

**EFEK PROTEKSI OTAK LIDOKAIN DIUKUR DARI KADAR  
INTERLEUKIN-6 DAN FOSFOLIPASE A2 DAN  
KORELASINYA DENGAN *MINI MENTAL STATE  
EXAMINATION* DAN GLASGOW COMA SCALE PADA  
PASIEN EPIDURAL HEMATOMA DENGAN CIDERA  
KEPALA SEDANG**

***BRAIN PROTECTION EFFECT OF LIDOCAINE MEASURED  
BY INTERLEUKIN-6 AND PHOSPHOLIPASE A2  
CONCENTRATION AND ITS CORRELATION WITH MINI  
MENTAL STATE EXAMINATION AT EPIDURAL HAEMATOM  
WITH MODERATE HEAD INJURY PATIENT***

**DIANA CHRISTINE LALENOH  
P 0200309036**

**DISERTASI**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2013**

**EFEK PROTEKSI OTAK LIDOKAIN DIUKUR DARI KADAR  
INTERLEUKIN-6 DAN FOSFOLIPASE A2 DAN  
KORELASINYA DENGAN *MINI MENTAL STATE  
EXAMINATION*DAN *GLASGOW COMA SCALE*PADA  
PASIEN EPIDURAL HEMATOMA DENGAN CIDERA  
KEPALA SEDANG**

***BRAIN PROTECTION EFFECT OF LIDOCAINE MEASURED  
BY INTERLEUKIN-6 AND PHOSPHOLIPASE A2  
CONCENTRATION AND ITS CORRELATION WITH MINI  
MENTAL STATE EXAMINATION AND GLASGOW COMA  
SCALE AT EPIDURAL HAEMATOM WITH MODERATE  
HEAD INJURY PATIENT***

**Disertasi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor**

**Program Studi Ilmu Kedokteran**

**Disusun dan diajukan oleh**

**DIANA CHRISTINE LALENOH**

**Nomor Pokok : P 0200309036**

**Kepada**

**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2013**

**DISERTASI**

**EFEK PROTEKSI OTAK LIDOKAIN DIUKUR DARI KADAR  
INTERLEUKIN-6 DAN FOSFOLIPASE A2 DAN  
KORELASINYA DENGAN MINI MENTAL STATE  
EXAMINATION PADA PASIEN EPIDURAL HEMATOMA  
DENGAN CIDERA KEPALA SEDANG**

***BRAIN PROTECTION EFFECT OF LIDOCAINE MEASURED  
BY IL-6 AND PHOSPHOLIPASE CONCENTRATION AND ITS  
CORRELATION WITH MINI MENTAL STATE  
EXAMINATION AT EPIDURAL HAEMATOM WITH  
MODERATE HEAD INJURY PATIENT***

Disusun dan diajukan oleh

**DIANA CHRISTINE LALENOH  
Nomor Pokok P0200309036**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi pada tanggal 18  
Maret 2013  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui,  
Komisi Penasehat

Prof.dr.Irawan Yusuf, Ph.D

Promotor

Prof.Dr.dr.Tatang Bisri,SpAnKNA,KAO

Co-Promotor

Kepala Program Studi  
S3 Ilmu Kedokteran

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, SpGK, MScProf. dr. Irawan Yus, PhD

## DAFTAR TIM PENGUJI

- Promotor : Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D
- Co-Promotor : Prof. Dr. dr. Tatang Bisri, SpAnKNA,KAO
- Anggota : 1.Prof. Dr. dr. N. Margarita Rehatta, SpAnKNA,KMN  
2.Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, SpGK  
3.Prof. Dr. dr. Syamsu, SpPD (K)  
4.Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, SpBS  
5.Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MKes  
6.dr. Syafruddin Gaus, SpAnKMN,KNA, Ph.D

## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diana Christine Lalenoh

Nomor Mahasiswa : P0200309036

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2013

Yang menyatakan

Diana Christine Lalenoh

## PRAKATA

Puji syukur penulis naikkan ke hadirat TUHAN Yang Maha Kuasa, Pemurah dan Penyayang, Panjang Sabar dan Berlimpah Karunia-Nya, karena atas anugerah dan perkenaan-Nyalah naskah disertasi ini dapat diselesaikan pada waktunya.

Penggunaan neuroprotektan pada cedera otak traumatik secara farmakologik masih merupakan pro dan kontra, diantaranya penggunaan lidokain. Penulis bermaksud menguraikan efek neuroproteksi lidokain dalam epidural hematoma pada cedera otak traumatic sedang, dengan menggali patofisiomekanisme tingkat seluler yang terjadi pada cedera otak traumatic serta keterlibatan lidokain di dalamnya.

Disertasi ini dapat diselesaikan berkat bantuan berbagai pihak. Perkenankan dengan tulus, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD selaku Ketua Tim Promotor, atas segala bantuan dan bimbingan keilmuan, dukungan penuh, serta ide untuk memahami kedalaman konsep penelitian. Semoga TUHAN Yang Maha Kuasa membalas semua kebaikan beliau dengan limpahan karunia-Nya kepada beliau dan keluarga, di dunia maupun akhirat.

Penghormatan, penghargaan, dan terima kasih yang tulus dan tiada terhingga penulis haturkan kepada Prof. Dr. dr. Tatang Bisri, SpAnKNA, KAO, selaku Kopromotor, yang sejak awal usulan penelitian hingga penulisan disertasi ini telah banyak mengarahkan, mengajarkan, membimbing, serta membantu penulis berpikir sistematis dan logis. Semoga TUHAN Yang Maha Kuasa membalas semua kebaikan beliau dengan limpahan karunia-Nya kepada beliau dan keluarga, di dunia maupun akhirat.

Terima kasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada yang terhormat Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin dan Asisten Direktur I Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Terima kasih yang setulus-tulusnya serta penghargaan yang tinggi kepada Ketua Program Studi S3 Program Pascasarjana Kedokteran, Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, MSc, SpGK, beliau juga selaku penguji disertasi penulis. Terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Rektor Universitas Sam Ratulangi Manado, Prof. Dr. Donald Rumokoy, SE, serta terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Prof. Dr. dr. Ny. S.M.

Salendu-Warouw, SpA(K) yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melanjutkan studi S3 sambil tetap menjalankan tugas sehari-hari selaku dosen pada Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.

Kepada Dewan Penguji dan Penilai disertasi, penulis haturkan terima kasih dan penghargaan yang tinggi atas waktu yang diluangkan untuk mengkaji, menilai, serta memberikan izin pemilihan disertasi ini. Penghormatan, penghargaan, serta terima kasih yang tulus penulis sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Nancy M. Rehatta, SpAnKNA, KMN, yang telah berkenan menjadi Penguji Eksternal. Terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Syamsu, SpPD-K, Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, SpBS-K, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MKes, dr. Syafruddin Gaus, SpAnKMN, KNA, PhD selaku Tim Penguji yang telah membantu dan memberikan masukan yang berharga dalam penyusunan disertasi ini.

Terima kasih yang tiada terhingga kepada Direktur RSUD. BLU. Prof. Dr. RD. Kandou Manado. Terima kasih kepada Kepala Bagian dan seluruh staf Anestesi dan Terapi Intensif FK UNSRAT/RSU. BLU. Prof. Dr. RD. Kandou Manado. Terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada Pemilik dan Pimpinan RS. Permata Bunda Manado, Dr. Fandy Antakusuman beserta Istri (Ci' Chen), Ibu Diana Ang, SE, segenap keluarga besar Yayasan Bhakti Medika, seluruh perawat RS. Permata Bunda Manado; serta seluruh penata dan perawat anestesi RSUD. BLU. Prof. Dr. RD. Kandou Manado.

Terima kasih yang tulus kepada kedua orang tua tercinta, Dr. dr. H.J. Lalenoh, SpAnKMN, KAO dan Ny. M. Lalenoh-Darondos, SE; anak-anakku tersayang, E. Audrey C.H. Lalenoh dan Margareth V. Lalenoh; serta adik-adik, Lidia Y Lalenoh, S.Kom dan dr. Leonardo AP. Lalenoh, atas segala bantuan serta dukungan yang diberikan. Terima kasih kepada seluruh pihak yang tak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah banyak membantu sehingga disertasi ini dapat tersusun. Semoga TUHAN Yesus Kristus memberkati kita sekalian.

Manado, Februari 2013

Diana Christine Lalenoh

## ABSTRAK

**Diana Christine Lalenoh. Efek proteksi otak lidokain diukur dari kadar interleukin-6 dan fosfolipase A2 dan korelasinya dengan *Mini Mental State Examination* dan *Glasgow Coma Scale* pada pasien epidural hematoma dengan cedera kepala sedang. (Dibimbing oleh Irawan Yusuf dan Tatang Bisri).**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme neuroprotektif lidokain pada epidural hematoma dengan cedera kepala sedang yang outcomenya diukur dengan IL-6, PLA2, serta nilai MMSE dan GCS.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, yaitu uji klinis *Simple Randomized Controlled Trial* dimana empat puluh pasien cedera otak traumatika sedang yang akan menjalani operasi, dibagi secara acak sederhana ke dalam dua kelompok: kelompok A mendapat infus NaCl 0,9% tanpa lidokain sebagai kelompok kontrol (n=20), dan kelompok B mendapat infus NaCl 0,9% dengan lidokain 1 mg/kgBB/jam sebagai kelompok terapi (n=20). Pengambilan serum dilakukan sesaat sebelum induksi dan 2 jam sesudah mendapat infus, untuk mengukur kadar IL 6 dan PLA2. Skor MMSE dan GCS diukur sesaat sebelum induksi dan 24 jam pascabedah. Setelah terintubasi, seluruh pasien mendapat infus sesuai hasil acak yang diperoleh sebelumnya.

Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 dan PLA 2 serum secara bermakna lebih rendah pada kelompok yang mendapat infus NaCl 0,9% + Lidokain 1mg/kgBB/jam ( $p < 0,005$ ). Penurunan IL 6 dan PLA2 serum berhubungan dengan dosis lidokain. Skor MMSE meningkat bermakna 24 jam pascabedah dibanding sebelum induksi pada kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ) begitu pula skor GCS pada kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Perubahan kedua kelompok pascabedah untuk nilai MMSE berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ) demikian juga nilai GCS ( $p < 0,05$ ). Ada korelasi linier negatif yang kuat dan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara lidokain dengan laju nadi, tekanan darah sistol dan diastol, serta kadar IL-6, PLA2 serum. Ada korelasi linier yang kuat dan bermakna antara kadar IL-6 serum dengan kadar PLA2 serum ( $r = 0,763$ ;  $p < 0,05$ ). Ada korelasi linier negatif sedang dan bermakna antara kadar PLA2 serum dengan GCS ( $r = -0,508$ ;  $p < 0,05$ ). Ada korelasi yang kuat dan bermakna antara penurunan kadar IL-6 serum dengan peningkatan GCS ( $r = -0,530$ ;  $p = 0,000$ ). Begitu juga antara penurunan PLA serum dengan peningkatan GCS ( $r = -0,351$  dan  $p = 0,031$ ). Korelasi peningkatan MMSE dengan penurunan kadar IL-6 serum ( $r = -0,226$ ;  $p = 0,081$ ) dan penurunan kadar PLA2 serum ( $r = -0,175$ ;  $p = 0,140$ ) tidak berbeda bermakna.

**Simpulan:** Pemberian lidokain dapat menurunkan kadar IL-6 dan PLA2 serta meningkatkan skor MMSE dan GCS pascabedah pada penderita epidural hematoma dengan cedera kepala sedang. Ada korelasi antara penurunan IL-6 dengan perbaikan MMSE; penurunan PLA2 dengan perbaikan MMSE; penurunan IL-6 dengan perbaikan GCS; dan penurunan PLA2 dengan perbaikan GCS.

**Kata kunci:** Epidural hematoma, cedera kepala sedang, Lidokain, IL-6, PLA2, MMSE, GCS.



## **ABSTRACT**

**Diana Christine Lalenoh. Brain protection effect of lidocaine measured by interleukin-6 and phospholipase A2 concentration and its correlation with Minni Mental State Examination at Epidural Haematoma with moderate head injury patient. (Supervised by Irawan Yusuf and Tatang Bisri).**

This study aims to determine neuroprotective mechanism of lidocaine on epidural haematoma with moderate head injury, measured by IL-6, PLA2, with MMSE and GCS score.

This research is experimental study, with 40 epidural haematoma with moderate head injury patients were simple randomly, divided into two groups, before anesthesia induction. Group I (n=20) receive infusion of NaCl 0,9% without lidocaine as control group and group II (n=20) receive infusion of NaCl 0,9% with lidocaine 1 mg/kgBW/hour as therapy group. Blood sampling from peripherally vein was taken before anesthesia induction, and 2 hours after infusion for two groups, to measure the concentration of IL 6 and PLA2. Scoring of MMSE and GCS measured before anesthesia induction and 24 hours after surgery. After intubated, all patient receive infusion according to randomized results before.

The results showed a significant decrease of IL-6 and PLA 2 concentration in group II (receive NaCl 0,9% + Lidokain 1mg/kgBW/hour infusion ( $p < 0,005$ )). Decreasing of IL 6 and PLA2 corelated with lidocaine dose. The scoring of MMSE have significant increase 24 hour after surgery in group II than group I ( $p < 0,05$ ) as scoring of GCS in group II ( $p < 0,05$ ). The scoring of MMSE and GCS after surgery is significant in two groups ( $p < 0,05$ ). There are negative linear correlation between lidocaine with heart rate, systolic and diastolic blood pressure, IL-6, and PLA2 ( $p < 0,05$ ). There are significant and strong linear correlation between IL-6 and PLA2 concentration ( $r = 0,763$ ;  $p < 0,05$ ). There are significant and moderate negative correlation between PLA2 concentration and GCS ( $r = -0,508$ ;  $p < 0,05$ ). There are significant and strong correlation between IL-6 decrease with GCS increasing ( $r = -0,530$ ;  $p = 0,000$ ) as the decrease of PLA with the increasing of GCS ( $r = -0,351$ ;  $p = 0,031$ ). The correlation between MMSE increasing with IL-6 concentration ( $r = -0,226$ ;  $p = 0,081$ ) and decreasing of PLA2 ( $r = -0,175$ ;  $p = 0,140$ ) is not significant.

**Conclusion:** The provision of lidocaine will reduce IL-6 and PLA2 concentration, enhance the MMSE and GCS scoring after surgery in epidural haematoma with moderate head injury patient. Furthermore, there are correlation between decreasing of IL-6 with increasing of MMSE, decreasing of PLA2 with increasing of MMSE, decreasing of IL-6 with increasing of GCS, decreasing of PLA2 with increasing of GCS.

**Keywords:** Epidural haematoma, moderate head injury, lidocaine, IL-6, PLA2, MMSE, GCS.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii	
HALAMAN PENGESAHAN	iii	
DAFTAR TIM PENGUJI	iv	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN		v
PRAKATA	vi	
ABSTRAK	viii	
<i>ABSTRACT</i>	ix	
DAFTAR ISI	x	
DAFTAR GAMBAR		xiii
DAFTAR TABEL		xiv
DAFTAR GRAFIK		xv
DAFTAR LAMPIRAN		xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN		xvii
BAB I. PENDAHULUAN		1
A. Latar Belakang	1	
B. Rumusan Masalah	10	
C. Tujuan Penelitian	11	
1. Tujuan Umum	11	
2. Tujuan Khusus	11	
D. Manfaat Penelitian	12	
1. Manfaat Akademis	12	
2. Manfaat Aplikasi	12	
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS		13
A. TINJAUAN PUSTAKA		13
1. Karakteristik Cidera Otak Traumatik	13	
a. Definisi Cidera Otak Traumatik		14
b. Kriteria Diagnosis Cidera Otak Traumatik	15	
c. Klasifikasi Cidera Otak Traumatik	16	
d. Glasgow Coma Scale	17	
e. Prognosis	17	
f. Monitoring Iskemia Otak	18	
2. Patofisiologi Cidera Otak Traumatik		19

3. Regulasi Aliran Darah Otak pada Pasien COT	22	
4. Patofisiologi Kematian Sel Otak		26
5. Apoptosis		28
6. Eksotoksisitas		29
7. Edema Serebri		31
8. Cidera Akson Difus		31
9. Mitokondria		33
10. Data Penelitian ke Manusia		34
11. Respons Imun pada Cidera Kepala		36
12. Sitokin yang Penting pada Keadaan Pascacidera Otak		37
13. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) Otak dan Interleukin-10 (IL-10) <i>In vivo</i>		44
14. Aktivasi Simpatik Pascabedah Saraf dan Cidera Otak	46	
15. Sitokin Pro-Inflamasi yang Terlibat Kaskade Iskemik dalam Cidera Otak	47	
16. Reseptor Sitokin dan Pengiriman Sinyal		50
17. Produksi, Struktur, dan Reseptor Sitokin		51
18. Sitokin yang Memperantarai Regulasi <i>Innate Immunity</i>		51
19. Interleukin-6 (IL-6)		52
20. Fosfolipase		54
21. Farmakologi Obat-Obatan untuk COT		55
1. Penghambat Sodium	57	
B. Kerangka Pemikiran	60	
C. Kerangka Teori	65	
D. Kerangka Konsep	66	
E. Premis	67	
F. Variabel Penelitian	70	
1. Variabel yang diukur		70
2. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif		70
Definisi Operasional		70
Kriteria Obyektif		72
G. Hipotesis	75	
BAB III. METODE PENELITIAN		76
A. Rancangan Penelitian	76	
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	76	
C. Bahan dan alat	77	

D. Populasi dan Sampel		77
E. Estimasi Besar Sampel		78
Kriteria inklusi		79
Kriteria eksklusi		80
Kriteria <i>Drop Out</i>		80
F. Alur Penelitian		81
G. Tata Cara Kerja	82	
J. Pengolahan dan Analisis Data	83	
K. MASALAH ETIKA		84
BAB IV HASIL PENELITIAN		85
A. Karakteristik Demografi dan Klinis	85	
B. Kadar Lidokain Serum		86
C. Perubahan Kadar PLA2 Serum		87
D. Perubahan Kadar IL-6 Serum		89
E. Perubahan GCS		91
F. Perubahan MMSE		93
G. Korelasi Kadar Lidokain dengan HR, TDS, TDD, Kadar IL-6 dan PLA2 Serum		95
H. Korelasi Kadar IL-6, PLA2 serum, dan GCS		96
I. Korelasi Penurunan Kadar IL-6, Kadar PLA2 Serum, Peningkatan GCS, Dan MMSE		99
J. Perubahan Laju Nadi dan Tekanan Arteri Rata-Rata		100
K. Uji Hipotesis		101
BAB V PEMBAHASAN		104
A. Karakteristik Umum		104
B. Efek Terhadap Penurunan Interleukin-6		104
C. Efek Terhadap Penurunan PLA2		115
D. Efek Terhadap Peningkatan GCS		118
E. Efek Terhadap Peningkatan MMSE		119
F. Faktor Perancu		121
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		125
A. Simpulan		125
B. Saran		125
1. Saran Akademis		125
2. Saran Praktis		126
DAFTAR PUSTAKA		127

## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Peran Waktu dalam Dinamika Rangkaian CIDERA Otak	20
2	Nekrosis yang Terjadi Sesudah Hipoksia dan Iskemia	22
3	Influks Kalsium Mengawali Kaskade Destruktif	23
4	Apoptosis yang Terjadi Sesudah Hipoksemia atau Iskemia	27
5	Eksotoksisitas yang Dicituskan oleh Neurotransmitter Glutamat	31
6	Fungsi Sitokin dalam Sistem Imun Manusia	49
7	Sifat-sifat Sitokin	49
8	Skematik Sederhana Respon Neuroinflamatori Kompleks Yang Menyertai Suatu TBI/COT	54
9	Metabolisme Energi di Otak	57
10	Efek Iskemia terhadap Ion dan Kadar Metabolit dalam Neuron	58
11	Bagan Kerangka Teori	65
12	Bagan Kerangka Konsep	66
13	Alur Penelitian	81

## DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Pembagian COT berdasarkan <i>outcome</i> (Heegaard & Biros, 2007;Trauma Foundation, 2009)	16
2	Perbandingan Sitokin Imunitas <i>Innate</i> dan <i>Adaptive</i> (Abbas <i>et al.</i> , 2010)	50
3	Sitokin-sitokin dari <i>Innate Immunity</i>	52
4	Metabolisme Otak dan Kematian Sel: Pencetus, Efektor, dan Perubahan Fungsi	59
5	Konsekuensi Iskemia	60
6	Karakteristik demografi dan klinis kedua kelompok	86
7	Perbandingan kadar lidokain serum antara kelompok infus NaCl 0,9% (kontrol) dan kelompok NaCl 0,9%+Lidokain (perlakuan)	87
8	Perbandingan perubahan kadar PLA2 serum antara kedua kelompok	88
9	Perbandingan perubahan kadar IL-6 serum antara kedua kelompok	90
10	Perbandingan perubahan GCS antara kedua kelompok	92
11	Perbandingan perubahan MMSE antara kedua kelompok	94
12	Korelasi kadar lidokain dengan kadar IL-6, PLA2 serum, HR, TDS, dan TDD pasca pemberian infus selama 2 jam	96
13	Korelasi kadar IL-6 dan PLA2 serum pasca 2 jam infus dengan GCS 24 jam pascabedah	96
14	Korelasi penurunan kadar IL-6 dan penurunan PLA2 serum dengan peningkatan GCS dan peningkatan MMSE	99
15	Rentangan distribusi laju nadi dan tekanan arteri rata-rata pada kelompok kontrol dan perlakuan	100

## DAFTAR GRAFIK

Grafik	1	Perbandingan perubahan kadar PLA2 serum sebelum induksi hingga sesudah 2 Jam Pemberian Infus antara kelompok kontrol dan perlakuan	89
Grafik	2	Perbandingan perubahan kadar IL-6 serum sebelum induksi hingga sesudah 2 jam pemberian infus antara kelompok kontrol dan perlakuan	91
Grafik	3	Perbandingan perubahan GCS sebelum induksi anestesi hingga sesudah 2 jam pemberian infus antara kelompok kontrol dan perlakuan	93
Grafik	4	Perbandingan perubahan MMSE sebelum operasi dan sesudah 60 menit ekstubasi antara kelompok control dan perlakuan	95
Grafik	5	Korelasi kadar lidokain serum dengan kadar IL-6 serum	97
Grafik	6	Korelasi kadar lidokain serum dengan kadar PLA2 serum	98
Grafik	7	Korelasi kadar IL-6 serum dengan kadar PLA2 serum	98

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Riwayat Hidup	144
2. Lembar Observasi MMSE	148
3. Lembar Kerja Kelompok I	149
4. Lembar Kerja Kelompok II	150
5. Lembar Informasi untuk Pasien	151
6. Tabulasi Kumpulan Seluruh Data	153
7. Surat Persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan	159



## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Singkatan</b>	<b>Uraianya</b>
ATP	Adenosine Triphospat
APC	Antigen Presenting Cells
Ca	Calcium
CARS	<i>The Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome</i>
COT	CIDERA Otak Traumatika
CMRO <sub>2</sub>	Cerebral Metabolic Rate for Oxygen
CO <sub>2</sub>	Karbon Dioksida
CSF	Cerebrospinal fluid
DNA	Deoxyribonucleotide Acid
EDH	Epidural Hematoma
EEG	Electro Encephalography
EGFP	Enhanced Green Fluorescent Protein
FFA	Free Fatty Acid
GCS	Glasgow Coma Scale
IL-6	Interleukin 6
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 $\beta$
IL-10	Interleukin 10
Ig E	Imunoglobulin E
iPLA <sub>2</sub> -VIA	Calcium independent VIA Phospholipase A <sub>2</sub>
MMSE	Mini Mental State Examination
Na	Natrium
NO	Nitric Oxyde
NK Cells	Natural Killer Cells
O <sub>2</sub>	Oksigen
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase
PARP-I	poli ADP-ribose polimerase
SIRS	Systemic Inflammation Response Syndrome
TBI	Traumatic Brain Injury
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor Alpha
TLR	Toll Like Receptor
TPS	Tekanan Perfusi Serebral
TIK	Tekanan Intra Kranial

---

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Cidera kepala (*head injury*) atau *Traumatic Brain Injury* (TBI) selanjutnya disebut Cidera Otak Traumatik (COT) merupakan kasus yang sering terjadi setiap hari. Cidera otak traumatik didefinisikan sebagai kelainan non degeneratif (bukan proses penuaan) dan non kongenital (tidak diturunkan) yang terjadi pada otak akibat adanya kekuatan mekanik dari luar/trauma, yang berisiko menyebabkan gangguan temporer atau permanen dalam hal fungsi luhur (kognitif), fisik, atau fungsi psikososial, dengan disertai penurunan atau hilangnya kesadaran. Kasus COT dapat dijumpai dalam berbagai tingkat kegawatdaruratan, mulai dari yang tidak bersifat gawat darurat, sampai yang memiliki risiko sangat fatal, yang menyebabkan kerusakan otak dan kemungkinan menyebabkan kegagalan kognitif temporer atau permanen, gangguan fisik dan fungsi psikososial, yang berhubungan dengan berkurangnya atau perubahan kesadaran (Donnelly, 2005, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2002).

Cidera otak traumatik bisa berupa cidera tertutup atau cidera penetrans. Cidera otak traumatik tertutup terjadi ketika kepala secara tiba-tiba dan secara keras terbentur pada suatu obyek namun obyek tersebut tidak langsung memecahkan tulang tengkorak. Cidera otak traumatik

penetrans terjadi ketika suatu obyek menembus kranium dan menembus jaringan otak (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2002).

Cidera otak traumatik merupakan epidemik yang tersembunyi, karena sebagian besar masyarakat belum begitu mengetahui bagaimana serta apa akibat dari COT. Sekitar 15% pasien yang dirawat dengan COT akan mengalami *sequelae* (problem gangguan kronik) sepanjang hidupnya. Diperkirakan 2 % penduduk dunia setiap tahunnya mengalami COT. Di Amerika Serikat 5,3 juta penduduknya setiap tahun mengalami COT. Trauma menjadi penyebab utama kematian pasien berusia dibawah 45 tahun; hampir 50 persennya merupakan COT (Donnelly, 2005). Dari sekitar 1,1 juta COT yang terlihat pada rumah sakit di Inggris, setiap tahunnya 10.000 kasus adalah cidera berat (HST 035 Spring, 2003).

Penyebab COT yang terbanyak adalah akibat kecelakaan bermotor (50%), terjatuh (21%), dan olah raga (10%). Puncak insiden terjadi pada usia lima tahun, 15-24 tahun, dan 70 tahun lebih. Laki- laki lebih sering mengalaminya daripada wanita (Donnelly, 2005).

Cidera otak traumatik merupakan kelainan pada sistem saraf urutan ketiga yang tersering dijumpai pada sistem saraf pusat. Cidera otak traumatik juga merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas serta disabilitas yang terjadi pada masyarakat kelompok umur 20-40 tahun. Pada kelompok umur tersebut sebagian besar penderitanya adalah pria (Msmrekaet *al.*, 2007).

Cidera otak traumatik merupakan masalah kesehatan yang serius yang berdampak pada sosioekonomi masyarakat. Sekalipun insidensinya telah menurun di negara-negara barat, namun diperkirakan kasus COT berat tetap merupakan penyebab ketiga tersering dari kematian dan kecacatan di seluruh dunia sampai dengan tahun 2020 nanti (Tolias, 2004).

Cidera otak traumatik akan memberi gangguan yang lebih kompleks dibandingkan dengan trauma pada organ tubuh lainnya. Ini disebabkan struktur anatomik dan fisiologik dari isi ruang tengkorak yang majemuk, dengan konsistensi cair, lunak dan padat, yaitu cairan otak, selaput otak, jaringan saraf, pembuluh darah dan tulang. Struktur anatomi kepala yang merupakan ruang tertutup juga dapat menyebabkan permasalahan yang tidak dijumpai pada organ lain, misalnya terjadinya peningkatan tekanan intrakranial (TIK) yang bisa mengakibatkan kematian. Menurut bobotnya, COT dibagi menjadi tiga: ringan, sedang, dan berat. Cidera otak traumatik yang paling banyak terjadi adalah COT ringan, yaitu 85% dari semua kasus. Selebihnya dalam kategori sedang dan berat. Cidera otak traumatik ringan banyak tercatat di unit gawat darurat rumah sakit dan dikenal sebagai *contusion* (gegar otak). Sebagian besar bisa membaik dan pulih dalam waktu 3-6 bulan, tetapi 15% di antaranya mengalami problem kronis (gangguan) dalam emosi dan berpikir (Donnelly, 2005).

Sampai saat ini belum ditemukan standar terapi farmakologik untuk suatu cidera otak primer. Pengobatan yang ada saat ini hanyalah untuk

membatasi atau mengurangi terjadinya cedera otak sekunder yang akan mengaktifkan berbagai rangkaian kaskade iskemik serta pelepasan sitokinproinflamasi maupun produk radikal bebas yang sangat menentukan dampak suatu cedera otak di kemudian hari. Hal ini dilakukan dengan pendekatan serangkaian prosedur dan tahapan proteksi otak (Papadakis & Buchan, 2006). Pada suatu COT yang berat, terjadi proses inflamasi berlebihan, sehingga dihasilkan banyak sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , Interleukin 1-6, dan melalui kaskade iskemik dihasilkan pembentukan radikal bebas yang berakhir pada rangkaian proses apoptosis dan nekrosis otak. Banyak obat telah diusulkan sebagai obat poten untuk mengurangi kerusakan neuronal permanen yang terjadi akibat iskemia, namun sangat sedikit yang terbukti bermanfaat pada penggunaan klinis (Delzoppo *et al.*, 2006).

Anestetika lokal lidokain adalah salah satu obat yang digunakan sebagai *adjuvant* dalam neuroanestesia yang juga berefek proteksi otak. Efek klinik lidokain ditentukan oleh dosis. Ketika diberikan sesudah elektroensefalograph (EEG) isoelektrik yang diinduksi oleh pentotal, lidokain dapat semakin mengurangi *cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO<sub>2</sub>) hingga 15-20%. Pada dosis klinik yang direkomendasikan (1,5 mg/ kgBB), lidokain dapat mengurangi kerusakan iskemik (Kass IS, 2007).

Penggunaan lidokain juga dapat menumpulkan respons hemodinamik terhadap intubasi, jadi secara umum lidokaintelah digunakan untuk menghambat kenaikan tekanan darah akibat laringoskopi

selama tindakan intubasi (Kass IS, 2007; Robinson & Clancy, 2001; Mower & Knopp, 2007; Buttler & Jackson, 2008).

Lidokain intravena yang diinfus kontinyu telah digunakan untuk pengelolaan nyeri pascabedah (Dworkin *et al.*, 2010; Tarnawa *et al.*, 2007; Klein JA, 2011). Joad *et al* (2002) menggunakan infus lignocain intravena untuk mengatasi nyeri neuropatik diabetik dan nyeri pada pasien kanker. Mereka menggunakan infus lidokain dengan dosis 5 mg/kgBB selama 60 menit di dalam larutan normal salin 1 mg/kgBB. Mereka menyebutkan bahwa dari penelitian sebelumnya ada yang menggunakan dosis lidokain 2 mg/kgBB selama 40 menit dan cukup efektif untuk mengatasi nyeri sesuai derajatnya; juga ada yang menggunakan infus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena selama 1 menit. Selama diinfus mereka melaporkan tidak ditemukan efek samping berupa tremor, *tinnitus*, *dizzines*, konvulsi, depresi napas, bradikardia bahkan hipotensi (semua tanda-tanda toksisitas sistemik lidokain) tidak ditemui selama penelitian dilaksanakan (Joad *et al.*, 2002).

Lidokain intravena sudah diketahui mempunyai efek proteksi otak karena bekerja dengan cara menghambat kanal sodium, memperbaiki pemulihan melalui perlambatan dan pengurangan depolarisasi anoksik/iskemik dan mengurangi influks sodium dalam keadaan anoksia ketika diberikan pada konsentrasi yang tidak menghambat kanal sodium pada kondisi normal. Pada suatu penelitian hewan coba, lidokain mengurangi ukuran infark dan memperbaiki hasil neurologik yang terjadi pada suatu iskemia serebral fokal. Lidokain bekerja pada sekurang-kurangnya satu

bagian, melalui penghambatan jalur apoptotik dalam penumbra. Ketika pemberian lidokain terlambat diberikan sampai 45 menit sesudah *onset* iskemia serebral fokal, tetap terlihat perbaikan kemampuan bertahan neuronal baik dalam inti maupun dalam penumbra, namun ukuran infark tidak berkurang secara bermakna (Kass IS *et al.*, 2010; Mitchell *et al.*, 2009; Pujak *et al.*, 2009).

Pada dosis rendah lidokain berefek antikonvulsan dan dapat digunakan untuk melengkapi terapi status epileptikus. Lidokain intravena baru berbahaya apabila kadar dalam plasmanya melebihi ambang batas. Pada dosis toksik, lidokain dapat menyebabkan kejang (Kass IS, 2007). Namun sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti apakah pemberian anestetika lokal ada hubungannya dengan neuroapoptosis (McGowan, 2008; Ikeday *et al.*, 2010).

Cidera otak telah diteliti sebagai suatu faktor resiko independen untuk terjadinya resiko komplikasi infeksi pada pasien trauma multipel. Dilaporkan bahwa pada 40% pasien dengan COT tertutup ditemui tanda-tanda awal pneumonia. Lebih lanjut, COT dihubungkan dengan terlihatnya berbagai sitokin yang berbeda-beda (misalnya Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), dan Interleukin-10 (IL-10) pada cairan serebro spinalis (CSS). Hal yang menarik disini adalah tingginya kadar sitokin proinflamasi pada otak dan peningkatan TIK yang cenderung menyebabkan aktivasi jalur neuroimun, seperti sumbu hipotalamik-pituitari-adrenal (*hypothalamic-Pituitary-Adrenal/HPA*) dan sistem saraf otonom traumatik (Abrahams *et al.*, 2000; Christina *et al.*, 2007).

Sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasisesudah suatu cedera berat yang menunjukkan potensial untuk menyebabkan terjadinya perubahan imunologis sistemik. Hal itu terlihat sepertinya suatu keseimbangan dari sitokin yang berbeda-beda yang mengontrol perjalanan klinis dari setiap pasien (Alciato *et al.*, 2010; Kostulas *et al.*,2010).

Penulis lain mengungkapkan bahwa produksi dari mediator sitokin proinflamasi dan antiinflamasi yang berlebihan menyebabkan terjadinya disfungsi berbagai organ tubuh dalam hal ini bila terjadi COT maka terjadi gangguan pada berbagai area otak.Sitokin proinflamasi mayor yang terlibat dalam respons terhadap cedera dan pembedahan, di antaranya TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ ,IL-6, dan IL-8(Hildebrand *et al.*, 2005, McKeating & Andrews, 1998, Min *et al.*,2001).

Pada suatu COT terjadi kematian sel-sel neuron. Setiap kematian sel akan mengakibatkan hidrolisis membran fosfolipid melalui kelompok *Calcium independent VIA Phospholipase A<sub>2</sub>* (iPLA<sub>2</sub>-VIA). Mereka mendapatkan bahwa diluar peran destruktif langsung dalam apoptosis, iPLA<sub>2</sub>-VIA juga berperan untuk membentuk *lysophosphatidilcholine* dalam sel-sel apoptotik U937 yang berkontribusi terhadap efisiensi klirens oleh makrofag (Perez R *et al.*, 2005).

Beberapa penelitian yang lain mengenai fosfolipase seperti yang dilakukan oleh Jangi dkk (2005), yang meneliti mengenai kematian sel. Dimana kematian sel tersebut tergantung pada Fosfolipase C yang dicetuskan oleh antagonis histamin H<sub>1</sub> melalui modulasi homeostasis



kalsium dalam sel-sel melanoma maligna manusia namun bukan dalam melanosit yang normal (Jangi SM *et al.*, 2005). Fosfolipase A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>) menyebabkan produk destruksi membran fosfolipid yang ditemui pada kematian sel (neuron) dalam suatu kaskade iskemik dari COT. Fosfolipase A<sub>2</sub> merupakan enzim lipolitik yang menghidrolisa ikatan *acyl* pada posisi Sn-2 dari gliserofosfolipid yang melepaskan lisofosfolipid dan asam lemak bebas. Produk-produk ini merupakan prekursor dari *Platelet Activating Factor* (PAF) dan *eicosanoid*, yang berperan dalam inflamasi dan kerusakan jaringan (Farooqui, 2006).

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengevaluasi *outcome* suatu COT yang dinilai baik dari tingkat kesadaran dengan menggunakan sistem penilaian *Glasgow Coma Scale* (GCS) maupun dengan menilai kemampuan kognitif di antaranya dengan menggunakan *Mini mental State Examination* (MMSE). Rentang penilaian MMSE normal bila total skor 24-30, disfungsi kognitif ringan bila skor 18-23, dan disfungsi kognitif berat bila skor 0-17 (The Use of Mini Mental State Examination, 2003; Screening Tool: MMSE, 2003; Folstein M, 1975; Archineagas *et al.*, 2011; Soubelet A, Salthouse TA, 2011). Penilaian GCS dapat menggambarkan besarnya pengaruh kekuatan cedera pada otak baik berupa tenaga kompresi, sobekan, ataupun cedera sekunder diantaranya rangkaian inflamasi yang terjadi pada suatu cedera otak (Mohammad MM, 2006; Peck S, 2005; Mappeti IK, 2007). Selain GCS, monitoring TIK juga dapat digunakan untuk prognostik *outcome* suatu COT (Smith M, 2007). Dalam suatu penelitian ditemukan bahwa GCS menentukan nilai prognostik

melalui pengukuran *Odds Ratio* (OR), dimana nilai GCS yang lebih dari 8 saat pasien pertama kali diterima menunjukkan *outcome* yang 6,58 kali lebih baik dari yang nilai GCSnya 8 ke bawah (OR 6,58; 95% CI 1,87-23,14) sebagaimana yang diteliti dalam suatu *guideline* untuk COT (Palmer *et al*, 2001).

Banyaknya pertentangan yang masih merupakan pro dan kontra di bidang neuroanestesi untuk penggunaan obat-obat neuroprotektif pada pasien COT, serta belum diketahui bagaimana efek proteksi otak lidokain secara lebih lanjut, menyebabkan penulis tertarik untuk menyelidiki apakah lidokain yang bekerja sebagai penghambat kanal sodium tersebut memiliki efek neuroprotektif.

Berdasarkan latar belakang situasi, kondisi, dan tantangan maka dapat dirumuskan tema sentral penelitian sebagai berikut:

Lidokain sudah secara luas digunakan di dalam praktek klinis anestesi, baik sebagai anestetika lokal atau adjuvan anestesia untuk mencegah kenaikan tekanan darah pada saat laringoskopi, intubasi, dan ekstubasi. Akan tetapi lidokain mempunyai efek lain untuk proteksi otak dengan kemampuannya memblok kanal sodium dan kalsium.

Pasokan Oksigen (O<sub>2</sub>) yang lebih rendah dari kebutuhannya akan menimbulkan kaskade iskemia yang akan diakhiri dengan kematian sel secara nekrotik. Blokade kanal sodium dan kalsium akan mengurangi edema otak dan bukti bahwa lidokain mempunyai efek proteksi otak dengan cara memblok kanal sodium dan kalsium belum diketahui dari hasil pemeriksaan sitokin proinflamasi IL-6, ataupun paramater biomolekular lainnya (PLA<sub>2</sub>) serta efek klinisnya terhadap perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE dan GCS.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Dari latar belakang di atas kiranya dapat diambil rumusan masalah yang patut diteliti:

1. Apakah pemberian infus Lidokain menurunkan kadar IL-6 pada pada pasien COT sedang?
2. Apakah pemberian infus Lidokain menurunkan kadar PLA2 pada pasien COT sedang?
3. Apakah ada korelasi antara penurunan IL-6 dengan nilai GCS setelah pemberian infus lidokain pada pasien COT sedang?
4. Apakah ada korelasi antara penurunan PLA2 dengan nilai GCS setelah pemberian infus lidokain pada pasien COT sedang?
5. Apakah ada korelasi antara penurunan IL-6 dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE setelah pemberian infus lidokain pada pasien COT sedang?
6. Apakah ada korelasi antara penurunan PLA2 dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE setelah pemberian infus lidokain pada pasien COT sedang?

### **C. TUJUAN PENELITIAN**

Tujuan penelitian ini ada dua jenis yaitu tujuan umum dan tujuan khusus.

#### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui efek proteksi otak Lidokain diukur dari kadar IL-6, PLA2, dan fungsi kognitif yang dinilai dengan MMSE serta nilai GCS pada pasien COT sedang

## **2. Tujuan Khusus**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengkaji pengaruh (efek) pemberian infus Lidokain terhadap kadar IL-6 serum pada pasien EDH dengan COT sedang yang telah dioperasi kraniotomi.
2. Mengkaji pengaruh pemberian infus Lidokain terhadap kadar PLA2 serum pada pasien EDH dengan COT sedang yang telah dioperasi kraniotomi.
3. Mengkaji korelasi antara penurunan IL-6 dengan nilai GCS pada pasien EDH dengan COT sedang yang telah dioperasi kraniotomi.
4. Mengkaji korelasi antara penurunan PLA2 dengan nilai GCS pada pasien EDH dengan COT sedang yang telah dioperasi kraniotomi.
5. Mengkaji korelasi antara penurunan IL-6 dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE pada pasien EDH dengan COT sedang.
6. Mengkaji korelasi antara penurunan PLA2 dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE pada pasien EDH dengan COT sedang.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

**1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Sebagai landasan penelitian selanjutnya untuk memotong kaskade iskemik pada suatu COT sedang.

**2. Manfaat Aplikasi**

Apabila penelitian ini dapat membuktikan bahwa lidokain intravena dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi IL-6, PLA2 dan memperbaiki gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan COT sedang maka lidokain infus harus diberikan secara rutin pada semua pasien COT sedang untuk memperbaiki terapi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, HIPOTESIS**

#### **A. TINJAUAN PUSTAKA**

##### **1. Karakteristik Cidera Otak Traumatik**

Cidera otak traumatik dikarakteristik oleh adanya morbiditas dan mortalitas yang tinggi disebabkan karena beberapa protokol (*guidelines*) penanganan yang diterapkan seringkali tidak berhasil. Beberapa komplemen ekstrakranial merupakan permasalahan utama selama perjalanan penyembuhan, dan kemungkinan peran dari perubahan imunologik. Cidera otak traumatik menyebabkan ketidakseimbangan komunitas sel helper yang menyebabkan diproduksi sel T helper 2 ( $T_{H2}$ ). Hal ini dipengaruhi oleh bahan-bahan terlarut dari sistem saraf simpatis dan sumbu hipotalamik – pituitari – adrenal (HPA). Aktivasi sel-sel mikroglial dan akumulasi sel-sel T sesudah melintasi sawar darah otak/*blood brain barrier* (BBB) menunjukkan produksi mediator proinflamasi didalam susunansaraf pusat (SSP) sesudah terjadi cidera otak. Masuknya mediatorproinflamasi ke sirkulasi akan berkembang menjadi sindroma inflamasi sistemik/*Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Msmrekaet *al.*, 2007).

Berlawanan dengan hal tersebut, suatu pelimpahan substansi antiinflamatori menyebabkan sindroma antiinflamatori/*The Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome* (CARS). Diduga bahwa suatu ketidakseimbangan<sup>13</sup> antara kedua respons imun tersebut bertanggung jawab untuk terjadinya disfungsi organ, peningkatan kemungkinan terjadinya infeksi pada pasien COT disertai cedera multipel. Mediator terutama IL-6 berkemampuan tinggi sebagai penanda (marker) pada suatu COT (Msmreka *et al.*, 2007).

#### **a. Definisi Cidera Otak Traumatik**

Cidera otak traumatik didefinisikan juga sebagai kerusakan struktural atau gangguan fisiologis fungsi otak yang terjadi akibat kekuatan dari eksternal yang derajatnya ditentukan oleh onset atau perburukan, serta disertai oleh minimal satu di antara gejala klinis sebagai berikut: adanya periode kehilangan atau penurunan kesadaran; adanya perubahan status mental pada saat cedera (baik itu berupa kebingungan, disorientasi, berpikir lamban, dll); adanya defisit neurologis (baik itu berupa kelemahan, hilang keseimbangan, gangguan penglihatan, gangguan berjalan, kelumpuhan, kehilangan sensorik, afasia, dll) yang dapat berlangsung sementara atau seterusnya (Neurotrauma, 2009).

Hematoma epidural (EDH) adalah kumpulan darah di antara duramater dan tabula interna yang disebabkan oleh trauma. Pada penderita EDH traumatik, 85-96% disertai fraktur pada lokasi yang sama. Perdarahan berasal dari pembuluh darah-pembuluh darah di dekat lokasi fraktur (Novack T, 2008).

Lesi intrakranial didefinisikan sebagai adanya tenaga eksternal yang mengakibatkan sedikitnya satu atau beberapa hal berikut: kepala terbentuk obyek tertentu; otak mengalami pergerakan akselerasi atau deselerasi tanpa trauma eksternal secara langsung terhadap kepala; penetrasi benda asing ke otak; kekuatan yang berasal dari berbagai kejadian misalnya ledakan atau tembakan senapan, atau sumber tenaga lainnya (Neurotrauma, 2009).

Sebagian besar EDH (70-80%) berlokasi di daerah temporoparietal, dimana bila biasanya terjadi fraktur *calvaria* yang berakibat robeknya arteri meningeal media atau cabang-cabangnya, sedangkan 10% EDH berlokasi di frontal maupun oksipital. Volume EDH biasanya stabil, mencapai volume maksimum hanya beberapa menit setelah trauma, tetapi pada 9% penderita ditemukan progresifitas perdarahan sampai 24 jam pertama (McNett, 2007).

#### **b. Kriteria Diagnosis Cidera Otak Traumatik**

Diagnosis EDH ditegakkan berdasarkan pemeriksaan *Computerized Scanning* (CT-Scan) yang akurat untuk pemeriksaan EDH. CT-Scan dapat menentukan lokasi dan ada tidaknya lesi lain, mengukur volume, dan efek desak massa. Kelainan lain seperti hematoma subdural, perdarahan intraserebral, perdarahan intraventrikel, hidrosefalus, edema serebri, dan tumor, yang dapat mengakibatkan peningkatan TIK juga dapat dilihat dari CT-Scan. Gambaran EDH pada CT-Scan adalah lesi *hiperdens* bentuk *lentikuler bikonveks* (Lee & Gean, 2006).



### c. Klasifikasi Cidera Otak Traumatik

Pembagian COT berdasarkan beberapa hal di antaranya berdasarkan mekanisme terjadinya, berdasarkan beratnya (*severity*), dan berdasarkan morfologinya. Berdasarkan mekanisme cedera, COT terbagi atas: cedera tumpul dan cedera penetrans. Berdasarkan beratnya (*severity*) COT dibagi berdasarkan kriteria *Glasgow Coma Scale* (GCS) yaitu: COT ringan (GCS 14-15); COT sedang (GCS 9-13); dan COT berat (GCS 3-8) pada pasien-pasien yang diperiksa (NSW Government Health Institute of Trauma and Injury Management, 2011).

Berdasarkan morfologinya COT terbagi atas: 1. Cidera Fokal, yaitu cedera yang diidentifikasi sesuai daerah yang terkena; terbagi atas: Kontusio Serebri, Perdarahan Ekstradural, Laserasi Scalp, Fraktur *calvaria*, Perdarahan Subaraknoid, Perdarahan Subdural; 2. Cidera Difus, yaitu cedera yang mengenai seluruh jaringan otak, terbagi atas: Gegar Otak dan Cidera Difus Aksonal (NSW Government Health Institute of Trauma and Injury Management, 2011).

Ada juga pembagian COT berdasarkan *outcome* yang dihasilkan (table 1).

Tabel 1. Pembagian COT berdasarkan *outcome* (Heegaard & Biros, 2007; Trauma Foundation, 2009)

	COT Ringan	COT Sedang	COT Berat
GCS Awal	14-15	9-13	3-8
Prosentasi dari Total	80	10	10
Abnormalitas CT Scan (%)	5-15	30-50	60-90

Kebutuhan Intervensi Neurologis (Di luar Monitoring TIK)	1-3	5-30	30-50
Mortalitas (%)	< 1	10-15	30-50
<i>Good Functional Outcome</i> /GEO (%)	>90	20-90	< 20

**Singkatan:** COT=Cidera Otak Traumatik, TIK=Tekanan Intra Kranial

#### **d. *Glasgow Coma Scale***

*Glasgow Coma Scale* pertama kali diperkenalkan oleh Teasdal dan Jennett (1974) sebagai metode standar untuk para pemberi pelayanan kesehatan mengevaluasi dan melukiskan derajat perubahan kesadaran atau koma pada pasien-pasien yang mengalami cedera kepala. *Glasgow Coma Scale* menguji 3 komponen yang berbeda, yaitu: buka mata, respon verbal, dan respon motorik. Dalam masing-masing kategori terdapat rentang penilaian untuk menentukan komponen spesifik. Masing-masing observasi dihubungkan dengan skor yang dicatat oleh pemberi layanan kesehatan sebagai patokan klasifikasi derajat kesadaran pasien. Komponen buka mata ada 4 skala mulai dari tidak ada respon (skor 1) sampai dengan buka mata spontan (skor 4). Komponen motorik ada 6 skala, mulai dari tidak ada respon gerakan (skor 1) sampai dengan gerakan yang mematuhi perintah observer (skor 6). Komponen verbal ada 5 komponen, mulai dari tidak ada respon verbal sama sekali (skor 1) sampai dengan dapat berkomunikasi secara sesuai / tepat orientasi (skor 5). Dari masing-masing kategori kemudian dijumlahkan untuk dinilai sebagai GCS (McNett, 2007).

#### **e. Prognosis**

Bila EDH ditangani segera maka prognosinya baik. *Lucid interval* ditemukan pada 20-50% pasien EDH, yang berarti bahwa kondisi otak sebelumnya adalah baik dan bila terjadi EDH yang berkelanjutan, akan mengakibatkan peningkatan TIK, penurunan kesadaran, kerusakan otak yang menetap, sampai terjadinya herniasi. Dikatakan pula bahwa *midline shift* merupakan faktor penentu yang sangat bermakna dihubungkan dengan timbulnya indikasi untuk operasi yaitu penurunan kesadaran atau pusing yang menetap, namun lokasi dan adanya kelainan lain tidak mencapai nilai yang signifikan (McNett, 2007).

#### **f. Monitoring Iskemia Otak**

Di Amerika, setiap tahunnya dari 500.000 kejadian COT, 50.000 diantaranya meninggal akibat cideranya. Penyebab utama adalah iskemia serebral yang mengikuti suatu COT beberapa jam bahkan detik setelah terjadi trauma, yang disebut juga sebagai COT sekunder. Seharusnya COT sekunder bisa dicegah bila reaksi-reaksi metabolik dan hemodinamik bisa dikenali dan dikendalikan sejak awal. Selama ini COT sekunder merupakan sasaran monitoring dan pengendalian adalah hipertensi intrakranial dan iskemia serebral. Dalam prakteknya selama ini TIK dan tekanan perfusi otak (*Cerebral Perfusion Pressure/CPP*) selanjutnya disingkat TPO, menjadi standar dalam pengawasan ketat pasien COT. Selain itu, parameter sistemik yang dimonitor dan dikendalikan juga adalah tekanan darah, laju nadi, suhu inti, rekam jantung *electrocardiogram* (ECG), serta keseimbangan cairan. Selama ini,

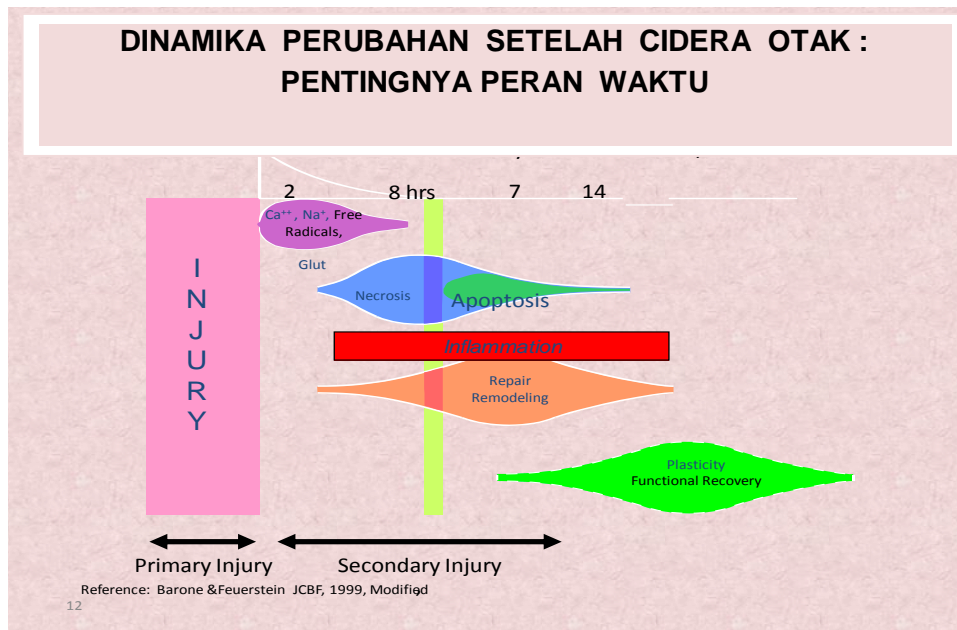
pengukuran TIK yang menjadi *gold standard* adalah dari *Camino* dengan menggunakan kateter intraventrikel dan *external transducer*. Namun prosedur tersebut selain invasif, juga mahal, dan harus menghindari TIK lebih dari 25 mmHg. Monitoring iskemia serebral yang ideal belum ditemukan sampai saat ini. Teknik lain yaitu *laser doppler method* yang secara komersial sudah tersedia, memiliki kelemahan yaitu prosedur ini terbatas pada sebagian kecil serebral dan tidak mewakili keadaan seluruh otak. *Trans cranial cerebral oxymetri* mengukur saturasi O<sub>2</sub> otak dihubungkan dengan TPO, dimana nilai > 75 menunjukkan TPO yang adekuat, sedang nilai < 55 menunjukkan TPO yang tidak adekuat. Semua pemeriksaan di atas, selain mahal, akurasi meragukan, juga menimbulkan trauma fisik pada penderita. Monitoring isemia yang paling sederhana adalah menghitung TPO dengan mengurangi faktor tekanan rerata darah atau tekanan rerata arteri (*Mean Arterial Pressure, MAP*) dengan TIK. Iskemia terjadi bila CPP < 50 mmHg, walaupun ada yang mengatakan bahwa teknik tersebut sangat rumit dan tidak efisien, namun pendekatan tersebut yang paling sederhana yang dapat dilakukan di rumah sakit yang tidak tersedia peralatan dan monitoring yang lengkap (Trail R, 2008; Guideline Summary: Traumatic Brain Injury, 2006; Werner C & Engelhard K, 2007).

## **2.Patofisiologi Cidera Otak Traumatik**

Ketika kepala mengalami cedera, neuron-neuron dan pembuluh darah intrakranial merupakan subyek untuk impak langsung sama halnya

seperti fleksi, ekstensi, dan tenaga yang merobek sebagaimana pergerakan otak didalamkranium. Ketika kebanyakan penanganan berfokus pada terapi untuk menangani peningkatan TIK sebagai konsekuensi dari hematoma intrakranial, kontusio atau edema serebri, yang merupakan hal penting untuk merealisasikan kerusakan difus akson yang mungkin menghasilkan defisit neurologik yang berat tanpa hipertensi intrakranial (Abrahams *et al.*, 2000).

Cidera primer melukiskan kerusakan yang terjadi pada waktu kecelakaan awal, dimana cidera awal ini tidak dapat dicegah dan hanya dapat diterapi agar tidak berlanjut menjadi cidera sekunder. Beratnya cidera primer bergantung pada derajat tenaga atau kekuatan yang dikenakan pada otak dan hal tersebut merupakan faktor prinsip yang menggambarkan suatu kemungkinan dari cidera yang irreversibel. COT berat dapat berupa benturan yang menyebabkan pasien koma, sedangkan pasien yang masih bisa berbicara pascaCOT belum tentu menggambarkan hanya ada suatu COT primer (Abrahams *et al.*,2000; Christina *et al.*, 2007; HST 035 Spring, 2003).



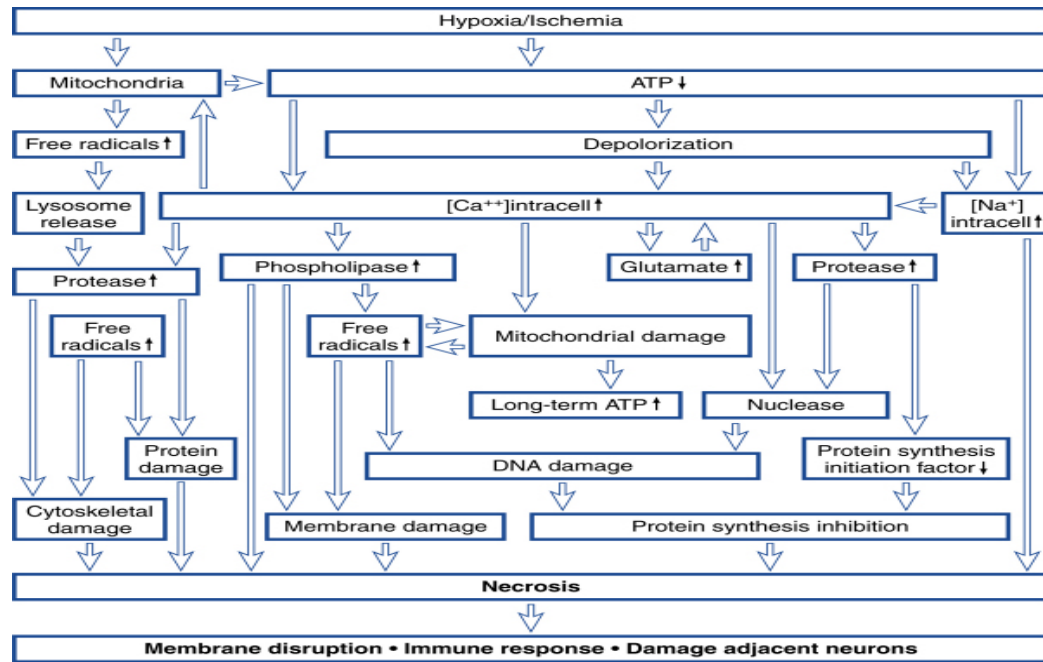
Gambar 1. Peran waktu dalam dinamika rangkaian cedera otak (Cottrellet *et al.*, 2010)

Cidera sekunder, merupakan akibat tambahan yang terjadi pada jaringan saraf, sesudah suatu cedera primer. Terapinya disini bertujuan untuk mencegah iskemik serebral sekunder dan selanjutnya mengurangi insidensi pasien dengan COT yang masuk rumah sakit harus dalam keadaan sadar, untuk kemudian meninggal. Faktor penyebab terjadinya iskemik sekunder pada pasien COT adalah: hipoksemia, hiperkapnia, hiperventilasi, hipotensi sistemik, massa intrakranial, hipertensi intrakranial, dan spasme arteri serebral pascatrauma (Abrahams *et al.*, 2000; Christina *et al.*, 2007; HST 035 Spring, 2003).

Sekali seseorang terkena cedera primer, maka mulai terjadi proses sekunder (misalnya gangguan aliran darah, inflamasi, pengeluaran radikal bebas, dan pembentukan edema). Kejadian sistemik, misalnya hipotensi, infeksi, dan resistensi insulin saling berinteraksi dan dapat menghasilkan cedera sekunder pada otak. Prognosis COT tidak hanya tergantung pada cedera awal yang berdasarkan pada penilaian *Glasgow Coma Scale* (GCS)

skor, namun juga dipengaruhi oleh penurunan atau peningkatan tekanan  $O_2$ , peningkatan atau penurunan tekanan  $CO_2$ , peningkatan atau penurunan gula darah, kejang, vasospasme, hipoksia, hipertermi, peningkatan TIK, penurunan TPO, dan infeksi serebral, sehingga faktor-faktor tersebut mendapat perhatian khusus pada saat dilakukan perencanaan terapi (Lenz *et al.*, 2007).

Mekanisme patofisiologi dari trauma otak secara lengkap tidak diketahui, namun secara garis besarnya, melambangkan adanya suatu kegagalan dari proses-proses anabolik untuk menjaga fungsi sel yang normal. Pada suatu trauma otak, penyebab kerusakan sel-sel neuron bersifat multidimensi, dan satu jalur saja tidak cukup untuk dapat menjelaskan bagaimana trauma tersebut dapat terjadi. Beberapa mekanisme patofisiologi trauma otak yang sering terjadi adalah karena adanya kerusakan akibat iskemia, epileptogenia, dan kerusakan akibat trauma itu sendiri, sedangkan penyebab-penyebab lain bukan disebabkan faktor-faktor tersebut (Kass *et al.*, 2010).

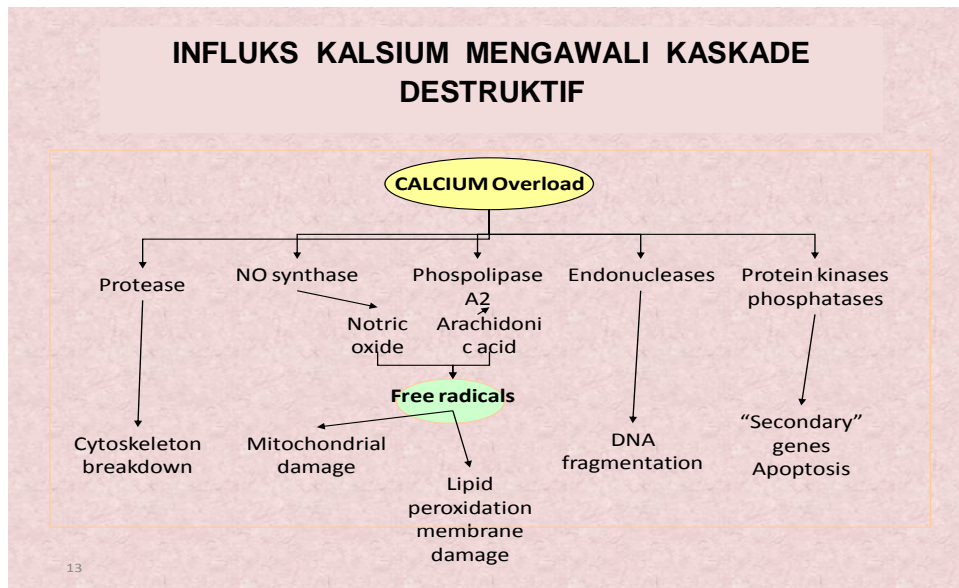


Gambar 2. Nekrosis yang terjadi sesudah hipoksia dan iskemia. Intracell=intracellular; ↑=meningkat; ↓=menurun; Panah besar menunjukkan jalur kerusakan (Kass *et al.*,2010)

### 3.Regulasi Aliran Darah Otakpada Pasien COT

Pada otak yang sehat, mekanisme kontrol lokal bekerja untuk memastikan bahwa daerah otak dengan metabolisme yang lebih tinggi dipasok dengan aliran darah yang meningkat. Pasangan aliran/metabolisme ini dihasilkan dari kombinasi berbagai faktor, termasuk vasodilatasi hipoksik, efek perubahan konsentrasi CO<sub>2</sub>, keseimbangan pasokansaraf otonomik, dan pelepasan metabolit-metabolit lokal, termasuk prostaglandin, *Nitric Oxide*(NO), ion kalsium (Ca<sup>2+</sup>), ionPotasium, dan adenosin (Abrahams *et al.*, 2000; Hildebrand *et al.*, 2005).





Gambar 3. Influx  $\text{Ca}^{2+}$  mengawali kaskade destruktif (Cottrellet *al.*, 2010)

Gangguan yang terjadi setelah pasien mengalami gangguan COT ringan dapat berupa nyeri kepala, vertigo (gangguan keseimbangan), mudah lupa, lamban, *fatigue* (mudah lelah), serta sensitif terhadap suara dan sinar. COT sedang dan berat biasanya memerlukan perawatan di rumah sakit. Seringkali pasien mengalami penurunan kesadaran yang bermakna dalam beberapa hari sampai beberapa minggu, selanjutnya mengalami gangguan berpikir, gangguan fisik, dan emosi berkepanjangan (Abrahams *et al.*, 2000).

Setelah mengalami COT, pasien berisiko mengalami cedera yang sama dan berulang hingga 2-3 kali lipat. Hal ini disebabkan perhatian pasien berkurang, reaksi lebih lambat (lebih impulsif), dan sulit mengambil keputusan yang cepat dan tepat. Cedera otak traumatik berulang ini mengakibatkan kerusakan otak yang lebih besar (Hildebrand *et al.*, 2005).

Beberapa hal yang harus diperhatikan sebagai komplikasi COT diantaranya terjadi kejang pascatrauma. Kejang pascatrauma merupakan salah satu komplikasi serius. Insidensnya 10%, terjadi pada awal cedera 4-25% (dalam 7 hari cedera), terjadi terlambat 9-42% (7 hari setelah trauma) (Donnelly, 2005). Beberapa faktor risikonya adalah trauma penetrasi (trauma tusuk), perdarahan, dan gegar otak. Sekitar 17% pasien COT berat mengalami gangguan kejang-kejang dalam dua tahun pertama pascatrauma (Hildebrand *et al.*, 2005).

Beberapa komplikasi yang dapat terjadi pascaCOT di antaranya demam dan menggigil, yang akan meningkatkan kebutuhan metabolisme dan memperburuk *outcome*. Hal ini sering terjadi akibat kekurangan cairan, infeksi, dan efek sentral. Hidrosefalus, juga dapat terjadi karena adanya sumbatan yang mengganggu aliran cairan otak. Gejala klinisnya ditandai dengan muntah, nyeri kepala, disorientasi, ataksia, dan gangguan miksi. Juga dapat terjadi spastisitas, yaitu peningkatan fungsi tonus yang tergantung dari kecepatan gerakan. Akan terlihat sebagai kekakuan, terutama di otot-otot anggota gerak atas (lengan) dan bawah (tungkai). Agitasi pascaCOT terjadi pada sepertiga pasien pada stadium awal dalam bentuk delirium, agresi, akatisia, dan emosi labil. Komplikasi lain berupa gangguan perasaan, tingkah laku, dan fungsi luhur. Gangguan fungsi luhur dan tingkah laku lebih menonjol daripada gangguan fisik setelah COT dalam jangka lama (Donnelly, 2005). Pada suatu penelitian terhadap 215 pasien COT, terlihat pasien-pasien COT sedang dengan komplikasi terdapat gangguan fungsi neuropsikiatri setelah enam bulan. Kejadian ini

dipengaruhi oleh lamanya koma, lama amnesia pascatrauma, area kerusakan cidera pada otak, mekanisme cidera, dan umur. Gejala-gejala somatik yang dialami antara lain nyeri kepala, gangguan tidur, vertigo, mual, mudah lelah, serta sensitif terhadap suara dan cahaya. Depresi mayor dan minor ditemukan pada 40-50% kasus COT. Faktor resiko depresi pascaCOT adalah jenis kelamin wanita, beratnyaCOT, tipe kepribadian sebelum trauma, dan ada tidaknya gangguan tingkah laku sebelumnya (U.S.Department of Health & Human Services, 1999).

*Outcomeneurologik* yang terjadi pada pasien COT tergantung pada luasnya cidera otak primer dan perubahan patofisiologi serta neurokimiawi sekunder yang terjadi sebagai akibat dari suatu cidera mekanik, yang selanjutnya menyebabkan kehilangan sel neuronal (Zhang *et al.*, 2005). Cidera otak primer tidak lagi terlihat sebagai suatu kejadian tunggal yang irreversibel terjadi pada saat trauma, namun saat ini COT juga sudah dipahami sebagai suatu proses yang dapat berangkal dengan terjadinya COT sekunder, yang diawali saat kejadian trauma dan selanjutnya berkembang dalam hitungan menit dan jam (Tolias & Bullock, 2004).

Sekalipun dari beberapa penelitian menunjukkan keberhasilan pencegahan COT sekunder, namun penelitian secara klinis gagal untuk menunjukkan keuntungan dari strategi terapeutik sebagaimana yang dibuktikan dari percobaan-percobaan laboratorik. Hal ini mungkin menggambarkan luasnya tampilan klinik COT yang dapat terjadi dan

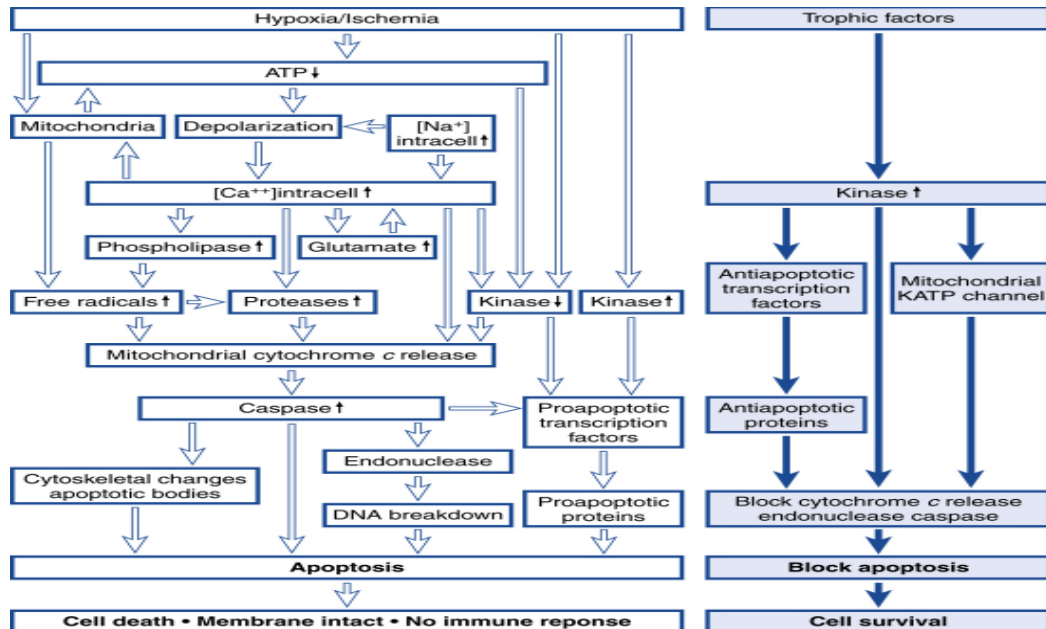
kemungkinan pengertian yang masih belum lengkap mengenai mekanisme dari kehilangan neuronal sekunder (Zhang *et al.*,2005).

#### **4.Patofisiologi kematian sel otak**

Cidera otak traumatik dapat menyebabkan kerusakan fokal dan difus pada otak. Iskemia, cidera akson difus, hematoma fokal/kontusio, serta edema otak berkontribusi terhadap beberapa derajat kerusakan sel otak sampai kehilangan sel-sel otak progresif yang terjadi pada suatu COT. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mencapai pengertian yang mendalam mengenai patofisiologi COT pada manusia, yang merupakan hal penting untuk menjelaskan beberapa prinsip terapi neuroprotektif serta keberhasilan atau kegagalannya (Tolias & Bullock, 2004).

Ada dua gelombang kematian sel neuronal yang terjadi sesudah COT. Segera sesudah trauma mekanik yang disebabkan oleh tumbukan atau penetrasi, neuron-neuron bisa mati karena nekrosis yang disebabkan oleh disrupsi membran. Disini terjadi gangguan metabolik ireversibel dan atau eksitotoksisitas. Pemberian protokol neuroprotektif dini terlihat sangat penting untuk setiap kemungkinan pengurangan nekrosis neuronal. Gelombang kedua dari kematian sel neuronal terjadi dalam model yang lebih lambat, dengan tampilan morfologik berupa apoptosis (kematian sel terprogram). Gelombang kedua dari kematian sel neuron terjadi dalam rentang waktu yang sangat tergantung pada terapi awal. Sehingga pada suatu penelitian ditemukan bahwa intervensi potensial terapeutik pada suatu COT secara klinik ternyata berperan dalam

perubahan proses apoptosis untuk selanjutnya memperbaiki *outcome* neurologik (Rink A, *et al.*, 1995).



Gambar 4. Apoptosis yang terjadi sesudah hipoksia atau iskemia. intracell, intracellular; KATP channel, ATP-sensitive potassium channel; ↑, meningkat; ↓, menurun; panah terbuka menunjukkan jalur kerusakan, panah tertutup menunjukkan jalur protektif (Kass *et al.*, 2010).

Apoptosis atau kematian sel terprogram merupakan bentuk fisiologik dari kematian sel yang penting untuk perkembangan embriologik normal dan pergantian sel pada organisme dewasa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa apoptosis juga dapat dicetuskan didalam jaringan sekalipun tanpa pergantian sel yang bermakna, termasuk pada jaringan dalam sistem saraf pusat. Apoptosis dalam penelitian-penelitian jangka panjang kemudian diidentifikasi sebagai proses konservasi evolusionar dari eliminasi sel aktif selama perkembangannya. Tampilan fenotipiknya berupa fragmentasi DNA dan kondensasi kromatin, pengerutan sel, serta pembentukan badan-badan apoptotik, yang kemudian dibersihkan oleh

fagositosis tanpa menyebabkan respons inflamasi sistemik. Untuk memahami pelaksanaan jalannya apoptosis membutuhkan suatu pembaruan dalam bidang ekspresi gen dan sintesis protein. Apoptosis kemudian berkembang sebagai mekanisme proses yang rumit dan sangat penting untuk dipahami keseimbangan proliferasi sel dan proses remodeling aktif jaringan selama perkembangannya (Wong J *et al.*, 2005).

## 5. Apoptosis

Mekanisme yang paralel dengan kematian sel otak yang merupakan hal penting dalam suatu perjalanan COT adalah apoptosis. Pada penelitian-penelitian awal mengenai iskemia menunjukkan bahwa sel neuron dalam kondisi spesifik dari substrat tertentu yang mengikuti jalur sebelum program (*pre-programmed*) yang mengontrol kematian sel yang disebut apoptosis. Berlawanan dengan nekrosis, sel-sel yang menjalani apoptosis, mati tanpa kerusakan membran. Sebagai akibatnya, hanya sedikit menghasilkan respons inflamasi. Mekanisme yang terjadi adalah fisiologis untuk mengatur pembuangan populasi sel yang berlebihan, khususnya dalam perkembangan sel (Clark RSB *et al.*, 1997).

Apoptosis yang terjadi pada suatu COT secara cepat berhubungan dengan integritas dan fungsi mitokondria. Turunan dari protease sistein yang penting, yang disebut caspase, merupakan mediator penting dari apoptosis dan menunjukkan perannya dalam suatu COT, sejalan dengan realisasi pelepasan sitokrom C dari mitokondria yang dapat menyebabkan

aktivasi caspase, dengan akibat selanjutnya terjadi berbagai mekanisme COT sub selular (Veenith T *et al.*,2006).

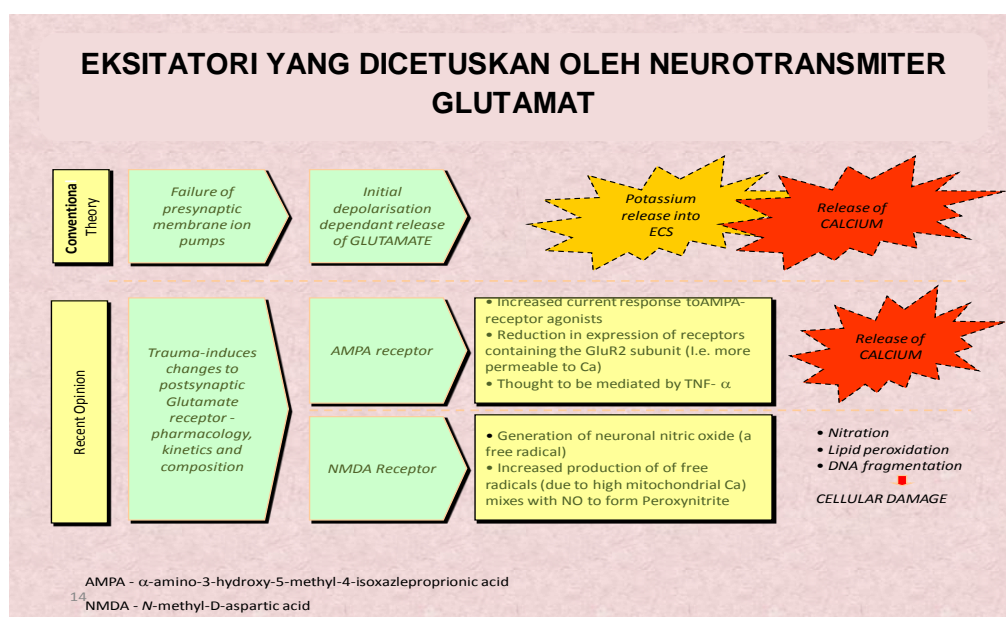
Tidak ada target spesifik terhadap caspase, dan pengetahuan mengenai apoptosis dalam suatu COT pun belum begitu berkembang. Seluruh terapi pada manajemen COT saat ini dikembangkan untuk mencoba target suatu komponen spesifik yang sampai saat ini masih merupakan teka-teki yang membingungkan dan masih merupakan pendapat yang kontroversi, serta keberhasilannya masih sebatas pada percobaan hewan (tikus coba) yang menunjukkan hasil yang jelas sesuai yang diinginkan. Namun hal tersebut belum dapat dibuktikan pada manusia. Salah satu yang mendasari hal tersebut kemungkinan adalah bahwa pada suatu COT berat terjadi berbagai mekanisme yang begitu kompleks, dan patofisiologi selular yang terjadi juga masih belum begitu jelas (Springer JE, 2002).

## **6. Eksitotoksisitas**

Dalam dua dekade terakhir telah dilakukan berbagai penelitian mengenai iskemiafokal, dimana selanjutnya diketahui bahwa pada keadaan iskemia terjadi pengurangan O<sub>2</sub> dan glukosa yang menyebabkan terbentuknya metabolisme anaerobik dengan peningkatan glikolisis sel, peningkatan produksi laktat, gangguan homeostasis ionik membran yang menyebabkan eksitotoksik (terutama glutamat), edema selular, dan influksCa<sup>2+</sup> intraselular masif. Hal tersebut menghasilkan berbagai aktivasi

jalur intraselular dengan pelepasan radikal bebas dan kerusakan oksidatif, aktivasi kaspase, aktivasi poli ADP-ribose polimerase (PARP-I), deplesi energi, kematian sel neuron, kerusakan oksidatif dari radikal bebas menghasilkan peroksidasi lipid dan mencetuskan kerusakan membran sel serta kematian sel (Raghupathi R *et al.*, 2002; Gilmar LK *et al.*, 2009).

Dari beberapa penelitian yang dilakukan, diketahui bahwa eksitotoksisitas glutamat melalui reseptor *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA), aktivitas radikal bebas (terutama *nitric oxide* dan *superoxide*) serta  $\text{Ca}^{2+}$  intraselular dipertimbangkan sebagai inti dari patofisiologi kematian sel neuronal dan menjadi target utama dalam intervensi neuroprotektif farmakologik. Antagonis reseptor glutamat yang banyak, buangan radikal bebas dan penghambat peroksidase lipid, serta penghambat kanal  $\text{Ca}^{2+}$  berkembang dan mencapai hasil efek neuroprotektif yang spektakular dalam beberapa penelitian eksperimental (sering dengan protokol pre-treatment). Sekalipun demikian, keberhasilan dalam aplikasi klinik masih belum begitu bermakna (Robertson CL, *et al*, 2007).





Gambar 5. Eksitotoksitas yang dicetuskan oleh neurotransmitter glutamat (Cottrell *et al.*, 2010)

## 7. Edema Serebri

Mekanisme lain seperti sistem kallikrein-kinin, juga berimplikasi dalam gangguan mikrosirkulasi dan edema serebri yang menyertai suatu COT. Data-data ini menunjukkan bahwa kontusio serebral yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak (SDO) atau *Blood-brain Barrier* (BBB), akan menghasilkan peningkatan *uptake* dan aktivasi sistem plasma kallikrein-kinin, yang menyebabkan pembentukan edema serebri, disfungsi mikrosirkulasi, dan selanjutnya meningkatkan permeabilitas BBB, yang disertai dengan kerusakan patologik fokal dan perifokal (Robertson CL, 2004).

## 8. Cidera Akson Difus

Cidera akson difus/*diffuse axonal injury* (DAI) di lain pihak, secara tradisional telah dipertimbangkan sebagai suatu cedera akselerasi-deselerasi yang menghasilkan kerusakan neuronal yang luas; perdarahan petechial (bintik – bintik perdarahan kecil) serta edema serebri yang dapat terlihat pada gambaran CT-scan kepala, serta perluasan kerusakan aksonal sitoskeletal, yang terlihat pada suatu penelitian neuropatologik. Awalnya DAI dianggap sebagai bagian dari COT berat, namun dalam pembuktian terakhir dinyatakan bahwa DAI juga terjadi pada beberapa jenis cedera otak fokal atau cedera ringan lainnya, dan DAI tersebut terdeteksi pada lebih dari 90% kasus COT (Wong J *et al.*, 2005).

Saat ini diketahui DAI terlihat pada sebagian pasien pascaCOT berat (sekitar 25-30%), sebagaimana terlihat pada pasien yang bertahan

dalam keadaan vegetatif persisten maupun dalam keadaan kecacadan berat (masing-masing 4-15% kasus). Kerusakan akson terlihat mendasari kerusakan pembentukan retikular pada batang otak, dimana hal tersebut mungkin berkaitan erat dengan terjadinya koma pada suatu COT berat (Sullivan PG *et al.*, 2011; Clark RSB *et al.*, 1997).

Kerusakan sitoskeletal dari DAI awalnya diduga terjadi secara cepat karena transmisi tenaga yang menyobek otak. Saat ini jelas bahwa sobekan akson jarang terjadi. Pada keadaan yang berlawanan, suatu kerusakan progresif dari membran aksonal adalah proses yang berjalan baik pada COT ringan, sedang, maupun berat. Kerusakan mitokondria mungkin berperan penting pada proses tersebut. Bukti yang lebih baru kemudian menunjukkan bahwa kerusakan aksonal dan degenerasi tidak selalu berhubungan dengan kematian neuronal, sebagaimana saat ini diduga. Hal tersebut menunjukkan bahwa kerusakan aksonal dan degenerasi tidak selalu berhubungan dengan kematian neuronal. Saat ini diduga neuron-neuron bertahan sebagai hasil dari kemampuan regenerasi, membuat perubahan yang selanjutnya bermanfaat untuk perbaikan sel (Gilmar LK *et al.*, 2009).

## **9. Mitokondria**

Pada tahun 70 dan 80-an dengan penelitian mikroskop elektron ditemukan bahwa edema mitokondria merupakan bagian terintegrasi dari perubahan subselular yang terjadi pada suatu cedera otak, dan perubahan kadar metabolit otak regional yang menyokong terjadinya disfungsi

mitokondria pada COT. Kemudian seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan semakin jelas bahwa gangguan fungsi mitokondria kemungkinan berperan penting dalam patofisiologi COT sekunder. Mitokondria kemudian berperan sebagai penenggelam  $\text{Ca}^{2+}$  yang berfungsi untuk menjaga agar konsentrasi kalsium sitoplasmik tetap rendah. Kandungan  $\text{Ca}^{2+}$  dalam mitokondria mungkin dapat menyebabkan edema koloid osmotik dan kehilangan fungsi oleh  $\text{Ca}^{2+}$  yang menyebabkan terbukanya lubang transisi permeabel (lubang transisi permeabilitas mitokondria). Disfungsi mitokondria selanjutnya dapat menyebabkan deplesi energi, pelepasan radikal bebas, dan selanjutnya pelepasan aktivasi jalur kematian sel. Target pengobatan disfungsi mitokondria telah berkembang dan dicoba pada COT berat (Robertson CL *et al.*, 2007; Xiong Y *et al.*, 1998).

## 10. Data penelitian ke manusia

Beberapa teknik eksperimen ditujukan untuk aplikasi manajemen COT pada manusia. Salah satu yang dikerjakan adalah terutama dalam teknik *imaging* dan teknik *neuromonitoring* invasif, yang dapat digunakan untuk berbagai tingkatan, baik untuk tujuan penelitian maupun untuk aplikasi klinis. Monitoring TIK, mikrodialisis serebral, serta monitoring saturasi  $\text{O}_2$  vena jugularis memberikan informasi jaringan yang terus menerus mengenai perubahan lingkungan ekstraselular dan kondisi intrakranial. Hal-hal tersebut tergantung pada kondisi mikrodialisa dan

Oksigenasi jaringan, serta interpretasinya masih merupakan kontroversi (Szewczyk A & Wojtczak, 2002).

Teknik imaging seperti *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) dan *scanning* PET sama baiknya dengan penelitian histopatologik postmortem, yang juga menyediakan informasi yang berharga mengenai perubahan metabolik pada tingkat selular dan subselular sesuai derajat COT. Pengukuran dengan peralatan tersebut merupakan teknik non invasif dan dapat diuji pada beberapa daerah otak, namun data tersebut adalah hasil foto pada suatu waktu tertentu (Veenith T *et al.*, 2006).

Metode analisis biokimiawi juga menyediakan bukti penting mengenai proses neurodegenerasi dalam serum dan CSS. Dengan teknik analisis biokimiawi tersebut mereka menemukan beberapa fakta di antaranya: 1) bahwa glutamat dan aspartat merupakan cairan ekstraselular otak yang mengalami peningkatan terbesar pada pasien-pasien COT berat (berhubungan dengan beratnya cedera dan pemeriksaan/penentuan lokasi cedera); 2) variasi metabolit-metabolit regional tergantung pada ada tidaknya kontusio fokal dan perubahan iskemik; 3) radikal bebas kemungkinan berperan pada COT yang terjadi pada manusia; 4) bahwa terjadi disfungsi mitokondria pada COT manusia; 5) bahwa perubahan metabolik pada otak merupakan hal penting pada manusia dan berhubungan dengan berkurangnya aliran darah serebral (Sullivan PG, 2008).

Lebih lanjut, respons manusia terhadap COT tidaklah sama seperti halnya pada hewan percobaan yang dapat diatur keseragamannya,

karena respons tiap individu berbeda-beda. Saat ini terdapat kontroversi mengenai protokol terapi optimal TPO yang terjadi pada suatu COT. Secara tradisional, pengurangan TIK baik secara pembedahan maupun secara farmakologis, dengan menghindari hipotensi dan hasil metabolit sekunder, merupakan tujuan terapi dan secara seragam (sama) dapat diterapkan pada seluruh pasien COT. Pendekatan yang lebih baru menunjukkan kecenderungan pada pentingnya variasi individual pada patofisiologi COT, sebagaimana autoregulasi serebral dan reaktivitas vaskular atau sebagai efek volume dari peningkatan permeabilitas BBB dan efeknya pada berbagai intervensi iatrogenik yang dianalisa. Belum ada keuntungan spesifik yang terlihat pada berbagai penelitian tersebut (Robertson CL *et al.*, 2009).

Penemuan-penemuan ini menunjukkan bahwa pengertian kita saat ini mengenai COT pada manusia masih sangat terbatas dan membutuhkan pemahaman yang lebih lanjut, sehingga proses patofisiologi yang terlihat sama baiknya dengan yang terdapat pada hewan coba yang terbukti menghasilkan efektivitas terapi klinis yang lebih baik (Sullivan PG, 2008; Robertson CL *et al.*, 2009).

## **11. Respons imun pada COT**

Pada suatu penelitian mereka menemukan bahwa pemberian lipopolisakarida/LPS (suatu komponen membran luar bakteri) sistemik pada mencit menyebabkan apoptosis sel endothelial pada beberapa jaringan, termasuk usus dan paru-paru. Penghambatan TNF- $\alpha$  oleh antibodi anti-TNF atau *TNF-binding protein* menurunkan angka apoptosis

karena induksi LPS, menimbulkan dugaan kuat bahwa TNF- $\alpha$  merupakan mediator utama kematian sel apoptosis karena pemberian LPS sistemik. Pemacu apoptosis yang lain di antaranya adalah steroid, sitokin seperti TNF, IL-1 dan IL-6, *Fas ligand* (FasL), *heat shock*, radikal O<sub>2</sub> bebas, *Nitric Oxide* (NO), aktivasi jalur dependen *Nuclear Factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), dan limfosit T sitotoksik dengan ekspresi FasL pada permukaannya dengan metode *killing a Fas receptor-expressing cell* (Artanto, 2008).

Dipihak lain, Xu *et al.*, mengatakan bahwa pengaruh methylprednisolon (steroid) terhadap suatu COT adalah efek sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Disebutkan bahwa methylprednisolon terbukti mengurangi fragmentasi DNA, aktivasi caspase-3, dan ekspresi protein anti-apoptotik, Bcl-xL, dan terbukti methylprednisolon secara selektif mengurangi oligodendrosit namun tidak menyebabkan kematian neuronal sesudah trauma (Xu, *et al.*, 2008).

Midazolam, suatu derivat benzodiazepine, merupakan sedasi anestesia yang paling sering digunakan. Pada makrofag terdapat *binding site peripheral benzodiazepine* seperti halnya jaringan lain. Midazolam berperan dalam penghambatan sintesis dan pelepasan nitric oxide (NO) dan TNF  $\alpha$  dipicu oleh sel mikroglial yang teraktivasi, monosit darah, dan sel mast, yang diduga berperan sebagai penghambat kerja mediator proinflamasi. Namun disebutkan juga bahwa obat-obat anestesi seperti propofol, midazolam, dan sodium pentotal memicu pelepasan sitokin monosit dan limfosit manusia secara *in vitro* (Artanto, 2008).

Dipihak lain, Kimet *et al.*, (2006) menyebutkan bahwa midazolam menekan mediator proinflamasi dan aktivitas NF-kB melalui blok degradasi I $\kappa$ B dan atau inhibisi ikatan NF-kB pada elemen promotor, mengsupresi produksi *reactive oxygen species*, serta ekspresi iNOS dan COX-2 pada kultur makrofag (Kim *et al.*, 2006).

Cidera otak telah diteliti sebagai suatu faktor resiko independen untuk terjadinya resiko komplikasi infeksi pada pasien trauma multipel. Dilaporkan bahwa pada 40% pasien dengan COT tertutup ditemui tanda-tanda awal pneumonia. Lebih lanjut, COT dihubungkan dengan terlihatnya berbagai sitokin yang berbeda-beda (misalnya IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, dan IL-10) pada CSS. Hal yang menarik disini adalah tingginya kadar sitokin proinflamasi pada otak dan peningkatan TIK yang cenderung menyebabkan aktivasi jalur neuroimun, seperti sumbu hipotalamik-pituitari-adrenal (*hypothalamic-Pituitary- Adrenal/HPA*) dan sistem saraf otonom traumatik (Abrahams *et al.*, 2000; Christina *et al.*, 2007).

Pengaruh terhadap saraf simpatis berhubungan dengan beratnya cidera dan prognosis yang kurang baik. Oleh karena monosit dan makrofag merupakan target utama dari aksi imunomodulasi baik oleh glukokortikoid maupun katekolamin, maka perubahan dari sel-sel yang penting secara imunologis tersebut seharusnya menggambarkan pengaruh otak terhadap imunodepresi sistemik pascacidera. Makin tinggi TIK, makin tinggi pula kadar sitokin proinflamatori dalam cairan serebrospinal (Woiciechowsky *et al.*, 1999).

Selanjutnya perubahan monosit seperti kegagalan endotoxin yang menginduksi produksi sitokin dan pengurangan kompleks histokompatibilitas mayor/*major histocompatibility complex* (MHC) kelas II antigen [human leucocyte antigen (HLA)-DR] menggambarkan hal yang sama yang terjadi pada pasien-pasien yang berkembang menjadi komplikasi infeksi sesudah operasi, trauma mayor dan cedera luka bakar. Mediator penting untuk deaktivasi monositik adalah sitokin antiinflamasi IL-10 (Woiciechowsky, *et al.*, 1999; Abrahams *et al.*, 2000; Christina *et al.*, 2007).

Konsep “neuroproteksi” merupakan landasan perluasan intervensi farmakologik dalam rangka memutuskan rangkaian perjalanan COT primer menjadi COT sekunder. Saat ini telah banyak dilakukan penelitian klinis fase II dan III untuk neuroproteksi telah mengalami beberapa kegagalan khususnya dalam hal mencegah perjalanan suatu cedera otak primer menjadi cedera otak sekunder (Sullivan *et al.*, 2011; Robertson *et al.*, 2009; Szewczyk & Wojtczak, 2002).

## **12. Sitokin yang Penting pada Keadaan Pascacidera Otak.**

Perubahan-perubahan yang terjadi sebagai respons dari berbagai trauma, sepsis pascatrauma, dan pembedahan pascatrauma yang akhirnya dikenal sebagai reaksi fisiologis dari organisme untuk mempertahankan homeostasis. Tingkatan dari perubahan-perubahan imunologis ini berhubungan dengan tingkat kerusakan jaringan, sama halnya dengan iskemik dan perdarahan. Sitokin diketahui sebagai komponen integral dari respons imun. Sitokin proinflamasi dan sitokin



antiinflamasi sudah suatu cedera berat yang menunjukkan potensial untuk menyebabkan terjadinya perubahan imunologis sistemik. Hal itu terlihat seperti halnya suatu keseimbangan dari sitokin yang berbeda-beda yang mengontrol perjalanan klinis dari setiap pasien (Alciato *et al.*, 2010; Kostulas *et al.*, 2010).

Sitokin ini menghambat produksi sitokin proinflamasi (misalnya TNF- $\alpha$ ), dan sitokin tersebut merupakan depresan utama untuk presentasi antigen dan imunitas selular spesifik melalui pengurangan ekspresi antigen MHC kelas II dan produksi IL-12. Hal yang menarik, peningkatan kadar IL-10 sistemik diduga berkontribusi juga untuk imunodepresi pascacidera (Woiciechowsky *et al.*, 1999; Czigner *et al.*, 2007; Mussacka *et al.*, 2001).

Woiciechowsky *et al.*, 1999 juga meneliti dan menemukan adanya hubungan antara cedera otak yang dicetuskan oleh aktivasi simpatis, pelepasan IL-10 sistemik, dan imunodepresi. Secara *invitro*, mereka meneliti pengaruh katekolamin terhadap fungsi monosit. Lebih lanjut mereka mengembangkan 2 model binatang coba untuk meneliti peran sitokin proinflamasi otak dan peningkatan TIK untuk aktivasi simpatik, pelepasan IL-10 sistemik, dan perubahan imunoreaktivitas (Woiciechowsky *et al.*, 1999).

Cidera otak traumatik dapat menyebabkan komplikasi ke ekstrakranial yang sangat dipengaruhi oleh perubahan imunologik. Cidera otak traumatik menyebabkan ketidakseimbangan dalam komunitas sel helper, menghasilkan dominansi pada suatu T Helper Dua ( $T_{H2}$ ).

Perkembangan tersebut dipengaruhi oleh bahan-bahan terlarut dari sistem saraf simpatis dan sumbu hipotalamus – pituitari – adrenal. Penelitian penting mengenai kerusakan imunitas selular sesudah melintasi BBB menunjukkan produksi mediator proinflamasi pada susunan saraf pusat sesudah cedera (Msmreka *et al.*, 2007; Digennaro *et al.*, 2004).

Kebocoran mediator proinflamasi ke sirkulasi berkembang menjadi SIRS. Di pihak lain, pada saat tersebut juga terjadi pelepasan mediator antiinflamasi yang menyebabkan CARS. Diduga bahwa ketidakseimbangan antara kedua respons proinflamasi dan antiinflamasi tersebut yang sangat menentukan untuk terjadinya disfungsi organ dan gangguan fungsi imun pada pasien cedera multipel (Di Gennaro *et al.*, 2004). Berdasarkan hal tersebut tidak menutup kemungkinan IL-6 dijadikan sebagai suatu marker untuk penentuan prognosis suatu COT yang disertai cedera multipel. Selain itu, proses infeksi pascatrauma juga dihubungkan dengan perubahan fungsi *antigen presenting cells* (APC), yang akan menentukan jumlah, serta bagian-bagian humoral dari sistem imun yang teraktivasi, serta beberapa defek pada fungsi dan aktivitas fagositiknya. Akhirnya, dominansi dari  $T_{H2}$  akan menginduksi akumulasi kadar imunoglobulin E (IgE). Semua perubahan ini sangat kuat dipengaruhi oleh stres, berdasarkan pelepasan glukokortikoid endogen dan katekolamin, dimana pengaruhnya ke jaringan kompleks dari sitokin dan mediator sel sangat nyata (Msmreka *et al.*, 2007; Digennaro *et al.*, 2004).

Diduga bahwa pada suatu COT, terjadi sejumlah besar ketidakseimbangan dalam komunitas  $T_H$  cells (sel T helper), yang akan menghasilkan dominansi  $T_{H2}$ . Perkembangan tersebut secara jelas dipengaruhi oleh bahan terlarut dari sistem saraf simpatis dan sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal. Respons  $T_{H2}$  dependen menekan imunitas seluler dan selanjutnya mengstimulasi bagian humoral. Kemungkinan hal tersebut berkembang sebagai mekanisme pertahanan untuk melindungi seorang pasien dari berbagai pengaruh mediator inflamasi yang berbahaya. Hal tersebut juga terlihat berkaitan erat dengan tingginya angka kejadian infeksi akibat imunodepresan yang terjadi pada pasien pascacidera otak (Namas R *et al.*, 2009).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Woiciechowsky *et al.*, 1999 dikemukakan bahwa monosit/makrofag berperan penting dalam sistem imun sebagai regulator homeostasis, sel-sel antigen presenting, dan sel-sel efektor dalam suatu infeksi, surveilans tumor, dan luka (Woiciechowsky *et al.*, 1999). Sitokin yang disekresi melalui monosit/makrofag dalam inflamasi terbagi atas 3 kategori: Pertama adalah sitokin yang mencetuskan atau memediasi respons inflamasi akut sebagaimana respons tipe 1 limfosit, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12 heterodimer (p70), dan suatu rentang dari protein kemotaktik seperti IL-8. Kategori kedua adalah sitokin yang menghambat inflamasi, yaitu IL-10, *transforming growth factor- $\beta$* , dan reseptor antagonis IL-1 (Woiciechowsky *et al.*, 1999, Mussacka *et al.*, 2001, Msmreka *et al.*, 2007; Newman *et al.*, 2001; Blayback, 2000; Lenz, 2007 ).

Penulis lain mengungkapkan bahwa produksi dari mediator sitokin proinflamasi dan antiinflamasi yang berlebihan menyebabkan terjadinya disfungsi berbagai organ tubuh dalam hal ini bila terjadi COT maka terjadi gangguan pada berbagai area otak. Sedangkan respons proinflamasi sebelumnya yang terjadi cenderung menyebabkan suatu SIRS, reaksi antiinflamasi yang dapat menyebabkan depresi imun dengan akibat meningkatnya risiko terjadinya komplikasi berupa infeksi. Inflamasi sistemik, sama halnya dengan depresi imun, juga dipertimbangkan sebagai faktor yang berperan untuk menentukan peranannya dalam perkembangan dari berbagai disfungsi multi organ/ *multiple organ dysfunction* (MODS). Sitokin proinflamasi mayor yang terlibat dalam respons terhadap cedera dan pembedahan, di antaranya TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, dan IL-8. Sitokin-sitokin tersebut, terutama yang diproduksi oleh monosit dan makrofag, dimediasi oleh berbagai efek yang nantinya saling mempengaruhi dan saling memperkuat. *Tumor Necrosis Factor Alpha* dan IL-1 $\beta$  merupakan regulator awal dari respons imun dan keduanya menginduksi pelepasan sitokin sekunder seperti IL-6 dan IL-8. Interleukin-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang akan mengurangi sintesis mediator proinflamasi (Hildebrand *et al.*, 2005, McKeating & Andrews, 1998, Min *et al.*, 2001).

Mediator antiinflamasi lainnya adalah reseptor terlarut dan antagonis reseptor IL-1, yang saling berlawanan dengan efek TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Evaluasi awal untuk prognosis pasien yang mengalami trauma multipel dan penilaian keadaan klinis memang cukup sulit. Selanjutnya

beberapa penelitian klinis untuk meneliti kadar sitokin selama perjalanan pascatrauma telah dilakukan yang bertujuan untuk menemukan petanda prediktif untuk menilai *outcome* pasien. Tujuan dari beberapa review yang kemudian dilakukan adalah untuk mempertajam pengetahuan terbaru mengenai interaksi reaktivitas imun pascatrauma dan perkembangan komplikasi. Suatu pengertian yang lebih baik dari mekanisme tersebut mungkin dapat memperkenalkan suatu upaya preventif dan strategi penanganan dalam praktek klinis (Hildebrand *et al.*, 2005, Kostulas *et al.*, 2010).

Suatu penelitian lain yang dilakukan oleh Min C-K *et al.*, (2001) menemukan bahwa IL-6 meningkat segera sesudah transplantasi stem sel dan mencapai puncaknya pada minggu ke-3, namun konsentrasi IL-8 meningkat hanya pada minggu pertama. Sesudah sedikit penurunan pada minggu pertama, TNF- $\alpha$  secara signifikan meningkat dari minggu kedua dan mencapai puncaknya pada minggu ketiga, sedangkan nilai IL-10 mulai meningkat pada minggu kedua dan mencapai puncaknya selama minggu keempat. Mereka meneliti sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-8), serta sitokin antiinflamasi (IL-10) pada sekelompok pasien yang menjalani transplantasi stem sel hematopoietik allogeneik/*Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT). Mereka menemukan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada minggu pertama, dapat sebagai prediktor awal untuk terjadinya komplikasi akibat transplantasi, dan hal tersebut merupakan faktor pencetus pelepasan sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi. (Min CK *et al.*, 2001).

### **13. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) otak dan interleukin-10 (IL-10) sistemik *invivo***

Interleukin-1 $\beta$  otak dan peningkatan TIK menginduksi pelepasan IL-10 sistemik melalui stimulasi sistem saraf simpatik *invivo*. Hal yang menarik, pada penelitian saat ini, hubungan anatomik antara sistem saraf otonomik dan sistem imun sudah ditetapkan organ limfoid primer dan sekunder, selanjutnya diinervasi secara luas oleh serabut saraf simpatis noradrenergik. Sebagai tambahan, mediator dari sistem imun (khususnya IL-1 $\beta$ ) dapat meningkatkan aktivitas nervus simpatik splenik dan meningkatkan pergantian noradrenalin pada lien, paru, diafragma, dan pankreas. Diambil bersamaan, situasi *in vivo* terlihat dikarakteristik oleh regulasi mutual tertutup dari imun dan sistem saraf simpatik (Woiciechowsky *et al.*, 1999, Kostulas *et al.*, 2010).

Pada observasi terhadap cedera otak, sitokin yang dihasilkan pada otak sesudah trauma sama halnya dengan peningkatan TIK dapat meningkatkan aktivitas saraf simpatik. Selanjutnya mereka meneliti peran sitokin otak dan peningkatan TIK pada pelepasan IL-10 sistemik, melalui jalur katekolamin- $\beta$ 2-adrenoreseptor pada berbagai hewan coba. Pertama, mereka menguji akibat dari peningkatan TIK, secara akut terjadi peningkatan TIK untuk setiap peningkatan kadar plasma IL-10. Pada tikus, peningkatan TIK 60 mmHg dicapai dengan inflasi ruang subdural menggunakan kateter Forgarty. Lebih lanjut pada suatu kelompok hewan ditambahkan sebanyak lima kali dengan  $\beta$ 2 adrenoreseptor. Selanjutnya satu kelompok hewan ditambahkan dengan  $\beta$ 2 adrenoreseptor antagonis

propranolol melalui infus intravena selama seluruh periode observasi. Dengan menggunakan pendekatan tersebut, mereka menunjukkan bahwa tiga puluh menit sesudah peningkatan TIK yang berlangsung terus menerus, maka kadar IL-10 plasma akan meningkat secara bermakna. Selanjutnya peningkatan IL-10 sistemik dapat lebih lengkap dicegah dengan infus propofol, yang menunjukkan bahwa katekolamin berperan penting dalam hal tersebut (Woiciechowsky *et al.*, 1999, Msurbatovic, *et al.*, 2004).

Woiciechowsky *et al.*, (1999) menemukan bahwa infus intraserebroventrikular kontinyu IL-1 $\beta$  (bukan TNF  $\alpha$ ) dengan dosis 10 ng/jam secara signifikan akan mengurangi kapasitas endotoksin yang menginduksi sekresi TNF- $\alpha$  dalam seluruh kultur sel darah, dimana produksi IL-10 meningkat dalam empat jam sesudah inisiasi infus (Woiciechowsky *et al.*, 1999). Secara bermakna, IL-1 $\beta$  otak yang menginduksi puncak IL-10 awal telah dicegah dengan  $\beta$ 2 adrenoreceptor antagonis propranolol. Lebih lanjut, injeksi bolus intraserebroventrikular dari IL-1 $\beta$  (100 ng) juga menyebabkan IL-10 sistemik secara cepat terbentuk sesudah tiga puluh menit, dibandingkan dengan pelepasan IL-10 sesudah peningkatan TIK dalam beberapa menit (MSurbatovic, *et al.*, 2004).

Hal yang menarik pada penelitian Woiciechowsky *et al.*, (1999) adalah mereka menemukan bahwa sitokin otak dan aktivitas simpatik mungkin juga berpartisipasi pada perubahan dalam sejumlah sel-sel imun darah sesudah cedera otak. Infus intraserebroventrikular IL-1  $\beta$ , bukan

TNF- $\alpha$ , secara dramatis meningkatkan jumlah neutrofil, dimana jumlah limfosit malah menurun. Secara bermakna, pemberian  $\beta$  adrenoreceptor antagonist propanolol dapat mencegah berkurangnya limfosit dan berkurangnya neutrofilia sesudah infus IL-1 $\beta$  pada intraserebroventrikular (Woiciechowsky *et al.*, 1999, MSurbatovic, *et al.*, 2004).

#### **14. Aktivasi simpatik pascabedah saraf dan cedera otak**

Aktivasi simpatik yang terlibat pada imunodepresi sistemik sesudah bedah saraf dan cedera otak akibat kecelakaan lalu lintas dari beberapa penelitian klinik ditemukan bahwa prosedur bedah saraf itu sendiri juga berhubungan dengan pelepasan sitokin pascabedah ke dalam cairan serebrospinal dan berkurangnya monositik HLA-DR-ekspresi, suatu tanda imunodepresi sistemik. Jika presentase dari monosit yang mengekspresi molekul HLA-DR lebih rendah dari 30% selama tiga hari pertamasesudah bedah saraf, maka selanjutnya hal tersebut akan berhubungan secara bermakna dengan perkembangan hasil yang buruk berupa komplikasi infeksi (nilai prediktif 0,9). Deaktivasi monositik tersebut berhubungan dengan sitokin otak menginduksi stimulasi aksis HPA (Schmidt OI., *et al.*, 2005).

Dari penelitian Woiciechowsky *et al.*, (1999) juga ditemukan bahwa stimulasi aksis HPA adalah bukan hanya suatu mekanisme yang terlibat dalam deaktivasi monositik sesudah bedah otak / cedera otak. Mereka menemukan pengaruh yang kuat dari lokasi tumor pada perubahan imunologik pascabedah saraf elektif. Pada pasien dengan tumor



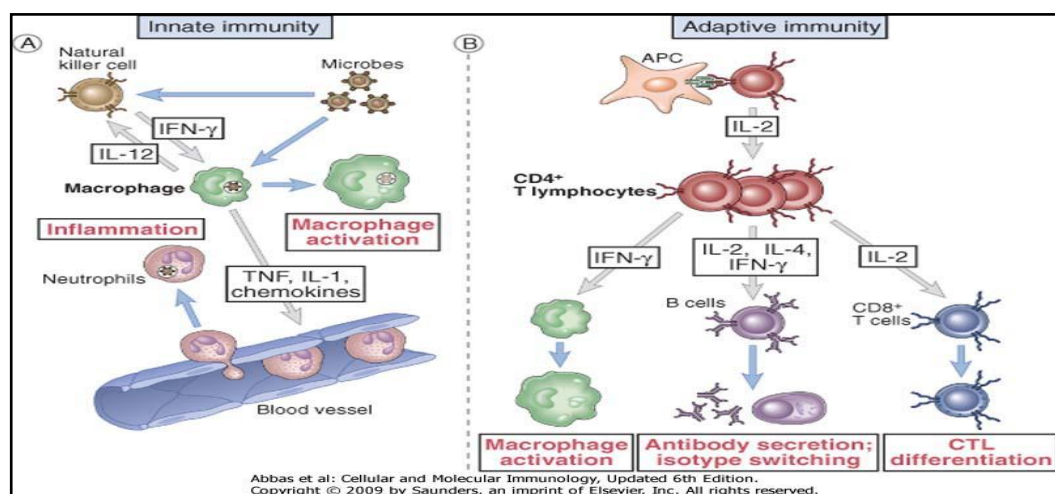
infratentorial dengan kompresi batang otak menunjukkan pelepasan sitokin antiinflamasi IL-10 sistemik dalam waktu 4–8 jam pascabedah saraf. Pasien tersebut mempunyai tanda aktivasi simpatetik yang kuat intraoperatif misalnya peningkatan tekanan darah sistolik. Mereka menduga bahwa aktivasi sistem simpatis kemungkinan diinduksi oleh IL-1 $\beta$  atau batang otak (manipulasi peningkatan TIK) dapat menjadi penentu utama pelepasan IL-10 dan imunodepresi pascaoperasi bedah saraf (MSurbatovic *et al.*, 2004).

### **15. Sitokin proinflamasi yang terlibat kaskade iskemik dalam cedera otak**

Sitokin adalah polipeptida yang dihasilkan sebagai respons terhadap mikroba dan antigen lain (misalnya berupa rangkaian produk kaskade iskemik dalam COT) yang memperantarai dan mengatur reaksi imun dan reaksi inflamasi. Ada beberapa sifat sitokin, yang pertama sekresi sitokin adalah singkat, kejadian yang *self-limited*. Sitokin biasanya tidak disimpan sebagai molekul pembuat sebelumnya, dimana sintesis sitokin tersebut diawali oleh transkripsi gen baru sebagai akibat aktivasi selular. Beberapa aktivasi transkripsional adalah sementara, dan penyandian oleh *messenger Ribo Nucleotid Acid* (mRNA) untuk kebanyakan sitokin adalah tidak stabil, sehingga sintesis sitokin biasanya hanya dalam waktu singkat. Produksi beberapa sitokin biasanya secara tambahan dikontrol oleh RNA pembentuk dan melalui mekanisme *posttranslational*, beberapa proteolitik melepaskan suatu produk aktif dari prekursor inaktif. Pembentukan proteolitik sangat penting, misalnya dalam

pembentukan TNF, IL-1, IL-6, dan *transforming growth factor-β* (TGF-β). Sekali disintesa, sitokin akan disekresi secara cepat, menghasilkan pelepasan secara besar-besaran bilamana dibutuhkan (Abbas *et al.*, 2010).

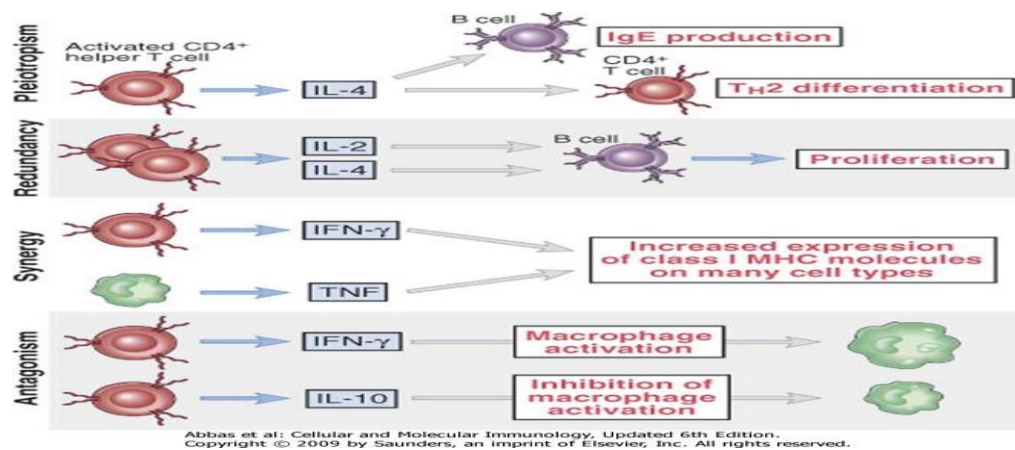
Pada *innate immunity*, sitokin diproduksi oleh makrofag dan *Natural Killer cells* (NK cells) yang memperantarai reaksi inflamasi awal terhadap mikroba dan mengawali eliminasi mikroba. Pada *adaptive immunity*, sitokin mengstimulasi proliferasi dan diferensiasi limfosit yang distimulasi oleh antigen dan aktivasi sel efektor khusus, seperti makrofag, antigen-presenting cell (APC) (Das *et al.*, 2012).



Gambar 6. Fungsi sitokin dalam sistem imun manusia (Abbas *et al.*, 2010).

Ilustrasi dibawah ini menggambarkan sifat-sifat sitokin: *pleiotropism*, satu sitokin memiliki berbagai efek terhadap jenis-jenis penyebaran sel yang berbeda-beda; *redundancy*, banyak sitokin memiliki aksi yang sama atau tumpang tindih; *sinergy*, dua atau lebih sitokin

memiliki efek *additive* yang lebih besar; dan *antagonism*, satu sitokin menghambat aksi yang lainnya (Abbas *et al.*, 2010).



Gambar 7. Sifat – sifat Sitokin (Abbas *et al.*, 2010).

## 16. Reseptor sitokin dan pengiriman sinyal

Sebelum mempelajari lebih lanjut fungsi sitokin, hal terpenting yang harus lebih dahulu dipahami adalah karakteristik reseptor sitokin dan bagaimana reseptor tersebut menghantarkan sinyal sebagai akibat ikatan dari sitokin. Seluruh reseptor sitokin terdiri dari satu atau lebih protein transmembran dimana bagian ekstraseluler bertanggung jawab untuk pengikatan sitokin dan bagian sitoplasmik adalah bertanggung jawab untuk mengawali jalur pengiriman sinyal intraselular. Jalur–jalur sinyal ini khususnya diaktivasi oleh kelompok–kelompok reseptor yang diinduksi oleh ligand, membawa bersama–sama bagian–bagian sitoplasmik dari dua atau lebih molekul reseptor dalam proses yang analog untuk pengiriman sinyal oleh reseptor sel T dan sel B untuk antigen (Beeton CA

*et al.*, 2004).

Tabel 2. Perbandingan Sitokin Imunitas *Innate* dan *Adaptive* (Abbas *et al.*, 2010)

<b>Tampilan</b>	<b>Imunitas <i>Innate</i></b>	<b>Imunitas <i>Adaptive</i></b>
Contoh	TNF, IL-1, IL-12, IFN- $\gamma$ *	IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ *
Sumber utama sel	Makrofag, <i>NK cells</i>	Limfosit T
Fungsi Fisiologik Utama	Memperantarai Inflamasi (lokal dan sistemik)	Pengaturan pertumbuhan dan diferensiasi limfosit; aktivasi sel-sel efektor (makrofag, eosinophil, sel-sel mast)
Stimuli	LPS (endotoxin), peptidoglikan bakterial, RNA viral, IFN- $\gamma$	Protein antigens-antigen

**Singkatan:** IFN, interferon; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; NK, natural killer; TNF, tumor necrosis factor (Abbas *et al.*, 2010).

Ada beberapa kriteria pengklasifikasian reseptor sitokin. Klasifikasi yang paling sering digunakan adalah berdasarkan homologi struktural dari domain ikatan sitokin ekstraselular dan mekanisme pengiriman sinyal intraselular. Menurut klasifikasi ini reseptor sitokin terbagi atas beberapa famili diantaranya reseptor sitokin tipe I, reseptor sitokin tipe II, reseptorfamili IL-1, reseptor TNF, reseptor *seven-transmembrana-helical receptors*, dan reseptor protein G berpasangan/*G protein-coupled receptors* (Abbas *et al.*, 2010).

## 17. Produksi, struktur, dan reseptor sitokin

Sumber utama TNF selular diaktivasi oleh fagosit mononuklear, juga antigen yang mengstimulasi sel-sel T, *Natural Killer cells (NK cells)*, dan sel-sel mast juga dapat mengsekresi protein tersebut. Stimulus terkuat untuk mengeluarkan produksi TNF oleh makrofag adalah ikatan *Toll Like*

*Receptor* (TLR) dengan *Lipopolysaccharide* (LPS) dan produk-produk mikrobial lainnya, dan sejumlah besar sitokin ini dapat dihasilkan selama infeksi oleh bakteri gram negatif, yang melepaskan LPS. *Interferon-γ* (IFN- $\gamma$ ) yang dihasilkan oleh sel-sel T dan *NK cells*, meningkatkan sintesis TNF melalui makrofag-makrofag yang terstimulasi LPS (Reardon K *et al.*, 2004).

### 18. Sitokin yang memperantairi regulasi *innate immunity*

Sebagai bagian penting dari respons awal *innate immune* terhadap virus dan bakteri adalah sitokin, yang diperantairi oleh sejumlah fungsi efektor dari *innate immune*. Beberapa di antara sitokin yang termasuk golongan ini adalah TNF, IL-1, IL-12, Interferon tipe I (IFNs), IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-23 dan IL-27. (Abbas *et al.*, 2010). Sitokin yang akan dibahas disini adalah yang sesuai dengan judul dan parameter yang akan dipakai dalam penelitian ini yaitu IL-6.

Tabel 3. Sitokin dari *Innate Immunity* (Abbas *et al.*, 2010)

Sitokin	Ukuran (kD)	Sel Sumber Utama	Target selular utama dan efek biologik
TNF	17 kD; 51 kD homotrimer	Makrofag, sel-sel T	Sel-sel endothelial: aktivasi (inflamasi, koagulasi)  Neutrofil: aktivasi Hipotalamus: Demam Liver: sintesis protein fase akut Otot, lemak: katabolisme (keheksia) Banyak jenis sel: apoptosis
IL-1	17 kD bentuk matur 33 kD prekursor	Makrofag, sel endotelial, sel epitelial	Sel-sel endothelial : aktivasi (inflamasi, koagulasi) Hipotalamus: demam Liver: sintesis protein fase akut
Kemokin	8-12 kD	Makrofag, sel endotelial, sel T, fibroblas, platelet	Leukosit: kemotaksis, aktivasi; migrasi ke dalam jaringan
IL-12	Heterodimer dari sub unit 35 kD + 40 kD	Makrofag, sel-sel dendritik	Sel-sel T: diferensiasi T <sub>H</sub> 1 sel-sel NK dan sel-sel T : sintesis IFN- $\gamma$ , peningkatan aktivitas sitotoksik
IFN tipe I	IFN- $\alpha$ : 15-21 kD	IFN- $\alpha$ : makrofag	Seluruh sel: status antiviral, peningkatan

(IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ )	IFN- $\beta$ : 20-25 kD	IFN- $\beta$ : fibroblas	ekspresi MHC kelas I MHC, NK cells: aktivasi
IL-10	Homodimer dari 34-40 kD; sub unit 18 kD	Makrofag, sel-sel T (terutama sel-sel T regulator)	Makrofag, sel-sel dendritik: penghambatan produksi IL-12 dan ekspresi kostimulator dan molekul MHC kelas II
IL-6	19-26 kD	Makrofag, sel-sel endotelial, sel-sel T	Liver: sintesis protein sel B fase akut: proliferasi sel penghasil antibodi
IL-15	13 kD	Makrofag, lain-lain	Sel-sel NK: proliferasi sel-sel T : proliferasi (sel memori CD8 <sup>+</sup> )
IL-18	17 kD	Makrofag	Sel-sel NK dan sel-sel T : sintesis IFN- $\gamma$
IL-23	Heterodimer dari sub unit 19 kD dan sub unit 40 kD IL-12	Makrofag dan sel-sel dendritik	Sel-sel T : mempertahankan sel T penghasil IL-17
IL-27	Heterodimer dari sub unit 28 kD dan 13 kD	Makrofag dan sel dendritik	Sel T : Penghambatan sel T <sub>H1</sub> ; peran dlm diferensiasi T <sub>H1</sub> ? Sel NK : sintesis IFN- $\gamma$

*Singkatan:* IFN, interferon; kD, kilodalton; MHC, major histocompatibility complex; NK, natural killer; IL, interleukin

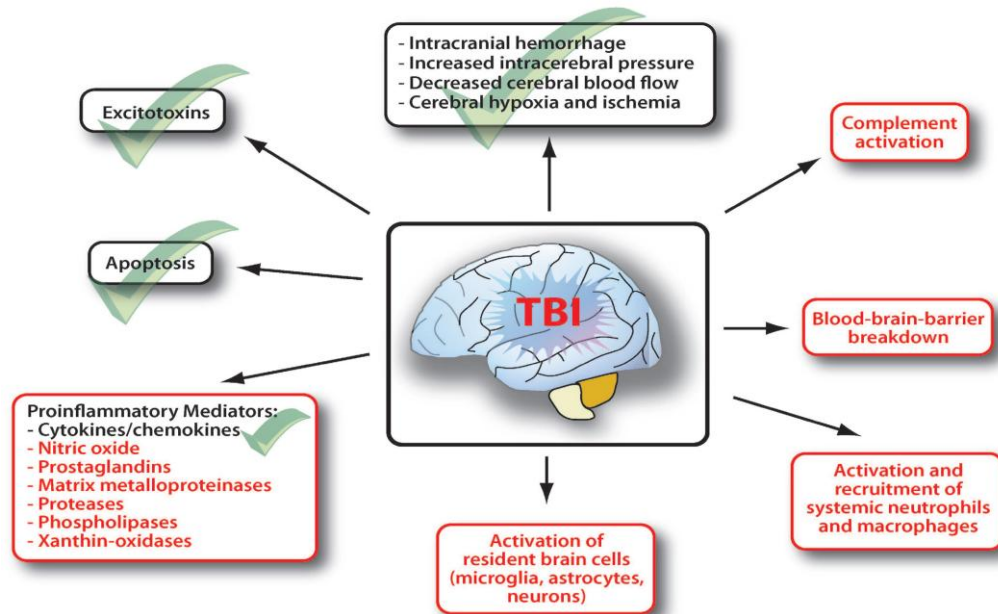
## 19. Interleukin-6

Interleukin-6 adalah suatu sitokin yang diproduksi oleh banyak jenis sel, termasuk oleh fagosit mononuklear teraktivasi, sel endotelial, dan fibroblas, yang berfungsi baik sebagai imunitas awal (*innate immunity*) maupun sebagai imunitas adaptif (*adaptive immunity*). Interleukin 6 merangsang sintesis protein fase akut oleh hepatosit sebagaimana pertumbuhan antibodi yang diproduksi oleh limfosit B (Fee D *et al.*, 2000).

Interleukin-6 diproduksi sebagai respon terhadap adanya mikroba dan untuk sitokin lainnya, terutama IL-1 dan TNF. Interleukin-6 juga dibentuk oleh beberapa sel T yang teraktivasi. Bentuk fungsional IL-6 adalah homodimer, dengan masing-masing subunit membentuk empat bidang globular- $\alpha$ -helix (*four- $\alpha$ -helical globular*). Reseptor IL-6 terdiri dari suatu protein terikat sitokin dan suatu subunit penghantar sinyal, dimana keduanya merupakan bagian dari turunan reseptor sitokin tipe I. Jalur sinyal utama yang diinduksi oleh IL-6 meliputi aktivasi Jak 1 dan STAT3,

dan cenderung menyebabkan transkripsi dari berbagai jenis gen yang berbeda-beda (Abbas *et al.*, 2010).

Interleukin-6 memiliki berbagai aksi yang berbeda-beda. Pada *innate immunity*, IL-6 merangsang sintesis protein fase akut melalui hepatosit dan selanjutnya berpartisipasi dalam respon fase akut. Interleukin-6 merangsang produksi neutrofil dari progenitor sumsum tulang, biasanya beraksi bersama-sama dengan kelompok faktor-faktor perangsang. Pada *adaptive immunity*, IL-6 merangsang pertumbuhan limfosit B yang berdiferensiasi ke dalam membentuk antibodi. Interleukin-6 berefek sebagai faktor pertumbuhan pada sel plasma neoplastik (myeloma); pada kebanyakan sel mieloma, otonomi sekresi IL-6 sebagai suatu faktor pertumbuhan. Interleukin-6 dapat mencetuskan pertumbuhan antibodi monoklonal menghasilkan hibridoma. Interleukin-6 mencetuskan reaksi imun melalui produksi beberapa sitokin proinflamatori, menghambat pembentukan dan aksi sel T regulator (Das *et al.*, 2012; Abbas *et al.*, 2010).



Gambar 8. Skematik sederhana Respon Neuroinflamatori Kompleks yang menyertai suatu TBI / COT. Tanda centang menunjukkan daerah yang didiskusikan oleh Veenith et al., sedangkan kotak merah menunjukkan jalur patofisiologi yang menarik juga untuk diselidiki (Flierl MA et al., 2009)

## 20.Fosfolipase

Menurut penelitian Casas dkk., (2005) didapatkan bahwa asam arakhidonat eksogen akan mengurangi potensial membran mitokondrial dan sesudah  $\text{Ca}^{2+}$  muatan berlebihan, terjadi penurunan depolarisasi membran secara bermakna pada ekspresi sel-sel. *Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP)* dari *cytosolic Group IVA Phospholipase A<sub>2</sub>α* (cPLA<sub>2</sub>α) dibandingkan dengan sejumlah normal ekspresi sel-sel CPLA<sub>2</sub>α. Hal ini menunjukkan bahwa kejadian awal kematian sel dicetuskan oleh jumlah  $\text{Ca}^{2+}$  yang berlebihan dan hal ini dapat dicegah dengan kadar asam arakhidonat yang tinggi, yang akan menyebabkan depolarisasi mitokondrial (Casas, et al.,2005).

Perez et al., (2005) menemukan bahwa hidrogen ( $\text{H}^+$ ) peroksida sebagai oksidan kuat dapat menyebabkan kematian sel melalui apoptosis



dalam berbagai jenis sel. Kematian sel ini mengakibatkan hidrolisis membran fosfolipid melalui kelompok *Calcium independent VIA Phospholipase A<sub>2</sub>* (iPLA<sub>2</sub>-VIA). Mereka mendapatkan bahwa diluar peran destruktif langsung dalam apoptosis, iPLA<sub>2</sub>-VIA juga berperan untuk membentuk lysophosphatidilcholine dalam sel-sel apoptotik U937 yang berkontribusi terhadap efisiensi klirens oleh makrofag (Perez R *et al.*, 2005).

Beberapa penelitian yang lain mengenai fosfolipase adalah seperti yang dilakukan oleh Jangi dkk., (2005) yang meneliti mengenai kematian sel yang tergantung Fosfolipase C yang dicetuskan oleh antagonis histamin H<sub>1</sub> melalui modulasi homeostasis Ca<sup>2+</sup> dalam sel-sel melanoma maligna manusia namun bukan dalam melanosit yang normal (Jangi SM *et al.*, 2005).

## **21. Farmakologi Obat-obatan untuk COT**

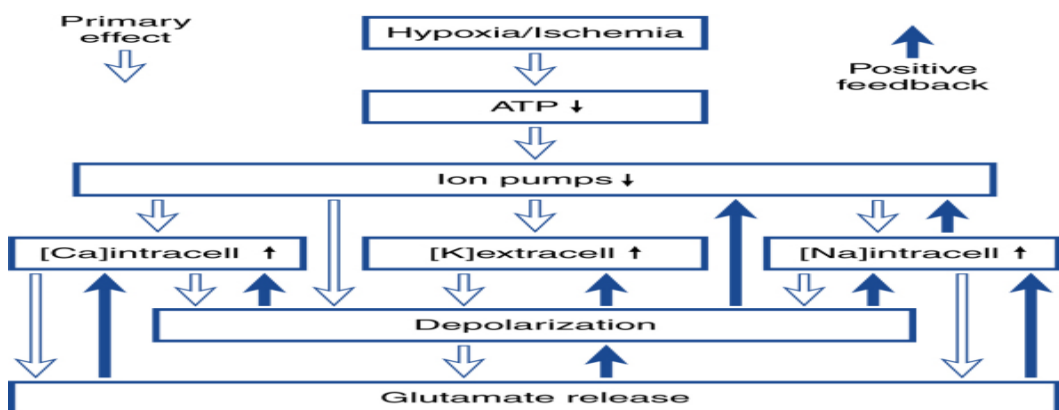
Dasar teori untuk pemilihan obat yang menghambat jalur kerusakan spesifik adalah (seperti) tembok suara yang menghambat satu jalur untuk kerusakan mungkin tidak menguntungkan, namun demikian menunjukkan banyak jalur paralel yang mencetuskan kerusakan permanen. Sebagai contoh, ada obat yang dapat menghambat kanal Ca<sup>2+</sup> yang sensitif voltase, namun Ca<sup>2+</sup> sitoplasmik tetap meningkat karena adanya influks melalui reseptor kanal ion NMDA atau pelepasan dari organel intraselular. Jadi untuk efektivitas terapi mungkin membutuhkan beberapa obat untuk menghambat seluruh jalur paralel secara simultan (Kass *et al.*, 2010).

. Harus diketahui bahwa tidak ada bahan farmakologik yang menunjukkan perbaikan pemulihan neurologik secara klinik sesudah suatu kejadian iskemik. Bahan farmakologik yang telah diteliti dalam penelitian klinik tidak menunjukkan adanya penghambatan perluasan iskemik. Hal tersebut terjadi secara ekstrim dan sangat kontroversial, beberapa obat yang terlihat menjanjikan pada hasil penelitian terhadap hewan, namun belum tentu terbukti efikasinya secara klinik(Kass *et al.*, 2010).

Salah satu masalah utama dengan terapi iskemik otak yang menjadi suatu alasan adanya ketidaksesuaian antara hasil penelitian pada hewan dengan pada manusia adalah kebanyakan penelitian pada hewan menggunakan bahan protektif baik sebelum atau selama hasil atau kejadian, sedangkan untuk terapi klinik iskemik (cedera maupun stroke) pada manusia selalu terlambat. Dalam lingkungan perioperatif, obat dan penanganan dapat digunakan sebelum terjadinya suatu akibat pada periode awal pembedahan dengan resiko tinggi; jadi selanjutnya bahan yang gagal untuk melindungi terhadap iskemik otak ketika digunakan sesudah terjadinya hasil demikian mungkin akan lebih terlihat efikasinya jika diberikan sebelum pembedahan. Oleh karena hanya sedikit pasien yang menjalani pembedahan resiko tinggi akan memberikan suatu akibat iskemik, bahan tersebut harus mempunyai faktor keamanan yang tinggi untuk pembedahan, misalnya obat- obat anestetik. Efek perburukan terjadi pada seluruh pasien, tapi efek protektif hanya terlihat menguntungkan pada pasien yang mengalami iskemik sebelumnya (Kasset *et al.*, 2010).

## 1. Penghambat Natrium

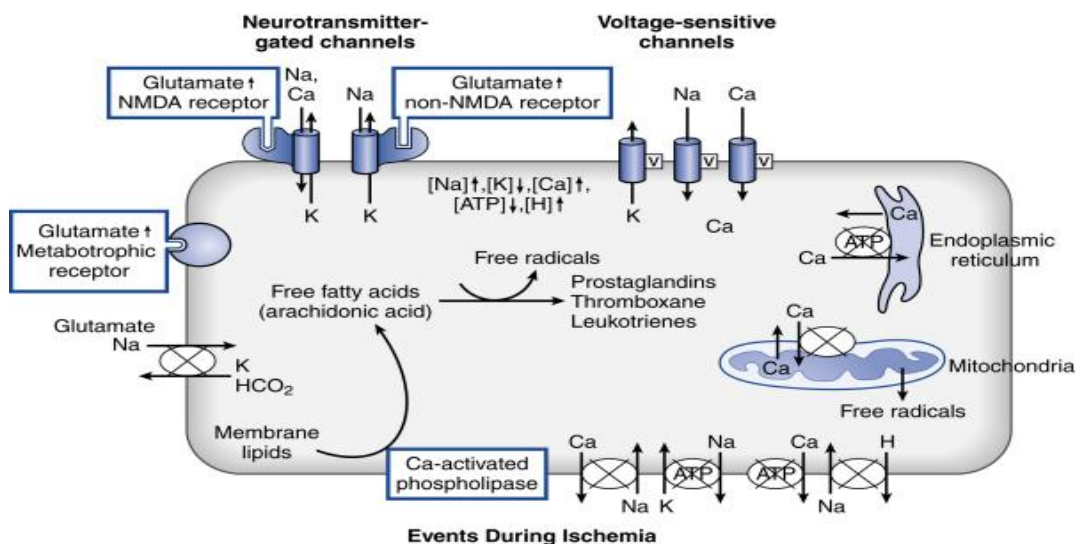
Penghambatan influks natrium selama anoksia dan iskemia telah terlihat memperbaiki penyembuhan baik secara *invivo* maupun *invitro*. Depolarisasi neuronal selama anoksia dan iskemia menyebabkan aliran masuk natrium dan  $\text{Ca}^{2+}$  dalam jumlah besar ke dalam neuron dan potasium keluar dari neuron. Penghambatan masuknya natrium akan memperlambat dan mengurangi terjadinya depolarisasi dan memperlambat habisnya ATP selama anoksia dan iskemia (Kass *et al.*, 2010).



Gambar 9. Metabolisme energi di otak. Garis titik-titik menunjukkan reaksi yang terjadi selama iskemia. Garis utuh menunjukkan jalur metabolik, garis tebal menunjukkan glikolisis anaerob. Garis titik-titik yang melintasi reaksi fosforilasi oksidatif menunjukkan reaksi ini terhambat selama iskemia. ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; NADH, nicotinamide adenine dinucleotide reduced (Kass *et al.*, 2010)

Pada penelitian laboratorium terlihat bahwa dengan dosis antiaritmia lidokain yang diberikan 30 menit sebelum, selama, dan 60 menit sesudah iskemia memperbaiki kemampuan bertahannya neuron piramidal CA1 sesudah iskemia global serebral sementara (temporer); terdapat peningkatan kemampuan bertahan neuronal pada minggu pertama dan minggu keempat sesudah suatu iskemia. Mereka juga

menemukan bahwa kemampuan dalam kognitif (diuji dengan *Mini mental State Examination*) berupa melakukan perintah yang membutuhkan keterlibatan hipokampal telah terlihat membaik dengan terapi lidokain. Dua penelitian klinik lidokain dalam jumlah kecil menunjukkan hasil luaran kognitif yang lebih baik sesudah bedah jantung; suatu penelitian klinik dalam jumlah yang lebih besar menguji pengaruh lidokain terhadap iskemia serebral yang dibutuhkan untuk menunjukkan efikasinya terhadap suatu keadaan iskemik (Kass *et al.*, 2010).



Gambar10. Efek iskemia terhadap ion dan kadar metabolit dalam neuron. Vmenunjukkan suatu *canal-voltage-dependent*. ATP, adenosine triphosphate; NMDA, *N*-methyl-d-aspartate (Kass *et al.*, 2010)

Kaskade apoptotik dari kaskade perubahan biokimiawi dicetuskan oleh kejadian hipoksia atau iskemia. Kejadian yang sama dapat juga terjadi selama epileptik dan kerusakan yang dicetuskan oleh trauma. Hal-hal tersebut menyebabkan depolarisasi, pengurangan ATP, influks sodium, dan tingginya kadar  $\text{Ca}^{2+}$  sitosolik. Tidak ada gangguan membran selular selama apoptosis dan tidak terjadi reaksi inflamasi. Kaskade

apoptotik biokimiawi dapat dimodulasi dan dilawan oleh faktor-faktor trofik.  
(Kass *et al.*, 2010).

Tabel 4. Metabolisme Otak dan Kematian Sel :Pencetus, Efektor, dan Perubahan Fungsi(Cottrell *et al.*, 2010)

---

**Pencetus**

Adenosin trifosfat ↓  
PotasiumEkstraselular ↑  
SodiumIntraselular ↑  
Ca<sup>2+</sup> Intraselular ↑  
Kadar radikal bebas ↑  
Depolarisasi ↑  
Kadar glutamat ↑

**Efektor**

Aktivitas Protease ↑  
Aksi radikal bebas ↑  
Kerusakan DNA ↑  
Aktivitas Fosfolipase ↑  
Faktor Mitokondrial ↑ (sitokromc → aktivasi kaspase)

**Perubahan Fungsi Kritis**

Kerusakan Mitokondrial ↑  
Aktivasi kaskade Apoptotik ↑  
Faktor-faktor Antiapoptotik ↓  
Kerusakan Protein ↑  
Sintesis Protein ↓  
Kerusakan Sitoskeletal ↑

**Tahap Akhir**

Apoptosis ↑ (Kematian Sel terprogram)  
Nekrosis ↑ (Disintegrasi sel)

---

↑, meningkat; ↓, menurun; →, menyebabkan.

Kaskade nekrotik secara biokimiawi dapat menyebabkan kerusakan sel dan mencetuskan reaksi inflamasi. Kerusakan tidak dapat dikembalikan, dan neuron-neuron sekitarnya yang utuh dapat dirusakkan secara sekunder oleh proses tersebut (Kass *et al.*, 2010).

Tabel 5. Konsekuensi Iskemia (Cottrell *et al.*, 2010)

---

**Perubahan Vaskular**

Vasospasme

---

---

Penumpukan sel darah merah  
Hipoperfusi  
**Perubahan Neuronal**  
Pengurangan Adenosin trifosfat  
Influks Sodium  
Efluks Potassium  
Asidosis Intraselular  
Konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  selular tinggi  
Kalsium-mengaktifkan protease  
Aktivasi Kaspase  
Aktivasi Fosfolipase  
Pembentukan dan pemecahan asam Arakhidonat  
Produksi radikal bebas  
Pelepasan asam amino eksitatori  
Gangguan transporter ion dan asam amino

---

## B. KERANGKA PEMIKIRAN

Efek proteksi otak dapat dilakukan dengan anestesi lokal Lidokain. Obat-obat yang bersifat neuroprotektif tersebut kemungkinan bekerja dengan cara mengurangi kebutuhan metabolisme  $\text{O}_2$  serebral/*cerebral oxygen demand*, meningkatkan pasokan  $\text{O}_2$  serebral/*cerebral oxygen delivery* atau melalui perubahan proses patologik yang sementara berjalan. Lidokain mengurangi  $\text{CMRO}_2$  melalui pengaruh pada proses metabolisme dan transmisi sinaptik, selanjutnya menyerupai efek hipotermia (Hall & Murdoch, 1990; Klaver et al., 2003; Scholz, 2003; Matthew et al., 2009; Fried et al., 1995). Pada suatu iskemik global, lidokain dapat mengurangi metabolisme sel otak jauh melebihi barbiturat (EEG isoelektris) yaitu sampai sejauh yang dapat dicapai oleh eliminasi transmisi sinaptik (Hall & Murdoch, 1990). Lidokain dapat mengurangi kecepatan metabolisme sel otak sampai sekitar 15-25% (Hall & Murdoch, 1990; Iras KS, 2007).

Lidokain intravena dengan dosis 1 mg/kg BB bolus yang dilanjutkan dengan dosis kontinyu 1 mg/kg BB/jam mempunyai efek proteksi otak karena bekerja dengan cara menghambat kanal sodium dan kanal kalsium. Mekanisme proteksi obat-obat yang melalui penghambatan kanal kalsium untuk mencegah kalsium influks kemungkinan disebabkan oleh perbaikan aliran darah sebagai perlawanan terhadap perubahan aliran kalsium yang abnormal (Hall & Murdoch, 1990; Bougman, 2002; Dobson & Jones, 2004). Lidokain menghambat depolarisasi secara efektif, sehingga selanjutnya menghambat transmisi nyeri melalui impuls saraf (Hall & Murdoch, 1990). Lidokain mengurangi kebocoran ion dengan menghambat influks sodium dan efluks potasium, sehingga mengurangi kebutuhan energi untuk homeostasis ionik melalui pompa  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  (Hall & Murdoch, 1990).

Selama iskemia, cadangan energi ATP habis oleh karena deplesi cadangan energi intraseluler yang dapat menyebabkan perubahan metabolisme iskemik dan proses ini dihambat oleh efek proteksi lidokain (Hall & Murdoch, 1990). Habisnya cadangan energi ATP menyebabkan kegagalan pompa  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  dan terjadi akumulasi  $\text{Na}^+$  intraselular dan kehilangan  $\text{K}^+$  ke cairan ekstraselular. Pergeseran ion – ion tersebut di atas juga menyebabkan edema sitotoksik dan kehilangan fungsi sel. Efek penghambatan metabolisme lidokain yang jauh melebihi EEG isoelektrik dan kelambatan efluks iskemik menyerupai efek hipotermia (Hall & Murdoch, 1990). Lidokain bekerja secara spesifik pada protein kanal sodium yang berperan penting secara klinik (Hall & Murdoch, 1990).

Perubahan ekstrim  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  terjadi pada kerusakan homeostatik dendritik  $\text{Na}^+$  dan Kalsium dan disfungsi mitokondrial selama iskemia *invitro* (Raley–Susman, 2001).

Lidokain mengurangi respons inflamasi melalui penghambatan cedera iskemik/reperfusi. *Pretreatment* dengan anestesi lokal lidokain melindungi otot polos pembuluh darah dan endotelial dan cedera yang disebabkan oleh sitokin proinflamasi  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IF}\gamma$ , dan  $\text{IL-1}\beta$  melalui modulasi kanal  $\text{K}^+\text{ATP}$  mitokondrial yang tergantung pada dosis (Klaver, 2003). Biomarker untuk jalur nekrotik yang menghasilkan inflamasi pada iskemik serebral adalah: IL-6 (Sodha *et al.*, 2008; Kass IS, 2007; Su *et al.*, 2010).

Influks kalsium meningkat pada awal rangkaian kaskade iskemik otak yang dicetuskan oleh berbagai mekanisme. Sejumlah efek iskemik dari kalsium akan membentuk rangkaian proses yang menyebabkan kerusakan sel neuronal. Peningkatan kalsium intraselular akan mengaktivasi fosfolipase  $\text{A}_1$ ,  $\text{A}_2$ , dan C, yang akan menyebabkan hidrolisis membran fosfolipid dan pelepasan asam lemak bebas/*free fatty acid* (FFA) (Morales *et al.*, 2007).

Kehilangan membran fosfolipid juga menyebabkan destruksi mitokondrial dan sel membran. Pada satu pihak menyebabkan asam arakhidonat dan FFA dimetabolisme menjadi prostaglandin, leukotrien, dan radikal bebas. Kedua prostaglandin (melalui jalur siklo-oksigenase) dan leukotrien (melalui jalur lipo-oksigenase) akan menyebabkan edema serebral. Sedangkan pada jalur yang lain terjadi pembentukan radikal



superoksida, peroksida, dan *hydroxyl radicals* yang menyebabkan peroksidasi lipid dalam membran sel neuronal. Hal ini menyebabkan perubahan fungsi membran sel dan pelepasan produk toksik (aldehid serta gas-gas hidrokarbon) yang menyebabkan edema, putusnya BBB, dan inflamasi. Superoksida radikal itu juga mencetuskan respon inflamasi dengan penebalan vaskular (Morales *et al.*, 2007).

Lidokain mempertahankan stabilisasi membran sel sehingga dapat menghambat influks  $\text{Na}^+$  yang selanjutnya akan disertai influks kalsium, dengan demikian mengurangi kebutuhan energi pada sistem transport aktif (Subowo, 2011; Sutherland *et al.*, 1989). Pemberian lidokain mengurangi kecepatan metabolisme serebral dengan perubahan pada tingkat mitokondria. Efek mitokondrial yang paling penting dan sangat menguntungkan dari lidokain adalah menghambat akumulasi sodium intraseluler melalui penghambatan kanal sodium, sehingga menghambat peningkatan kalsium intraseluler melalui *Sodium-calcium pump*. Akibatnya dapat mengurangi akumulasi kalsium pada mitokondria yang mengawali rangkaian kaskade iskemik neuronal (Sutherland *et al.*, 1989).

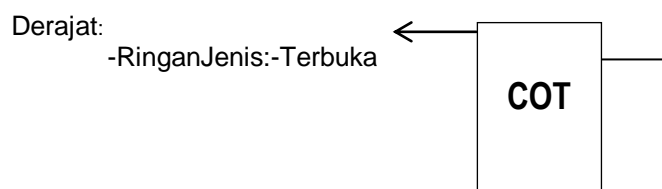
Mehler *et al.*, (2008) serta Becki *et al.*, (2011) menggunakan *Selective Lipoprotein – Associated Phospholipase A2* (LP-PLA2) inhibitor sebagai biomarker untuk melihat resiko kardiovaskular (LP-PLA2 dihubungkan dengan tingginya resiko kejadian penyakit kardiovaskular), juga dipakai sebagai biomarker untuk melihat efek noksius dari kolesterol LDL yang teroksidasi, serta proses patologik serebrovaskular. Kadar LP-PLA2 dinyatakan normal bila kurang dari 200 ng/ML, dan dinyatakan

meningkat bila lebih dari 200 ng/ML (Mehler *et al.*, 2008; Becki *et al.*, 2011; Arnett *et al.*, 2007).

Xiao dkk (1999) melihat efek peningkatan PLA2 pada orang dewasa yang terinfeksi plasmodium falciparum. Mereka juga mengambil sampel darah tikus yang diinfeksi dengan plasmodium berghei ANKA, untuk melihat peningkatan kadar PLA2 mRNA. Sampel diambil dari darah otak dan limpa untuk pemeriksaan ekstraksi RNA total sesudah drainase darah perifer (1– 1,5 mL per tikus). Mereka menemukan bahwa ekspresi PLA2 di lien tetap rendah pada hewan kontrol yang tidak terinfeksi (Xiao *et al.*, 1999).

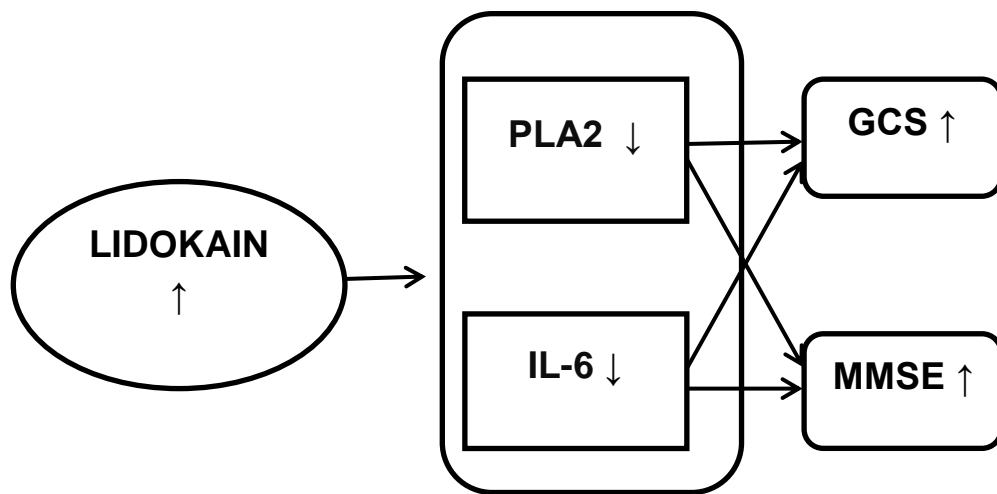
Oliveira dkk(2010) melihat bahwa PLA2 dan PLC berperan penting dalam memperantarai aksi peptida  $\beta$  Amyloid/Amyloid  $\beta$ -peptide ( $A\beta$ ) melalui disregulasi asam arakhidonat dan metabolisme fosfatidilinositol. Dimana peran fosfatidilipase/phospholipase D (PLD) masih sulit dipahami. Phospholipase D (PLD) menghasilkan phosphatidic acid (PA), suatu lipid bioaktif yang terlibat dalam berbagai aspek fisiologi sel termasuk signaling dan proses pelintasan membran. Terlihat bahwa oligomerik  $A\beta$  meningkatkan aktivitas PLD dalam neuron pada kultur (Oliveira *et al.*, 2010).

### C.KERANGKA TEORI





**VARIABEL INDEPENDEN      VARIABEL ANTARA      VARIABEL DEPENDEN**



**VARIABEL KENDALI**



**VARIABEL KENDALI**

- PERANCU:**
- Tekanan Darah
  - Gula Darah
  - Laju Nadi
  - Temperatur
  - SpO2
  - Laju Napas

**Gambar12. Bagan kerangka konsep E. PREMIS**

- Premis 1 Proteksi otak dapat dilakukan dengan anestesi lokal lidokain (Klaver *et al.*, 2003; Hall and Murdoch, 1990; Scholz, 2002; Matthew *et al.*, 2009; Fried *et al.*, 1995)
- Premis 2 Lidokain mengurangi kebutuhan O<sub>2</sub> serebral/*cerebral oxygen demand* melalui pengurangan CMRO<sub>2</sub>, dan meningkatkan *cerebral oxygen delivery* melalui penghambatan rangkaian kaskade iskemik (Klaver *et al.*, 2003; Hall and Murdoch, 1990; Scholz, 2002; Matthew *et al.*, 2009; Fried *et al.*, 1995; Iras KS, 2007).
- Premis 3 Lidokain intravena 1 mg/kgBB dilanjutkan dosis kontinyu 1 mg/kgBB/jam berefek proteksi otak melalui penghambatan kanal sodium dan kanal kalsium, melalui *Sodium-Calcium Pump* (Hall & Murdoch, 1990; Yardeni *et al.*, 2009; Bougman, 2002; Dobson & Jones, 1994; Sutherland *et al.*, 1989).
- Premis 4 Lidokain menghambat kanal Na<sup>+</sup> selanjutnya mencegah influks Na<sup>+</sup> sehingga dapat mengurangi terbentuknya edema sitotoksik dan kehilangan fungsi sel selama iskemia (Hall & Murdoch, 1990; Raley-Susman, 2001).
- Premis 5 Lidokain menghambat kanal kalsium sehingga mencegah/ mengurangi disfungsi dan kerusakan mitokondrial selama iskemia (Hall & Murdoch, 1990; Raley-Susman, 2001).
- Premis 6 *Pre-treatment* dengan anestesi lokal lidokain melindungi otot polos pembuluh darah dan endotelial dari cedera yang disebabkan oleh sitokin pro-inflamasi TNF $\alpha$ , IF $\gamma$ , dan IL-1 $\beta$

melalui modulasi kanal K<sup>+</sup>ATP mitokondrial yang tergantung pada dosis (Klaver *et al.*, 2003).

- Premis 7 Biomarker untuk jalur nekrotik yang menghasilkan proses inflamasi pada iskemik serebral adalah IL-6 (Sodha *et al.*, 2008; Kass IR, 2007; Su *et al.*, 2010).
- Premis 8 Influx kalsium akan mengaktivasi fosfolipase A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, dan C; serta menghambat hidrolisis membran fosfolipid dan destruksi mitokondrial (Morales *et al.*, 2007).
- Premis 9 Lidokain mampu memblok kanal kalsium sehingga mencegah influx kalsium dan masuknya kalsium ke mitokondria (Morales *et al.*, 2007, Becki *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2010; Morales *et al.*, 2007; Mehler *et al.*, 2008; Arnett *et al.*, 2007; Xiao *et al.*, 1999; Zunette & Liberaleso, 2008).
- Premis 10 Pengukuran kadar fosfolipase digunakan sebagai indikator destruksi mitokondrial dan hidrolisis membran sel (Becki *et al.*, 2011; Oliveira *et al.*, 2010; Morales *et al.*, 2007; Mehler *et al.*, 2008; Arnett *et al.*, 2007; Xiao *et al.*, 1999, Zunette & Liberaleso, 2008).
- Premis 11 Pada COT dapat terjadi peningkatan sitokin proinflamatori IL-6 dan PLA<sub>2</sub> (Hengenroeder GW *et al.*, 2010; Rahmani M. *et al.*, 2012; Dyail SC, 2010; Ortega FJ *et al.*, 2010; De Jongh *et al.*, 2003)
- Premis 12 Peningkatan IL-6 dan PLA<sub>2</sub> merupakan petanda adanya iskemia otak setelah COT (Nitro C *et al.*, 2008; Cherubini A

- et al.*, 2005; Adibhatla RM *et al.*, 2002; Lee JM *et al.*, 2000; Sieber FE *et al.*, 1997; Urei EP *et al.*, 1987)
- Premis 13 Iskemia otak yang terjadi akibat COT dapat menimbulkan gangguan fungsi kognitif (Rapoport MJ, *et al.* 2005; Nito C *et al.*, 2008; Lee JM *et al.*, 2000; Ravetti MG *et al.*, 2010).
- Premis 14 Pemeriksaan fungsi kognitif dapat dilakukan dengan Mini Mental State Examination (MMSE) (Mathuranath PS *et al.*, 2007; Godefroy O *et al.*, 2006; 2010 Firefighter Written Examination Study Guide 2010; Lamarre CJ, Patten SB, 1994; Mini mental State Exam 2010)
- Premis 15 Defisit energi akibat pasokan O<sub>2</sub> yang lebih rendah dari kebutuhan akan menimbulkan gangguan fungsi kognitif (Adibhatla RM, Hatcher JF, 2008; Robertson C *et al.*, 2009; Bramlett HM, Dietrich WD, 2004; Mangat, Halinder S, 2012; TBI Journal Watch RSS, 2008).
- Premis 16 Makin berat COT, makin berat gangguan fungsi kognitif (Kinnunen KM *et al.*, 2011; Till C *et al.*, 2008; Steinmon KJ *et al.*, 2009).
- Premis 17 Makin berat COT, makin rendah skor GCS. Makin ringan COT, makin tinggi skor GCS (Brown & Moor, 2010).

## F. VARIABEL PENELITIAN

### 1. Variabel yang diukur

- Variabel bebas: -Kadar Lidokain dalam plasma
- Variabel tergantung:
- Kadar IL-6
  - Kadar Fosfolipase A2
  - MMSE
  - GCS
- Variabel Perancu / kendali :
- Tekanan darah
  - Temperatur (membran tympani)
  - Gula Darah
  - Saturasi O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub>)
  - Laju napas (*Respiratory Rate / RR*).

## 2. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

### Definisi Operasional

**Efek proteksi otak** adalah segala intervensi farmakalogik dan non farmakologik dalam rangka memutuskan rangkaian perjalanan cideraotak primer menjadi cideraotak sekunder.

**Konsentrasi IL-6** diukur dari serum yang dinyatakan dengan satuan pg/mL, dengan menggunakan alat *reader*, dan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Reagen diproduksi oleh Quantikine<sup>®</sup>HS Minneapolis Amerika dengan nomor katalog HSLB 50.

Pengukuran IL-6 dinyatakan dalam satuan pg/ml.

**Fosfolipase** adalah enzim dalam kakade iskemik yang diukur dalam darah perifer dengan cara ELISA. Selanjutnya fosfolipase yang



dimaksudkan dalam penelitian ini adalah fosfolipase A2 disingkat dengan PLA2.

**Konsentrasi PLA2** diukur dari serum yang dinyatakan dengan satuan nanogram per mili liter (ng/ml).

**Mini Mental State Examination(MMSE)** adalah suatu tahap prosedur untuk menilai secara kuantitatif kegagalan dan perubahan kognitif dalam waktu yang ditentukan(Norton & Halay.,2011; Haubois G.,*et al*, 2011; The Use of The Mini-Menta State Examination, 2003; Screening Tool MMSE; Folstein M, 1975, The mini-Mental State Examination; Archinegas *et al.*, 2011; Soubelet & Salthouse, 2011; Jervis LL *et al.*, 2007; Folstein MF *et al.*, 1975; Carlson T *et al.*, 2008).

**Glasgow Coma Scale (GCS)** adalah skor yang diukur dari tiga parameter yaitu mata, verbal, dan motorik. Dimana nilai tertinggi adalah 15 dan nilai terendah adalah 3. Penentuan cedera otak sedang didasarkan pada nilai GCS 9-12.

**Konsentrasi Lidokain** dalam serum yang dinyatakan dengan satuan ng/ml

**Lidokain:** obat anestesi lokal lidokain dalam ampul dengan konsentrasi 20 mg/mL (2%), diberikan dengan dosis bolus 1 mg/kgBB dalam 1 menit dan dilanjutkan dengan infus kontinyu 1 mg/kgBB/jam dan diukur kadarnya dengan imunoturbidimetri.

**Cidera Otak Traumatik (COT)** adalah cedera otak yang terjadi akibat trauma (sering juga disebut cedera intrakranial) akibat suatu kekuatan dari luar menciderai otak.

**Cidera otak sedang (COT sedang):** COT yang terjadi dalam waktu 24 jam pertama setelah kejadian dengan nilai GCS 9 – 12.

**Tekanan darah** adalah tekanan darah yang diukur dengan alat pengukur tekanan darah non invasif Dynastat

**Laju Nadi** adalah laju jantung yang diukur dengan alat pulse oximeter merk Dynastat

**Laju nafas** adalah laju nafas per menit yang diukur secara manual

**SpO<sub>2</sub>** adalah saturasi O<sub>2</sub> perifer yang diukur dengan pulse oximeter.

**Suhu inti** adalah suhu membran tympani yang diukur dengan thermometer Omron.

**Konsentrasi glukosa darah sewaktu** dari serum yang dinyatakan dalam satuan mg/dL, diambil sebelum dioperasi, diukur dengan alat Portable Glucostick.

#### Kriteria Obyektif

-Penderita yang dimasukkan menjadi subyek penelitian adalah penderita COT sedang dengan GCS 9-12 yang tidak disertai kelainan sistemik berat atau yang mengancam kehidupan, yang akan dilakukan operasi kraniotomi untuk evakuasi hematoma yang terjadi

-Lidokain yang digunakan dalam penelitian ini adalah Lidokain HCl (Lidokain murni) yaitu obat anestesi lokal yang berefek menghambat kanal sodium dan kalsium, diberikan dengan dosis 1 mg/kgBB.

-Penilaian kadar IL-6 :

Kadar IL-6 sesaat sebelum induksi anestesi meningkat atau menurun dibandingkan dengan kadar IL-6 pasca pemberian infus selama 2 jam.

-Penilaian kadar Fosfolipase A2 (PLA2):

Kadar PLA2 sesaat sebelum induksi anestesi meningkat atau menurun dibandingkan dengan kadar PLA2 pasca pemberian infus selama 2 jam.

-Lidokain dikatakan memiliki efek proteksi otak bila dapat menurunkan kadar IL-6 pasca pemberian dibanding sebelum pemberian Lidokain (Ravishankaran P, Karunanithi R, 2011; Fayad L *et al.*, 2010; Bian XX *et al.*, 2010; Fernandez-Real JM *et al.*, 2001; Musselman DL *et al.*, 2001; anogen ca datasheet)

-Lidokain dikatakan memiliki efek proteksi otak bila dapat menurunkan kadar PLA2 pasca pemberian dibanding sebelum pemberian Lidokain (Balboa *etal.*, 2002; Bonventre JV, 1999; Mehta D *etal.*, 1990).

-Penilaian kadar Lidokain :

Kadar Lidokain dalam plasma pasca pemberian infus (perlakuan) dibandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

-Penilaian Kesadaran :

Tingkat kesadaran dinilai dengan skor GCS sebelum dan sesudah perlakuan dengan membandingkan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

-Penilaian Tingkat Kognitif :

Tingkat kognitif dinilai dengan skala MMSE sebelum dan sesudah perlakuan dengan membandingkan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.

-Pengukuran MMSE dilakukan dengan 11 pertanyaan atau perintah sederhana, terdiri dari 7 wilayah kognitif; orientasi waktu, orientasi tempat, pencatatan 3 kata, perhatian dan kalkulasi, mengingat 3 kata, bahasa, dan konstruksi visual, dilakukan oleh tenaga terlatih selama sekitar 10 menit. Total skala 30 dan subyek menggambarkan kemampuan kognitif berdasarkan observasi langsung kelengkapan tes/perintah. Tingkat penilaian terdiri dari: tidak ada kegagalan kognitif(24-30); kegagalan kognitif ringan (18-24) dan kegagalan kognitif berat (0-17) (Jervis LL *et al.*, 2007; Folstein MF *et al.*, 1975; Carlson T *et al.*, 2008).

## **G.HIPOTESIS**

Dari premis-premis diatas dapat dideduksi hipotesis sebagai berikut:

1. Pemberian infus Lidokain menurunkan kadar IL-6 pada COT sedang (Premis nomor 1-7,11,12).

2. Pemberian infus Lidokain menurunkan kadar PLA<sub>2</sub> pada COT sedang (Premis nomor 8-12).
3. Ada korelasi antara penurunan IL-6 dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE (Premis nomor 1-7,11-16)
4. Ada korelasi antara penurunan PLA<sub>2</sub> dengan perbaikan fungsi kognitif yang diukur dengan MMSE (Premis nomor 8-12, 13-16).
5. Ada korelasi antara penurunan IL-6 dengan peningkatan skor GCS (Premis nomor 1,2, dan 17)
6. Ada korelasi antara penurunan PLA<sub>2</sub> dengan peningkatan skor GCS (Premis nomor 1,2, dan 17).

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. RANCANGAN PENELITIAN**