

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera Otak Traumatik (COT) atau dalam bahasa Inggris dikenal dengan *Traumatic Brain Injury (TBI)* merupakan penyebab utama kematian individu pada segala usia, di mana COT terus menjadi masalah klinis signifikan di seluruh dunia yang mempengaruhi jutaan orang setiap tahunnya baik pada negara maju dan berkembang. Hal ini telah menjadi fokus perhatian selama beberapa tahun terakhir terutama dalam penanganan traumatik yang telah didukung dengan kemajuan dalam bidang ilmu kegawatdaruratan, ilmu bedah saraf dan perawatan intensif terhadap trauma (Hubbard, W. B et al. 2021). Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) 2022 mengenai COT mendefinisikan COT sebagai suatu gangguan fungsional otak oleh adanya trauma eksternal yang mencederai otak dengan penyebab terseringnya adalah kecelekaan lalu lintas (KLL), terjatuh ataupun terjadi benturan.

Diperkirakan ada 1,7 hingga 3,8 juta kejadian COT setiap tahun di Amerika Serikat, dengan remaja berusia antara 15 hingga 19 tahun dan orang dewasa berusia 65 tahun ke atas merupakan kelompok rentan mengalami COT. Kurang lebih 30%–40% pasien COT dinyatakan meninggal (Georges A dan Das J., 2023; Xu et al., 2020). Jumlah angka insidensi serta prevalensi kejadian COT di Indonesia masih belum ada sampai saat ini. Namun, menurut data Riskesdas tahun 2013, COT menjadi salah satu kejadian yang sering terjadi dan bahkan menduduki peringkat ketiga pada penyakit akibat trauma, dengan prevalensi kejadian sebanyak 8,2%. Tingkat kejadian COT tertinggi berada di provinsi Sulawesi Selatan (12,8%) dan terendah di Jambi (4,5%) (Putri D dan Fitria CN., 2018).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mendefinisikan COT sebagai kondisi di mana terganggunya fungsi fisiologis dan neurologis otak akibat benturan, pukulan, atau sentakan di kepala, atau penetrasi pada kepala (Capizzi, A., et al. 2020; Maulana et al. 2021). Menurut Kepmenkes No. 01.70/MENKES/1600/2000 tentang pedoman pelayanan kedokteran tata laksana COT bahwa berdasarkan data laporan Riskesdes Kementerian Kesehatan, trauma kepala diartikan sebagai trauma yang melibatkan kepala (dan bagian-bagiannya) serta leher.

Penyebab utama COT adalah benturan yang terjadi pada daerah kepala oleh karena terjatuh ataupun kecelakaan lalu lintas (Prins et al. 2013). Berdasarkan data Kepolisian Republik Indonesia tercatat adanya kenaikan jumlah kecelakaan lalu lintas yang signifikan sejak tahun 2017-2019 yaitu mencapai 116.411 kasus dengan 25.671 kematian akibat kecelakaan yang awalnya hanya berkisar 104.327 kasus dengan 30.694 kematian (Badan Pusat Statistik, 2019). Data yang dikeluarkan oleh WHO pada tahun 2014 mencatat bahwa terdapat 1.24 juta orang meninggal akibat kecelakaan dengan COT merupakan salah satu penyebab terbanyak (Galgano et al., 2017)

Penegakkan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat dan cermat turut mempengaruhi tingkat *survive* pasien COT. Pada COT terjadi kerusakan kompleks berupa luka tertutup maupun luka penetrasi yang melibatkan komponen lapisan kepala luar hingga jaringan otak. Tingkat keparahan dan kesadaran pasien dengan COT dapat dinilai dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS). Berdasarkan skor GCS, COT menurut keparahannya terbagi menjadi tiga yaitu COT derajat ringan (GCS 13–15), COT derajat sedang (GCS 9–12), dan COT derajat berat (GCS 3–8) (Suharto et al., 2019). Selain itu, menurut mekanisme cedera, COT diklasifikasikan sebagai COT primer dan COT sekunder. COT primer terjadi ketika kekuatan mekanik merusak pembuluh darah, akson, sel saraf, dan glia secara langsung. Hal tersebut dapat menimbulkan gangguan pada *Blood Brain Barrier* yang dapat mencetus terjadinya cedera sekunder. Menurut definisinya, COT sekunder merupakan suatu proses perubahan seluler yang berdampak pada regulasi senyawa biologi dan kimiawi otak yang terjadi secara berangsur-angsur oleh sebab cedera (Hubbard et al., 2021). COT yang terjadi akan menstimulasi sel neuron



it untuk menghasilkan mediator inflamasi. respon inflamasi pada fase akut COT ditandai dengan adanya peningkatan sel darah putihnya kadar katekolamin dan kortisol. Adanya pembentukan edema pada jaringan otak terjadi karena aktivasi mikroglia. Maka dari itu, peningkatan sel darah putih yang dihitung di kepala dapat menjadi parameter penting untuk memperkirakan tingkat keparahan suatu COT (Suharto et al., 2009)

Leukosit atau sel darah putih merupakan sistem utama kekebalan tubuh manusia di mana leukosit berfungsi sebagai pelindung dengan mempertahankan tubuh dari infeksi serta membunuh sel patogen atau mutan (Giyartika dan Keman, 2020). Respon inflamasi yang timbul dapat menyebabkan resistensi insulin sehingga gula darah pasien pada fase inflamasi dapat meningkat (Luc et al., 2020).

Gula darah menurut Rodriguez (2013) pada penelitiannya di Provinsi Sancti Spiritus, Kuba memiliki hubungan bermakna dengan nilai GCS pasien COT di mana apabila kadar gula darah semakin tinggi, maka derajat cedera semakin berat. Tak hanya itu, terdapat pula komplikasi lain seperti gagal napas dan penurunan reaksi pupil terhadap rangsang cahaya.

Berlandaskan uraian pada latar belakang, maka peneliti tertarik untuk membuat suatu penelitian yang membahas mengenai hubungan antara kadar leukosit dan gula darah terhadap derajat cedera otak traumatik di RSUP Wahidin Sudirohusodo periode 2022-2023.

1.2 Rumusan Masalah

Uraian pada latar belakang telah menjabarkan mengenai alasan dibalik pengambilan judul penelitian terkait. Maka, penulis merumuskan masalah berupa apakah ada hubungan antara kadar leukosit dan gula darah terhadap derajat COT dan rumusan masalah tersebut dijabarkan sebagai berikut :

- A. Apakah terdapat hubungan antara kadar leukosit terhadap derajat cedera otak traumatik?
- B. Apakah terdapat hubungan antara kadar gula darah terhadap derajat cedera otak traumatik?
- C. Bagaimana hubungan antara kadar leukosit dengan gula darah pada pasien COT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Berdasarkan rumusan umum permasalahan yang peneliti tentukan sebelumnya, maka tujuan umum dari penelitian ini adalah diketahuinya hubungan antara kadar leukosit dan gula darah terhadap derajat COT.

1.3.2 Tujuan Khusus

Berdasarkan rumusan permasalahan yang telah ditentukan sebelumnya, maka tujuan khusus penelitian ini adalah :

- A. Diketahuinya hubungan antara kadar leukosit terhadap derajat COT
- B. Diketahuinya hubungan antara kadar gula darah terhadap derajat COT
- C. Diketahuinya hubungan antara kadar leukosit dengan gula darah pada pasien COT

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Terdapat beberapa manfaat klinis yang dapat diperoleh antara lain :

- A. Hasil penelitian dapat membantu dalam pengembangan protokol diagnostik yang lebih canggih, tepat dan akurat untuk mengevaluasi derajat cedera otak traumatik. Hal ini dapat membantu tenaga kesehatan dalam membuat keputusan yang lebih tepat dan cepat, yang pada gilirannya dapat meningkatkan prognosis dan hasil pengobatan.
- B. Meningkatkan pemahaman tenaga kesehatan, terutama bagi para dokter, perawat, dan tenaga kesehatan lainnya di RSUP Wahidin Sudirohusodo, tentang hubungan antara kadar leukosit, kadar gula darah, dan derajat cedera otak traumatik. Hal ini dapat meningkatkan kualitas perawatan dan hasil pengobatan.



1.4.2 Manfaat Akademis

Beberapa manfaat akademis yang dapat diperoleh antara lain :

- A. Hasil penelitian dapat digunakan untuk mengembangkan materi edukasi kesehatan bagi pasien dan keluarganya. Ini dapat membantu mereka memahami faktor-faktor yang memengaruhi derajat cedera otak traumatik dan mengambil tindakan preventif atau respons yang tepat.
- B. Dalam konteks pendidikan formal, temuan penelitian ini dapat membantu pengembangan kurikulum pendidikan kesehatan untuk mahasiswa kedokteran dan keperawatan. Menyertakan informasi terkini tentang faktor-faktor yang mempengaruhi cedera otak dapat mempersiapkan para profesional kesehatan masa depan dengan pengetahuan yang lebih komprehensif
- C. Penelitian ini dapat dikembangkan lebih lanjut lagi mengenai instrumen penilaian derajat cedera otak traumatik sehingga modalitas diagnosis ataupun prognosis bisa lebih bervariasi
- D. Sebagai referensi tambahan dalam penelitian selanjutnya yang serupa agar kompleksitas dan pemahaman para peneliti mengenai topik terkait dapat bertambah sehingga dapat menghasilkan penelitian terbaru dan lebih mendalam.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Cedera Otak Traumatik

2.1.1 Definisi

COT merupakan kondisi yang dapat menyebabkan mortalitas tersering di hampir seluruh belahan dunia. Kondisi ini merupakan jenis cedera kepala baik dengan luka tertutup ataupun terbuka yang dapat melibatkan kerusakan bagian-bagian penting otak seperti jaringan, saraf dan pembuluh darah serta sawar darah otak (Suharto et al. 2019).

COT menurut Yap (2021) disebabkan oleh adanya rangsangan berupa trauma luar (eksternal) di mana menyerang bagian kepala dan menyebabkan kerusakan struktur ataupun fungsi sehingga dapat menurunkan kesadaran dan bahkan kematian.

Dampak cedera otak ini bisa terlihat secara langsung ditandai dengan adanya penurunan respon fisiologis ataupun fisik seperti disfungsi ekstremitas, penurunan kesadaran, penurunan fungsi psikososial di mana belum ada penanganan yang tepat dalam menatalaksana Cedera Otak Traumatik sampai saat ini (Ichwan, 2023).

2.1.2 Klasifikasi

COT dapat diklasifikasikan menjadi 3 jenis berdasarkan mekanisme, severitas dan morfologi (PNPK, 2022).

A. Berdasarkan mekanisme

1. COT tertutup yaitu cedera yang terjadi karena adanya kontak langsung dengan sumber trauma sehingga terjadi aselerasi, deselerasi dan rotasi pada otak dan penyebab tersering antara lain kecelakaan lalu lintas, terjatuh ataupun kekerasan dan/atau penganiayaan.
2. COT akibat ledakan terjadi akibat transfer energi yang cepat dan intens dari ledakan ke jaringan otak. Energi ini, dalam bentuk panas, tekanan, dan radiasi, dapat menyebabkan disrupsi pada struktur otak, kerusakan sawar darah otak, cedera akson, dan edema serebral.
3. COT tembus merupakan cedera akibat dari trauma mekanis yang disebabkan oleh benda tajam atau proyektil yang menembus struktur pelindung otak, yaitu tengkorak. Akibatnya, terjadi kerusakan pada jaringan otak yang dapat berupa robekan, perdarahan, atau kerusakan pada sel-sel otak.

B. Berdasarkan severitas

COT jenis ini dibagi berdasarkan derajat cedera yang dinilai menggunakan skor GCS. Adapun klasifikasinya antara lain :

1. COT Derajat Ringan (COTR)
COT dengan skor GCS 13-15 dan biasanya ditandai dengan kondisi pasien masih sadar dan fungsi neurologis dan fisiologis masih bagus contohnya seperti mampu berbicara ataupun bereaksi terhadap gerakan.
2. COT Derajat Sedang (COTS)
COT dengan skor GCS 9-12 dan ditandai dengan adanya penurunan kesadaran ataupun mulai berkurang fungsi neurologis dan fisiologis seperti tidak dapat berkomunikasi dengan lancar.



Derajat Berat (COTB)

dengan skor GCS ≤ 8 , biasanya pasien tidak sadarkan diri dan terganggu secara seluruh fungsi neurologis dan fisiologis tubuh.

morfologi

biasanya dibedakan berdasarkan letak lesi, kondisi patologis, serta jenis perdarahan

2.1.3 Epidemiologi

Sebanyak 1.7 juta kasus COT terjadi di Amerika Serikat dengan angka kematian sebesar 30.5%. Tak hanya itu, terdapat kurang lebih 52.000 kematian akibat COT pertahunnya dengan insidensi COTR sebanyak 131 dari 100.000 kasus serta 15 dan 14 kasus COTS dan COTB per 100.000 orang. Jumlah kejadian COT berada di kisaran 475.000 kasus pada anak usia 0-14 tahun dan sebanyak 80.000 orang mengalami cacat permanen (Prinz et al. 2013 dalam Akhyar et al. 2023) dan (PNPK, 2022).

Angka kejadian COT di Indonesia masih belum lengkap sampai saat ini, akan tetapi pada tahun 2005 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta tercatat bahwa angka kejadian COTR, COTS dan COTB sangat tinggi yaitu mencapai 55,85%, 40,54 % dan 3,61%. Selain itu, sejak tahun 2012-2017 di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tercatat sebanyak 9006 kejadian COT. Distribusi jenis COT menunjukkan dominasi COTR (64,91%), diikuti COTS (23,44%), dan COTB (11,65%). Terdapat disparitas gender yang signifikan, dengan laki-laki mengalami COT sebesar 75,32% dan perempuan 24,68%. Angka mortalitas akibat COT secara keseluruhan mencapai 1,88% (PNPK, 2022).

Riskesdas 2013 mendata bahwa Sulawesi Selatan menjadi provinsi dengan kejadian COT tertinggi di Indonesia dengan angka 12.8% dan provinsi Jambi menjadi provinsi dengan angka COT terendah yaitu 4.5% (Putri D dan Fitria CN., 2018).

Pendataan kasus COT di Makassar masih kurang, akan tetapi dalam penelitian oleh Damayanti dan rekannya di tahun 2016 mengemukakan bahwa pada tahun 2005 sampai 2007 terjadi kenaikan angka kejadian COT di RSUP Wahidin Sudirohusodo dari jumlah kasus sebanyak 861 di tahun 2005 meningkat menjadi 1078 kasus di tahun 2007.

2.1.4 Dampak COT

Angka persentase mortalitas akibat COT yang tinggi menjadi salah satu akibat yang dapat terjadi pada pasien COT. Selain itu, tingginya kemungkinan terganggunya kognitif serta menurunnya kualitas hidup merupakan dampak jangka panjang yang dapat disebabkan oleh COT.

Sebanyak 3,2-5,3 juta penduduk Amerika Serikat mengalami COT dengan prevalensi gangguan kognitif sebanyak 8 dari 10 kasus COT. Tingkat kejadian gangguan kognitif yang tinggi diakibatkan oleh kerentanan hipokampus terhadap COT. Hal ini ditandai oleh adanya atrofi bilateral pada hipokampus yang sering muncul beberapa tahun setelah cedera (Titus et al. 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Rabinowitz dan rekannya pada tahun 2014 menemukan bahwa pada pasien dengan COT derajat ringan-sedang dapat terjadi gangguan fungsi kognitif terutama pada aspek memori, atensi serta kemampuan memahami informasi yang diterima dan biasanya akan pulih secara perlahan dalam waktu 3-6 bulan pasca cedera. COT derajat sedang-berat memiliki kemungkinan mengalami gangguan fungsi kognitif jangka panjang bahkan permanen yang dapat mempengaruhi pula memori, atensi, kemampuan memahami informasi dan berkomunikasi, fungsi kognitif visuospasial, serta kecerdasan dan cara berpikir.

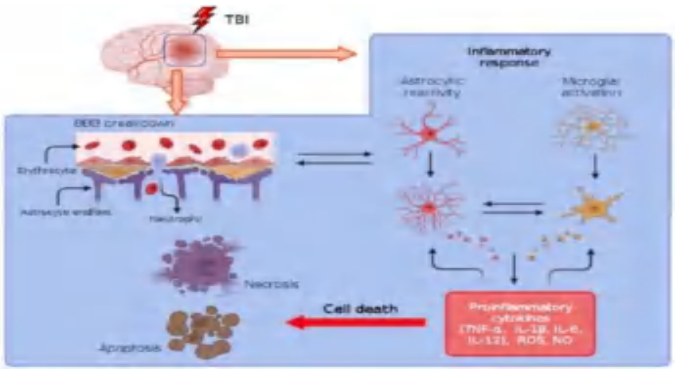
2.1.5 Patofisiologi COT

COT dapat memicu berbagai macam reaksi kompleks yang melibatkan respon inflamasi dan kimiawi tubuh terutama bagian otak. Proses ini segera terjadi setelah terjadinya trauma eksternal yang menyerang bagian otak.

Trauma yang terjadi dapat merusak struktur otak terutama *Blood Brain Barrier* (BBB) dan pembuluh darah otak. Ketika pembuluh darah otak mengalami luka, akan mengaktifasi respon liperantarai oleh leukosit disertai pelepasan mediator pro-inflamasi berupa sitokin, *growth factor* yang nantinya akan mengubah permeabilitas vaskular otak, sehingga air dan terakumulasi di ekstrasvaskular memenuhi jaringan otak (Corrigan et al. 2016). Hal ini akan menimbulkan edema otak dan dapat menimbulkan gejala seperti peningkatan tekanan intrakranial yang dapat mengakibatkan gangguan saraf berat dan bahkan mengancam nyawa (Jha et



Kerusakan pada BBB akan menyebabkan terbentuknya *gap* yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pada BBB, sehingga neutrofil dapat masuk ke jaringan saraf ketika terjadi inflamasi. Respon inflamasi yang terjadi akan mengaktivasi mikroglia dan astrosit, komponen utama dalam respon inflamasi pada sistem saraf, akan menghasilkan pelepasan mediator pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6, IL-12), ROS (*reactive oxygen species*) dan NO atau nitrit oksida (Freire et al. 2023). TNF- α dan interleukin berperan dalam meningkatkan proses inflamasi serta ROS dan NO akan menyebabkan gangguan pada metabolisme serta struktur sel otak yang dapat mengakibatkan kerusakan jaringan dan apoptosis (Feghali & Wirght. 1997) dan (Hernandez-Ontiveros et al. 2013).



Gambar 1. Mekanisme respon inflamasi pada COT

Sumber: Freire et al. (2023) Cellular and Molecular Pathophysiology of Traumatic Brain Injury: What Have We Learned So Far? Biology. 1-27

Mediator inflamasi baik TNF- α maupun NO yang dilepaskan dapat mempengaruhi metabolisme gula darah pada saat terjadi cedera sehingga dapat menyebabkan kondisi hiperglikemi yang dapat menghambat dan memperburuk kondisi pasien COT (Agustiawan & Al-Fahri. 2021).

2.2 Glasgow Coma Scale

Keparahan COT dapat dinilai menggunakan skala atau metode penilaian GCS yaitu merupakan metode penilaian tingkat keparahan COT dengan mengevaluasi fungsi dan respon fisiologis tubuh dan umumnya mempunyai 3 kategori dalam mengelompokkan pasien COT (Yap, 2021).

Tabel 1. Glasgow Coma Scale

Tes	Reaksi	Skor
Mata	Membuka mata spontan	4
	Membuka mata karena diajak berbicara/dipanggil	3
	Membuka mata karena ada rangsangan nyeri	2
	Tidak ada respon	1
Motorik (M)	Mematuhi instruksi	6
	Melokalisir nyeri	5
	Menghindari nyeri	4
	Fleksi abnormal	3
	Ekstensi abnormal	2
	Tidak ada respon	1
Verbal (V)	Orientasi baik, dapat berbicara dengan lancar	5
	Bingung	4
	Kata-kata tidak sesuai	3
	Suara tidak jelas (bergumam)	2
	Tidak ada respon	1
Jumlah Skor		3-15

et al. (2021) Journal Neurotrauma. 38(23):3295-3305



Tabel 2. Interpretasi Glasgow Coma Scale

Nilai GCS	Kategori
13-15	Derajat Ringan
9-12	Derajat Sedang
3-8	Derajat Berat

Sumber: Suharto et al. (2019) Jurnal Neuroanastesi Indonesia. 8(3):153–59

2.3 Leukosit

2.3.1 Definisi

Leukosit atau juga disebut sel darah putih menurut Anggraini et al. (2022) merupakan jenis sel darah berinti yang termasuk dalam sekelompok sel kekebalan tubuh dan berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh untuk melawan patogen-patogen penyebab penyakit.

2.3.2 Klasifikasi

Terdapat dua jenis klasifikasi sel darah putih menurut granulanya yaitu (Adinugroho et al. 2019):

- Granulosit, yaitu jenis sel darah putih yang bergranul dan bersegmen atau lobus yang terdiri dari :
 1. Neutrofil : Leukosit bergranul dengan benuk segmen atau batang dan berperan dalam proses inflamasi dan melawan bakteri
 2. Eosinofil : Leukosit bergranul dengan sitoplasma berwarna orange dan bersegmen serta berperan dalam respon alergi dan melawan cacing
 3. Basofil : Leukosit dengan granula bervariasi dan hampir menutupi seluruh permukaan sel serta berperan dalam reaksi alergi
- Agranulosit, yaitu jenis sel darah putih dengan inti tak bersegmen dan tidak memiliki granul pada sitoplasma sel yang terdiri dari :
 1. Limfosit : Leukosit dengan ukuran kecil dan inti berukuran besar serta berperan dalam respon kekebalan spesifik
 2. Monosit : Leukosit dengan inti berjumlah satu dan berperan dalam menelan benda asing ketika berada pada fase aktifnya (makrofag)

2.3.3 Peran Leukosit pada COT

Secara lokal, proses inflamasi yang diinduksi oleh migrasi leukosit ke lokasi cedera akan langsung terjadi sesaat setelah COT dan disertai pengaktifan sel mikroglia dan astrosit juga perekrutan mediator inflamasi di daerah cedera. Proses ini terpicu untuk melindungi tempat terjadinya cedera dari serangan patogen serta untuk memperbaiki sel-sel otak yang rusak. Selain itu, respon stres akan terjadi di dalam tubuh dan secara sistemik akan memicu pelepasan leukosit perifer menuju daerah cedera. Penelitian yang meneliti mengenai jumlah leukosit pada pasien COT didapatkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara jumlah leukosit dengan derajat keparahan, lama rawat inap, dan *outcome* pasien. Hal ini dikaitkan dengan adanya peningkatan kadar katekolamin dan kortisol pada pasien COT sehingga terjadi peningkatan leukosit dan peran leukosit yaitu dengan menyebabkan edema serta kerusakan vaskular pembuluh darah otak (Maulana et al. 2021; Gurkanlar



oleh Maulana beserta rekannya pada tahun 2021 yang meneliti tentang hubungan antara kadar CRP dengan *outcome* pasien COT berdasarkan skor GCS di RSUD Ulin menemukan bahwa semakin berat tingkat keparahan COT maka akan disertai peningkatan leukosit perifer sehingga kadar leukosit dalam pembuluh darah akan meningkat. Hasil penelitian yang dilakukan didapatkan bahwa terdapat hubungan yang cukup signifikan antara

outcome pasien COT dengan jumlah leukosit di mana pasien derajat berat akan memiliki *outcome* yang buruk disertai peningkatan jumlah leukosit lebih tinggi dibandingkan pasien COT dengan derajat lainnya.

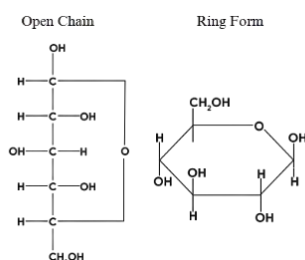
2.4 Gula Darah

2.4.1 Definisi

Herwanto dan rekan-rekannya (2016) mengemukakan bahwa gula darah merupakan hidrat arang utama penyuplai energi tubuh dan keseimbangan gula darah harus terus dikontrol agar fungsi sel dan jaringan serta organ tubuh bisa maksimal. Terganggunya regulasi gula dalam darah akan menyebabkan kekurangan energi bagi tubuh dan bahkan kematian jika kondisi ini berlangsung kronis.

Gula yang dibutuhkan tubuh dapat berasal dari hidrat arang baik dalam bentuk simpel maupun kompleks. Hasil cerna hidrat arang ini akan diubah menjadi gula dan ditranspor melalui darah dan ditransportasikan menuju sel-sel. Kemudian gula tersebut akan di metabolisme menjadi energi yang dibutuhkan oleh tubuh (Djakani et al. 2013).

Shendurse dan Khedkar pada tahun 2016 mengemukakan bahwa glukosa merupakan hidrat arang utama yang menjadi sumber energi bagi vertebrata di mana glukosa bersifat mudah larut air dan inilah yang mengakibatkan glukosa dapat beredar dan sebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah. Glukosa bisa didapatkan dari berbagai sumber seperti buah-buahan, gandum dan sayuran. Molekul glukosa terdiri atas 6 atom karbon, 12 atom hidrogen dan 6 atom oksigen dengan rumus struktur ($C_6H_{12}O_6$) serta memiliki 2 bentuk struktur molekul yaitu berbentuk rantai (*acyclic/open chain structure*) dan cincin (*equilibrium form*).



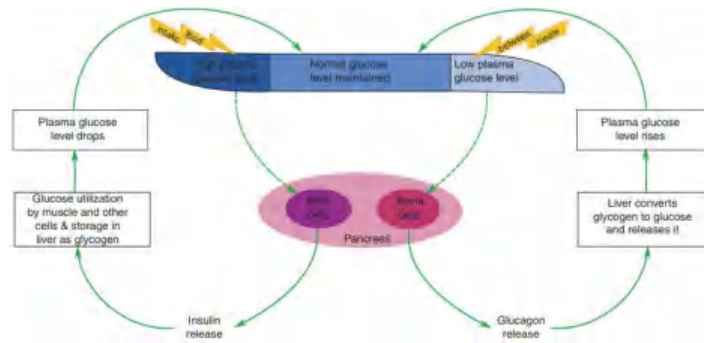
Gambar 2. Struktur molekul glukosa

2.4.2 Regulasi Gula Darah Normal

Keseimbangan gula darah atau homeostasis gula darah diatur oleh 2 hormon penting yaitu insulin dan glukagon. Ketika tubuh selesai mencerna makanan, kadar gula dalam darah akan meningkat. Hal ini akan mengaktifkan sel beta pankreas untuk melepaskan hormon insulin. Pelepasan hormon insulin akan membantu sel-sel hati dan otot untuk mengambil gula berlebih untuk diubah menjadi glikogen dengan bantuan GLUT4 sebagai transpor. Selain itu, gula berlebih akan memasuki sel-sel tubuh lainnya untuk digunakan sebagai bahan bakar utama pembuatan energi.

Sebaliknya, ketika terjadi kondisi mengancam jiwa sehingga menyebabkan gula dalam darah menurun drastis, maka tubuh akan merespon dengan mengaktifkan hormon glukagon. Fungsi glukagon berkebalikan dengan insulin yaitu mengkonversi glikogen yang terdapat di hati dan otot menjadi glukosa sebagai bentuk kompensasi (Nisa, 2019).





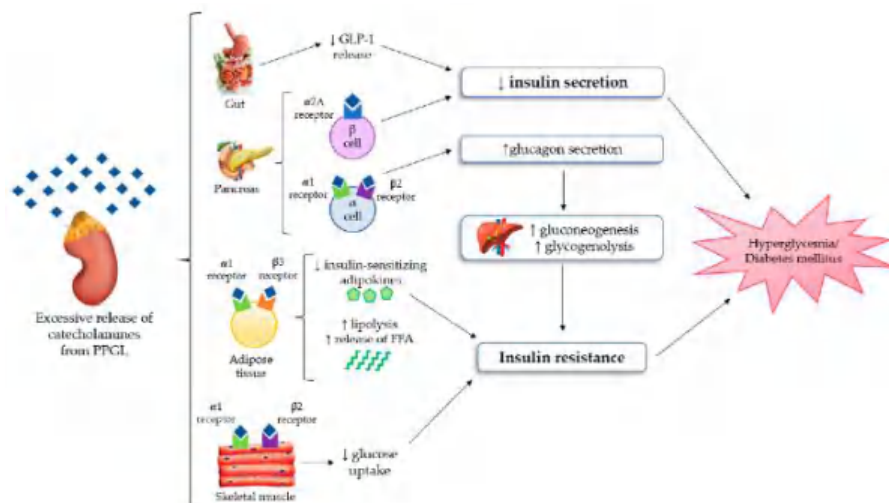
Gambar 3. Regulasi gula darah normal

Sumber: Ajmera et al. (2013) CPT: pharmacometrics & systems pharmacology

2.4.3 Peran Gula Darah pada COT

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar gula darah dapat berpengaruh pada prognosis pasien dengan COT. Kadar gula darah yang tinggi atau rendah dapat memengaruhi respon sel-sel otak terhadap cedera. Kadar gula darah yang tinggi dapat menyebabkan inflamasi dan stres oksidatif yang dapat merusak sel-sel otak yang sudah terluka akibat cedera. Di sisi lain, kadar gula darah yang rendah dapat mengurangi pasokan energi yang dibutuhkan oleh sel-sel otak, sehingga dapat memperburuk kondisi pasien dengan COT (Damanik & Sipayung, 2019).

COT derajat berat dapat memicu respon stres akut yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah. Mekanisme ini melibatkan peningkatan sekresi *growth hormone* dan katekolamin serta aktivasi sistem *corticotropin releasing hormone* (CRH) yang akan berperan dalam menaikkan kadar gula darah (Rahmawati, I. 2017). Katekolamin yang berasal dari kelenjar adrenal akan dilepaskan ketika fase akut dan akan berfungsi untuk menginduksi proses glikogenolisis di hati, lipolisis pada jaringan lemak dan menurunkan sekresi insulin oleh pankreas. Growth hormone dan kortisol akan berperan dalam proses glukoneogenesis sebagai upaya kompensasi tubuh terhadap kebutuhan gula ketika terjadi cedera (Shi et al. 2016) dan (Prasetyo, 2013). Akan tetapi, peningkatan yang signifikan terutama pada proses cedera akan memperburuk prognosis pasien karena dapat menyebabkan kemungkinan komplikasi dan mortalitas (Shi et al. 2016).



Gambar 4. Peran katekolamin dalam regulasi gula darah

(2023) International Journal of Molecular Sciences. 24(6): 5153.



yang dilakukan oleh Ridho dan rekannya di tahun 2021 menemukan bahwa kadar gula darah pada pasien dengan COT memiliki nilai yang berbeda tergantung derajat trauma yang dialami. Adanya reaksi stres akut pertama trauma dapat menyebabkan peningkatan ekskresi hormon yang berperan dalam regulasi gula darah. Hal ini merupakan respon alamiah tubuh ketika terjadi trauma. Selain itu, penelitian ini juga menemukan bahwa semakin tinggi kadar gula darah pasien COT pada hari ke-0 maka

kemungkinan *outcome* buruk pada hari ke-7 semakin meningkat. Hasil ini didukung oleh penelitian serupa yang menyatakan bahwa kondisi tinggi gula darah atau hiperglikemi berhubungan dengan angka mortalitas dan komplikasi pasien COT (Alvis-Miranda et al. 2014).

Kadar gula darah di atas 145 mg/dl berdasarkan penelitian oleh Damanik dan Sipayung (2019), menunjukkan peningkatan risiko kematian pasien COT dengan derajat berat. Adanya peningkatan ini menggambarkan perlunya kontrol kadar gula darah pasien COT sebagai instrumen prognostik pasien. Penelitian lain menemukan bahwa apabila kadar gula darah yang mencapai kurang atau sama dengan 200 mg/dl pada 24 jam pertama setelah cedera cenderung memiliki prognosis yang baik dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar gula darah lebih dari 200 mg/dl (Irawati, L. 2017). Tingginya gula darah akan meningkatkan osmolaritas darah serta permeabilitas kapiler sehingga dapat memicu terjadinya kebocoran plasma dan juga dapat menyebabkan terjadinya diuresis osmotik yang dapat mempengaruhi volume plasma darah. Kekentalan darah yang meningkat dapat menurunkan perfusi darah ke organ vital dalam hal ini otak sehingga proses pemulihan otak akibat cedera dapat terganggu (Zhou et al. 2018).

2.5 Hubungan Leukosit dan Gula Darah pada COT

COT yang terjadi akan mengakibatkan luka pada bagian otak yang akan mengaktifasi respon stres di mana tubuh akan menilai bahwa terjadi peningkatan kebutuhan glukosa sebagai mekanisme pertahanan terhadap luka yang terjadi. Respon yang terjadi akan mengaktifasi pelepasan katekolamin yang berperan dalam merekrut leukosit perifer menuju daerah luka sehingga menyebabkan akumulasi leukosit atau leukositosis. Sistem imun ini akan menginfiltrasi dan melakukan adhesi pada jaringan endotel untuk memulai respon inflamasi. Hal ini dapat menyebabkan pembentukan edema otak oleh karena meningkatnya permeabilitas vaskular sebagai mekanisme perlindungan terhadap jaringan atau bagian otak yang rusak. Pada saat yang sama, katekolamin dapat memicu proses glikogenolisis serta hipermetabolisme yang dapat meningkatkan produksi glukosa. Tak hanya itu, katekolamin juga dapat meningkatkan produksi glukagon dan menurunkan sekresi insulin oleh pankreas. Selain itu, sesaat terjadinya inflamasi, akan terjadi juga aktivasi mikroglia dan astrosit yang berperan dalam melepaskan mediator pro-inflamasi (TNF- α , interleukin) di mana akan meningkatkan proses inflamasi. Selanjutnya, aktivasi astrosit akan menginduksi pelepasan dan akumulasi NO dan ROS yang bersifat toksik pada daerah luka yang dapat menghambat metabolisme dan struktur sel, sehingga dapat menyebabkan kematian sel (Gurkanlar et al. 2009 dalam Maulana et al. 2021; Freire et al. 2023).

Inflamasi yang terjadi dapat menstimulasi hipofisis anterior untuk melepaskan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) yang berfungsi dalam metabolisme zat salah satunya yaitu gula atau glukosa. Selain itu, TNF- α dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah dengan menurunkan kadar *adipocyte-specific* genes dan meningkatkan kadar *preadipocytespecific genes*, sehingga dapat mengganggu metabolisme gula dan berpotensi menurunkan resistensi insulin serta menyebabkan kondisi hiperglikemi. Kondisi ini dapat memperburuk prognosis pasien oleh karena meningkatnya kadar gula darah pasien yang bisa memicu komplikasi dan bahkan kematian (Agustiawan & Al-fajri, 2021).

