. Demikian juga pada hasil CT–Scan kepala memperlihatkan semakin berat kerusakan parenkim otak semakin tinggi kadar laktat darah (Arifin MZ., 2011)

Pada penelitian lain didapatkan bahwa terjadi perubahan-perubahan dinamika kadar glukosa, kadar laktat dan Glial Fibrillary Acidic Protein setelah dilakukan tindakan definitif sesuai dengan sekuensi waktu pemeriksaan dan didapatkan kecenderungan penurunan pada kelompok luaran hidup. (Djoko W., 2012).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar laktat pada pasien trauma kapitis sedang pada cedera kepala tertutup dengan perdarahan yang mendapatkan tindakan operasi maupun konservatif yang nantinya diharapkan dapat diprediksi terhadap “outcome” pada pasien pasien tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut diatas, dapat [illegible]an beberapa pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Optimization Software:
www.balesio.com

1. Apakah kadar laktat darah pada pasien trauma kapitis yang dioperasi lebih tinggi dibandingkan dengan yang konservatif.
2. Bagaimana dinamika perubahan kadar laktat darah pada penderita cedera kepala tertutup dengan perdarahan sebelum dan sesudah operasi dan yang konservatif.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar laktat darah penderita trauma kapitis sedang dengan perdarahan otak pada cedera kepala tertutup antara yang menjalani operasi dengan yang konservatif.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Diketahuinya kadar laktat darah awal penderita trauma kapitis sedang dengan perdarahan pada cedera kepala tertutup
2. Diketahuinya kadar laktat darah penderita trauma kapitis sedang dengan perdarahan pada cedera kepala tertutup yang telah menjalani operasi
3. Diketahuinya kadar laktat darah penderita trauma kapitis sedang dengan perdarahan pada cedera kepala tertutup yang tidak menjalani operasi

Optimization Software:
www.balesio.com

1.4. Manfaat Penelitian

1. Dapat memberikan tambahan informasi dalam pengelolaan cedera kepala tertutup dengan perdarahan, khususnya dalam hal dinamika perubahan kadar laktat dan metabolisme otak agar kerusakan otak sekunder dapat ditekan seoptimal mungkin.
2. Dapat dipergunakan sebagai parameter biologis (kadar laktat) untuk penilaian perkembangan dari cedera kepala tertutup dengan perdarahan baik yang mendapatkan tindakan operasi maupun konservatif, selain parameter klinis (GCS) sebagai patokan penilaian cedera kepala.

Optimization Software:
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Cedera otak

Menurut Brain Injury Association of America, cedera kepala adalah suatu kerusakan pada kepala, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar, yang dapat mengurangi atau mengubah kesadaran yang menimbulkan kerusakan kemampuan kognitif dan fungsi fisik. Sedangkan cedera kepala tertutup adalah trauma yang menyebabkan terjadinya cedera otak yang tidak berhubungan dengan dunia luar.

Pada saat ini klasifikasi cedera kepala secara luas berdasarkan Glasgow Coma Scale (GCS) karena kriterianya bisa dievaluasi dan mudah diterima dalam berbagai kondisi, cukup obyektif, sederhana dan dapat dipercaya. Klasifikasi ini diperkenalkan oleh Easdale dan Jennet di tahun 1974 dengan menilai tingkatan kesadaran berdasarkan tiga komponen klinis yaitu respon membuka mata, motorik, dan verbal (Shohami E., 2000). Berdasarkan nilai GCS cedera otak digolongkan menjadi cedera otak ringan jika skala penderita antara 15-14, cedera otak sedang jika nilainya antara 13-9, dan cedera otak berat jika skalanya bernilai 8-3. penilaian terbaik GCS dilakukan setelah penderita teresusitasi (Poca MA, et al., 2007)

Optimization Software:
www.balesio.com

Tabel 1. Skala Koma Glasgow *(American College of Surgeons, 2008)*.

	Respon	Skor
Eye (respon membuka mata)	spontan membuka mata	4
	membuka mata dengan perintah (suara, sentuhan)	3
	membuka mata dengan rangsang nyeri	2
	tidak membuka mata dengan rangsang apa pun	1
Verbal (respon verbal)	berorientasi baik	5
	bingung, berbicara mengacau, disorientasi tempat dan waktu	4
	bisa membentuk kata tapi tidak bisa membentuk kalimat	3
	bisa mengeluarkan suara tanpa arti (mengerang)	2
	tidak bersuara	1
Motor (respon motorik)	mengikuti perintah	6
	melokalisir nyeri (menjangkau & menjauhkan stimulus saat diberi rangsang nyeri)	5
	withdraws (menghindar/menarik extremitas atau tubuh menjauhi stimulus saat diberi rangsang nyeri)	4
	menjauhi rangsang nyeri	3
	extensi spontan	2
	tidak ada gerakan	1
	Normal	**15**

2.2 Patofisiologi Cedera Otak

Berdasarkan biomekanisme dasarnya, maka cedera otak traumatik dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

akan otak fokal; akibat dari tipe cedera kontak, mengakibatkan nya kontusio, laserasi, dan perdarahan intrakranial, dan

Optimization Software:
www.balesio.com

2. 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 yang timbul maka dapat dibagi sebagai berikut :

1. Cedera otak primer (the primary insult); suatu kerusakan mekanik yang terjadi pada saat benturan. Keadaan dapat menyebakan kerusakan langsung pada parenkim otak atau pembuluh darah atau kedua-duanya.
2. Cedera otak sekunder (the secondary insult); suatu kerusakan non-mekanik yang menggambarkan proses patologi berkelanjutan yang dimulai sejak saat cedera, dengan presentasi klinik yang muncul belakangan. Keadaan yang timbul bisa lebih kompleks melalui beberapa proses patofisologi. Iskemia cerebri dan hipertensi intrakranial merupakan diantara contoh cedera sekunder ini (Blumberg, PC., 1987; Chaple K., 2008)

Kerusakan otak akibat trauma, dapat dikategorikan menjadi cedera otak primer dan sekunder. Gaya mekanis yang bekerja pada waktu cedera akan menimbulkan kerusakan pada pembuluh darah, akson, sel-sel saraf dan glia dari otak. Semua hal ini akan memicu serangkaian perubahan sekunder sehingga terjadi perubahan pada kompleks selular, inflamasi, neurokimiawi dan metabolik (Arifin MZ., 2011; Islam, A.A., 2006)

Optimization Software:
www.balesio.com

2.2.1. 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. Hal ini berarti cedera primer merupakan cedera yang bersifat mendadak dan sebagian besar irreversibel, gaya mekanis 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(Aarabi B., 2005;Werner C., 2007).

Proses cedera tidak hanya terjadi sesaat setelah cedera, namun berlangsung bahkan beberapa jam setelah awal kejadian. Penelitian berkelanjutan pada tahun 1995, dan penelitian lain pada tahun yang sama 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 (Gladden LB., 2004; Patro A.,

Optimization Software:
www.balesio.com

Tabel 2 Cedera otak primer (neural dan/atau vaskular) (Blumberg, 1987)

Difus	1. Cedera aksonal difus (*Diffuse axonal injury = DAI*) 2. Cedera vaskular difus (*Diffuse vascular injury =DVI*)
Fokal	1. Cedera vaskular yang menyebabkan : a. Perdarahan intraserebral b. Perdarahan subdural c. Perdarahan ekstradural (perdarahan epidural) 2. Cedera aksonal 3. Kontusio 4. Laserasi

Penelitian yang dilakukan pada tahun 1995 mendapatkan edema akson terjadi 15 menit setelah cedera otak akibat kerusakan pada mikrotubulus. Selanjutnya terjadi perubahan peningkatan permeabilitas aksolemma dan 6 jam kemudian akan terjadi kerusakan pada neurofilamen. Sawar darah otak sendiri mengalami kerusakan dalam 3 menit setelah cedera sehingga terjadi ekstravasasi albumin. Kombinasi perubahan dini ipoksia/iskemia akibat cedera otak sekunder memberi potensi untuk

Optimization Software:
www.balesio.com

dilakukan neuroproteksi karena peningkatan konsentrasi glutamat maksimal setelah terjadi iskemia (Aarabi B., 2005; Blomkalns AL, et al., 2006)

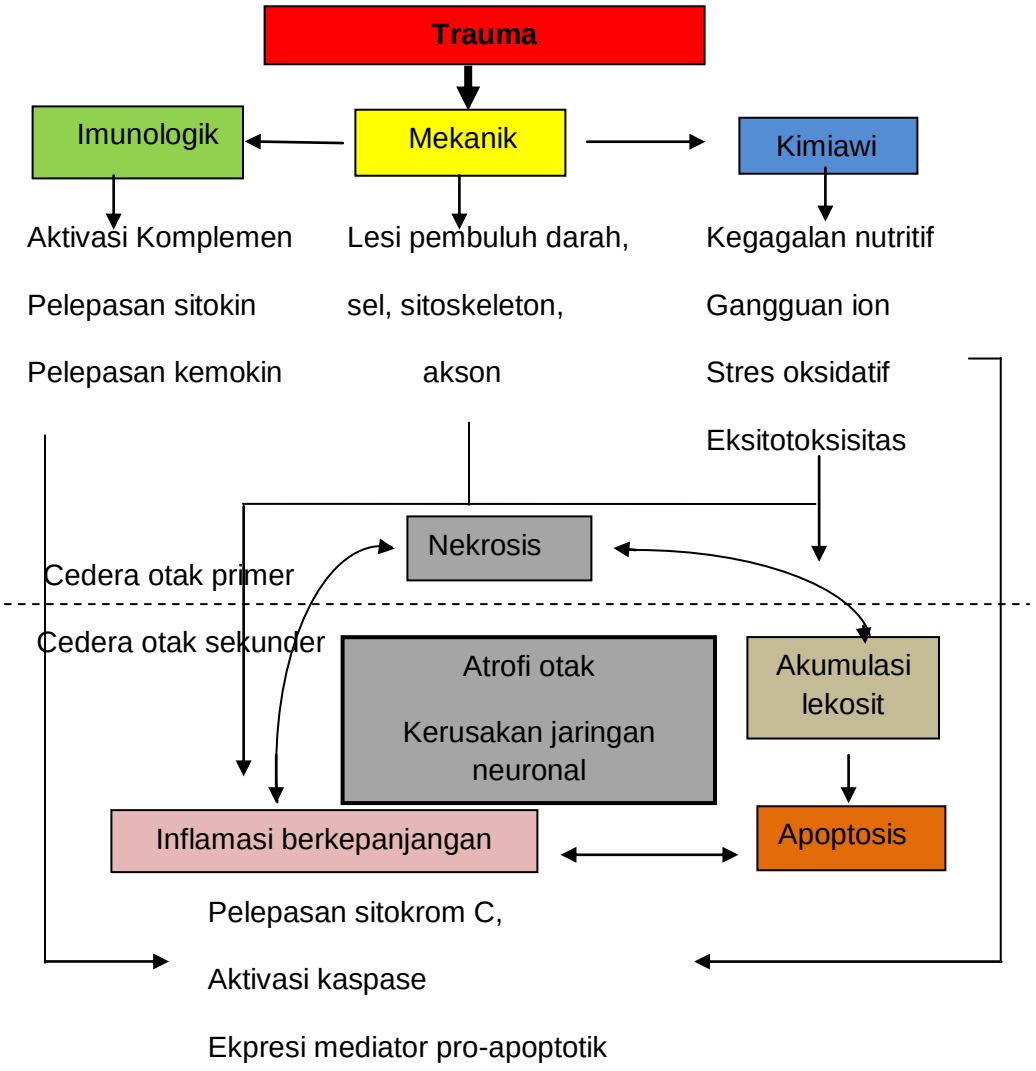
2.2.2. Cedera otak sekunder

Luasnya kerusakan otak pasca trauma ditentukan oleh jenis cedera yang diderita (primer dan sekunder) (Gambar 1). 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 perdarahan kompleks dan belum sepenuhnya dimengerti. Hal ini terutama karena berbagai macam mediator endogen yang dilepaskan ke dalam kompartemen intrakranial pasca trauma dan kompleksisitas interaksinya serta regulasi yang tergantung waktu (*time dependent regulation*) antara fungsi agonistik dan antagonistik (Walters FJM., 1998)

Cedera sekunder yang terjadi pada otak disebabkan oleh cedera yang bukan bersumber pada otak itu sendiri. Penyebab secara umum cedera otak sekunder dibagi menjadi ekstrakranial dan intrakranial (Guyton AC., 2006; Castilla LR, et al., 2008). Penyebab terjadinya perdarahan ektrakanial antara lain hipoksia, hipotensi, hiponatremia, hipertermia, hipoglikemia, hiperglikemia. Sedangkan penyebab terjadinya perdarahan intrakanial antara darahan (ekstradural, subdural, intraserebral, intraventrikular, noid), edema (edema kongesti vena, hiperemia, edema vasogenik,

Optimization Software:
www.balesio.com

edema sitotoksik, edema interstitial), Infeksi (meningitis, abses otak). Beberapa jenis kerusakan otak sekunder secara potensial masih bersifat reversibel sehingga dengan penanganan yang adekuat dapat dipulihkan. Iskemia akibat cedera otak sekunder tidak hanya timbul pada cedera otak yang berat tetapi dapat juga timbul pada cedera otak ringan hingga sedang.



r 1. Mekanisme patofisiologi cedera otak primer dan sekunder (Walters FJM., 1998)

Optimization Software:
www.balesio.com

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. Cedera otak iskemik cenderung fokal namun jika peningkatan tekanan intra kranial yang terjadi dibiarkan maka akan menyebabkan penurunan aliran darah otak dan akhirnya terjadi kerusakan otak iskemik yang bersifat global. Konsekuensi akhir dari ini adalah penurunan ketersediaan ATP yang akan menyebabkan kegagalan pompa membran sehingga sel akan mengalami edema atau kematian (Vespa P et al., 2005; Creteur J., 2005)

Tahap awal cedera otak setelah trauma ditunjukkan dengan kerusakan langsung jaringan dan gangguan regulasi aliran darah otak (cerebral blood flow/CBF) dan metabolisme. Keadaan ini menimbulkan gambaran iskemik atau mirip iskemik, dengan akibat akumulasi laktat karena glikolisis anaerob, peningkatan permeablitas 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.

Tahap berikut dari rangkaian patofisologi ini adalah depolarisasi membran terminal bersama-sama dengan pelepasan neurotransmiter eksitasi ebihan (misalnya glutamate, aspartat), aktifasi N-methyl-D-aspartate α-amino-hydroxy-5-methyl-4-isoxalopropionate, dan kanal Ca^{2+}- dan

Optimization Software:
www.balesio.com

Na^+-. Akibat dari influx Ca^{2+} dan Na^+ akan terjadi proses katabolik intraseluler (*self-digesting*). Ca^{2+} akan mengaktifasi enzim-enzim lipid peroxidase, protease, dan fosofolipase yang lebih lanjut akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dan radikal bebas intraseluler. Selain itu, aktifasi enzim caspase, translocase, dan endonuclease akan mengawali perubahan struktur yang progresif dari membran biologis dan DNA nuklesom (fragmentasi DNA dan inhibisi repair DNA). Pada akhirnya secara bersama-sama, keadaan tersebut akan menyebabkan degradasi membran vaskuler dan struktur seluler dan pada akhirnya akan terjadi nekrosis atau apoptosis (programmed cell death). (Chaple K., 2008; Islam, A.A., 2006., Gladden LB., 2004)

Oleh karena otak tidak dapat menyimpan cadangan gula dan oksigen untuk mendapatkan energi (ATP), maka metabolisme otak dipengaruhi oleh aliran darah otak yang terus menerus sehingga kebutuhan oksigen dan gula tetap dapat dipertahankan. Bila otak kekurangan oksigen (hipoksia, iskemia) maka akan terjadi perubahan metabolisme otak dari metabolisme aerob menjadi anaerob. Metabolisme anaerob menyebabkan terjadinya gangguan pembentukan energi dan mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi sel.

Bila asupan oksigen cukup akan berlangsung metabolisme aerob :

1 mol glukosa + 6 O2 + 36 ADP + 36 Pi → 6 CO2 + 44 H2O +36 ATP.

Bila asupan oksigen kurang akan berlangsung metabolisme anaerob :

1 mol glukosa + 2 ADP + 2Pi + 2 NAD+ → 2 ATP + 2 NADH + 2 H^+ + 2 Piruvat.

NADH + H^+→ Asam laktat + NAD^+ 1 mol gula $\xrightarrow{\text{Anaerob}}$ Asam laktat + 2

Optimization Software:
www.balesio.com

Berkurangnya jumlah ATP disertai pembentukan asam laktat akan mengakibatkan bertambahnya edema otak (Smith D, et al., 2003).

Beberapa keadaan patofisiologi khusus akan dijelaskan secara singkat dibawah ini.

A. Aliran Darah Otak (Cerebral Blood Flow/CBF)

Bukti menunjukkan bahwa setelah suatu cedera otak traumatik, seringkali terjadi gangguan CBF berupa hipoperfusi dengan akibat iskemia otak baik yang bersifat fokal maupun global. Didapatkan pula bahwa meskipun volume otak total yang mengalami iskemia kurang dari 10% secara keseluruhan, adanya iskemia selalu dikaitkan dengan luaran fungsi neurologis yang buruk. Batas ambang kritis CBF untuk terjadinya kerusakan otak *irreversible* adalah 15 ml/100 gr otak/menit. Walaupun iskemia otak lebih dominan menyebabkan gangguan metabolisme dan flux ionik, adanya trauma kepala akan menyebabkan jaringan otak terekspose oleh *shear force* dengan kemungkinan akan diikuti cedera struktural pada sel-sel neuron, astrosit, mikroglia, dan kerusakan mikrovaskuler otak serta sel endotel. Mekanisme bagaimana iskemia pasca trauma dapat terjadi meliputi cedera morfologis (misalnya, kerusakan pembuluh darah) sebagai akibat dari pergesaran mekanik, hipotensi dengan kegagalan sistem autoregulasi, ketersediaan oksida nitrat (NO) dan neurotransmiter yang tidak adekuat, dan kemungkinan [illegible] vasokonstriksi akibat pelepasan prostaglandin.

[illegible]sien dengan cedera otak traumatik juga dapat mengalami [illegible]usi (CBF >55 ml/100 gr otak/menit) pada tahap segera setelah

Optimization Software:
www.balesio.com

cedera. Dengan demikian dapat terjadi hyperaemia, suatu keadaan patologis yang sama buruknya dengan iskemia dalam hal luaran, karena peningkatan CBF yang tidak sesuai dengan kebutuhan metabolik otak akan berkaitan dengan vasoparalisis dengan akibat adalah peningkatan volume darah otak dan dengan demikian terjadi peningkatan tekanan intrakranial.

Pasien-pasien pasca trauma kepala juga dapat mengalami vasospasme pembuluh darah otak, suatu keadaan cedera otak sekunder yang bisa memperburuk luaran. Vasospasma terjadi pada sepertiga pasien dengan cedera otak traumatik dan menunjukkan adanya kerusakan hebat pada otak. Keadaan vasospasma ini akan memperburuk hipoperfusi. Onset vasospasma pasca trauma biasanya berlangsung hari ke 2-15 dan 50% dari seluruhnya mengalami hipoperfusi. Mekanisme terjadinya vasospasma meliputi terjadinya depolarisasi kronik otot polos vaskuler akibat menurunnya aktifitas K-channel, pelepasan endotelin bersama dengan penurunan ketersediaan oksida nitrat (NO), deplesi cyclic-GMP pada otot polos vaskuler, vasokonstriksi akibat pelepasan prostaglandin, dan terbentuknya radikal bebas (Gladden LB., 2004; Patro A., 2009; Moppett I.K., 2007)

B. 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 otak. Sementara keadaan energi otak mencerminkan konsentrasi tinin dan ATP jaringan otak atau secara tidak langsung dicerminkan

Optimization Software:
www.balesio.com

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 dibanding yang gangguan metaboliknya minimal atau tak ada gangguan. 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 nikotinik 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 (Islam, A.A., 2006; Guyton AC., 2006; Moppett I.K., 2007)

C. Oksigenasi Otak

Terjadinya cedara otak traumatik ditandai dengan ketidakseimbangan antara hantaran oksigen (*oxygen delivery*) dan konsumsi oksigen otak. 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 15-10 mmHg, bila kurang dari nilai tersebut infark neuronal akan terjadi. Akan tetapi kelangkaan oksigen otak dengan akibat cedera otak sekunder bisa terjadi daan CPP dan ICP normal. Sejalan dengan ini, prosedur klinis yang ungkan parameter tekanan oksigen otak kedalam algoritma

Optimization Software:
www.balesio.com

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 (Chaple K., 2008; Islam, A.A., 2006; Walters FJM., 1998)

D. Eksitotoksisitas dan Stress Oksidatif

Cedera otak traumatik berhubungan dengan pelepasan neurotransmiter 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.

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 [illegible]lahan dari sistem antioksidan endogen (misalnya; superoksida [illegible]e, glutation peroksidase, dan katalase) menyebabkan peroksidasi [illegible]seluler dan vaskuler, oksidasi protein, pemecahan DNA, dan

Optimization Software:
www.balesio.com

penghambatan rantai transpor elektron mitokondria. Meskipun mekanisme tersebut cukup untuk menyebabkan kematian sel, proses inflamasi dan apoptosis dini atau lambat disebabkan oleh stress oksidatif (Islam, A.A., 2006; Guyton AC., 2006; Levraut J., 1998)

E. Edema Otak

Terjadinya edema seringkali terjadi setelah cedera otak traumatik. Klasifikasi edema otak dibuat berdasarkan kerusakan struktural atau ketidakseimbangan air dan osmotik yang disebabkan oleh cedera otak primer atau sekunder. Edema otak vasogenik disebabkan oleh kerusakan mekanik atau gangguan autodigestif atau kerusakan fungsional pada lapisan sel endotel (suatu struktur dasar dari sawar darah otak) dari pembuluh darah otak. Kerusakan dinding endotel vaskuler otak akan memungkinkan transfer ion dan protein yang tidak terkontrol dari kompartemen intravaskuler ke ektraseluler (interstisial) otak sehingga menyebabkan akumulasi air. Secara anatomis, edema jenis ini adalah peningkatan volume ruang ekstraseluler. Edema otak sitotoksik ditandai dengan akumulasi air intraseluler pada neuron, astrosit, dan mikroglia tanpa terpengaruh oleh keutuhan dari dinding endotel vaskuler. Keadaan ini disebabkan oleh peningkatan permeabilitas ionik dari membran sel, kegagalan sistem pompa ionik akibat kekurangan energi, dan reabsorpsi larutan aktif osmotik seluler (Islam, A.A., 2006; Vespa 005; Brunicardi FC, et al.,2005)

Optimization Software:
www.balesio.com

F. Respon Inflamasi 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 sistim 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 (Korf J.,2006)

Proses inflamasi ini segera terjadi setelah trauma, ditandai dengan aktifasi substansi mediator yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah, penurunan aliran darah, dan permeabilitas kapiler yang meningkat. Hal ini menyebabkan akumulasi cairan (edema) dan leukosit pada daerah trauma. Sel terbanyak yang berperan dalam respon inflamasi adalah sel fagosit, terutama sel leukosit *polymorphonuclear* (PMN), yang terakumulasi dalam 30 – 60 menit yang memfagosit jaringan mati. Bila penyebab respon inflamasi berlangsung melebihi waktu ini, antara waktu 5-6 jam akan terjadi infiltrasi sel leukosit mononuclear, makrofag, dan limfosit. Macrofag ini membantu aktivitas sel PMN dalam proses fagositosis (Smith D, et al., 2003)

lamasi, yang merupakan respon dasar terhadap trauma sangat dalam terjadinya cedera sekunder. Pada tahap awal proses

Optimization Software:
www.balesio.com

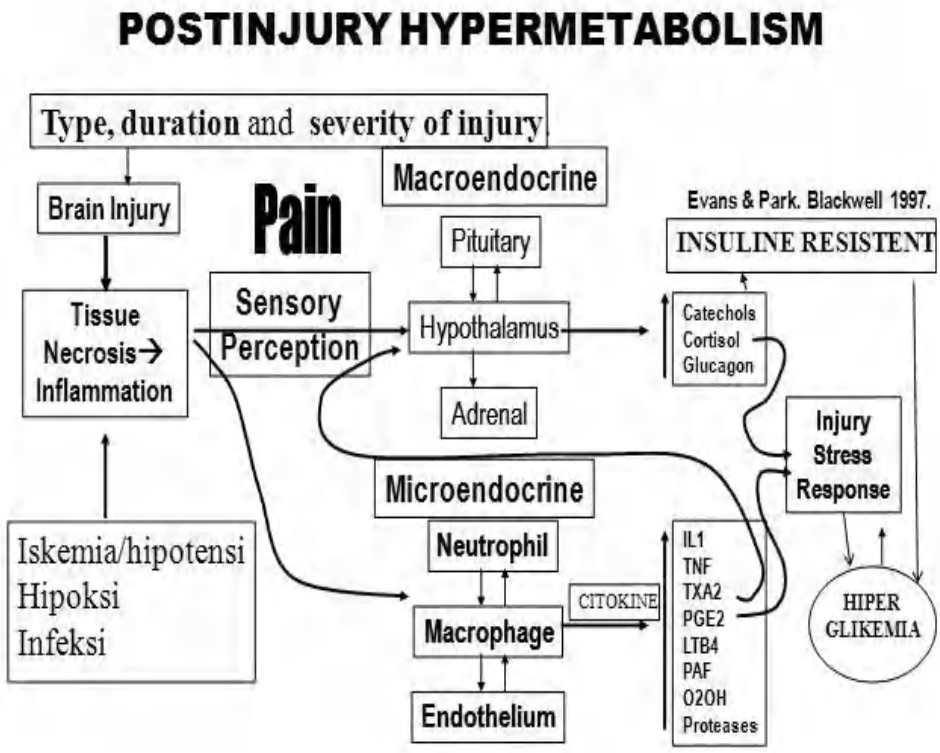
inflamasi, akan terjadi perlekatan netrofil pada endotelium dengan beberapa molekul perekat (ICAM-1). Proses perlekatan ini mempunyai kecenderungan merusak/merugikan karena mengurangi aliran dalam mikrosirkulasi. Selain itu, netrofil juga melepaskan senyawa toksik (radikal bebas), atau mediator lainnya (prostaglandin, leukotrin) di mana senyawa-senyawa ini akan memacu terjadinya cedera lebih lanjut. Makrofag juga mempunyai peranan penting sebagai sel radang predominan pada cedera otak (Guyton AC., 2006; Giza C., 2001; Aubert A., 2005)

G. Nekrosis dan Apoptosis

Dua tipe kematian sel dapat terjadi pada cedera otak traumatik, yakni nekrosis dan apoptosis. Nekrosis terjadi akibat respon terhadap kerusakan mekanik atau iskemia/hipoksia jaringan dengan pelepasan neurotransmiter eksitasi dan kegagalan metabolisme energi. Selanjutnya, enzim-enzim fosfolipase, protease, lipid peroksidase menyebabkan autolysis membran biologis. Keadaan ini menyebabkan kerusakan sel yang kemudian ditandai sebagai suatu ‘antigen’ dan akan dibersihkan melalui proses inflamasi, meninggalkan jaringan skar. Sebaliknya, neuron yang mengalami apoptosis adalah intak secara morfologis selama periode dini pasca trauma dengan produksi ATP yang adekuat. Akan tetapi, apoptosis ditemukan dapat terjadi dalam beberapa jam atau hari setelah cedera primer. Translokasi fosfatidilserin mengawali proses ini tetapi kerusakan membran yang progresif sama dengan lisis membran inti, kondensasi kromatin, dan asi DNA terjadi pada apoptosis. Kemungkinan, partikel sangat kecil

Optimization Software:
www.balesio.com

yang berasal dari material intraseluler (apoptotic bodies) dilepaskan dari sel yang mengkisut melalui mekanisme eksitotik. Apoptosis alamiah umumnya memerlukan suplai energi dan keseimbangan antara protein pro- dan anti-apoptosis (Chaple K., 2008; Islam, A.A., 2006; Creteur J., 2005)



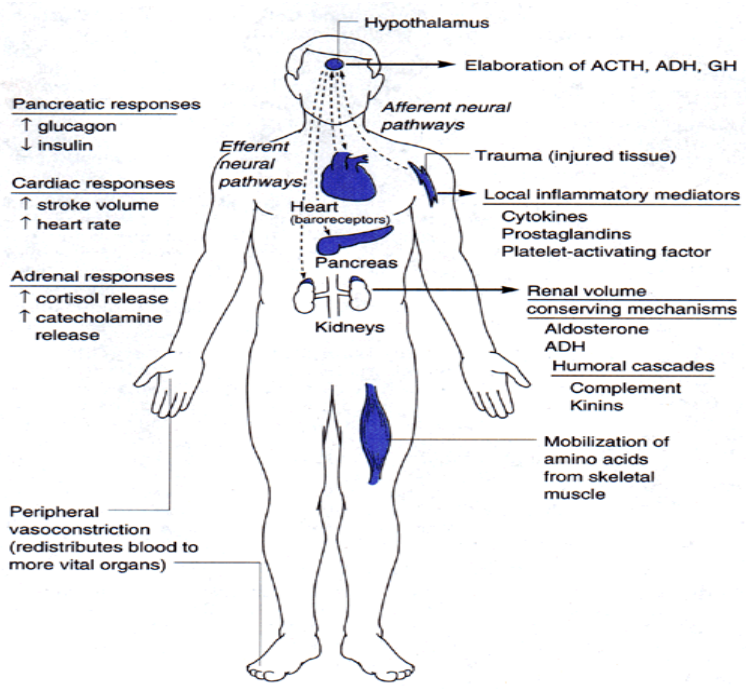
Gambar 2. Bagan respon tubuh pada trauma (Modifikasi; Evans & Park,Blackwell)

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 (Vespa P et al., 2005; Brunicardi FC, et al., 2005)

Optimization Software:
www.balesio.com

2.3. Respon Hiperglikemia pada Cedera Otak

Trauma pada tubuh manusia menyebabkan terjadinya dampak lokal maupun sistemik dan akan merangsang terjadinya respon metabolik terhadap trauma. Pada trauma, tubuh merespon secara lokal dengan inflamasi dan merespon secara umum yang merupakan proteksi tubuh seperti konservasi cairan dan mengadakan energi untuk reparasi (Guyton et al., 2012). Pada trauma beberapa hormon diaktifkan, seperti adrenalin, noradrenalin, kortisol dan glukagon meningkat, sedangkan beberapa horman lainnya menurun. 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 "Sistemic Inflammatory Respons"setelah trauma ditandai oleh peningkatan aktivitas sistem kardiovaskuler, metabolisme, konsumsi oksigen, katabolisme protein dan hiperglikemia (Madikians A., 2006)



Gambar *3*. Bagan perubahan neurohormonal terhadap trauma.

Optimization Software:
www.balesio.com

. *David Cuthbertson (1932)* membagi respon metabolik terhadap trauma manjadi fase “Ebb” dan fase “Flow”. Fase Ebb sesuai dengan keadaan syok berat dimana terjadi depresi aktivasi enzim dan konsumsi oksigen, cardiak output dibawah normal, suhu inti badan dapat dibawah normal dan adanya laktat asidosis. Sedangkan fase Flow terdiri dari :

a. Fase katabolik, dimana terjadi mobilisasi lemak dan protein berkaitan dengan meningkatnya eksresi nitrogen pada urin dan penurunan berat badan.

b. Fase anabolik, terjadi kembalinya persediaan lemak, protein dan meningkatnya berat badan.

Pada fase flow terjadi keadaan yang hipermetabolik, cardiak output, konsumsi oksigen dan produksi gula meningkat (Veenith T., 2009)

Stimulasi aktivitas β adrenergik menyebabkan dilepasnya hormon stres *(Harrison, 1969)* seperti katekolamin sehingga akan meningkatkan metabolic rate, balans nitrogen negatif, intoleransi gula dan dan resistensi insulin. Hiperglikemia merupakan kondisi yang umum pada setiap trauma ekstensif, di mana tubuh memberi 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. Glukoneogenesis terjadi di hati distimulasi oleh glukagon, kortisol dan groth hormone, glikogenolisis distimulasi oleh hin, sedangkan mediator sitokin menstimulasi kedua proses

Optimization Software:
www.balesio.com

tersebut. Resistensi insulin melalui proses penghambatan kerja oleh hormon glukagon melalui pengikatan reseptor glukosa pada sel. (Simpson I,A, et al.,2007)

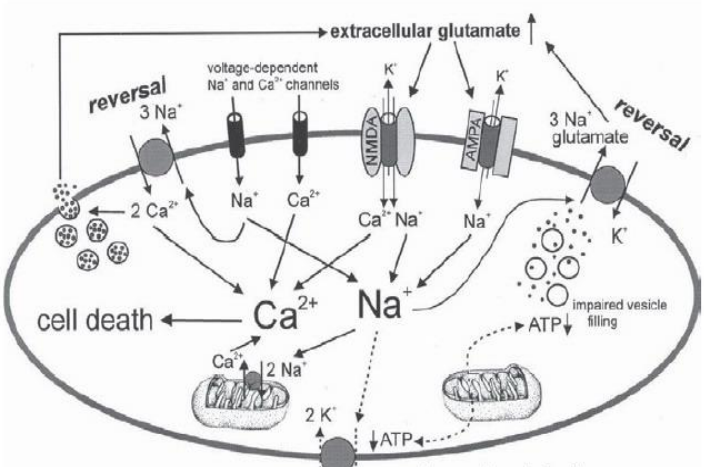
Proses glukoneogenesis sebenarnya merupakan upaya kompensasi tubuh untuk menyediakan sumber energi bagi kelangsungan sel, karena glukosa yang terbentuk sangat dibutuhkan sebagai bahan bakar utama bagi jaringan yang mengalami cedera. Rendahnya kadar insulin di samping resistensi insulin yang terjadi menyebabkan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

Gula dimobilisasi dari persedian glikogen dihati oleh katekolamin, glukokortikoid dan glukagon. Gula dapat di peroleh dari glikogen hanya untuk 12-18 jam, karena reserve glikogen terbatas. Pada fase dini syok kadar insulin dalam darah rendah, karena aktivitas adrenergik pada degranulasi sel β pankreas. Setelah itu glukoneogenesis dirangsang oleh kortikosteroid dan glukagon. Kadar insulin yang rendah menyebabkan dilepasnya asam amino dari otot yang dimanfaatkan untuk glukoneogenesis. Fase penghancuran protein otot untuk glukoneogenesis dan hiperglikemia yang diakibatkannya merupakan karakteristik fase katabolik dari respon metabolik pada trauma. la darah setelah trauma harus dipantau dengan baik, di samping

Optimization Software:
www.balesio.com

hiperglikemia dapat meningkatkan insufisiensi ventilasi dan dapat merangsang diuresis osmotik dan hiperosmolaritas (Madikians A., 2006)

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 berlansung *(Karnadihardja W, 2006)*. Sedangkan menurut *Moore FD (1959)* pada fase flow, berlangsung selama 4 hari (Madikians A., 2006)



Gambar 4. Mekanisme Perubahan ionic pada cidera otak *(Alzheimer C, 2003)*

Dalam usaha mempertahankan homeostasis ionik, maka energy-requiring membrane pump menjadi aktif, Na-K pump membutuhkan lebih banyak ATP dan memicu peningkatan penggunaan glukosa (hipermetabolisme). Peningkatan metabolism glukosa dikatakan bertahan selama 4 jam pada daerah yang jauh dari pusat kontusio, sedangkan pada ang cedera bertahan lebih dari 30 menit. Oleh karena metabolism otak secara khas berlangsung hampir mendekati nilai maksimum, ja peningkatan kebutuhan energi akan terjadi peningkatan glikolisis.

Optimization Software:
www.balesio.com

Kecepatan glikolisis akan meningkatkan produksi asam laktat. Pada keadaan hiperglikolisis setelah cedera otak, metabolism oksidatif juga mengalami gangguan. Hal ini akan menganggu fungsi mitokondria dan produksi ATP menjadi berkurang, yang akan menjadi stimulus lanjutan untuk terjadinya peningkatan glikolisis lagi.

Peningkatan asam laktat dapat menyebabkan disfungsi neuronal dengan menginduksi asidosis, kerusakan membran, gangguan permeabilitas sawar darah otak dan edema otak. Namun di sisi lain hipotesis sementara beranggapan bahwa produksi laktat dari sel glial yang meningkat setelah cedera otak, akan diangkut ke dalam neuron untuk digunakan sebagai bahan bakar cadangan.

Depolarisasi setelah cedera dan K+ efflux memicu pelepasan EAA yang diikuti oleh aktifasi reseptor NMDA. Aktifasi ini akan membentuk saluran sehingga Ca2+ dapat masuk ke dalam sel. Peningkatan Ca2+ dalam sel akan tertumpuk di dalam mitokondria yang akan menganggu metabolisme oksidatif dan menyebabkan kegagalan pembentukan energi (ATP). Penelitian pada tikus menunjukkan sitokrom oksidase yang dipakai untuk mengukur metabolisme oksidatif mengalami pengurangan pada hari ke-1 dan akan diikuti dengan pemulihan pada hari ke-2, akan mencapai tingkat dasar pada hari ke-5, dan akan pulih kembali pada hari ke-10 (Zoremba N, et al., 2007)

Kematian sel otak yang mengalami cedera dapat berlangsung melalui poptosis dan nekrosis. *Kerr et all*, pada tahun 1972 pertama kali akan proses apoptosis dan nekrosis yang merupakan bentuk

Optimization Software:
www.balesio.com

menifestasi kematian sel. Nekrosis adalah proses pasif disintegrasi sel, sedangkan apoptosis adalah mekanisme proses aktif yang membutuhkan energi. Iskemia yang sedang sampai berat menginduksi terjadinya kematian sel secara nekrosis, sedangkan proses apoptosis secara predominan terjadi justru pada daerah yang mengalami iskemia ringan. Data lain juga menunjukkan bahwa kadar kalsium intraseluler yang rendah pada sel cedera cenderung menyebabkan apoptosis, sebaliknya kadar kalsium intraseluler tinggi akan menyebabkan kematian sel secara nekrosis.

Pengaruh peningkatan katekolamin, kortikosteroid, glukagon, hormon pertumbuhan Growth Hormone (GH) dan interleukin (IL 1, IL 6, IL 8) dapat menyebabkan terjadinya hipermetabolisme, hiperglikemia dan hiperkatabolisme (Madikians A., 2006)

2.4. Pemeriksaan Penunjang Diagnostik Pada Cedera Kepala

Pemeriksaan CT scan kepala masih merupakan gold standard bagi setiap pasien dengan cedera kepala. Berdasarkan gambaran CT scan kepala dapat diketahui adanya gambaran abnormal yang sering menyertai pasien cedera kepala. Jika tidak ada CT scan kepala pemeriksaan penunjang lainnya adalah X ray foto kepala untuk melihat adanya patah tulang tengkorak atau wajah. CT-Scan adalah suatu alat foto yang membuat foto suatu objek dalam sudut 360 derajat melalui bidang datar dalam jumlah yang tidak Bayangan foto akan direkonstruksi oleh komputer sehingga objek tampak secara menyeluruh (luar dan dalam). Foto CT-Scan akan

Optimization Software:
www.balesio.com

tampak sebagai penampang penampang melintang dari objeknya. Dengan CT-Scan isi kepala secara anatomis akan tampak dengan jelas. Pada trauma kapitis, fraktur, perdarahan dan edema akan tampak dengan jelas baik bentuk maupun ukurannya (Sastrodiningrat, A.G., 2006)

Indikasi pemeriksaan CT-scan pada kasus trauma kepala adalah seperti berikut:

1. Bila secara klinis didapatkan klasifikasi trauma kepala sedang dan berat.
2. Trauma kepala ringan yang disertai fraktur tengkorak.
3. Adanya kecurigaan dan tanda terjadinya fraktur basis kranii.
4. Adanya defisit neurologi, seperti kejang dan penurunan gangguan kesadaran.
5. Sakit kepala yang hebat.
6. Adanya tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial atau herniasi jaringan otak.
7. Mengeliminasi kemungkinan perdarahan intraserebral

Berdasarkan hasil CT Scan tersebut dapat dikelompokkan berdasarkan klasifikasi Marshall maupun secara tradisional. Marshall LF mengklasifikasikan cedera kepala menjadi enam kategori (tabel 3). Sedangkan secara tradisional dapat dibedakan berdasarkan fokal lesi yang didapatkan dari gambaran CT Scan yang dilakukan, yaitu dengan dijumpai adanya gambaran EDH, SDH, ICH maupun SAH.

Optimization Software:
www.balesio.com

Tabel 3. Klasifikasi Marshall berdasarkan CT Scan pada Cedera Kepala

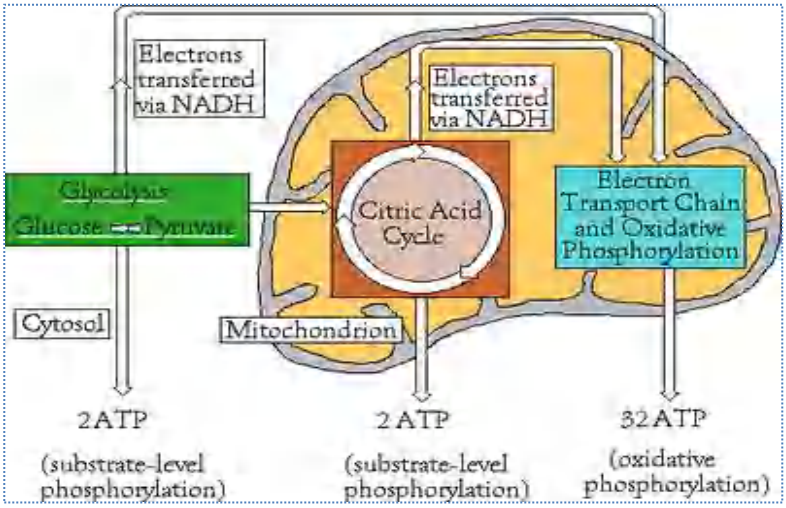
Category	*Definition*
Diffuse Injury I (no visible pathology)	*No visible intra-cranial pathology seen on CT Scan*
Diffuse Injury II	*Cisterns are present with midline shift < 5 mm and or lesion densities present* *No high or mixed density lesion > 25 ml, may include bone fragments and foreign bodies*
Diffuse Injury III	*Cisterns compressed or absent with midline shift 0-5 mm* *No high or mixed density lesion > 25 ml*
Diffuse Injury IV	*Midline shift > 5 mm* *No high or mixed density lesion > 25 ml*
Evacuated mass lesion	*Any lesion surgically evacuated*
Non-Evacuated mass lesion	*High or mixed density > 25 ml, not surgically evacuated*

2.5. Metabolisme Laktat

Laktat merupakan substrat antara (intermediate) pada metabolisme glukosa. Dalam keadaan normal, glukosa merupakan sumber utama energi ara singkat, semua proses berakhir dengan pembentukan energi asal dari glukosa disebut glikolisis. Pada keadaan oksigen cukup an berlangsung metabolisme aerob dengan produk antara adalah

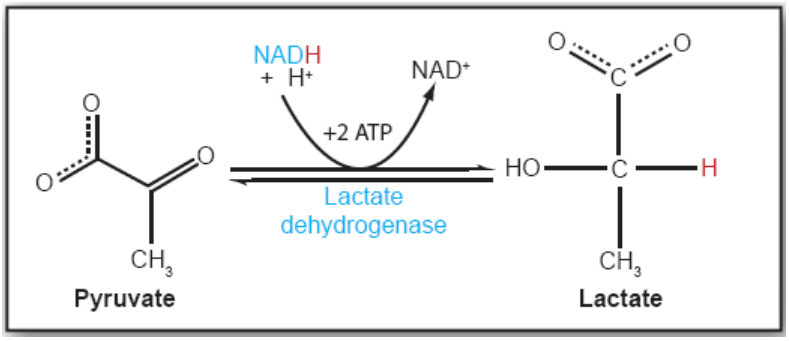
Optimization Software:
www.balesio.com

piruvat, sel kemudian mengkonversi piruvat menjadi asetil CoA kemudian masuk kedalam siklus asam sitrat (TCA cycle) atau siklus Krebs melalui fosforilasi oksidatif yang menghasilkan 36 ATP kebutuhan energi (Gambar 5).



Gambar 5. Metabolisme glukosa (glikolisis) dalam keadaan aerob

Pada keadaan kekurangan oksigen (hipoksia/anoksia), terjadi metabolisme anaerob, fosforilasi oksidatif tidak berlangsung, piruvat akan diubah menjadi laktat dengan dibantu oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH) yang hanya menghasilkan 2 ATP (Gambar 6). Makin hebat keadaan hipoksia atau perlangsungan yang terus-menerus, maka produksi laktat akan terus meningkat sehingga terjadi akumulasi laktat.



6. Konversi piruvat menjadi laktat dengan enzim LDH menghasilkan 2 ATP

Optimization Software:
www.balesio.com

Perlu diketahui bahwa substrat antara yang sesungguhnya pada glikolisis adalah asam piruvat (aerob) dan asam laktat (anaerob). Akan tetapi segera setelah dihasilkan, ion hidrogen akan dilepaskan sehingga yang bisa diukur dalam darah atau jaringan adalah piruvat atau laktat.

Kadar laktat darah dipengaruhi keseimbangan antara produksi, konsumsi dan bersihan laktat. Secara umum kadar laktat dalam darah dalam keadaan normal sebesar < 1 mmol/L meskipun produksi laktat perhari bisa mencapai 1500 mmol/L. Pada pasien-pasien dengan multitrauma atau pasien kritis (misalnya, sepsis) kadar laktat dianggap normal bila ≤ 2 mmol/L. Produksi laktat terjadi pada semua jaringan, terutama otot skelet, otak, kulit, usus, eritrosit dan ginjal. Produksi laktat ini bahkan tetap berlangsung dalam keadaan kaya oksigen (aerob). Akan tetapi, karena bersihan laktat yang sangat cepat dalam tubuh yang bisa mencapai 320 mmol/L/jam, maka tidak terjadi akumulasi laktat dalam darah dalam keadaan normal.

Konsentrasi laktat dalam darah arteri tergantung pada keseimbangan antara produksi dan konsumsi laktat. Secara umum, nilainya kurang dari 2 mmol/l, meskipun produksi laktat harian adalah 1500 mmol/l. Dalam kondisi fisiologis, laktat diproduksi oleh otot (25%), kulit (25%), otak (20%), usus (10%) dan sel darah merah (20%) yang tidak memiliki mitokondria.

Laktat terutama dimetabolisme di hati dan ginjal. Laktat diproduksi di [illegible]a menurut persamaan reaksi berikut :

$$\text{Piruvat} + \text{NADH} + H^+ \rightarrow \text{Laktat} + NAD^+$$

Optimization Software:
www.balesio.com

Reaksi ini lebih menuju ke arah produksi laktat dengan menghasilkan rasio laktat/piruvat 10 kali lipat. Oleh karena itu laktat meningkat ketika produksi piruvat melebihi penggunaannya oleh mitokondria. Piruvat utamanya diproduksi oleh glikolisis; karenanya setiap peningkatan dalam glikolisis, tanpa melihat asalnya, dapat meningkatkan laktasemia. Piruvat utamanya dimetabolisme oleh jalur oksidasi aerobik mitokondria.

$$\text{Piruvat+koensimA+NAD} \rightarrow \text{asetilKoA+NADH+H}^{+}\text{+CO2}$$

Reaksi ini pada akhirnya menghasilkan sejumlah besar ATP yaitu 36 ATP. Laktat yang terbentuk dapat diubah menjadi oksaloasetat atau alanin melalui jalur piruvat atau dapat digunakan secara langsung oleh hepatosit periportal (60%) untuk menghasilkan glikogen dan glukosa (neoglikogenesis dan neoglukogenesis) (siklus Cori). Ginjal juga berperan dalam metabolisme (30%) laktat dimana korteks bertindak sebagai 'metabolizer' oleh neoglukogenesis dan medulla sebagai produsen laktat. Ambang batas ekskresi ginjal adalah 5–6 mmol/l yang berarti bahwa, secara fisiologis, laktat tidak diekskresikan melalui urin. Karenanya, laktasemia menggambarkan keseimbangan antara produksi dan penggunaan laktat. Konsekuensinya, untuk mekanisme etiologis yang sama yang meningkatkan produksi laktat, seseorang dapat mengamati baik itu hiperlaktasemia (jika metabolisme menurun) atau normolaktatemia. Pengertian akan konsep ini sangat penting, terutama untuk mencegah pengobatan yang hanya berdasarkan nilai numerik

Optimization Software:
www.balesio.com

Konsekuensinya, peningkatan produksi laktat dalam kondisi anaerobik merupakan hasil dari akumulasi piruvat, yang dikonversi menjadi laktat dari perubahan potensial redoks. Konversi ini memungkinkan regenerasi beberapa NAD^+, memungkinkan produksi ATP dengan glikolisis anaerobik, meskipun dari sudut pandang energi jelas sangat tidak efisien (2 ATP dibanding 36 ATP). Secara keseluruhan, metabolisme energi anaerobik ditandai oleh hiperlaktatemia yang dihubungkan dengan peningkatan rasio laktat/piruvat, penggunaan glukosa yang lebih besar dan produksi energi yang lebih rendah.

2.6. Metabolisme Laktat pada Cedera Otak Traumatik

Asam laktat merupakan zat perantara metabolik yang tidak toksik dan dapat diproduksi oleh semua sel. Selama beberapa dekade, laktat telah dipertimbangkan sebagai suatu biomarker yang baik untuk mengetahui keterbatasan oksigen dan kemudian iskemia organ, maka laktat dijadikan biomarker yang utama untuk penanganan gagal sirkulasi. Sebagian besar penelitian atas hipoperfusi organ termasuk otak, berpatokan pada konsep "ambang anaerob" yang diperkenalkan oleh Wasserman dan Mcllroy pada tahun 1964 (Schurr, A., 2008)

Laktat adalah hasil metabolisme karohidrat dengan struktur 3 atom karbon intermediet, terbentuk dari piruvat oleh enzim laktat dehidrogenase. adaan normal laktat diproduksi oleh otot skelet, otak dan eritrosit ngalami metabolisme di hati dan ginjal. Siklus Cori menjelaskan

Optimization Software:
www.balesio.com

tentang glikolisis di otot yang menghasilkan laktat lalu dilepaskan ke sirkulasi menuju hati untuk diubah menjadi glukosa dan digunakan kembali oleh otot. Kadar laktat yang tinggi dapat ditemukan pada aktivitas fisik yang berat. Hal ini terjadi bila kebutuhan energi melebihi suplai oksigen. Ketika aktivitas otot berhenti, laktat dibersihkan oleh ginjal, hati dan metabolisme anaerob di otot. Waktu paruh serum laktat sekitar 60 menit. Laktat merupakan hasil glikolisis anaerob yang mencerminkan ketidaksesuaian antara perfusi oksigenasi dan metabolisme. Proses ini hanya menghasilkan 2 molekul ATP untuk tiap molekul glukosa, sehingga energi yang dibutuhkan oleh otak tidak cukup (Li J., Wang B., 2013)

Produksi laktat yang tinggi juga dapat terjadi dalam keadaan oksigenasi yang cukup (aerob) oleh karena adanya akselerasi glikolisis. Hal ini sudah dibuktikan pada orang-orang yang menjalani latihan fisik yang berat, ditemukan peningkatan produksi laktat yang tinggi pada jaringan otot, sementara oksigenasi tetap baik. Tidak ditemukan bukti bahwa otot tersebut mengalami hipoksia atau anoksia. Akan tetapi pada keadaan demikian selama oksigenasi tetap baik dan fosforilasi oksidatif tidak terganggu, maka tidak akan terjadi akumulasi laktat.

Peningkatan produksi laktat pada trauma disebabkan glikolisis anaerob karena faktor hipoksia atau hipovolemia dan juga oleh karena terjadinya akselerasi glikolisis (hiperglikolisis) karena peningkatan kebutuhan untuk mengembalikan ketidakseimbangan ionik, respons inflamasi, pelepasan enzim-enzim katekolamin dan pelepasan adrenalin.

Optimization Software:
www.balesio.com

Selain itu gangguan fosforilasi oksidatif akibat kerusakan seluler/jaringan juga akan meningkatkan produksi laktat pada trauma. Secara ringkas terjadinya produksi laktat yang tinggi pada trauma dapat disebabkan oleh : 1) glikolisis anaerob, 2) akselerasi/hiperglikolisis, dan gangguan pada fosforilasi oksidatif. Berat-ringannya ketiga proses ini berlangsung akan sangat mempengaruhi besarnya produksi laktat jaringan, yang pada akhirnya akan ke sirkulasi sebagai hiperlaktatemia.

Dalam keadaan terbatas oksigen, inhibisi respirasi meringankan mitokondrial dan sitosolik atas pengurangan Nikoinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen (NADH) dan mengakibatkan produksi laktat meningkat. Menurut teori konvensional, pasien dengan kerusakan otak yang akut, terjadi suatu pergeseran kadar laktat dari ambang 2,0 – 4,0 mmol/L merupakan suatu indikator adanya peningkatan glikolisis anaerob dan hipoksia otak. Interpretasi konvensional atas dasar kadar laktat otak yang tinggi pertama kali dilakukan oleh Vespa, yang menunjukkan pada pasien TBI, peningkatan kadar laktat dapat berarti hiperglikolisis atau krisis metabolik dan belum tentu terjadi suatu iskemia. Penelitian pada trauma kepala akut ini mendukung bukti sebelumnya yang mengindikasikan bahwa laktat merupakan biomarker non spesifik atas peningkatan flux glikolitik, namun peningkatan pada glikolisis ini dapat terjadi akibat banyak faktor selain hipoksia jaringan. Otak yang sedang beristirahat menghasilkan laktat dalam [illegible]cil yang meningkat 3 – 4 kali lipat selama aktivitas otot dan terdapat [illegible]wa laktat dapat menjadi suatu sumber energi bagi neuron dalam

Optimization Software:
www.balesio.com

kondisi anaerob yang mendukung hipotesis perpindahan astrosit-neuron oleh Pellerin dan Magistretti (Schurr, A., 2008)

Berdasarkan data hasil penelitian, didapatkan penurunan dinamika kadar laktat darah pada hari kedua. Kadar laktat otak paling baik diukur melalui likuor atau langsung pada jaringan otak dengan teknik mikrodialisis. Laktat darah lebih mencerminkan keadaan oksigenasi jaringan global tubuh, tidak lokoregional. Darah arteri adalah darah campuran dari semua darah vena sehingga laktat arteri adalah yang terbaik terhadap refleksi total keseimbangan laktat tubuh.

Hubungan antara ambilan laktat dengan ambilan glukosa yang normal bahkan lebih tinggi dapat mencerminkan respon atas krisis energi yang diakibatkan oleh trauma kepala. Penurunan ambilan glukosa dan pengiriman laktat juga dapat mencerminkan suatu reduksi pada kebutuhan substrat energi. Sebaliknya Meierhans menemukan bahwa peningkatan ambilan laktat dihubungkan dengan pengurangan ambilan glukosa (Meierhans R, et al. 2012). Penelitian oleh Ide mengindikasikan bahwa glukosa otak dapat dipulihkan dan bahwa laktat dapat menjadi pengganti glukosa sebagai substrat pada otak manusia selama kegiatan berat dimana kadar laktat darah dalam keadaan tinggi. Sepertinya otak yang mengalami trauma memiliki kapasitas yang berbeda untuk meregulasi ambilan glukosa dan laktatnya (Jalloh, et al., 2013)

ktat merupakan hasil akhir dari proses metabolisme karbohidrat poperfusi jaringan dan metabolisme anaerob. Konsentrasi laktat

Optimization Software:
www.balesio.com

darah menggambarkan keseimbangan antara produksi laktat dan cleareance laktat. Sintesis laktat meningkat bila pembentukan piruvat oleh sitosol melebihi penggunaannya di mitokondria. Ini terjadi bila terjadi peningkatan metabolik yang cepat atau bila hantaran oksigen ke mitokondria menurun seperti pada keadaan hipoksia jaringan. Sintesis laktat dapat terjadi bila metabolisme glukosa melebihi kapasitas oksidatif mitokondria. Konsentrasi laktat di darah secara normal dipertahankan < 2 mmol/L. (Luft FC., 2001)

2.7. Penatalaksanaan Cedera Otak Taumatik

Pada cedera otak traumatik, penatalaksanaan ditujukan terutama untuk mencegah terjadinya cedera sekunder, mencegah peningkatan tekanan intra kranial, serta menurunkan tekanan intra kranial yang tinggi. Cedera sekunder dapat dicegah dengan memastikan pasien dalam keadaan normoksia, normokarbia, normoglikemi dan normotermi. Saat kranium masih tertutup, tujuan penatalaksanaan adalah untuk mempertahankan tekanan perfusi serebral (cerebral perfusion pressure = CPP) yang adekuat yaitu 50-70 mmHg, dimana CPP = MAP (mean arterial pressure) – ICP (intracranial pressure), serta mencegah terjadinya herniasi otak. Saat kranium terbuka, maka penatalaksanaan ditujukan untuk relaksasi otot agar tidak terjadi penonjolan parenkim otak (bulging) pada saat duramater dibuka sehingga mengurangi trauma pada parenkim maupun vaskuler otak akibat manipulasi [illegible] hamburaj AV. et al.,2011)

Optimization Software:
www.balesio.com

Elevasi bed bagian kepala digunakan untuk menurunkan tekanan intra kranial (TIK). Beberapa alasan bahwa elevasi kepala akan menurunkan TIK, tetapi berpengaruh juga terhadap penurunan CPP. Alasan lain bahwa posisi horizontal akan meningkatkan CPP. Oleh karena itu posisi yang disarankan adalah elevasi kepala antara 15-30°, yang mana penurunan ICP tanpa menurunkan CPP. Aliran darah otak tergantung CPP, dimana CPP adalah perbedaan antara MAP dan ICP. MAP = 2 diastolik + sistolik dibagi 3. CPP untuk orang dewasa antara 70-100 mmHg, CPP untuk anak diatas 1 tahun > 60 mmHg, untuk infant 0-12 bulan > 50 mmHg (Catala Temprano A, et al., 2007)

Optimization Software:
www.balesio.com