KARYA AKHIR

HUBUNGAN MANITOL TERHADAP LEBAR DISTRIBUSI SEL DARAH MERAH PADA KASUS CEDERA OTAK TRAUMATIKA PADA TIKUS RATTUS WISTAR

EFFECT MANNITOL ADMINISTRATION AND ITS IMPACT ON RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH IN RATS WITH A DIFFUSE TRAUMATIC BRAIN INJURY MODEL

dr. Putra Imanullah

C045191007

PEMBIMBING :

Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)

dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, SubSp.BD(K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

HALAMAN JUDUL

HUBUNGAN MANITOL TERHADAP LEBAR DISTRIBUSI SEL DARAH MERAH PADA KASUS CEDERA OTAK TRAUMATIKA PADA TIKUS RATTUS WISTAR

MANNITOL ADMINISTRATION AND ITS IMPACT ON RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH IN RATS WITH A DIFFUSE TRAUMATIC BRAIN INJURY MODEL

TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai sebutan dokter Spesialis Bedah

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

dr. Putra Imanullah
C045191007

PEMBIMBING :
Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)
dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, SubSp.BD(K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

HUBUNGAN MANITOL TERHADAP LEBAR DISTRIBUSI SEL DARAH MERAH PADA KASUS CEDERA OTAK TRAUMATIKA PADA TIKUS RATTUS WISTAR

Disusun dan diajukan oleh

dr. Putra Imanullah
C045191007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 18 April 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)	**dr. Ihwan Kusuma, Sp.B, Subsp.BD(K)**
NIP. 19760322 2008121 001	NIP. 19751017 2020015 001

Ketua Program Studi	Dekan Fakutas Kedokteran
Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K)	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19760112 200604 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Putra Imanullah

NIM : C045191007

JUDUL :

HUBUNGAN MANITOL TERHADAP LEBAR DISTRIBUSI SEL DARAH MERAH PADA KASUS CEDERA OTAK TRAUMATIKA PADA TIKUS RATTUS WISTAR

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 April 2024

dr. PUTRA IMANULLAH

KATA PENGANTAR

Penulis mengucapkan syukur kepada Allah SWT, Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat rahmat-Nya hasil penelitian yang berjudul Hubungan Manitol Terhadap Lebar Distribusi Sel Darah Merah Pada Kasus Cedera Otak Traumatika Pada Tikus Rattus Wistar dapat diselesaikan. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, pengarahan, sumbangsih pikiran, dorongan semangat, dan bantuan lainnya yang sangat berharga dari semua pihak, sehingga hasil penelitian tesis ini tidak akan terlaksana dengan baik dan lancar. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang setulusnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Pembimbing tesis, Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K) dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B, SubSp.BD(K)
2. Penguji tesis, Dr. dr. Djoko Widodo, Sp.BS(K) dan Dr. dr. Wahyudi, Sp.BS(K)
3. Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K)
4. Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.KM(K)
5. Guru-guru penulis di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. Orang tua (dr. H. Salahuddin, M.Kes dan Dra. Asli Alifyanti, Apt) Istri (dr. Abinisa Inaya Taim, Sp.JP), anak (Alessa Zafira Imanullah)
7. Keluarga penulis, paramedis, non-paramedis, sahabat, senior, dan rekan sejawat, yang tidak bisa penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari masih ada kekurangan dalam hasils penelitian ini. Oleh karenaitu dengan segala kerendahan hati penulis menerima saran dan kritik untuk perbaikan hasil penelitian ini.

Makassar, 18 April 2024

Putra Imanullah

ABSTRAK

Latar Belakang : Pemberian manitol telah menunjukkan efek menguntungkan pada prognosis dan mortalitas pada pasien cedera otak traumatika, terutama yang disertai dengan peningkatan tekanan intrakranial.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian manitol dengan lebar distribusi sel darah merah pada cedera otak traumatika pada tikus Wistar.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental pada tikus dengan desain *post-test control group*. Terdapat dua kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol. Penelitian dilakukan di Laboratorium Fakultas Peternakan Universitas Hasanuddin selama 14 hari pada bulan Februari 2024. Estimasi besar sampel penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus Federer. Jumlah sampel minimum untuk setiap kelompok adalah 9 ekor tikus, dengan total 27 ekor tikus untuk penelitian. Analisis yang digunakan adalah ANOVA satu arah (analisis varian) dan Post Hoc Test menggunakan metode LSD untuk data parametrik.

Hasil : Pada penilaian RDW_1 sebelum perlakuan, kelompok I mempunyai rata-rata hasil RDW tertinggi, sedangkan kelompok III mempunyai rata-rata terendah. Setelah 24 jam pasca perlakuan (RDW_2), kelompok II mempunyai nilai RDW terendah. Nilai yang hilang pada kelompok III menyebabkan nilai rata-rata RDW terendah pada kelompok tersebut. Analisis hubungan perlakuan dengan nilai RDW menunjukkan *p-value* > 0,05 untuk seluruh data, tanpa memandang waktu pengumpulan dan kelompok perlakuan. Pada kelompok cedera kepala yang tidak diberikan manitol terjadi satu kematian, sedangkan pada kelompok yang diberikan manitol tidak terdapat kematian. Meskipun RD sebesar -0,111 ditemukan pada kelompok yang diberi manitol, hasil ini tidak signifikan secara statistik (p = 1,0).

Kesimpulan : Pemberian manitol tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan luas distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus Wistar. Selain itu, meskipun terdapat peningkatan risiko kematian pada kasus cedera otak traumatika pada tikus yang tidak diberikan manitol, temuan ini tidak signifikan secara statistik.

Kata Kunci : Mannitol, Cedera Otak Traumatika, Lebar Distribusi Sel Darah Merah

ABSTRACT

Introduction : Therapeutic mannitol has shown beneficial effects on prognosis and mortality in traumatic brain injury patients, especially with improved intracranial pressure.

Objectives : This study aims to investigate the relationship between mannitol administration and the distribution width of red blood cells in traumatic brain injury in Wistar rats.

Methods : This research was conducted using a laboratory experimental method on mice with a post-test control group design. There were two treatment groups and one control group. The study was conducted at the Laboratory Animal Faculty, Medical University Hasanuddin, for a period of 14 days in the month of February 2024. The estimated sample size for this study was determined using the Federer formula. The minimum sample size for each group was 9 mice, making a total of 27 mice for the research. The analysis used was one-way ANOVA (analysis of variance) and the Post Hoc Test using the LSD method for parametric data.

Results : During the pre-treatment RDW_1 assessment, group I had the highest mean RDW results, while group III had the lowest mean. After 24 hours post-treatment (RDW_2), group II had the lowest RDW value. Missing values in group III led to the lowest mean RDW value in that group. Analysis of the relationship between treatment and RDW value showed a p-value > 0.05 for all data, regardless of collection time and treatment group. In the head injury group not given mannitol, one death occurred, while there were no deaths in the group given mannitol. Although an RD of -0.111 was found in the group given mannitol, this result was not statistically significant (p = 1.0).

Conclusions : The administration of mannitol did not show a significant relationship with the distribution width of red blood cells in cases of traumatic brain injury in Wistar rats. Additionally, although there was an increased risk of death in cases of traumatic brain injury in mice that were not given mannitol, this finding was not statistically significant.

Keywords: Mannitol, Traumatic Brain, Red Blood Cell Distribution Width

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ii
HALAMAN PENGESAHAN ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN iv
KATA PENGANTAR v
ABSTRAK vi
ABSTRACT vii
DAFTAR ISI viiii
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR TABEL xiii
BAB 1 1
PENDAHULUAN 1
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan masalah 3
1.3. Tujuan Penelitian 3
1.3.1. Tujuan Umum 3
1.3.2. Tujuan Khusus 4
1.4 Manfaat Penelitian 4
1.5 Manfaat Klinis 4
BAB 2 5
TINJAUAN PUSTAKA 5
2.1. Cedera Otak Traumatika 5
2.2. Prognosis dan prediktor luaran cedera otak traumatika 7
2.3. Mannitol 12
2.3.1. Indikasi pemberian mannitol 13
2.3.2. Mannitol pada cedera otak traumatika 15
2.3.3. Efek samping pemberian mannitol 17
2.3.4. Kontraindikasi pemberian mannitol 18
2.4. Red Blood Cell Distribution Width (RDW) 19

2.4.1. RDW dan hubungannya dengan cedera otak traumatika 28
2.5. Model Tikus COT 29
BAB 3 30
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP 30
3.1. Kerangka Teori 30
3.2. Kerangka Konsep 30
3.3. Hipotesis Penelitian 31
BAB 4 32
METODE PENELITIAN 32
4.1. Rancangan Penelitian 32
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian 32
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian 32
4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi 33
4.4.1. Kriteria Inklusi 33
4.4.2. Kriteria Eksklusi 33
4.4.3. Kriteria Putus Penelitian 33
4.5. Cara Kerja 33
4.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 34
4.6.1. Definisi Operasional 34
4.6.2. Kriteria Objektif 35
4.7. Instrumen Pengumpulan Data 35
4.8. Aspek Etika Penelitian 37
4.9. Pengolahan dan Analisis Data 37
4.10. Alur Penelitian 38
BAB 5 39
HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN 39
5.1 Data Penelitian 39
5.2 Hasil Penelitian dan Analisis 40
BAB 6 46
PEMBAHASAN 46

6.1. Hubungan antara perlakuan cedera otak traumatika dengan nilai RDW 46
6.2. Hubungan antara pemberian mannitol dengan nilai RDW 47
6.3. Hubungan antara pemberian mannitol dengan angka kematian 48
6.4 Keterbatasan penelitian 49
BAB 7 50
KESIMPULAN DAN SARAN 50
7.1. Kesimpulan 50
7.2. Saran 50
DAFTAR PUSTAKA 51
LAMPIRAN 51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Komponen prognosis pada cedera otak traumatika 8

Gambar 2. Rumus kimia mannitol. 13

Gambar 3. Pendekatan anak tangga pada cedera otak traumatika berat dengan TIK > 22 mmHg 16

Gambar 4. Eritropoiesis, dari hematopoietic stem cell (HSC) menjadi sel darah merah 21

Gambar 5. Makrofag dikelilingi oleh eritroblas imatur yang mengekspresikan FAS dan eritroblas dewasa yang mengekspresikan FAS-L 23

Gambar 6. Mekanisme patofisiologi yang menyebabkan anisositosis 24

Gambar 7. Dampak biomolekuler cedera sekunder pada COT 27

Gambar 8. Deskripsi weight drop model 29

Gambar 9. Alur sampel penelitian 39

Gambar 10. Hasil pemeriksaan RDW pada Kelompok I 40

Gambar 11. Hasil pemeriksaan RDW pada Kelompok II.....41

Gambar 12. Hasil pemeriksaan RDW pada Kelompok III 41

Gambar 13. Hasil pemeriksaan RDW berdasarkan waktu dan kelompok.....42

Gambar 14. Hasil pemeriksaan RDW berdasarkan waktu pengambilan.....43

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Marshal CT 11

Tabel 2. Nilai rujukan RDW pada tikus jantan usia 8-16 minggu 35

Tabel 3. Karakteristik dasar sampel 39

Tabel 4. Hasil uji normalitas 43

Tabel 5. Analisis hubungan antara perlakuan dengan nilai RDW 44

Tabel 6. Tabel 2x2 pemberian mannitol terhadap kematian 45

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Cedera otak traumatika merupakan penyebab kematian terbesar pada kelompok umur di bawah 45 tahun, dan dari kasus trauma yang berakhir dengan kematian, cedera otak merupakan penyebab utama kematian lebih dari 70 persen kasus. Insidensi cedera otak di banyak negara berkisar antara 200-300 / 100.000 populasi per tahun.Di Amerika Serikat cedera otak setiap tahunnya diperkirakan mencapai 500.000 kasus. Dari jumlah di atas, 10 % penderita meninggal sebelum tiba di rumah sakit, sedangkan yang sampai di rumah sakit, 80 % termasuk cedera otak ringan (Glasgow Coma Scale (GCS) 14-15, 10 % cedera otak sedang GCS 9- 13 dan sisanya 10% cedera otak berat GCS kurang dari atau sama dengan 8.

Penatalaksanaan cedera otak traumatik yang komprehensif mencakup penanganan perioperatif serta durante operatif membantu terhadap hasil prediksi luaran pasien baik morbiditas maupun mortalitas. Tindakan perioperatif pada cedera otak traumatik yang dilakukan operasi kraniotomi salah satunya tujuannya adalah menjaga hemodinamik pre, durante dan post operasi dengan tiga target yaitu mengendalikan tekanan intrakranial dan volume kepala, melindungi jaringan saraf dari iskemia dan cedera serta mengurangi perdarahan. Salah satu tindakan untuk menurunkan tekanan intrakranial dengan membuat komponen durameter, parenkhim kepala relaks/ *slack brain* atau “kempis” selama operasi salah satu caranya dengan memberikan osmotik diuretik (mannitol) maupun cairan Na hipertonik. Upaya terapi untuk mencegah, menghambat kaskade cedera otak sekunder dengan tidak memperberat tekanan intrakranial. Intervensi dari mannitol maupun Natrium hipertonik

terbukti menjadi salah satu terapi untuk mengurangi tekanan intrakranial yang diakibatkan edema serebri akibat trauma kepala. (Lingsma et al., 2010)

Osmoterapi dengan manitol telah digunakan sejak tahun 1960-an sebagai pengobatan utama untuk peningkatan tekanan intrakranial (TIK) dan tetap menjadi komponen pedoman pengelolaan cedera otak traumatik. Manitol meningkatkan cairan serebrospinal dengan cara ekspansi plasma, penurunan viskositas darah melalui eritrosit, dan mempromosikan diuresis osmotik. (Dash & Chavali, 2018; Vedantam et al., 2018)

Berdasarkan Pedoman Pengobatan Akut Edema Serebral pada Pasien Perawatan Neurokritikal (2020), pemberian cairan salin hipertonis lebih direkomendasikan daripada manitol, namun kualitas bukti masih bersifat lemah dan literatur secara konsisten menunjukkan bahwa manitol juga merupakan pilihan yang aman dan efektif untuk manajemen awal peningkatan TIK atau edema serebral pada pasien dengan cedera otak traumatika, terutama mereka yang mengalami hipernatremia berat secara bersamaan atau kelebihan volume. (Cook et al., 2020)

Terapi manitol telah lama menunjukan efek menguntungkan terhadap prognosis dan penurunan mortalitas pasien dengan cedera otak traumatika, terutama pada kasus dengan peningkatan TIK. Salah satu prediktor sederhana terhadap prognosis yang lebih baik pada kasus cedera otak traumatika adalah lebar distribusi sel darah merah atau *red blood cell distribution width* (RDW). (Zhang & Zhao, 2015).

Beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang mengemukakan RDW sebagai faktor prognostik independen yang kuat untuk beberapa patologi berbeda seperti cedera otak traumatika atau TBI, keganasan, penyakit jantung, penyakit serebrovaskular iskemik, dan kecelakaan serebrovaskular. Berbagai penelitian telah dilakukan terkait nilai RDW dan hubungannya terhadap cedera otak. Didapatkan bahwa peningkatan RDW berhubungan dengan peningkatan inflamasi atau edema otak dan secara signifikan berhubungan dengan

kematian otak yang ditandai dengan *Glasgow Comma Score* (GCS) ≤ 6. (Latifi et al., 2023; Lorente et al., 2021)

Lebar distribusi sel darah merah memiliki nilai prognostik yang baik dan dapat dijadikan penanda baru untuk membantu mengidentifikasi pasien yang rentan dan mengoptimalkan perawatan dan manajemen pasien pada kelompok berisiko tinggi. Perhatian dan penanganan medis yang lebih baik sebaiknya diberikan kepada pasien dengan RDW yang lebih tinggi pada saat masuk rumah sakit (*on admission*).(Latifi et al., 2023; Wang et al., 2020)

Berdasarkan pemaparan di atas, peningkatan nilai RDW pada kasus TBI berhubungan dengan inflamasi atau edema otak, kematian otak dan sebagai prediktor mortalitas. Mannitol merupakan terapi yang telah terbukti dapat menurunkan TIK pada edema otak serta menurunkan angka mortalitas. Namun, hubungan antara pemberian mannitol pada TBI dengan perubahan nilai RDW belum diketahui. Selama ini, belum pernah ada penelitian yang melakukan uji hubungan antara pemberian mannitol terhadap RDW pada kasus TBI. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa hubungan antara pemberian mannitol terhadap lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar.

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara pemberian mannitol terhadap lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara pemberian mannitol terhadap lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui lebar distribusi sel darah merah pada tikus rattus wistar.
2. Untuk mengetahui lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar.
3. Untuk mengetahui hubungan antara mannitol terhadap lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Mendapatkan informasi mengenai pemberian mannitol terhadap lebar distribusi sel darah merah pada kasus cedera otak traumatika pada tikus rattus wistar.

1.5 Manfaat Klinis

1. Sebagai bahan pertimbangan dalam pemberian terapi mannitol pada kasus cedera otak traumatika di Departemen Bedah RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Cedera Otak Traumatika

Cedera otak secara luas didefinisikan sebagai perubahan fungsi atau patologi kepala yang disebabkan oleh adanya gaya dari luar (Manley and Maas, 2013). Menurut *The Center for Disease Control and Prevention* (CDC), cedera otak disebabkan oleh benturan, pukulan atau hentakan pada kepala atau luka tembus yang mengganggu fungsi normal kepala (Betrus and Kreipke,2013).

Cedera otak merupakan masalah kesehatan umum terbesar khususnya pada kelompok usia muda (Sharma et. al., 2011). Cedera otak merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan pada anak. Morbiditas dan mortalitasnya meningkat secara eksponensial pada dewasa (Manley and Mass, 2013). Insiden tahunan cedera otak traumatik di Amerika Serikat diperkirakan sekitar 180-220 kasus per 100.000 populasi. Di Amerika Serikat, dengan jumlah populasi hampir 300 juta orang, setiap tahunnya terjadi kurang lebih 600.000 kasus cedera otak baru (Crippen, 2013). Cedera otak merupakan masalah yang serius di SUD Dr. Soetomo Surabaya. Pada tahun 2013, jumlah pasien cedera otak sebanyak 1411 orang dengan jumlah pasien yang meninggal 166 orang (7,1%) (Wahyuhadi et. al., 2014). Banyak pasien cedera otak meninggal tak lama setelah cedera terjadi, tetapi angka kematian juga tergantung pada sejumlah faktor termasuk usia, tingkat keparahan dan mekanisme cedera serta adanya cedera lainnya. (Tyerman and King, 2008).

Berdasarkan mekanismenya cedera otak dibagi menjadi cedera otak tertutup dan cedera otak terbuka. Cedera otak tertutup terjadi ketika tengkorak dan lapisan pelindung otak tidak tertembus. Di Inggris, cedera otak didominasi oleh cedera otak tertutup yang terjadi akibat benturan mekanik (misalnya akselerasi / deselerasi akibat kecelakaan lalu lintas), serangan atau terjatuh. Cedera otak terbuka terjadi jika tulang tengkorak dan lapisan pelindung otak rusak

dan otak terekspos. Pada cedera otak terbuka, terjadi luka tembus (misalnya timbul dari luka tembak atau ledakan bom). Cedera otak terbuka sering terjadi di zona perang (Tyerman and King, 2008)

Berdasarkan tingkat kesadaran pasca cedera, cedera otak dibagi menjadi tiga yaitu Cedera Otak Ringan (COR), Cedera Otak Sedang (COS) dan Cedera Otak Berat (COB). Hal ini dinilai dari Glasglow Coma Scale (GCS), yaitu suatu metode untuk menilai kesadaran. Rentang GCS adalah 1-15, nilai terendah 1 menunjukkan bahwa tidak menunjukkan reaksi dengan rangsangan apapun sedangkan nilai tertinggi 15 menunjukkan dalam kondisi yang sadar (Boucher and Timmons, 2007). Seorang pasien dinyatakan COR, COS dan COB apabila nilai GCS pasien berturut-turut 14- 15, 9 - 13 dan 3 - 8 (O'Phelan, 2011). Kerusakan saraf pada cedera otak dimulai dari cedera otak primer dimana kerusakan saraf terjadi segera pada sat terjadinya benturan. Kerusakan ini terjadi karena deformasi jaringan sebagai dampak dari benturan mekanik pada saat cedera terjadi (Finnie and Blumbergs, 2002). Ada dua jenis utama cedera otak primer, yaitu local haemorrhagic contusions (daerah memar) dan diffuse axonal injury (kerusakan yang meluas pada akson) (Tyerman and King, 2008).

Kerusakan saraf tidak hanya terjadi pada saat terjadinya benturan, tetapi dapat terjadi setelahnya (Ghajar, 2000). Cedera otak sekunder merupakan perkembangan dari cedera otak primer. Penyebab cedera otak sekunder dapat berasal dari ekstrakranial (di luar tengkorak) dan intrakranial (di dalam tengkorak). Ekstrakranial meliputi kegagalan pernapasan, hipoksia atau hipotensi. Intrakranial meliputi haemorrhage (perdarahan), hematoma (gumpalan darah), edema serebral (pembengkakan otak), infeksi (setelah luka terbuka), dan hidrosefalus (kumpulan dari cairan serebrospinal) (Tyerman and King, 2008).

Edema serebral merupakan masalah yang sering terjadi dan menantang di klinik dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien cedera otak (Raslan and Bhardwaj, 2007). Edema serebral dengan kenaikan TIK terjadi pada sebagian besar cedera otak

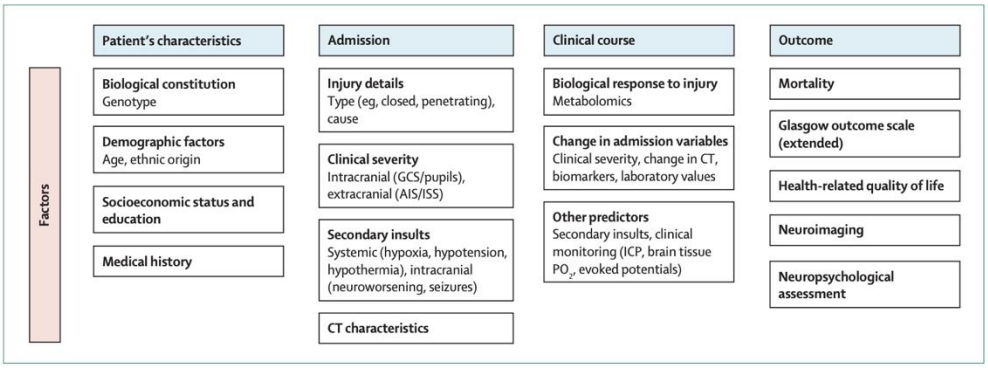
sekunder (Rabinstein, 2006). Edema serebral didefinisikan sebagai abnormalitas akumulasi cairan pada parenkim otak (Marmarou, 2007). Edema serebral diawali dengan kerusakan sel dan pembuluh darah, kemudian dikuti oleh aktivasi cascade injury. Cascade dimulai oleh rilis glutamat ke dalam rang ekstraselular. Saluran kalsium dan atrium pada membran sel dibuka oleh stimulasi glutamat. Membran pompa ATPase mengeluarkan satu ion kalsium dan digantikan dengan tiga ion natrium atrium di dalam sel menciptakan gradien osmotik dan meningkatkan volume sel dengan masuknya air (Jha, 2003).

2.2. Prognosis dan prediktor luaran cedera otak traumatika

Cedera otak traumatika menimbulkan masalah kesehatan masyarakat yang besar, dengan perkiraan kejadian tahunan hingga 500 per 100.000 penduduk dan lebih dari 200 rawat inap per 100.000 rawat inap di Eropa setiap tahun. Cedera otak traumatika bersifat heterogen dalam hal penyebab, patologi, keparahan, dan prognosis, yang menimbulkan tantangan diagnostik. (Lingsma *et al*., 2010)

Kemampuan untuk memprediksi respon terhadap pengobatan akan sangat relevan untuk pasien dalam pengaturan perawatan intensif, di mana tekanan intrakranial dapat dipantau. Untuk pasien dengan cedera otak traumatika sedang dan berat, prediksi hasil klinis juga sangat relevan. Umumnya, sebagian besar penelitian telah mendefinisikan luaran klinis sebagai kematian atau hasil fungsional yang dinilai dengan skala Glasgow sebagai titik akhir pada penelitian sebelumnya. Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi prediktor mortalitas awal dan luaran fungsional, seperti skor Glasgow saat masuk, pada cedera otak traumatika sedang atau berat. (Lingsma et al., 2010)

Pada berbagai penelitian telah dilakukan identifikasi komponen prognostik pada cedera otak traumatika yang dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Komponen prognosis pada cedera otak traumatika

Faktor demografis

Usia adalah salah satu prediktor terkuat kematian dan luaran fungsional di cedera otak traumatika; banyak penelitian telah menunjukkan bahwa usia yang lebih tua dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. Sebagian besar penelitian menganalisis hubungan antara usia dan luaran dengan menggunakan nilai ambang batas, bervariasi dari usia 30 hingga 60 tahun. Hanya beberapa penelitian yang telah menganalisis hubungan antara usia dan hasil secara berkelanjutan; studi-studi ini melaporkan perubahan sekitar usia 30-40 tahun ke atas, di mana luaran menjadi semakin buruk, dan hubungan yang cukup berkelanjutan di semua usia, yang didapatkan berhubungan secara linier.

Hubungan antara asal etnis dan luaran cedera otak traumatika masih bersifat kontroversial di mana sebuah meta-analisis yang menggabungkan bukti dari 5320 pasien menunjukkan bahwa pasien kulit hitam memiliki luaran yang lebih buruk daripada pasien kulit putih atau Asia. Hubungan ini telah dikonfirmasi oleh beberapa penelitian lainnya. Alasan yang mendasari hubungan ini bersifat spekulatif, tetapi mungkin termasuk perbedaan dalam konstitusi genetik, yang menyebabkan respons yang berbeda terhadap cedera, dan perbedaan dalam akses ke perawatan akut dan pasca-akut. Namun, identifikasi faktor-faktor tersebut masih perlu dipelajari pada penelitian selanjutnya.

Keparahan klinis

Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan cedera ekstrakranial dan intrakranial. Tingkat keparahan cedera ekstrakranial secara keseluruhan sering dinilai dengan skor cedera atau skor keparahan cedera. Sebagian besar penelitian tentang cedera otak traumatika menyimpulkan bahwa cedera otak traumatika sedang dan cedera ekstrakranial dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Sebaliknya, tidak ada konsensus tentang nilai prognostik cedera ekstrakranial utama pada pasien dengan cedera otak traumatika. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa luaran tergantung pada tingkat keparahan kerusakan serebral primer dan tidak diperburuk oleh adanya cedera ekstrakranial, tetapi pada penelitian lain, adanya cedera ekstrakranial dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk.

Keparahan klinis cedera intrakranial ditunjukkan oleh tingkat kesadaran, yang dinilai dengan *Glasgow comascale* (GCS). Banyak penelitian telah menunjukkan hubungan antara skor rendah pada GCS dan hasil yang lebih buruk. Pada pasien dengan cedera yang lebih parah, komponen motorik dari GCS memiliki nilai prediktif terbesar, karena respon mata dan verbal pada pasien ini seringkali tidak ada. Nilai prognostik komponen mata dan verbal dari GCS menjadi lebih relevan pada pasien dengan cedera yang tidak terlalu parah yang dapat mematuhi perintah. Sebagai catatan, GCS dapat berfluktuasi lebih awal setelah cedera, di mana beberapa pasien memburuk sedangkan yang lain membaik. Dari perspektif prognostik, penilaian GCS dilakukan pada periode waktu yang tetap, biasanya saat masuk pertama kali kemudian setelah stabilisasi pernapasan dan stabilisai hemodinamik primer. Namun, penilaian yang dapat diandalkan dari GCS dapat dikaburkan dalam pengaturan akut oleh sedasi medis, kelumpuhan, atau intoksikasi.

Abnormalitas dalam reaktivitas pupil menunjukkan kerusakan atau kompresi batang otak dan sangat terkait dengan hasil yang lebih buruk. Reaktivitas pupil adalah variabel yang lebih

stabil pada fase awal setelah cedera daripada GCS, karena kurang rentan terhadap pengaruh sedasi dan kelumpuhan.

Cedera sekunder

Otak yang cedera lebih rentan terhadap kerusakan sistemik sekunder (seperti hipoksia dan hipotensi) daripada otak yang normal dan sehat. Cedera sekunder sering terjadi setelah cedera otak traumatika, khususnya di lingkungan pra-rumah sakit, dan dapat meningkatkan derajat kerusakan. Hubungan antara cedera sekunder dengan hasil yang lebih buruk telah didapatkan pada lingkungan pra-rumah sakit atau selama perawatan akut, dan berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa kombinasi hipoksia dan hipotensi memiliki efek buruk yang lebih besar pada luaran daripada yang dapat dijelaskan oleh salah satunya.

Sebagian besar penelitian telah menggunakan nilai *cut-off* untuk kejadian hipotensi dan hipoksia dini (misalnya, setiap episode dengan tekanan darah sistolik <90 mm Hg). Namun, analisis rinci tentang hubungan antara tekanan darah yang diukur saat masuk dan hasil menunjukkan bahwa hubungan ini berkelanjutan: tekanan darah rendah dan tinggi keduanya terkait dengan hasil yang lebih buruk (hubungan berbentuk U). Setelah penyesuaian usia, skor motorik, dan reaktivitas pupil, efek dari tekanan darah yang lebih tinggi pada hasil sebagian besar menghilang, yang menunjukkan bahwa nilai tekanan darah yang lebih tinggi hanyalah indikasi cedera yang lebih parah dan mungkin disebabkan oleh peningkatan tekanan intrakranial (respon *Cushing*).

Kelainan struktural

Nilai prognostik karakteristik *computed tomography* (CT) telah dilaporkan dengan baik, termasuk sisterna basal, pergeseran garis tengah, keberadaan dan jenis lesi intrakranial, dan perdarahan subarachnoid traumatis. Obliterasi sisterna basal dan adanya perdarahan

subarachnoid pada CT dianggap sebagai prediktor luaran terkuat. Pada tahun 1991, Marshall dan rekan memperkenalkan klasifikasi deskriptif cedera otak berdasarkan karakteristik CT, yang berfokus pada ada atau tidaknya lesi massa dan membedakan perluasan cedera dengan tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial (kompresi sisterna basal, pergeseran garis tengah) (Tabel 1). Meskipun klasifikasi Marshall CT memiliki nilai prognostik, kombinasi karakteristik CT individu dalam model, seperti skor CT Rotterdam, memberikan diskriminasi yang lebih baik antara pasien dengan luaran yang baik versus buruk.

Tabel 1. Klasifikasi Marshal CT

	Definition
Diffuse injury I	No visible intracranial pathological changes seen on CT scan
Diffuse injury II	Cisterns are present with midline shift of 0–5 mm and/or lesions densities present; no high or mixed density lesion >25 cm^3 may include bone fragments and foreign bodies*
Diffuse injury III (swelling)	Cisterns compressed or absent with midline shift of 0–5 mm; no high or mixed density lesion >25 cm^3
Diffuse injury IV (shift)	Midline shift >5 mm; no high or mixed density lesion >25 cm^3
Evacuated mass lesion	Any lesion surgically evacuated
Non-evacuated mass lesion	High or mixed density lesion >25 cm^3; not surgically evacuated

*As may be the case in depressed skull fractures. Reproduced from Marshall and colleagues,[48] with permission from the American Association of Neurosurgeons.

Biomarker dan variabel laboratorium

Penggunaan biomarker, termasuk variabel laboratorium sebagai prediktor prognostik telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir. Biomarker dapat digunakan untuk mendeteksi dan melacak fenomena patofisiologis sebagai penanda keparahan cedera, dan untuk membantu menilai prognosis. Pada cedera otak traumatika ringan, biomarker yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis atau memprediksi kemungkinan kerusakan sekunder akan sangat berguna secara klinis. Pada cedera yang lebih parah, penggunaan biomarker untuk menilai keparahan cedera dapat membantu menghindari masalah dengan penilaian GCS yang tidak dapat diandalkan pada pasien yang diberikan sedasi atau diintubasi. Beberapa biomarker

serum, cairan serebrospinal, dan mikrodialisat telah dievaluasi dalam studi klinis cedera otak traumatika: protein S100 dan enolase spesifik neuron adalah di antara yang paling banyak diselidiki. Meskipun hubungan antara beberapa biomarker dan hasil telah ditemukan, nilai prognostik biomarker tidak jelas karena jumlah yang relatif kecil yang dianalisis dalam analisis univariat. Konsentrasi biomarker dapat berkorelasi dengan indikator klinis lainnya seperti GCS, tetapi biomarker menawarkan nilai prognostik tambahan terbatas atas prediktor lain dan perlu dinilai dalam analisis multivariabel.

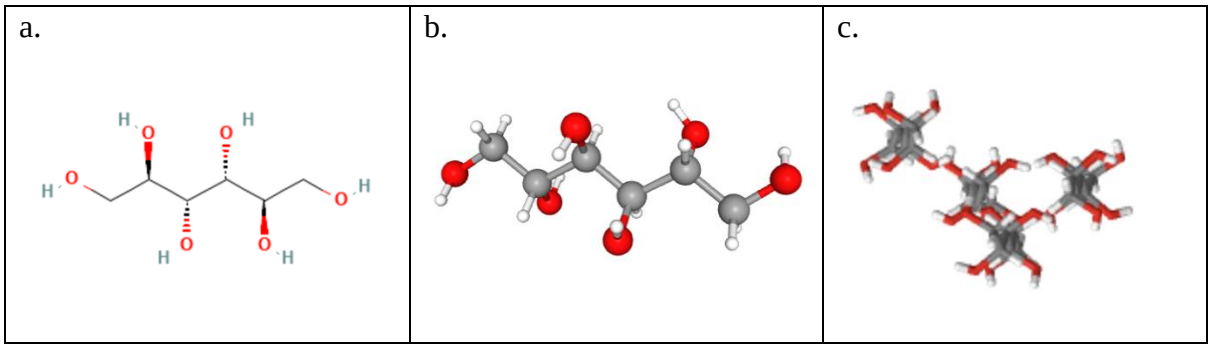
Nilai prognostik dari variabel laboratorium yang diukur secara rutin telah diselidiki secara lebih luas. Konsentrasi glukosa yang tinggi, hemoglobin yang rendah, trombosit yang rendah, dan gangguan koagulasi adalah prediktor hasil yang paling kuat, dan secara independen terkait dengan luaran yang lebih buruk. Keuntungan dari variabel laboratorium adalah bahwa variabel tersebut berpotensi dapat dimodifikasi. Pertanyaan kausalitas akan relevan ketika upaya dilakukan untuk mengoreksi nilai abnormal dengan harapan bahwa ini akan meningkatkan luaran. (Lingsma et al., 2010)

Hitung darah lengkap adalah tes laboratorium yang palings sederhana dan banyak digunakan dalam praktik klinis. Sebagai bagian dari hitung darah lengkap, RDW sering digunakan untuk membedakan etiologi anemia. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa RDW dikaitkan dengan kematian dan hasil merugikan lainnya yang parah dari penyakit kardiovaskular, pankreatitis akut berat dan banyak penyakit lainnya. Studi terbaru menunjukkan bahwa RDW dapat menjadi biomarker prognostik untuk kematian bahkan untuk populasi umum, termasuk cedera otak traumatika. (Zhang & Zhao, 2015)

2.3. Mannitol

Manitol ($C_6H_{14}O_6$) adalah senyawa *6-carbon non-cyclic polyol/sugar* alkohol yang ditemukan secara alami di berbagai organisme dan memiliki peran fisiologis sebagai diuretik

osmosis. Rumus kimia mannitol dapat dilihat pada gambar 2. Pembentukan sintesis mannitol didapatkan dari campuran glukosa dan fruktosa yang mengarah ke pembentukan manitol dan sorbitol. Kemudian keduanya dipisahkan dengan cara kristalisasi selektif. Karena sintesisnya yang berasal dari glukosa dan fruktosa, mannitol memiliki efek lemah terhadap gula darah. (Bonin *et al*., 2015)



Gambar 2. Rumus kimia mannitol.

(a.) Struktur kimia 2D; (b.) struktur kimia 3D; (c.) kristalisasi mannitol.

Mannitol secara alami merupakan senyawa gula atau gula alkohol, dalam buah-buahan dan sayuran. Mannitol meningkatkan osmolalitas plasma darah, menghasilkan peningkatan aliran air dari jaringan, termasuk otak dan cairan serebrospinal, ke dalam cairan interstitial dan plasma. Akibatnya, edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial, dan volume dan tekanan cairan serebrospinal dapat berkurang. Manitol juga dapat digunakan untuk meningkatkan diuresis sebelum terjadi gagal ginjal ireversibel; meningkatkan ekskresi zat beracun melalui urin; sebagai agen antiglaucoma; dan sebagai diagnostik tambahan untuk menilai fungsi ginjal. (Tenny et al., 2022)

2.3.1. Indikasi pemberian mannitol

Indikasi pemberian mannitol yang disetujui *food and drugs administration* (FDA):

1. Untuk mengurangangi tekanan intrakranial dan massa otak. (Mesghali et al., 2019)

2. Untuk mengurangi tekanan intraokular jika hal ini tidak dapat dicapai dengan cara lain. (Alnemari et al., 2017)
3. Untuk meningkatkan diuresis pada gagal ginjal akut untuk mencegah atau mengobati fase oliguria sebelum terjadi kerusakan permanen. (Pasarikovski et al., 2017)
4. Sebagai diurersis untuk meningkatkan ekskresi zat beracun, bahan, dan metabolit. (Wakai et al., 2013)

Pada cedera otak traumatika, mannitol dapat digunakan untuk mengurangi tekanan intrakranial melalui osmoterapi. Pada indikasi ini, pemberian mannitol yang merupakan cairan hiperosmolar dilakukan secara intravena. Manitol kemudian merupakan zat terlarut baru dalam plasma, yang meningkatkan tonisitas (osmolalitas) plasma. Karena manitol tidak dapat melewati sawar darah-otak yang utuh, peningkatan tonisitas dari manitol menarik air keluar dari parenkim otak dan masuk ke ruang intravaskular. Air kemudian mengalir dengan manitol ke ginjal, di mana ia dikeluarkan melalui urin. Manitol menyebabkan sel-sel di otak mengalami dehidrasi ringan. Air di dalam sel otak (air intraseluler) meninggalkan sel dan memasuki aliran darah saat manitol menariknya keluar dari sel dan masuk ke aliran darah. Begitu berada di aliran darah, air ekstra dibawa keluar dari tengkorak. Saat manitol sampai ke ginjal, ginjal menyaring manitol ke dalam urin. Mannitol kembali menarik air dan terjadilah diuresis. Selain itu, mannitol juga dapat mempengaruhi elastisitas pembuluh darah. (Wakai et al., 2013)

Sediaan mannitol memiliki beberapa konsentrasi, yaitu: manitol 5% (5 gr mannitol dilarutkan dalam 100 mL cairan) hingga manitol 25% (25 gr manitol dilarutkan dalam 100 mL cairan). Larutan yang biasa ditemui adalah manitol 20% (20 gr manitol dilarutkan dalam 100 mL cairan). Pada pemberian untuk menurunkan tekanan intracranial, dosis biasanya berkisar dari 0,25 g/kg hingga 1 g/kg diberikan secara intravena selama 30 hingga

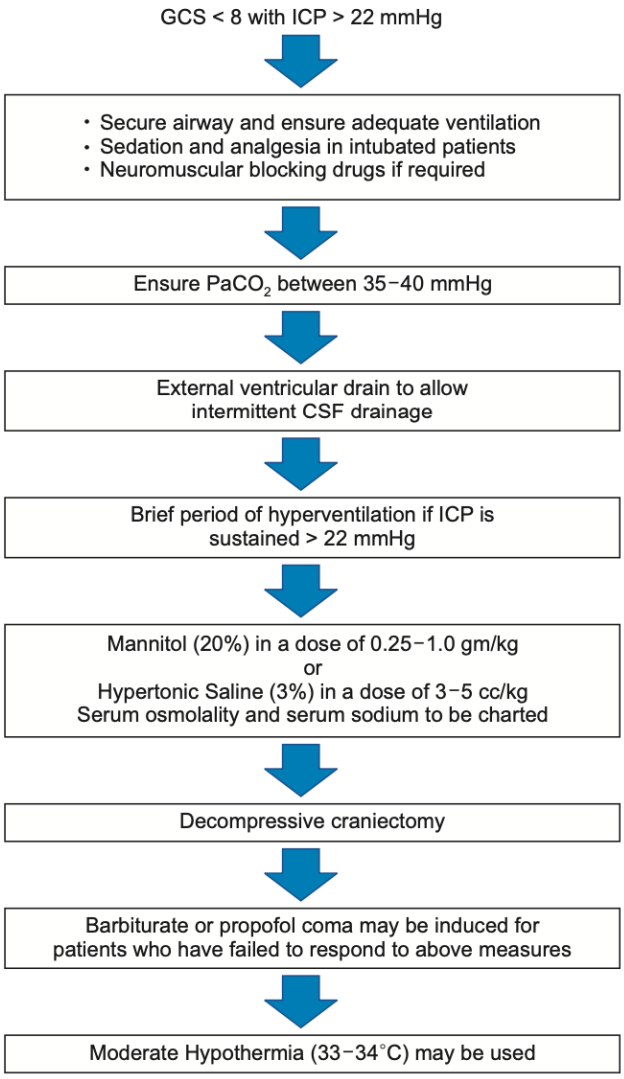
60 menit dengan efek dalam 5 hingga 10 menit dan bertahan hingga sekitar 6 jam. (Tenny et al., 2022)

2.3.2. Mannitol pada cedera otak traumatika

Pasien cedera otak traumatika dengan peningkatan tekanan intrakranial telah terbukti memiliki luaran yang lebih buruk dan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi. Indikasi pemantauan TIK pada cedera otak traumatika dari edisi terbaru pedoman *Brain Trauma Foundation* (BTF) adalah sebagai berikut: (Dash & Chavali, 2018)

1. Penatalaksanaan pasien cedera otak traumatika berat berdasarkan pemantauan TIK dapat mengurangi kematian di rumah sakit dan dua minggu setelah cedera;
2. Pedoman tersebut tidak lagi memasukkan rekomendasi mengenai pasien yang harus dipilih untuk pemantauan karena tidak cukup bukti berkualitas tinggi;
3. Penilaian klinis harus digunakan untuk memulai pemantauan intrakranial pada pasien yang berisiko tinggi mengalami perburukan klinis.

Pedoman BTF yang diperbarui menyatakan bahwa pemantauan TIK rutin merupakan rekomendasi IIB, dan merekomendasikan pemberian pengobatan pada TIK > 22 mmHg untuk mengurangi angka kematian. Pengelolaan peningkatan TIK mencakup strategi standar yang menggunakan "pendekatan anak tangga" dengan peningkatan intensitas pengobatan (Gambar 3). Pedoman *traumatic brain injury* (TBI) dari *American College of Surgeons* merekomendasikan pendekatan tiga tingkat untuk pengelolaan peningkatan TIK. (Dash & Chavali, 2018)



Gambar 3. Pendekatan anak tangga pada cedera otak traumatika berat dengan TIK > 22 mmHg

Pemantauan invasif menggunakan teknik *external ventricular drain* (EVD), di mana kateter ditempatkan ke salah satu ventrikel melalui *burr hole*, dianggap sebagai standar emas pemantauan TIK. Selain mengukur TIK, teknik ini juga dapat digunakan untuk mengalirkan cairan serebrospinal dan memberikan obat secara intratekal, seperti pemberian antibiotik pada kasus ventrikulitis. Selain itu, penempatan EVD dapat diindikasikan untuk mengeringkan perdarahan pasca-trauma.

Osmoterapi dengan mannitol telah digunakan sejak 1960-an sebagai pengobatan utama untuk peningkatan TIK dan tetap menjadi komponen pedoman penatalaksanaan

cedera otak traumatika. Salin hipertonik telah menjadi alternatif selama 20 tahun terakhir, mengenai solusi mana yang merupakan agen terbaik dan mengenai metode administrasi terbaik. Mannitol meningkatkan cairan serebrospinal dengan ekspansi plasma, menurunkan kekentalan darah melalui eritrosit yang berubah bentuk, dan meningkatkan diuresis osmotik. Salin hipertonik meningkatkan aliran air melintasi BBB dan meningkatkan aliran darah dengan memperluas volume plasma. Namun, studi dan data mengenai pemilihan cairan terbaik untuk osmoterapi belum bersifat konklusif. Karena bukti yang terbatas, rekomendasi dari pedoman BTF edisi ke-3 adalah sebagai berikut: "Manitol (0,25–1 gm/kg) efektif untuk mengendalikan peningkatan TIK sambil menghindari hipotensi (Level lI)."

Panduan *Neurocritical Care Society* (NCS, 2020) menyatakan bahwa meskipun cairan salin hipertonik lebih direkomendasikan daripada manitol, kualitas buktinya rendah dan literatur secara konsisten menunjukkan bahwa manitol juga merupakan pilihan yang aman dan efektif untuk manajemen awal peningkatan TIK atau edema serebral pada pasien dengan cedera otak truamatika, terutama mereka yang mengalami hipernatremia berat secara bersamaan atau kelebihan volume. (Cook et al., 2020)

Penggunaan mannitol pada cedera otak traumatika dengan peningkatan TIK berhubungan dengan penurunan angka mortalitas. Pemberian mannitol sesuai indikasi dengan dosis dan pemantauan yang sesuai berhubungan dengan prognosis yang lebih baik pada luaran cedera otak traumatika.

2.3.3. Efek samping pemberian mannitol

Beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan oleh mannitol, termasuk: (Tenny et al., 2022)

- Menutupi atau memperburuk dehidrasi karena menyebabkan diuresis

- Presipitasi gagal jantung karena perpindahan cairan yang cepat saat air memasuki kompartemen intravascular
- Menyebabkan atau memperburuk kelainan elektrolit karena pergeseran air bebas ke dalam ruang intravaskular. Kelainan elektrolit mungkin termasuk tetapi tidak terbatas pada hiponatremia, hipokalemia, dan hipokalsemia.
- Endapan menjadi kristal pada suhu rendah, yang dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan organ tahap akhir
- Edema serebral memburuk. Meskipun manitol tidak dapat melewati dinding pembuluh darah dengan baik, manitol lebih mudah melewati pembuluh darah yang cedera seperti pada pasien dengan perdarahan intrakranial. Mannitol yang berhasil melintasi sawar darah-otak dapat memperburuk edema serebral karena konsentrasinya di dalam otak kemudian menarik air ke dalam, bukan keluar dari otak. Pasien, terutama anak-anak dengan hiperemia serebral, mungkin mengalami edema serebral yang memburuk dengan pemberian manitol.

2.3.4. Kontraindikasi pemberian mannitol

Beberapa kontraindikasi pemberian manitol, termasuk: (Tenny et al., 2022)

- Adanya anuria karena penyakit ginjal
- Edema paru atau kongesti paru yang parah
- Perdarahan intrakranial aktif kecuali pada saat dilakukan kraniotomi
- Dehidrasi berat
- Gagal jantung progresif
- Riwayat hipersensitivitas terhadap mannitol
- Kerusakan ginjal yang disebabkan oleh mannitol

- Pasien dengan gangguan fungsi ginjal: Jika pasien memiliki gangguan fungsi ginjal, dosis uji kecil harus diberikan, dan pasien diamati responnya. Jika tidak ada respons, dosis uji kecil dapat diulangi, tetapi klinisi sebaiknya memberikan tidak lebih dari dua dosis uji.
- Gangguan elektrolit berat. Elektrolit harus dipantau secara hati-hati dengan penggunaan manitol.
- Manitol dapat memperburuk hipertensi intrakranial pada pasien, terutama anak-anak dengan hiperemia, yang bisa berakibat fatal.
- Dosis manitol yang sering berulang dapat larut ke dalam otak dan memperburuk edema serebral dalam jangka panjang. Dengan demikian, manitol sering direkomendasikan sebagai bolus dengan jarak setiap 6 sampai 8 jam, untuk membatasi jumlah bolus yang diberikan.
- Manitol dapat memperburuk fungsi ginjal dan memicu gagal ginjal.
- Mannitol hanya boleh diberikan secara intravena dan tidak pernah diberikan secara intramuskular atau subkutan.
- Manitol tidak boleh diberikan bersamaan dengan transfusi darah utuh (*whole blood*).

2.4. *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW)

Red Blood Cell Distribution Width atau lebar distribusi sel darah merah memainkan peran penting dalam penegakan diagnosis dan klasifikasi anemia. Namun, beberapa tahun belakangan ini, RDW dianggap berperan sebagai indikator inflamasi. Semakin banyak studi mengevaluasi nilai prognostik RDW dalam berbagai keadaan klinis termasuk penyakit kritis, pankreatitis akut, kanker, diabetes mellitus, dan stroke. (Ran et al., 2020)

Lebar distribusi sel darah merah adalah suatu hitungan matematis yang menggambarkan jumlah anisositosis (variasi ukuran sel) dan pada tingkat tertentu menggambarkan poikilositosis (variasi bentuk sel) sel darah merah pada pemeriksaan darah tepi. RDW merupakan pemeriksaan laboratorium sederhana dengan sampel darah perifer vena dan termasuk dari komponen pemeriksaan darah rutin. Terdapat dua metode yang dikenal untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (Coefficient Variation) dan RDW-SD (Standard Deviation). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan rumus:

$$\mathbf{RDW} = \frac{\mathbf{Standard\ deviasi\ RDW\ (1SD)}}{\mathbf{Mean\ MCV}} \mathbf{x\ 100}$$

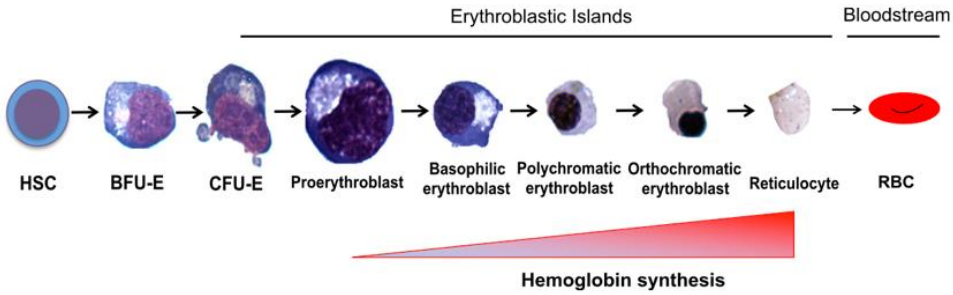
Nilai normal RDW-CV berkisar 11,5%-14,5%; sedangkan RDW-SD merupakan nilai aritmatika lebar kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD berkisar antara 39–47 fL. Makin tinggi nilai RDW, makin besar variasi ukuran sel.

Pembentukan Sel Darah Merah

Eritropoiesis atau pembentukan sel darah merah adalah proses yang diatur secara ketat dan kompleks yang berasal dari sumsum tulang dari sel punca multipoten dan berakhir pada eritrosit enukleasi yang matang. Eritropoiesis manusia adalah proses multi-langkah yang kompleks, dari *hematopoietic stem cell* (HSC). Langkah pertama diferensiasi eritroid melibatkan fase keterlibatan, di mana sel punca hematopoietik multipoten berdiferensiasi menjadi progenitor eritroid dari progenitor myeloid yang umum, progenitor megakaryocytic-erythroid dan akhirnya *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E). *Burst-forming unit-erythroid* ini selanjutnya berdiferensiasi menjadi unit *colony forming unit-erythroid* (CFU-E), setelah itu terjadi diferensiasi terminal.(Zivot A et al., 2018)

Fase kedua pematangan eritroid melibatkan diferensiasi prekursor berinti dari proeritroblas menjadi eritroblas basofilik, polikromatofilik, dan ortokromatik. Fase ini ditandai dengan akumulasi hemoglobin secara bertahap, penurunan ukuran sel yang progresif dan kondensasi nukleus yang pada akhirnya menghasilkan enukleasi. Fase terakhir perkembangan eritroid melibatkan pematangan retikulosit menjadi eritrosit. Selama tahap ini eritrosit memperoleh bentuk bikonka melalui remodeling membran yang luas dan akan bersirkulasi dalam aliran darah sampai dikeluarkan oleh makrofag dalam sistem retikuloendotelial. (Zivot A et al., 2018)

Diferensiasi eritroid terminal terjadi pada ceruk anatomi yang dikenal sebagai pulau eritroblastik. Pulau eritroblastik unik untuk eritropoiesis mamalia dan terdiri dari makrofag sentral yang dikelilingi oleh hingga 30 sel eritroid pada berbagai tingkat pematangan sel darah merah (gambar 4).



Gambar 4. Eritropoiesis, dari hematopoietic stem cell (HSC) menjadi sel darah merah

Pada awalnya, eritropoiesis terjadi pada tingkat basal yang stabil, tetapi rendah dengan sekitar 1% eritrosit yang bersirkulasi dibersihkan dan digantikan oleh sel-sel baru setiap hari. Sel darah merah tetap berada dalam sirkulasi selama kira-kira 120 hari. Selama waktu itu mereka terus dipantau oleh makrofag yang menetap di dalam hati dan limpa. Makrofag di dalam limpa dapat mendeteksi dan membuang sel darah merah yang tidak diinginkan atau rusak serta sel darah merah tua di akhir masa hidupnya.(Zivot A et al., 2018)

Regulasi Eritropoiesis

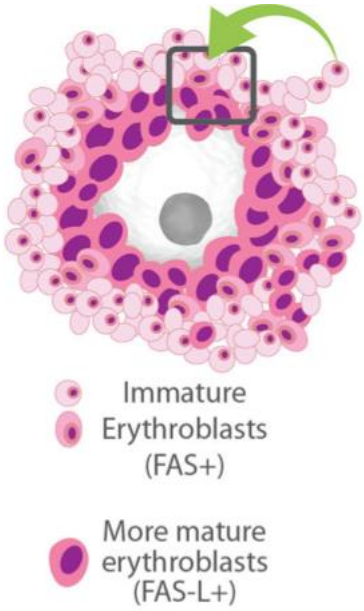
Pada orang dewasa sehat, sekitar $200x10^9$ sel darah merah diproduksi per hari di sumsum tulang dan dilepaskan ke darah tepi. Bergantung pada permintaan, produksi sel darah merah dapat disesuaikan dan diregulasi secara substansial. Jaringan sensor oksigen yang kompleks, sitokin, seperti eritropoietin, dan faktor lain, termasuk pengatur metabolisme besi, terlibat dalam kontrol eritropoiesis yang diinduksi stres dan kondisi mapan, sehingga memastikan pasokan oksigen yang tepat ke jaringan perifer. Jaringan pengatur ini dapat menyesuaikan diri dengan kebutuhan fisiologis seperti konsentrasi oksigen (akibat ketinggian) atau kehamilan serta kondisi patologis seperti kehilangan darah. (Valent et al., 2018)

Eritropoietin (EPO) adalah regulator eritropoiesis. EPO adalah sitokin humoral yang disintesis terutama di ginjal dan disekresikan ke dalam aliran darah di mana ia menargetkan sel-sel progenitor eritroid di sumsum tulang. Fungsi utama EPO adalah untuk mengatur pengiriman oksigen ke jaringan perifer dan difasilitasi oleh induksi hipoksia transkripsi gen EPO. Berbagai faktor transkripsi terlibat dalam proses ini termasuk faktor yang diinduksi hipoksia, diatur oleh tingkat hipoksia relatif, dan protein pengikat GATA. (Zivot A et al., 2018)

Di antara protein GATA, GATA-1, GATA-2 & GATA-3 telah terbukti mengatur secara negatif ekspresi mRNA EPO melalui pengikatan di wilayah promotor EPO. Dengan demikian, tingkat transkripsi gen EPO diatur oleh lingkungan oksigen lokal. Selain mengatur ekspresi mRNA EPO, khususnya GATA-1 dan GATA-2 memainkan peran penting dalam pengaturan ekspresi gen yang dibatasi garis keturunan selama diferensiasi eritroid. EPO berikatan dengan reseptor erythropoietin (EPO-R) yang menyebabkan homodimerisasi reseptor. Regulasi eritropoiesis oleh EPO diatur secara temporal, dan penelitian pada manusia telah menunjukkan bahwa EPO berikatan dengan EPO-R dari tahap CFU-E ke tahap polikromatofilik.(Zivot A et al., 2018)

Salah satu jalur pensinyalan utama yang dimediasi oleh interaksi EPO/EPO-R adalah aktivasi JAK2. Aktivasi JAK2 selanjutnya memfosforilasi dan mengaktifkan STAT5. Jalur JAK2 / STAT5 telah terbukti mengaktifkan gen yang mendasar untuk mempertahankan hidup, proliferasi, dan diferensiasi progenitor eritroid. Jalur ini juga terlibat dalam diferensiasi dan proliferasi progenitor eritroid. (Zivot A et al., 2018)

Semua eritroblas yang berdiferensiasi mengekspresikan ligan Fas, namun hanya eritroblas yang belum matang, terutama proeritroblas dan normoblas basofilik rentan terhadap ikatan silang Fas/Fas-ligan. Eritroblas dewasa pada tahap polikromatik dan ortokromatik, memanfaatkan kerentanan ini terhadap sitotoksisitas yang dimediasi-Fas-ligan untuk mendorong diferensiasi eritroid yang berkelanjutan (Gambar 5). Ada spekulasi bahwa selama periode anemia, tingkat ekspresi eritropoietin yang tinggi melindungi eritroblas yang belum matang dari sitotoksisitas yang dimediasi oleh ligan-Fas, sehingga mendorong kelangsungan hidup eritroid dan peningkatan laju eritropoiesis. (Zivot A et al., 2018)



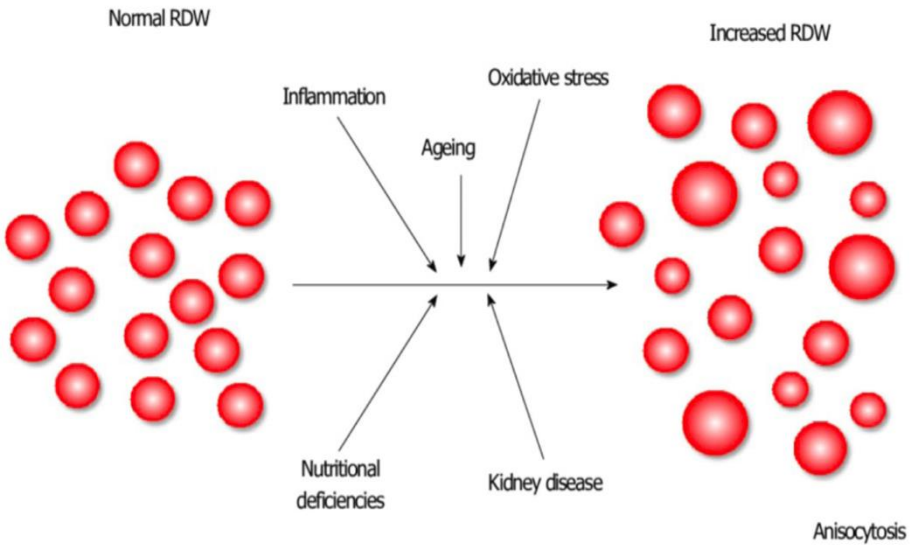
Gambar 5. Makrofag dikelilingi oleh eritroblas imatur yang mengekspresikan FAS dan eritroblas dewasa yang mengekspresikan FAS-L

Peningkatan RDW

Penyebab umum peningkatan RDW adalah defisiensi zat besi, vitamin B12, atau asam folat, di mana eritrosit normal akan bercampur dengan eritrosit berukuran lebih kecil atau lebih besar yang terbentuk saat defisiensi. Peningkatan RDW juga berhubungan dengan penyakit hati, pecandu alkohol, keadaan inflamasi, dan penyakit ginjal, namun mekanisme variasi eritrosit ini masih sangat kompleks.

RDW berkorelasi dengan beberapa marker antara lain high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), erythrocyte sedimentation rate, interleukin-6, soluble transferrin receptor, soluble tumour necrosis factor (TNF) receptor I, dan soluble TNF receptor II (Tabel 2). Meningkatnya sitokin pada status inflamasi akan mencetuskan anisositosis dengan cara desensitisasi sel progenitor sumsum tulang dan menghambat maturasi sel darah merah. (Putra & U. Y. Bintoro, 2019)

Mekanisme yang mungkin berhubungan dengan peningkatan RDW beragam, seperti adanya inflamasi, penuaan sel, stress oksidatif, defisiensi nutrient dan penyakit ginjal (gambar 6).



Gambar 6. Mekanisme patofisiologi yang menyebabkan anisositosis

Sitokin Inflamasi

Sitokin inflamasi dapat menghambat maturasi eritrosit dengan menekan sumsum tulang, proses ini dapat tercerminkan sebagai peningkatan RDW. Proses inflamasi dapat meningkatkan nilai RDW dengan cara mengganggu metabolisme besi dan memperpendek siklus hidup sel darah merah. Hubungan antara RDW dengan inflamasi telah diketahui secara luas dimana didapatkan peningkatan RDW pada kondisi dengan peningkatan TNF-alpha dan interleukin-6.

Stress oksidatif

Seperti sitokin inflamasi, stress oksidatif juga dapat meningkatkan nilai RDW dengan cara mengganggu metabolisme besi dan memperpendek siklus hidup sel darah merah. Oksigen adalah molekul paling melimpah dalam sistem biologis. Oksigen merupakan diradikal dan dengan demikian bereaksi sangat cepat dengan radikal lain. Oksigen sendiri sering menjadi sumber radikal seperti spesies yang tereduksi sebagian dihasilkan melalui proses metabolisme normal, dan beberapa spesies reaktif ini dapat lolos. Akibatnya, spesies oksigen reaktif adalah perantara toksikologi yang menonjol, dan biasanya terlibat dalam 'stres oksidatif'.(Kehrer, 2000)

Reactive Oxygen Species (ROS) adalah spesies radikal atau molekuler yang sifat fisik-kimianya terkenal baik dari sudut pandang termodinamika maupun kinetik. ROS dihasilkan dari molekul oksigen, akibat 4 langkah berturut-turut dalam reduksi 1 elektron. Reaksi terjadi khususnya dalam rantai pernapasan mitokondria, di mana 85% O_2 dimetabolisme dan di mana zat antara O_2 yang tereduksi sebagian diproduksi dalam jumlah rendah. Tiga spesies utama, yaitu anion superoksida (O_2) hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (HO), disebut spesies oksigen reaktif karena mengandung senyawa oksigen dengan sifat reaktif. Senyawa O_2 dan HO sering disebut sebagai “radikal bebas”. Keduanya dapat bereaksi dengan substrat organik dan menyebabkan spesies perantara yang mampu menghasilkan ROS lebih lanjut.

Senyawa H_2O_2 (dan hidroperoksida) adalah spesies molekuler dan dianggap kurang reaktif dibandingkan spesies radikal berumur pendek lainnya yang mampu bereaksi dengan berbagai target. Namun, toksisitasnya dapat dijelaskan melalui reaksi Fenton bila dihapadapkan dengan ion logam redoks seperti besi atau tembaga atau melalui reaksi Haber-Weiss, atau melalui reaksi Haber-Weiss dengan adanya O_2. (Collin, 2019)

Persamaan reaksi Fenton dan Haber-Weiss ialah sebagai berikut:

Fenton reaction

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow HO^{\bullet} + HO^{-} + Fe^{3+}$$

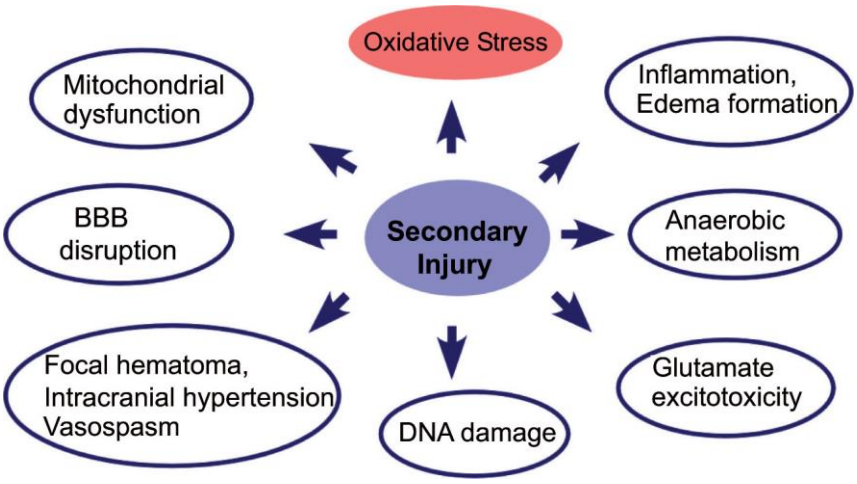
Haber-Weiss reaction

$$O_2^{\bullet -} + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{3+}/Fe^{2+}} HO^{\bullet} + HO^{-} + O_2$$

Basis kimia generasi ROS primer dan spesies molekuler dihasilkan oleh reduksi oksigen molekuler yang tidak sempurna yang selanjutnya dapat bereaksi dengan substrat organik untuk menghasilkan turunan substrat ROS. Ion logam terlibat dalam transfer elektron (melalui metalloenzymes in vivo), tetapi juga terlibat dalam reaktin Fenton dan Haber-Weiss, dan dalam reduksi hidroperoksida menjadi radikal alkoksil.(Collin, 2019)

Cedera otak traumatika menyebabkan terjadinya cedera primer dan sekunder. Cedera primer yaitu proses mekanik yang menyebabkan trauma kemudian diikuti oleh cedera sekunder yang menyebabkan perubahan biokimia, seluler, dan fisiologis seperti gangguan sawar darah otak, peradangan, eksitotoksisitas, nekrosis, apoptosis, disfungsi mitokondria, dan timbulnya stres oksidatif. Selain itu, ada juga peningkatan langsung glutamat pada sinaps setelah COT parah. Glutamat yang berlebihan pada sinaps pada gilirannya mengaktifkan reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan AMPA yang kemudian memfasilitasi masuknya kalsium yang berlebihan ke dalam sel saraf. Ini mengarah pada generasi stres oksidatif yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria, peroksidasi lipid dan oksidasi protein dan DNA (gambar

7). Akibatnya, kematian sel saraf terjadi dan akhirnya orang mulai menghadapi beberapa kecacatan serius.



Gambar 7. Dampak biomolekuler cedera sekunder pada COT

Spesies oksigen reaktif memiliki waktu paruh yang sangat singkat dan sulit untuk diukur pada manusia, tetapi mungkin untuk mengukur kerusakan yang disebabkan stres oksidatif pada protein, lipid, dan DNA. Stres oksidatif meningkatkan kerapuhan sel darah merah dan juga menurunkan laju pematangan eritroid serta menurunkan umur eritrosit. Pada keadaan stress eritropoietik akibat ROS, RDW akan mengalami peningkatan. (Semba et al., 2010)

Vasospasme

Salah satu dampak cedera sekunder pada COT ialah vasospastik. Vasospastik terjadi sebagai respon terhadap ketidakseimbangan homeostasis pada COT. Patofisiologi ini sejalan dengan mekanisme utama peningkatan RDW yaitu pepeningkatan variabilitas ukuran dan bentuk sel darah merah akibat suatu stress eritropoietik. Beberapa laporan merinci telah menyatakan adanya hubungan antara RDW dan vasospasme, khususnya pada koroner. Oleh karena itu, vasospasme pada COT dianggap berhubungan dengan peningkatan RDW. (Jung et al., 2016)

2.4.1. RDW dan hubungannya dengan cedera otak traumatika

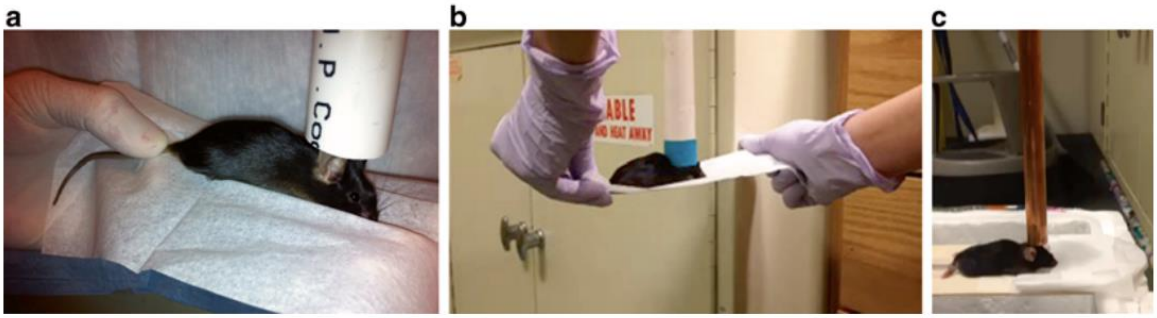
Terdapat dua studi terbaru yang menemukan hubungan antara RDW dengan luaran yang lebih baik pada cedera otak traumatika. Penelitian oleh Zhang & Zhao (2015) melibatkan 122 pasien dengan rasio pria-wanita adalah 2,59 (88/34), usia rata-rata 49,5 (17-89) tahun. Di mana 13 (11,93%) diantaranya merupakan *non-survival group*. Penelitian tersebut menemukan adanya perbedaan signifikan pada kadar RDW antara dua kelompok (P <0,05). *Cut-off level* untuk RDW pada cedera otak traumatika adalah ≥ 12,85, dengan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (PPV), nilai prediksi negatif (NPV) masing-masing adalah 65,4%, 95,7%, 69,7%, 82,6%; dan area di bawah kurva adalah 0,805 (interval kepercayaan [CI] 95%: 0,703-0,906). Sehingga pada studi tersebut disimpulkan bahwa RDW merupakan prediktor mortalitas pada pasien TBI.

Penelitian lain oleh Lorente *et al.*, (2020) menggambarkan profil temporal RDW selama minggu pertama pada pasien cedera otak traumatika terisolasi (<10 poin dalam aspek non-kranial dari Skor Keparahan Cedera) dan parah (<9 poin dalam GCS). Kemudian dilakukan pemeriksaan RDW pada hari 1, 4, dan 8 dengan titik akhir yaitu kematian 30 hari. Sembilan puluh tujuh pasien yang bertahan hidup dibandingkan dengan 38 pasien yang tidak bertahan hidup memiliki RDW lebih tinggi pada hari 1 (p <0,001), 4 (p <0,001), dan 8 (p <0,001). Area di bawah kurva (95% CI) untuk prediksi mortalitas oleh RDW pada hari 1, 4, dan 8 adalah 0,81 (0,73–0,87; p <0,001), 0,92 (0,85–0,96; p <0,001) dan 0,94 (0,88 –0,98; p <0,001). Analisis regresi menunjukkan hubungan antara RDW dan mortalitas (rasio odds = 1,778; 95% CI 1,312–2,409; p <0,001). Penelitian ini menemukan adanya hubungan yang signifikan antara RDW saat masuk dan kematian.

2.5. Model Tikus COT

Dalam model *Weight Drop–Impact Acceleration Injury*, cedera disebabkan oleh jatuh bebas, beban yang jatuh berdampak pada tengkorak yang terbuka (dengan atau tanpa kraniotomi). Tingkat keparahan cedera dapat disesuaikan dengan mengubah tinggi dan massa berat badan. Model *weight drop* yang dirancang untuk tikus telah terbukti memberikan cedera yang berkembang dari perdarahan di bawah korteks hingga nekrotik dalam 24 jam setelah cedera. Tikus yang dengan model *weight drop* menunjukkan beberapa kondisi klinis seperti defisit neurobehavioral, aktivasi mikroglia dan astrosit, neurodegenerasi dan perubahan morfologi. Salah satu kelemahan dari model ini melibatkan kemungkinan patah tulang tengkorak pada tingkat keparahan cedera yang lebih tinggi, serta kemungkinan cedera rebound. (Kalish & Whalen, 2016)

Deskripsi cedera kepala tertutup model *weight drop* dapat dilihat pada gambar 8.



Gambar 8. Deskripsi *weight drop model*

Pada gambar a dan b, ekor tikus dicengkeram pada serbet/tissue Kimwipe dan kepala ditempatkan di bawah tabung pemandu. (c) Sebagai alternatif, platform dapat digunakan untuk menahan tikus di tempat, sehingga dapat dilakukan oleh satu operator. (Kalish & Whalen, 2016)