

**Pengaruh Pemberian Larutan Laktat Hipertonik 0,5 M 2,5 ml/KgBB Terhadap Kadar *C Reactive Protein (CRP)* Pada Pasien Cedera Otak Traumatik Yang Menjalani Prosedur Kraniektomi**

*Solution Giving Effect Of Hypertonic Lactate 0.5 M 2.5 ml.KgBW<sup>1</sup> On Levels Of C Reactive Protein (CRP) In Patients Traumatic Brain Injury Undergoing To Craniectomy Procedure*

**ISMA MULYANI**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

**Pengaruh Pemberian Larutan Laktat Hipertonik 0,5 M 2,5 ml/KgBB Terhadap Kadar *C Reactive Protein (CRP)* Pada Pasien Cedera Otak Traumatik Yang Menjalani Prosedur Kraniektomi**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

**ISMA MULYANI**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
( *COMBINED DEGREE* )  
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## TESIS

### **Pengaruh Pemberian Larutan Laktat Hipertonik 0,5 M 2,5 ml/KgBB Terhadap Kadar *C Reactive Protein (CRP)* Pada Pasien Cedera Otak Traumatik Yang Menjalani Prosedur Kraniektomi**

Disusun dan diajukan oleh :

**ISMA MULYANI**

Nomor Pokok: P1507211053

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 9 Juli 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

**Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, SpAn-KIC-KMN**

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, SpAn-KMN-KNA**

Anggota

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Isma Mulyani**  
No.Stambuk : P1507211053  
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu ( *Combined Degree* )  
FK.UNHAS

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

Makassar, 5 Juli 2013

Yang menyatakan

**Isma Mulyani**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Magister Biomedik pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materiil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KAP-KMN yang selama ini telah berjasa membimbing kami, memberi dorongan dan motivasi selama kami menimba ilmu di bagian ini, sehingga kami dapat menyelesaikan pendidikan ini.
2. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN., pembimbing materi yang senantiasa memberi petunjuk, motivasi dan kesempatan yang luas dalam menyelesaikan karya ini.
3. Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K), selaku pembimbing metodologi yang tidak pernah jemu melayani pertanyaan dan memberi arahan pada karya tulis ini.
4. Dr. dr. M. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN selaku Kepala Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberi masukan untuk perbaikan karya ini.

5. Seluruh konsulen penulis di Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS yang ikut mendukung dan membimbing penulis selama masa studi.
6. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri.
7. Direktur RSUP. DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur rumah sakit jejaring yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri.
8. Semua sejawat residen yang selama ini memberi dukungan dan bantuan yang ikhlas.
9. Kepada orang tua dan mertua penulis, penulis haturkan segala hormat permohonan maaf dan terima kasih atas segala kasih sayang dan doa-doanya yang tulus sepanjang hidup penulis.
10. Suami tercinta, H. M. Fardhan U. Mattalitti, ST serta anak-anak tercinta, Naaila Humairah F.U. Mattalitti dan Ahmad Mattalitti F. U. Mattalitti, atas segala kesabaran dan dukungan selama penulis mengikuti pendidikan sehingga dapat menjalani semua kegiatan selama pendidikan dengan baik

Akhirnya penulis berharap, semoga karya ini bermanfaat dan menjadi stimuli untuk rekan sejawat meneliti dan menyempurnakan tema ini lebih lanjut. Penulis juga menyadari karya ini jauh dari sempurna, oleh karena itu mohon maaf bila terdapat banyak kekeliruan dan segala yang tidak berkenan pada karya ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmatNya kepada penulis dan semua pihak yang telah mendidik dan membantu selama

pendidikan dan hingga karya ini selesai.

Makassar, Juli 2013

Isma Mulyani

## DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	1
Kata Pengantar	2
Daftar Isi	5
Daftar tabel	7
Daftar grafik	8
Daftar gambar	9
Daftar lampiran	10
Abstrak	11
<i>Abstract</i>	12
<b>BAB I. Pendahuluan</b>	
A. Latar Belakang	13
B. Rumusan Masalah	20
C. Tujuan Penelitian	21
D. Hipotesis Penelitian	22
E. Manfaat Penelitian	22
<b>BAB II. Tinjauan Pustaka</b>	
A. Cedera Otak Traumatik (COT)	23
B. Laktat Hipertonik	25
C. Mannitol	27
D. Tekanan Intrakranial	28
E. C Reactive Protein (CRP)	29
F. Kerangka Teori	32
<b>BAB III. Kerangka Konsep</b>	33

## **BAB IV Metode Penelitian**

A. Desain Penelitian	33
B. Tempat dan waktu penelitian	33
C. Populasi dan sampel penelitian	33
D. Perkiraan Besar Sampel	34
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
F. Etik Klirens	36
G. Metode Kerja	36
H. Alur Penelitian	39
I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	40
J. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	40
K. Analisa dan Pengolahan Data	41
L. Jadwal Penelitian	42
M. Personalia Peneltian	42

## **BAB V. Hasil Penelitian**

A. Karakteristik sampel penelitian	43
B. Perubahan Kadar CRP	44

## **BAB VI. Pembahasan** 47

## **BAB VII. Simpulan dan saran** 49

## **Daftar pustaka** 50

## **Lampiran** 52

## DAFTAR TABEL

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Karakteristik sampel penelitian	42
2. Perubahan Kadar CRP	43
3. Perubahan <i>Velocity</i> CRP	44

## DAFTAR GRAFIK

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Perubahan Kadar CRP Serum	45
2. Velocity Kadar CRP	46

## DAFTAR GAMBAR

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Mekanisme Kerja Salin Hipertonis	24
2. Mekanisme metabolisme laktat dalam mitokondria	26

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Analisa statistik karakteristik dasar sampel	83
2. Analisa statistik <i>Spearman correlation</i>	84
3. Analisa korelasi skor SOFA dengan kadar laktat dan CRP dengan menggunakan <i>linier regression test</i>	85
4. Analisa korelasi unsur skor SOFA dengan kadar laktat dengan menggunakan <i>multipel regression test</i>	85

## Abstrak

**ISMA MULYANI.** *Pengaruh Pemberian Larutan Laktat Hipertonik 0,5M 2,5ml/KgBB Terhadap Kadar C Reactive Protein (CRP) Pada Pasien Cedera Otak Traumatik Yang Menjalani Prosedur Kraniektomi* (Dibimbing Oleh: Husni Tanra, Syafruddin Gaus, Idham Jaya)

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian larutan laktat hipertonik 0,5 M 2,5 ml/kgBB terhadap kadar CRP dibandingkan dengan pemberian larutan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB pada pasien COT yang menjalani prosedur kraniektomi.

Penelitian eksperimental dilakukan secara acak pada 38 pasien dengan status fisik (ASA PS) IIE-IIIIE yang menjalani prosedur kraniektomi membuka duramater. Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok perlakuan, yakni kelompok pertama yang diberikan larutan laktat hipertonik 0,5 M 2,5 ml/kgBB (n=19) dan kelompok kedua yang diberi larutan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB (n=19). Kedua kelompok tersebut mendapatkan anestesi umum (*general endotracheal anesthesia*). Pengambilan sampel darah dilakukan sesaat sebelum diberikan larutan laktat hipertonik maupun mannitol untuk pengukuran kadar CRP, selanjutnya dilakukan pada 1 jam setelah pemberian larutan laktat hipertonik maupun mannitol. Data diuji dengan independent T test bila distribusi data normal dan dengan Mann Whitney bila distribusi data tidak normal. Tingkat kepercayaan 80% dengan kemaknaan  $p < 0,05$ .

Hasil penelitian menunjukkan bahwa larutan laktat hipertonik dapat menurunkan kadar CRP lebih besar dibandingkan mannitol.

Kata Kunci: cedera otak traumatik, laktat hipertonik, mannitol, CRP

## Abstract

**ISMA MULYANI.** *Solution Giving Effect Of Hypertonic Lactate 0.5 M 2.5 ml.Kg<sup>-1</sup> On Levels Of C Reactive Protein (CRP) In Patients Traumatic Brain Injury Undergoing To Craniectomy Procedure.* (Supervised by: Husni Tanra, Syafruddin Gaus, Idham Jaya)

This study aims to determine the effect of 0.5M hypertonic lactate solution 2.5 ml.Kg<sup>-1</sup> on levels of CRP compared to administration of a solution of 20% mannitol 0.5g.Kg<sup>-1</sup> in TBI patients who undergo craniectomy procedure.

Randomized experimental study in 38 patients with physical status (ASA PS) IIE-IIIIE who undergo craniectomi procedures to open the dura mater. The subjects were divided into two treatment groups, the first group given hypertonic 0.5 M lactate solution 2.5 ml/kg (n = 19) and a second group was given a solution of 20% mannitol 0.5 g/kg (n = 19). Both groups receive general anesthesia (general endotracheal anesthesia). Blood sampling is done just before given mannitol and hypertonic lactate solution for measurement of CRP levels, then performed at 1 hour after administration of mannitol and hypertonic lactate solution. Data were tested by independent T test when data were normally distributed and the Mann Whitney when data distribution is not normal. 80% with a confidence level of significance p <0.05.

The results showed that hypertonic lactate solution can lower CRP levels greater than mannitol.

Keywords: traumatic brain injury, lactic hypertonic, mannitol, CRP

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

*Traumatic Brain Injury* atau cedera otak traumatik (COT) merupakan kondisi heterogen yang menyebabkan kerusakan yang luas, penyebab kematian dan kecacatan yang tinggi, dan tidak memiliki pengobatan yang spesifik. (Lingsma ,2010; Helmy ,2007; Moppet 2007). Angka kejadian COT dilaporkan 400 per 100.000 pasien per tahun atau sekitar 1,4 juta pasien per tahun di Inggris. Data epidemiologi di Indonesia belum ada, tetapi data di RS Cipto Mangunkusumo, untuk penderita rawat inap, terdapat sekitar 85%, dimana angka kematian tertinggi sekitar 35% - 50% akibat COT berat (Haddad, 2012). Diperkirakan sekitar 1,6 juta kejadian COT di Amerika Serikat, 250.000 pasien memerlukan perawatan rumah sakit, 60.000 diantaranya meninggal dan 70.000 – 90.000 menyebabkan kecacatan neurologis permanen (Tenenbein, 2008).

Insiden COT terutama terjadi pada usia produktif antara 15 – 44 tahun, dimana penyebab tertinggi adalah kecelakaan lalu lintas sebanyak 48% - 53%.<sup>6</sup> COT lebih sering terjadi pada laki laki dari perempuan sekitar 60%. Remaja, dewasa dan orang tua yang paling banyak mengalami cedera (Moppet, 2007).

*Glasgow Coma Score* (GCS) mengklasifikasikan COT yaitu ringan (GCS 13 – 15), sedang (GCS 9 – 12), dan berat (GCS 3 – 8) (Moppet, 2007). Pasien dengan COT ringan memiliki prognosis yang baik. Walaupun kebanyakan pasien dapat kembali bekerja setelah COT ringan, sekitar 50% pasien memiliki ketidakmampuan sedang atau berat yang

dinilai menurut *Glasgow Outcome Scale* (GOS), dan ini menunjukkan morbiditas yang bermakna. Pasien dengan COT berat memiliki prognosis yang jelek. Sekitar 30% pasien yang masuk rumah sakit dengan GCS <13 meninggal, mortalitas pasien dengan GCS  $\leq 8$  setelah resusitasi meningkat sampai 50%. Pasien yang masuk dengan GCS  $\leq 12$ , sekitar 8% meninggal dalam 6 jam pertama, dan 2% dalam 1 jam pertama (Moppet, 2007).

Secara umum, COT dibagi menjadi dua periode: cedera otak primer dan cedera otak sekunder. Cedera otak primer merupakan kerusakan parenkim (jaringan, pembuluh darah) yang muncul saat trauma, menyebabkan cedera dan penekanan disekitar jaringan otak. Cedera otak sekunder digambarkan sebagai akibat dari proses fisiologis selanjutnya, seperti iskemik, re-perfusi dan hipoksia, pada daerah otak yang “beresiko” setelah terjadi cedera primer (Moppet, 2007).

Pada COT sering terjadi iskemia serebral yang bersifat global akibat tekanan intra kranial (TIK) yang tinggi. Peningkatan tekanan dalam jaringan otak yang berdekatan dengan lesi massa dapat menyebabkan hipoperfusi yang kemudian menyebabkan cedera otak sekunder (Bisri, 2012). Salah satu tantangan dalam menangani pasien dengan COT adalah mengenali tanda peningkatan TIK (Metzger, 2009).

Isi tengkorak terdiri dari jaringan otak 86%, darah 4%, dan cairan serebrospinal 10%. Karena ruangan tersebut dikelilingi oleh tulang maka peningkatan salah satu volume tersebut akan meningkatkan TIK dengan memindahkan cairan serebrospinal ke ruang subarahnoid dan penekanan volume darah vena. Pada pasien-pasien bedah saraf, peningkatan TIK

akan menurunkan *Cerebral Perfusion Pressure* atau tekanan perfusi serebral (TPS) dan menimbulkan iskemia serebral. Makin tinggi TIK, makin prognosis makin jelek (Rasmussen, 2004). Peningkatan TIK dapat ditunjukkan dengan adanya penonjolan parenkim otak (*bulging*) pada saat duramater dibuka (Bisri, 2012; Rasmussen, 2004).

Usaha-usaha untuk menurunkan TIK dan mempertahankan tekanan darah merupakan hal yang krusial karena TPS berhubungan langsung dengan tekanan arteri rerata (TAR) dan TIK, yang meliputi vasokonstriksi serebral dengan obat-obat anestetik intravena dan/atau hipokapnia, mengurangi volume cairan serebrospinal baik secara mekanis maupun secara farmakologis, dan dengan menarik cairan dari parenkim otak dengan osmoterapi maupun diuretik. Namun pada COT, hipokapnia tidak dianjurkan karena dapat memperberat iskemia pada daerah otak yang mengalami cedera. Osmoterapi dengan cairan hipertonik merupakan terapi pilihan selama beberapa dekade (Cottrel, 2007; Sakabe, 2007).

Mannitol 20% merupakan terapi yang paling sering dipakai sebagai osmoterapi. Mannitol 20% dinyatakan aman dan efektif oleh *Brain Trauma Foundation* dan *The European Brain Injury Consortium*. Walaupun demikian, mannitol memiliki beberapa efek samping, antara lain menyebabkan hiperosmolaritas yang dapat menimbulkan gagal ginjal dan hipotensi karena efek diuresisnya, terutama pada pasien-pasien dengan hipovolemia (Tenenbein, 2008; Bisri, 2012). Selain itu, pada kondisi sawar darah-otak yang tidak intak, mannitol justru dapat semakin meningkatkan tekanan intrakranial karena mannitol menembus masuk

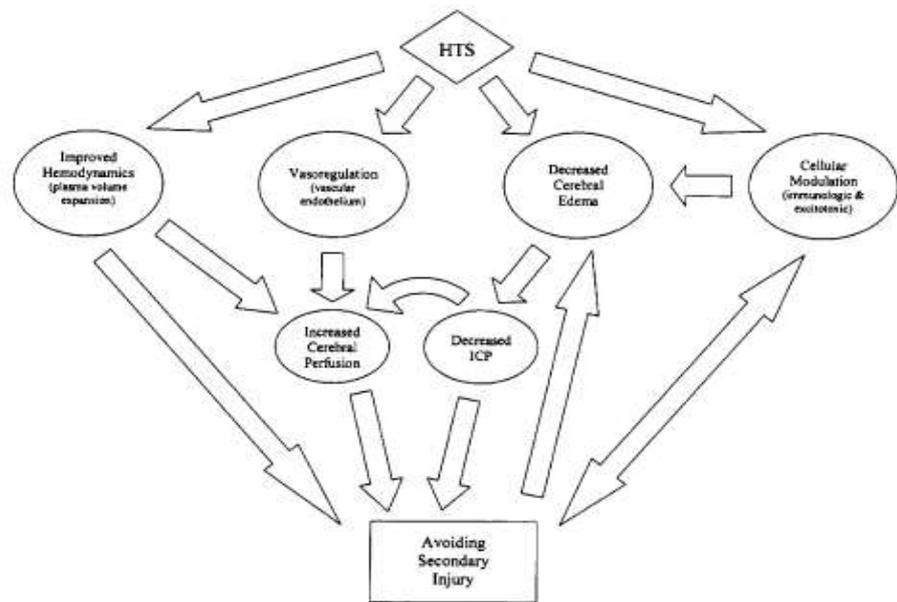
sawar darah-otak dan menarik cairan ke intrakranial. Karenanya, saat ini telah dikembangkan cairan lain sebagai alternatif untuk penggunaan mannitol, di antaranya adalah larutan salin (natrium) hipertonik dan larutan laktat hipertonik (Rasmussen, 2004; Cotrell, 2007). Selain mannitol, telah diteliti penggunaan salin hipertonik sebagai alternatif untuk terapi osmotik pada prosedur bedah saraf elektif untuk lesi supratentorial oleh Gemma dkk (1997). Penelitian ini mendapati bahwa salin hipertonik 7,5% sama efektifnya dengan mannitol dalam mengurangi tekanan cairan serebrospinal maupun mencegah peningkatan TIK (Gemma, 1997).

Cairan salin hipertonis (SHT) telah memperlihatkan penurunan TIK dan memperbaiki TPS, memperbaiki vasoregulasi, imunomodulator yang memberikan efek neuroprotektor, efek antiinflamasi, dan efek neurokemis pada jaringan otak yang cedera (Patanwala, 2010; Ichai, 2009).

Ada beberapa keuntungan salin hipertonis dibandingkan mannitol: SHT kurang menyebabkan "*rebound effect*" TIK dibandingkan dengan mannitol, tidak memberikan efek diuretik sehingga dapat mempertahankan volume plasma, mannitol dapat menyebabkan gagal ginjal sedangkan salin hipertonik memiliki efek renoprotektif (Johnson, 2004). SHT merupakan agen osmotik yang dapat mengurangi efek dari cedera otak sekunder pada pasien dengan COT (Sakabe, 2007).

Griffin (2010) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa SHT efektif dalam menurunkan TIK, bila digunakan pada pengobatan pertama untuk menurunkan TIK, SHT dapat menurunkan TIK dan menyediakan jalan untuk pembedahan dekompresi (Griffin, 2010).

Peningkatan TIK menyebabkan kerusakan sekunder jaringan otak dimana sdh diketahui sejak lama bahwa ketika terjadi kerusakan jaringan, hepar melepaskan protein fase akut ke dalam aliran darah, yang salah satunya dikenal sebagai *C – reactive protein* (CRP) (Lee, 2005).



Gambar 1 Mekanisme kerja salin hipertonic. (Dikutip dari Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review in Neurosurg Rev. Fig. 2 Proposed mechanism of action for hypertonic saline)

CRP adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya meningkat dengan cepat bila terdapat stimulus inflamasi. CRP dihasilkan oleh hepatosit sebagai respon meningkatnya interleukin (IL) – 6 yang muncul akibat proses inflamasi (Mishra, 2010).

Lee dkk (2005) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa CRP dapat menjadi indikator tambahan yang berguna terutama pada kasus cedera kepala difus yang pencitraannya tidak optimal untuk mengungkapkan keparahan TBI (Lee, 2005).

Sogut dkk (2010) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa ada korelasi positif antara serum CRP dengan keparahan cedera kepala, dimana pada pasien cedera yang tidak bertahan terjadi peningkatan kadar CRP yang bermakna dibandingkan dengan pasien yang hidup (Sogut, 2010).

Napoli (2011) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa peninggian CRP dan glukosa darah berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan perdarahan intraserebral (Napoli, 2011).

Pada pasien COT sering terjadi iskemia serebral yang kemudian menimbulkan influks ion  $Ca^{2+}$  ke intraseluler. Tingginya ion  $Ca^{2+}$  dalam sel akan menghentikan proses fosforilase dalam mitokondria dan mencegah produksi adenosin trifosfat (ATP). Untuk mempertahankan homeostasis ion, Na-K *pump* membutuhkan banyak ATP dan memicu peningkatan penggunaan glukosa yang menyebabkan terjadi peningkatan glikolisis. Kecepatan glikolisis akan meningkatkan produksi asam laktat yang dapat menyebabkan disfungsi neuronal dengan menginduksi asidosis, kerusakan membran, gangguan permeabilitas sawar darah otak dan edema otak (Bisri, 2012).

Namun disisi lain hipotesis sementara beranggapan bahwa produksi laktat dari sel glia yang meningkat setelah cedera otak, akan diangkut ke dalam neuron untuk digunakan sebagai bahan bakar cadangan (Ichai, 2009; Johnson, 2004).

Widodo dkk (2010) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa dinamika glukosa darah dan laktat dapat digunakan sebagai prediktor luaran pasien dengan cedera otak sedang berat (Widodo, 2010).

Arifin dkk (2008) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar laktat darah dengan tingkat cedera kepala, semakin berat cedera kepala, kadar laktat darah akan semakin meningkat. Demikian pula hasil CT-Scan kepala memperlihatkan semakin berat kerusakan parenkim otak semakin tinggi kadar laktat darah (Arifin, 2008).

Dewasa ini pemahaman mengenai laktat mengalami banyak perubahan (Leksana, 2012):

Paradigma lama:

- Laktat adalah produk akhir dari glikolisis pada keadaan hipoksia
- Laktat adalah penyebab utama kelelahan otot
- Laktat adalah penyebab utama kerusakan jaringan

Paradigma baru:

- Laktat adalah metabolit fisiologis
- Laktat merupakan substrat energi yang aktif di oksidasi oleh sel yang memiliki mitokondria, terutama pada organ yang sangat aktif: otak, jantung, ginjal dan otot.

Farmakodinamik laktat:

- Sebagai substrat energi yang lebih baik dari glukosa pada keadaan pasca-iskemia, karena siap pakai dan mudah dimetabolisme.
- Tidak menyebabkan asidosis
- Laktat diubah menjadi glukosa dengan proses glukoneogenesis laktat dimetabolisme pada sel yang mengkonsumsi oksigen.

Pada keadaan hipoksia/iskemia, tubuh kekurangan oksigen sehingga asam piruvat cenderung diubah menjadi asam laktat. Setelah restorasi oksigen pasca-hipoksi, asam laktat akan diubah menjadi asam piruvat dengan sedikit langkah dan tidak memerlukan ATP. Asam piruvat ini kemudian mengalami oksidasi melalui siklus asam sitrat atau dikonversi kembali menjadi glukosa (Bisri, 2012).

Sehingga laktat merupakan substrat energi yang lebih baik daripada glukosa pada keadaan pasca iskemia, karena siap pakai dan mudah dimetabolisme (Leksana, 2012).

Laktat merupakan metabolit fisiologis yang dapat menghasilkan energi, karena dapat dioksidasi oleh mitokondria pada sebagian besar sel organ-organ penting, termasuk otak. Pada keadaan hipoksia, laktat merupakan sumber energi alternatif selain glukosa. Selain itu, konsentrasi natrium yang tinggi diharapkan dapat menarik cairan ke intravaskuler sehingga mencegah hipovolemia dan memberikan stabilitas hemodinamik yang lebih baik. Karenanya, larutan laktat hipertonik diharapkan dapat menjadi alternatif yang lebih baik untuk terapi osmotik pada prosedur-prosedur bedah saraf (Bisri, 2012; Leksana, 2012).

Di Makassar, belum ada dilakukan penelitian yang melihat perbandingan efek perbaikan cedera jaringan otak setelah pemberian mannitol 20% dengan larutan hipertonik laktat dengan indikator kadar CRP, sehingga perlu dilakukan penelitian untuk melihat hal tersebut.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan masalah yang akan diteliti adalah sebagai berikut :

apakah pemberian infus larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB dapat mempengaruhi kadar CRP dibandingkan dengan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB pada prosedur kraniektomi pasien cedera otak traumatik?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan umum :**

Mengetahui perubahan kadar CRP sebelum dan sesudah pemberian larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB dan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB pada prosedur kraniektomi pasien cedera otak traumatik.

#### **2. Tujuan khusus :**

- a. Menilai kadar CRP sebelum pemberian larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB.
- b. Menilai kadar CRP 1 jam setelah pemberian larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB.
- c. Menilai kadar CRP sebelum pemberian larutan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB.
- d. Menilai kadar CRP 1 jam setelah pemberian larutan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB.
- e. Membandingkan kadar CRP sebelum dan sesudah pemberian larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB.
- f. Membandingkan kadar CRP sebelum dan sesudah pemberian larutan laktat mannitol 20% 0,5 gr/kgBB.
- g. Membandingkan perubahan kadar CRP pada kedua kelompok.

#### **D. Hipotesa Penelitian**

Hipotesa yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Peningkatan kadar CRP pada pemberian larutan laktat hipertonik 0,5M 2,5 ml/kgBB lebih rendah dibandingkan dengan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB pada pasien cedera otak traumatik yang menjalani prosedur kraniektomi.

#### **E. Manfaat Penelitian**

Dari hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat memberikan informasi tentang pengaruh pemberian larutan laktat hipertonik 2,5ml/kgBB dan mannitol 20% 0,5 gr/kgBB terhadap perubahan kadar CRP.
2. Dapat menjadikan larutan laktat hipertonik sebagai terapi diuretik osmotik dalam penatalaksanaan TIK tanpa meningkatkan kadar CRP.
3. Menambah pemahaman tentang farmakologi laktat hipertonik sebagai salah satu terapi osmotik untuk menurunkan tekanan intrakranial.
4. Dapat dijadikan referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. CEDERA OTAK TRAUMATIK**

COT merupakan kondisi yang paling membahayakan nyawa pada pasien-pasien trauma (Tenenbein, 2008). Karenanya, diperlukan terapi yang cepat dan tepat untuk menyelamatkan nyawa pasien dan mencegah sekuele dari COT. Peranan ahli anestesi dalam penatalaksanaan perioperatif pasien-pasien trauma kepala terutama ditujukan untuk stabilisasi kondisi umum pasien serta mencegah adanya gangguan sistemik yang dapat menimbulkan cedera otak sekunder (Cottrell, 2007).

COT diklasifikasikan menurut tingkat keparahannya dan mekanisme cedera primernya (Tenenbein, 2008). Menurut tingkat keparahannya, trauma kepala dibagi menjadi trauma kepala ringan, sedang, dan berat berdasarkan *Glasgow Coma Scale* (GCS). Skor GCS 13-15 diklasifikasikan sebagai cedera kepala ringan, GCS 9-12 sebagai cedera kepala sedang, dan GCS  $\leq 8$  sebagai cedera kepala berat (Moppet, 2007; Bisri, 2012; Sakabe, 2007). Cedera primer adalah kerusakan yang diakibatkan oleh efek mekanis langsung, termasuk akselerasi dan deselerasi tulang tengkorak dan jaringan otak (Helmy, 2007). Berdasarkan mekanisme cedera primernya, trauma kepala diklasifikasikan menjadi lesi tulang tengkorak dan lesi intrakranial. Lesi intrakranial dibagi menjadi dua tipe, yaitu lesi difus dan lesi fokal. Lesi difus meliputi kontusio serebri dan cedera aksonal difus (*diffuse axonal injury* = DAI). Lesi fokal meliputi kontusio serebri, hematoma epidural,

hematoma subdural, dan hematoma intraserebral (Moppet, 2007; Sakabe, 2007).

Edema serebri dapat terjadi baik pada lesi difus maupun fokal. Edema serebri pada cedera kepala terjadi melalui beberapa mekanisme. Yang pertama adalah karena berkurangnya tonus vasomotor pada pembuluh darah otak, sehingga volume darah otak meningkat. Karenanya, peningkatan tekanan darah dapat memperberat edema serebri (Bisri, 2012; Cottrell, 2007; Sakabe, 2007; Leksana, 2012).

Yang kedua, edema serebri dapat terjadi akibat sitotoksitas karena dilepaskannya glutamat dari neuron dan glia. Glutamat selanjutnya akan mengaktivasi saluran kalsium, sehingga terjadi influks kalsium dan peningkatan ion kalsium intraseluler yang kemudian akan memicu terjadinya berbagai proses yang berakhir pada kematian sel (Bisri, 2012; Cottrell, 2007; Sakabe, 2007; Leksana, 2012).

Proses-proses ini meliputi aktivasi fosfolipase, protein kinase, protease, *nitric oxide synthase* (NOS) yang kemudian akan mengakibatkan peroksidasi lipid, proteolisis dan pembentukan radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan asam deoksiribonukleat (*deoxyribonucleic acid/DNA*). Kerusakan pada sel-sel otak ini mengakibatkan influks natrium yang diikuti air ke dalam sel-sel otak, sehingga terjadinya edema serebri (Bisri, 2012; Cottrell, 2007; Sakabe, 2007; Leksana, 2012).

## B. LAKTAT HIPERTONIK

Larutan laktat hipertonik memiliki osmolaritas 1020 mOsmol/L, dimana osmolaritas ini hampir setara dengan mannitol 20% yang memiliki osmolaritas 1098 mOsmol/L. Larutan ini memiliki pH netral 7,0 bila laktat dimetabolisme, karenanya tidak menimbulkan efek samping asidosis. Larutan laktat hipertonik yang tersedia saat ini memiliki konsentrasi 0,5M dan mengandung natrium laktat 50% dengan konsentrasi natrium setara dengan NaCl 3%, kalium klorida (KCl) 0,075g, dan kalsium klorida ( $\text{CaCl}_2$ ) 0,05g. Kandungan elektrolit dalam larutan ini adalah 504,15 Meq/L  $\text{Na}^+$ , 4,02 Meq/L  $\text{K}^+$ , dan  $\text{Ca}^{++}$  2,72 Meq/L (Leksana, 2012; Mustafa, 2002).

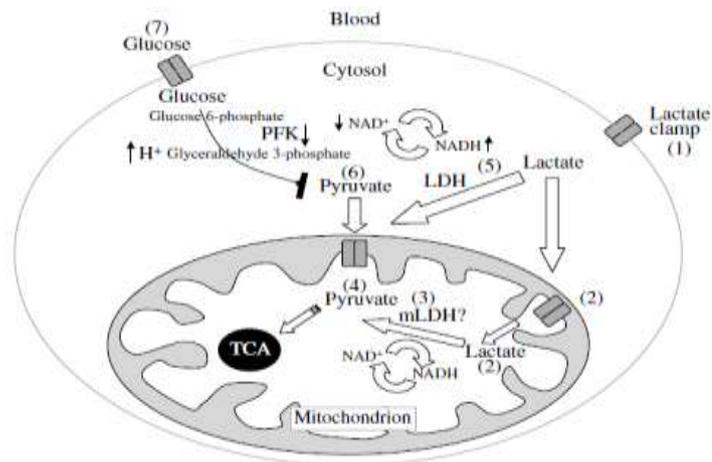
Larutan laktat hipertonik mengandung natrium setara dengan kandungan pada larutan NaCl 3%, dimana natrium merupakan kation utama dalam cairan ekstrasvaskuler dan sangat berperan dalam tonisitas plasma. Konsentrasi natrium yang tinggi dalam larutan ini memberikan hipertonisitas yang menguntungkan pada kondisi-kondisi yang memerlukan resusitasi cairan, karena dapat memperbaiki hemodinamik dengan volume yang relatif kecil (Leksana, 2012). Larutan salin hipertonik diberbagai penelitian menunjukkan perbaikan luaran neurologis pada trauma ketika digunakan diawal resusitasi, menurunkan TIK setelah digunakan, mencegah pelepasan glutamat patologis sehingga menyebabkan  $\text{Na}^+$  dapat kembali ke pompa  $\text{Na}^+$  sehingga pengambilan kembali glutamat menjadi normal kembali (Leksana, 2012; Mustafa, 2007).

Larutan ini juga mengandung levo-laktat, yang berbeda dengan laktat rasemik. Levo-laktat tidak menyebabkan asidosis laktat karena dapat

dimetabolisme sebagai substrat energi yang dioksidasi secara aktif oleh sel-sel yang memiliki mitokondria dimana jenis sel-sel ini terutama terdapat pada organ-organ yang sangat aktif seperti otak, ginjal, jantung dan otot (Mustafa, 2002).

Pada larutan laktat hipertonik yang dipakai dalam penelitian ini, levo-laktat terdapat dalam bentuk ion laktat<sup>-</sup> yang berikatan dengan natrium. Setelah masuk ke intravaskuler, ion laktat akan masuk ke sel dan dimetabolisme di mitokondria, meninggalkan ion Na<sup>+</sup> dalam intravaskuler. Hal ini akan meningkatkan konsentrasi Na<sup>+</sup> plasma sehingga terjadi peningkatan *Strong Ion Difference (SID)*, dimana  $SID = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$ . Peningkatan SID menyebabkan plasma menjadi lebih alkali, dan karenanya efek ini juga dapat turut berperan dalam mencegah terjadinya asidosis yang disebabkan oleh keadaan hipoksia. Laktat tinggal di intravaskuler selama 50-60 menit, dan efek hipertoniknya akan menarik cairan ke dalam intravaskuler sehingga volume intravaskuler lebih terjaga (Ichai, 2009; Mustafa, 2002).

Berdasarkan fakta-fakta di atas, laktat hipertonik diindikasikan untuk resusitasi cairan pada keadaan-keadaan hipovolemia dan iskemia, seperti pada operasi pintas pembuluh darah koroner (*coronary artery bypass graft*) dan juga pada pembedahan-pembedahan dengan prediksi perdarahan yang masif. Saat ini, laktat hipertonik juga dinyatakan dapat mengurangi tekanan intrakranial pada keadaan tekanan tinggi intrakranial karena osmolaritasnya yang tinggi, dan kandungan laktatnya dapat digunakan sebagai sumber energi alternatif pada kondisi-kondisi iskemia (Ichai, 2009; Mustafa, 2002).



Gambar 2. Mekanisme metabolisme laktat dalam mitokondria (Schurr A. Lactate is the ultimate oxidative energy substrate in brain and elsewhere. Crit Care & Shock. 2005; 8(3) : 67-75)

### C. MANNITOL

Mannitol merupakan senyawa gula alkohol yang terdiri atas enam karbon dan dihasilkan dari reduksi dekstrosa. Mannitol memiliki osmolaritas yang ditentukan dari konsentrasinya, dimana larutan yang tersedia di pasaran memiliki konsentrasi 20% dan osmolaritas 1098 mOsmol/L, jauh lebih tinggi dari osmolaritas fisiologis plasma yaitu 280-310 mOsmol/L. Mannitol merupakan senyawa yang inert secara metabolik, yang berarti hanya sebagian kecil senyawa ini yang dimetabolisme dalam tubuh. Mannitol difiltrasi secara bebas di glomerulus, hampir tidak direabsorpsi oleh tubulus ginjal, dan tidak disekresikan oleh tubulus ginjal. Karena osmolaritasnya yang tinggi dan sifatnya yang inert, mannitol dapat menarik cairan dari intraseluler dan ekstraseluler ke intravaskuler, yang kemudian diekskresikan melalui ginjal. Sifat-sifat ini menjadikan mannitol suatu diuretik osmotik. Mekanisme ini juga mendasari penggunaan terapeutik mannitol dalam mengurangi tekanan intraokuler maupun intrakranial pada edema serebri. Selain itu, mannitol juga memiliki sifat sebagai pengikat radikal bebas (*free-*

*radical scavenger*) sehingga dapat mengurangi efek radikal bebas yang ditimbulkan dalam keadaan iskemia (Cottrell, 2007; Gemma, 1997).

Kontraindikasi untuk pemberian mannitol meliputi anuria, gangguan fungsi ginjal berat, gagal jantung dengan edema paru, perdarahan epidural aktif, dan dehidrasi berat. Karenanya, kondisi kardiovaskuler, fungsi ginjal, serta status hidrasi pasien harus dievaluasi sebelum pemberian mannitol. Mannitol juga meningkatkan ekskresi natrium dan klorida karena peningkatan osmolaritas filtrat glomerulus. Karenanya, kadar elektrolit juga harus diperiksa setelah dan selama mannitol masih diberikan, karena mannitol dapat menyebabkan ketidakseimbangan kadar elektrolit, yaitu hiponatremia (Cottrell, 2007; Sakabe, 2007).

#### **D. TEKANAN INTRAKRANIAL**

Isi dari rongga intrakranial terdiri atas parenkim otak (80%), darah (12%), dan cairan serebrospinalis (8%). Rongga intrakranial merupakan ruangan tertutup dengan volume yang tetap, sehingga peningkatan volume dari salah satu komponennya akan mengakibatkan pengurangan dari komponen yang lain (doktrin Monroe-Kellie). Mekanisme kompensasi untuk menjaga tekanan intrakranial tetap konstan meliputi perpindahan likuor serebrospinalis ke kompartemen spinal, peningkatan absorpsi likuor, pengurangan produksi likuor, dan pengurangan volume darah otak terutama darah vena. Bila peningkatan volume komponen-komponen intrakranial ini tidak dapat dikompensasi oleh mekanisme-mekanisme ini, maka akan terjadi peningkatan tekanan intrakranial (Bisri, 2012; Rasmussen, 2004; Cottrell, 2007; Sakabe, 2007).

Tekanan intrakranial normal adalah  $\leq 10$  mmHg. Tekanan tinggi intrakranial didefinisikan sebagai tekanan intrakranial  $\geq 15$  mmHg. Tekanan tinggi intrakranial yang tidak teratasi akan menyebabkan herniasi otak, yang dapat terjadi pada beberapa lokasi yaitu melalui falx serebri, tentorium cerebelli, foramen magnum, maupun melalui defek pada tulang tengkorak (transkalvarial) (Bisri, 2012).

Tanda-tanda klinis tekanan tinggi intrakranial adalah sakit kepala, mual dan muntah, penglihatan kabur, dan penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan papilledema dan ukuran pupil yang anisokor. Pada pemeriksaan penunjang CT scan dapat ditemukan *midline shift* lebih dari 5 mm, hilangnya sisterna basalis, hilangnya sulcus, serta menyempitnya ventrikel (atau melebarnya ventrikel bila terdapat hidrosefalus). Edema serebri pada CT scan juga terlihat sebagai adanya area hipodens (Cottrell, 2007; Sakabe, 2007).

Tekanan tinggi intrakranial diatasi dengan beberapa cara yang bertujuan untuk mengurangi volume komponen intrakranial, misalnya dengan elevasi kepala serta pemberian diuretik, baik diuretik osmotik maupun *loop diuretic* untuk mengurangi edema otak. Pada tekanan tinggi intrakranial yang disebabkan oleh efek massa intrakranial (*space occupying lesion = SOL*), terapi adalah dengan pembedahan untuk evakuasi massa, misalnya pada tumor otak. Pada tumor otak juga dapat diberikan terapi steroid untuk mengurangi edema peritumoral (Cottrell, 2007; Sakabe, 2007; Gemma, 1997).

### **E. C REACTIVE PROTEIN (CRP)**

Diproduksi di hepar, *C Reactive-protein*, atau CRP, merupakan protein yang dilepaskan ke aliran darah sebagai respon inflamasi tubuh. Tingginya

kadar CRP menjadi peringatan, karena menunjukkan adanya inflamasi. Kondisi ini menyebabkan pelepasan interleukin-6 (IL-6) dan sitokin lain yang merangsang terbentuknya CRP dan fibrinogen oleh hepar. Selama respon fase akut, kadar CRP meningkat dengan cepat dalam 2 jam setelah trauma akut, dan mencapai puncaknya pada 48 jam. Seiring proses resolusi respon fase akut, CRP menurun perlahan dengan waktu paruh 18 jam (Morgan, 2001).

Mishra dkk (2010) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa kadar CRP meningkat pada kasus strok dimana iskemik mencetuskan inflamasi pada strok akut dan peningkatan ini berhubungan dengan infark yang besar, defisit neurologis yang berat dan luaran yang jelek (Mishra, 2010).

Sudah sejak lama diketahui bahwa kerusakan jaringan yang muncul mengikuti trauma, hepar melepaskan reaktan fase akut ke aliran, dimana CRP dikenal sebagai reaktan yang bagus. Beberapa penelitian yang berhubungan dengan kadar TBI. Is dkk melaporkan bahwa hs-CRP, TNF alfa, dan IL-6 dalam serum dan LCS meningkat bermakna pada pasien dengan cedera otak traumatik berat (Sogut (2010)).

Lee dkk (2005) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa CRP dapat menjadi indikator tambahan yang berguna terutama pada kasus cedera kepala difus yang pencitraannya tidak optimal untuk mengungkapkan keparahan COT (Lee, 2005).

Sogut dkk (2010) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa ada korelasi positif antara serum CRP dengan keparahan cedera kepala, dimana pada pasien cedera yang tidak bertahan terjadi peningkatan kadar CRP yang bermakna dibandingkan dengan pasien yang hidup (Sogut, 2010).

Napoli dkk (2011) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa peninggian CRP dan glukosa darah berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan perdarahan intraserebral (Napoli, 2011).

## F. KERANGKA TEORI

