

TINJAUAN PUSTAKA

BRAIN PROTECTION PADA TRAUMATIK BRAIN INJURY

Sudadi

Dokter anestesi dan staff pengajar program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif
FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Trauma merupakan penyebab utama kematian pada anak-anak dan usia dewasa dibawah 45 tahun, dan trauma kepala merupakan penyebab kematian segera pada 25% kasus. Trauma otak bisa diklasifikasikan sebagai cedera primer dan sekunder. Cedera otak primer merupakan akibat langsung benturan pada kepala yang menyebabkan kerusakan anatomis maupun fisiologis. Cedera otak sekunder merupakan akibat dari hipotensi, hipoksia, asidosis, edema, atau faktor lanjut lain yang menyebabkan kerusakan jaringan otak. Brain protection sebagai pencegahan dan perbaikan adanya kerusakan neuron yang disebabkan karena abnormalitas metabolisme serebral, fungsi histopatologis atau neurologis yang terjadi setelah hipoksia atau kondisi iskemia. Elemen pokok dalam brain protection yang harus dicapai adalah menurunkan kebutuhan oksigen, meningkatkan suplai oksigen dan menghentikan proses patologis intraseluler.

Kata Kunci : trauma, brain protection, cedera primer, cedera sekunder

ABSTRACT

Trauma is the leading cause of death in children and people under 45 years old, and brain trauma is the leading cause of death in 25% of cases. Brain trauma can be classified as both primary and secondary injury. Primary brain injury is a direct result on the head causing both anatomical and physiological damage. Secondary brain injury is the result of hypotension, hypoxia, acidosis, edema, or other advanced factors that cause damage to brain tissue. Brain protection as prevention and improvement of neuronal damage caused by abnormalities of cerebral metabolism, histopathological or neurological functioning that occurs after hypoxia or ischemic conditions. The key elements in brain protection that must be achieved are lowering oxygen demand, increasing oxygen supply and halting intracellular pathological processes.

Keywords : trauma, brain protection, primary injury, secondary injury

A. PENDAHULUAN

Trauma merupakan penyebab utama kematian pada anak-anak dan usia dewasa dibawah 45 tahun, dan trauma kepala merupakan penyebab kematian segera pada 25% kasus. Angka kematian pasien dengan trauma kepala berat berkisar antara 30-50%, dan sebagian yang selamat hidup dengan defisit neurologis berat, termasuk didalamnya *vegetatif state* permanen¹.

Iskemik serebral merupakan proses skunder yang sangat berpengaruh terhadap hasil tindakan pada trauma kepala berat¹. Efek akhir hipoksia adalah kekurangan oksigen pada tingkat mitokondria. Otak sangat sensitif terhadap hipoksia

dan ketidakmampuan jaringan untuk regenerasi menjadikan hipoksia otak merupakan hal penting yang menjadi perhatian anesthesiologist².

Proteksi terhadap hipoksia otak dilakukan untuk meningkatkan outcome. Penelitian dengan pendekatan metode farmakologis telah banyak diterapkan. Tulisan ini mengulas proteksi otak pada *Traumatic Brain Injury* (TBI).

B. TINJAUAN PUSTAKA

a. Patofisiologi Cedera Kepala

Trauma otak bisa diklasifikasikan sebagai cedera primer dan sekunder. Cedera otak primer

merupakan akibat langsung benturan pada kepala yang menyebabkan kerusakan anatomis maupun fisiologis. Cedera otak sekunder merupakan akibat dari hipotensi, hipoksia, asidosis, edema, atau faktor lanjut lain yang menyebabkan kerusakan jaringan otak. Radikal bebas juga berperan sebagai penyebab sekunder kerusakan otak pada saat iskemia.

Cedera Primer

Cedera otak primer biasanya menyebabkan perubahan struktural seperti hematoma epidural, hematoma subdural, perdarahan subarakhnoid, perdarahan intraventrikuler atau kontusio serebri^{3,3}.

1. Hematoma Subdural.

Lesi intrakranial yang paling sering terjadi adalah hematoma subdural. Kejadiannya meliputi 20-40% pasien dengan cedera berat. Vena-vena mengalami kerusakan akibat pergerakan parenkim otak pada saat benturan. Perdarahan menyebabkan terbentuknya hematoma di ruang antara dura dan arakhnoid. Pada hematoma subdural jarang terjadi 'lucid interval' dibandingkan hematoma epidural^{3,3}.

2. Hematoma epidural

Insidensi hematoma epidural meliputi 1% dari seluruh truma kepala yang dirawat di rumah sakit. Penyebab tersering hematoma epidural adalah perdarahan dari arteria meningea media (85%), dapat juga terjadi diluar distribusi arteria meningea media seperti perdarahan akibat fragmen tulang yang fraktur. Hematoma epidural sering ditandai dengan "lucid interval" yaitu kondisi sadar diantara periode tidak sadar^{3,3}.

3. Kontusio Cerebri.

Kontusio serebri sering terjadi di lobus frontalis atau temporalis. Kejadian ini paling sering disertai dengan fraktur cranium. Yang sering membahayakan adalah karena tendensi berkembang lebih parah, terjadi dalam 24 jam sampai 10 hari setelah cedera. Hal ini memerlukan pemeriksaan CT scan ulang 24 jam pasca cedera³.

4. Perdarahan Ventrikuler.

Perdarahan intraventrikuler mengindikasikan TBI yang berat. Adanya darah dalam ventrikel merupakan predisposisi hidrocefalus pasca

trauma, dan sering memerlukan catheter untuk drainase¹.

5. Diffuse Axonal Injury (DAI)

Terjadi pada 50 – 60% kasus cedera kepala berat. Kelainan ini karakteristik ditandai dengan lesi bilateral non hemoragik, mengenai corpus callosum dan brainstem bagian atas. Klasifikasi sebagai ringan : koma 6 – 24 jam, moderat : koma lebih dari 24 jam tanpa decerebrasi dan berat : koma lebih dari 24 jam dengan decerebrasi. Outcome biasanya jelek dengan mortalitas lebih dari 50%³.

Cedera Sekunder

Cedera sekunder merupakan akibat mekanik tambahan atau kelainan metabolik yang dipicu cedera primer³. Cedera sekunder dapat terjadi berupa kelainan klinis seperti perdarahan, iskemia, edema, peningkatan tekanan intra kranial, vasospasme, infeksi, epilepsi dan hidrocefalus, sedang secara sistemis berupa hipoksia, hiperkapnea, hiperglikemia, hipotensi, hipokapnea berat, febris, anemia dan hiponatremia^{3,3}. Penatalaksanaan utama pada TBI adalah pencegahan cedera sekunder dan pemeliharaan fungsi neurologis dari cedera primer³.

Cedera sekunder dapat terjadi dalam beberapa menit, jam atau hari dari cedera primer dan berkembang sebagai kerusakan jaringan saraf. Penyebab tersering cedera sekunder adalah hipoksia dan iskemia⁴. Kelainan patofisiologis yang mengiringi iskemia otak pasca trauma adalah :

1. Efek sistemis trauma capitis.

Respon kardiovaskuler pada awal kejadian berupa hipertensi, takhikardia dan peningkatan curah jantung. Pasien dengan trauma berat dengan perdarahan akan berlanjut menjadi hipotensi pada saat masuk rumah sakit dan bermakna meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Apnea, abnormalitas pola pernafasan, respirasi yang tidak adekuat, *central neurogenic pulmonary edema* dan hiperventilasi spontan merupakan respon sistem respirasi yang sering terjadi. Regulasi panas dapat sering terganggu dan terjadi hipertemia. Jika ini terjadi dapat memicu kerusakan otak lebih lanjut⁴.

2. Perubahan sirkulasi serebral dan metabolisme.

darah otak (CBF) dan *cerebral metabolic rate* ($CMRO_2$) menurun di daerah pusat cedera dan penumbra (Sakabe, 2006). CBF normal adalah 50 ml/menit/100 g jaringan otak. Pada kondisi ini kebutuhan oksigen dan glukose sesuai untuk metabolisme dan menjaga integritas sel. Jika terjadi penurunan 15-18 ml/mnt/100 g akan terjadi kegagalan elektrik ditandai dengan EEG isoelektrik. Pada kondisi ini suplai oksigen masih cukup untuk memelihara fungsi sel tetapi tidak cukup untuk mendukung transmisi sinap. Apabila CBF turun sampai 10 ml/mnt/100 g akan terjadi kegagalan ionik dan kerusakan neurologis *irreversible* ⁵.

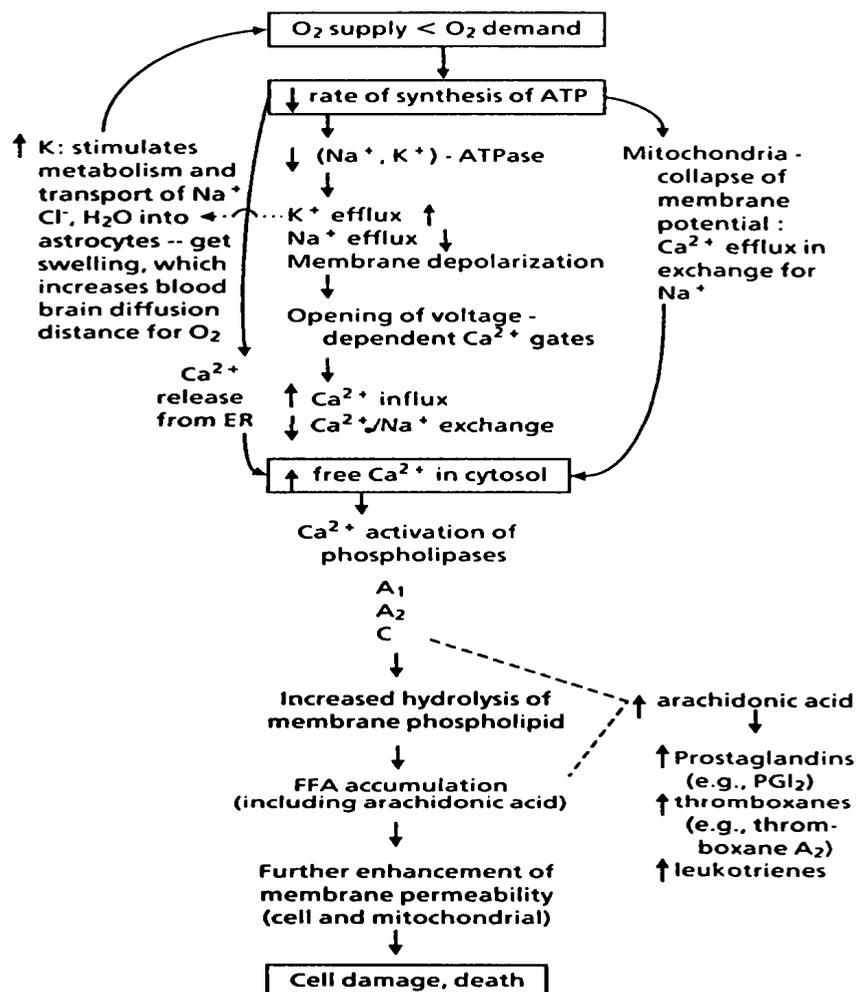
3. Edema Serebri Akut.

Penurunan tonus vasomotor dan peningkatan volume vaskuler bed serebral memicu pembengkakan otak akut. Edema serebri terjadi karena kerusakan *blood brain barrier* dan iskemia. Tipe edema yang terjadi merupakan

kombinasi vasogenik dan sitotoksik. Jika terjadi edema serebri yang menyertai hematoma intrakranial menyebabkan hipertensi intrakranial. Hipertensi ini menyebabkan CBF menurun mengakibatkan iskemia serebri, jika tidak tertangani akan menyebabkan herniasi brainstem melalui foramen magnum.

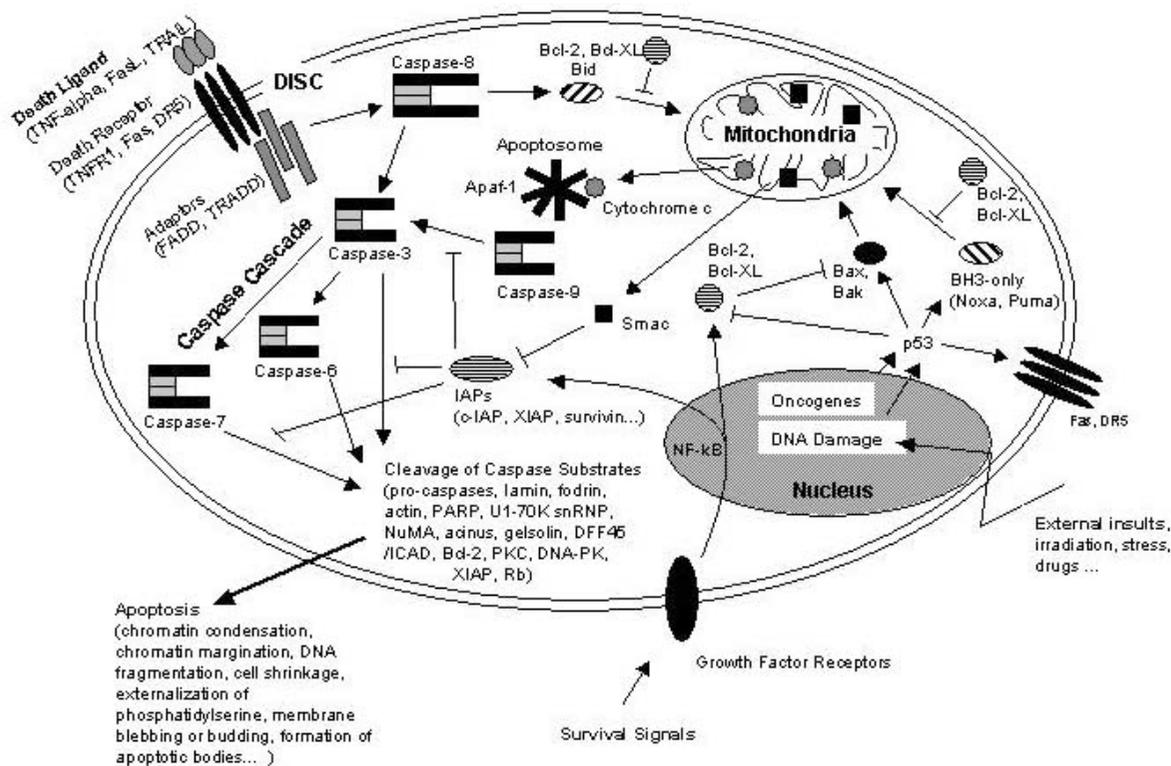
4. Excitotoxicity.

TBI menyebabkan terbebasnya glutamat dari neuron dan glia. Peningkatan kadar glutamat mengakibatkan perubahan biokimiawi mengaktifkan masuknya Ca ke dalam sel akhirnya terjadi kematian sel. Pada peristiwa ini juga terjadi aktivasi phospholipase, proteinkinase, protease, sintesa nitric oxide, dan enzym-enzym lain. Aktivasi enzym-enzym ini juga menghasilkan lipid peroksidatif, proteolysis, radikal bebas, kerusakan DNA (deoxyribonucleic acid) dan akhirnya terjadi kematian sel ^{5,6,7}.



5. Inflammatory cytokines dan mediator.
Cytokines merupakan mediator utama pemicu respon inflamasi dan metabolik pada cedera. Cytokines akan meningkat sebagai respon terhadap iskemia serebral. Interleukin-6 (IL-6) dan TNF (tumor necrotizing factor) akan dilepaskan setelah terjadi TBI. Pasien dengan GCS kurang dari 8 menunjukkan peningkatan IL-6 yang lebih tinggi. Cytokine yang dilepaskan setelah terjadinya TBI memicu terbentuknya radikal bebas dan asam arakhidonat yang mengatur aktifitas molekul adhesi dan menyebabkan gangguan sirkulasi mikro ^{5,6,7}.
6. Apoptosis
Apoptosis dan nekrosis diperantai mekanisme yang berbeda, tetapi keduanya dapat dicetuskan oleh stimuli yang sama yaitu mengalirnya Ca^{++} kedalam sel melalui saluran-saluran ion yang berikatan dengan reseptor-reseptor tertentu (Ca

influx into the cytoplasm). Nekrosis didahului oleh gangguan homeostasis ion, a.l. Ca^{++} , air yang ikut masuk beserta ion Na^+ membuat sel bengkak, defisit energi dan mengalami autolysis dengan pecahnya membran sel yang menumpahkan isi sel berisi enzim serta organela ke ruang ekstra cellular dan menimbulkan reaksi inflamasi. Ini terjadi hanya dalam beberapa menit, sedang apoptosis dapat dilihat setelah beberapa jam atau hari walau prosesnya sama-sama dipicu oleh Ca^{++} . Sel mengisut, kromatin berkondensasi, membran sel mengalami *blebbing*, dan proses matinya sel mengikuti program terkendali yang menghasilkan *apoptotic bodies* yang sebenarnya adalah fragmen sel, terbungkus oleh membran sel berisi organela yang masih utuh, debris ini kemudian difagositosis oleh makrofrag. Jadi tidak menimbulkan inflamasi. Karena teraturnya tahapan-tahapan proses ini berlangsung maka disebut juga *programmed cell death* ^{8,9,10}.



b. Brain Protection

Brain protection didefinisikan sebagai intervensi terapi pencegahan untuk meningkatkan outcome neurologis pada pasien dengan resiko iskemik otak, sedang resusitasi otak ditujukan untuk

pengobatan setelah terjadinya iskemik ⁶. Hall (1990) mendefinisikan brain protection sebagai pencegahan dan perbaikan adanya kerusakan neuron yang disebabkan karena abnormalitas metabolisme serebral, fungsi histopatologis atau neurologis yang

terjadi setelah hipoksia atau kondisi iskemia. Hal ini meliputi terapi langsung terhadap pencegahan kondisi patologis iskemik dan resusitasi jaringan yang sedang mengalami kerusakan karena iskemik¹¹

Elemen pokok dalam *brain protection* yang harus dicapai adalah menurunkan kebutuhan oksigen, meningkatkan suplai oksigen dan menghentikan proses patologis intraseluler^{6,11}. Sehubungan dengan hal ini pemeliharaan CBF dan menghindari hipoksia dan hipoksemia merupakan hal yang sangat penting⁶.

1. Prevensi

Salah satu cara brain protection adalah dengan menghindarkan faktor-faktor yang merugikan perfusi otak². Perfusi yang adekuat tergantung jarak kritis *cerebral perfusion pressure (CPP)*, yang diformulasikan :

CPP	= MAP – ICP
CPP	: Cerebral Perfusion Pressure
MAP	: Mean Arterial Pressure
ICP	: Intra Cranial Pressure

Jika CPP turun dibawah 60 mmHg CBF akan turun , dan jika CBF turun dibawah ambang batas kritis bawah maka fungsi otak akan terganggu.

Mengacu pada formula CPP di atas jelaslah bahwa memelihara MAP yang adekuat adalah sangat perlu. Kontrol ICP terutama pada pasien dengan kenaikan ICP adalah sama pentingnya. Anestesi pada kasus seperti ini harus cermat dan perlu perhatian khusus terutama pada saat induksi untuk menghindari kenaikan tekanan intrakranial².

Bukti klinis menganjurkan panduan terapi pemeliharaan CPP pada level lebih tinggi dari 60 mmHg pada pasien dewasa. CPP 50 mmHg atau lebih rendah berhubungan dengan penurunan kritis tekanan oksigen jaringan otak dan meningkatnya mortalitas dan morbiditas setelah terjadi TBI. Tidak ditemukan bukti pada penelitian bahwa insiden hipertensi intrakranial, morbiditas atau mortalitas meningkat jika CPP dipertahankan diatas 60 mmHg¹².

2. Proteksi Non-farmaka

Hiperventilasi

Hipokapnea menyebabkan vasokonstriksi dan berlanjut dengan penurunan CBF. Pada otak normal dengan PaCO₂ 20–80 mmHg akan terjadi

penurunan 2 ml/100 gr setiap perubahan 1 mmHg PaCO₂. Dengan mengacu konsep ini terhadap jaringan otak yang iskemik kondisi ventilasi hipokapnea akan menguntungkan. Vaskularisasi pada sekitar jaringan yang iskemik tidak berespon terhadap perubahan PaCO₂, dan akan menerima darah santing dari pembuluh darah area yang sehat , fenomena ini disebut "*Robin Hood Syndrome*" atau "*inverse steal syndrome*"².

Tidak semua data menunjukkan bahwa inverse steal syndrome dapat berlaku pada semua kasus iskemik otak. Pada kondisi tidak ada alat ukur CBF baik di kamar operasi maupun di ICU, dianjurkan untuk pemeliharaan pasien dengan PaCO₂ normal atau sedikit diturunkan .

Hipotermia

Hipotermia telah digunakan sebagai metode untuk brain protection pada pasien dengan TBI. Hipotermi moderat (suhu 32 – 34° C) pada percobaan binatang dengan focal dan global iskemik dan TBI menunjukkan penurunan cedera otak sekunder dan memperbaiki perilaku. Beberapa laporan klinik pasien dengan TBI yang dilakukan hipotermi moderat (32 - 34° C selama 24 jam) menunjukkan pemulihan neurologis dan perbaikan outcome¹².

Hipotermia akan menurunkan metabolisme dan aktifitas fungsi otak. Hipotermi menurunkan CMRO₂ sekitar 7% setiap penurunan 1° C, penurunan 10° C dari suhu normal 37° ke 27° C menurunkan CMRO₂ 50%. Pada suhu 27 – 17° C akan terjadi kehilangan fungsi neuronal yang dibuktikan dengan EEG isoelektrik. Sedikit penurunan suhu terbukti mengurangi secara bermakna kerusakan akibat iskemik otak. Efek brain protection kemungkinan didapat karena penurunan Ca influx, penurunan pelepasan EAA, pemeliharaan *blood brain barrier* dan mencegah peroksidasi lipid⁶. Meskipun pada percobaan binatang hipotermi sedang (suhu 32 – 35° C) berefek neuroprotektif, pada implikasi klinik pada manusia kurang bermanfaat. Pada penelitian efek hipotermi pada oksigenasi jaringan otak yang dilakukan pada TBI dengan GCS < 8 menunjukkan bahwa neuroprotektif

yang dilakukan dengan hipotermi akan menguntungkan jika dilakukan pada suhu 35°C, temperatur dibawah 35°C akan menyebabkan kegagalan oksigenasi jaringan otak¹².

3. Proteksi Barbiturat

Hanya barbiturat dan erythropoietin secara farmakologis menunjukkan serebral brain protection pada manusia. Thiopental, merupakan serebrovasokonstriktor yang poten, menurunkan CMRO₂, CBF, Cerebral blood volume, dan ICP. Mekanisme primer dari proteksi meliputi penurunan CMRO₂ 55 - 60% sampai pada tingkat EEG isoelektrik. Penurunan CMRO₂ lebih lanjut tidak mempunyai efek proteksi. Thiopental mempunyai efek inverse steal phenomenon, dengan cara vasokonstriksi pada jaringan normal dan meningkatkan perfusi pada bagian iskemik. Mekanisme proteksi yang lain melalui GABA agonis, scavenging radikal bebas, stabilisasi membran, antagonis NMDA, blokade channel Calcium dan pemeliharaan sintesa protein^{6,11}.

Golongan barbiturat yang lain seperti pentobarbital mempunyai efek yang mirip dengan thiopental. Methohexital merupakan short-acting barbiturat, pada individu tertentu dengan epilepsi dapat memicu timbulnya kejang⁶.

Propofol

Propofol telah digunakan secara luas sebagai sedasi di *neuro critical care* karena secara umum dinilai mempunyai efek yang menguntungkan pada TBI. Propofol diyakini dapat memelihara dan meningkatkan autoregulasi serebral. Pada penelitian yang melibatkan pasien dengan cedera otak sedang sampai berat yang diberikan propofol dengan *target controlled infusion* didapatkan hasil laju metabolisme tetap terjamin selama peningkatan laju infus propofol. Penggunaan propofol untuk menekan lonjakan EEG bukan merupakan perangkat yang bisa digunakan untuk mengurangi level beban iskemik¹³, tetapi secara bermakna berefek pada CBF¹⁴.

4. Inhibisi Apoptosis.

Kontusio serebri mempunyai ciri karakteristik adanya *central necrosis* dan *zona penumbra*. Setiap cedera dibawah ambang yang dapat menyebabkan

nekrosis akan mengaktivasi proses apoptosis. Dengan pewarnaan TUNEL dapat dibuktikan adanya hubungan langsung antara banyaknya sel yang mengalami apoptosis dan lamanya proses iskemik. Karenanya terpai pada TBI dapat ditujukan untuk menyusun strategi anti apoptosis pada cedera otak iskemik ringan maupun sedang. Strategi anti nekrosis ditujukan untuk cedera otak berat dan keadaan iskemik yang berlangsung lama^{8,9}. Hipotermi sedang sampai berat (suhu 29 – 35°C) mencegah apoptosis, tetapi hipotermi dibawah 30°C akan memicu apoptosis pada sel sehat¹⁵.

C. KESIMPULAN

TBI merupakan penyebab kematian yang perlu perhatian khusus. Cedera sekunder merupakan akibat mekanik tambahan atau kelainan metabolik yang dipicu cedera primer, perlu pencegahan agar diperoleh *outcome* penanganan yang lebih baik. Elemen pokok dalam *brain protection* yang harus dicapai adalah menurunkan kebutuhan oksigen, meningkatkan suplai oksigen dan menghentikan proses patologis intraseluler

KEPUSTAKAAN

1. Salinas P, Closed Head Trauma. <http://www.emedicine.com/med/topic3403.htm>.
2. Ping F.C., Jenkins L.C., Protection of The Brain From Hypoxia: Review. *Canad. Anaesth. Soc.J.*, 1978; 25(6): 468 – 473.
3. Duffy C. Anaesthesia for Head Injury. In : Gupta AK, ed. Note in Neuroanaesthesia and Critical Care. London. Greenwich Medical Media LTD. 2001; 89 – 92.
4. Sakabe T., Bendo A.A., Anesthetic Management of Head Trauma. In: Newfield P., Cottrell J.E., ed. *Handbook of Neuroanesthesia*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2007, 91 – 110.
5. Murdoch J., Hall R., Review Article . Brain Protection: Physiology and Pharmacological Considerations. Part I: The Physiology of Brain Injury. *Can J. Anaesth.* 1990; 37 (6). Pp 663 – 671.
6. Morales Myrna I, Pittman Janet, Cottrell J.E., Cerebral Protection and Resuscitation . In: Newfield P., Cottrell J.E., ed. *Handbook of Neuroanesthesia*. Philadelphia : Lippincott

-
- Williams & Wilkins; 2007, 55 – 72.
7. Kass Ira S., Cottrell J.E., Physiology of Brain Injury. In: Cottrell J.E., ed. *Anesthesia and Neurosurgery*. 4th ed .St. Louis: Mosby, Inc., 2001, 69 – 82.
 8. Husada J. Neuroprotection Through Inhibition of Apoptosis. *Symp Apoptosis Charmin In Death*. Jakarta. Desember 2006.
 9. Riadi J. Apoptosis pada Cedera Otak Traumatika. *Symp Apoptosis Charmin In Death*. Jakarta. Desember 2006.
 10. Arya R., Mallik M., Lakhota S.C., Heat Shock Genes – Integrating Cell Survival and Death. *J. Biosci*. 2007; 32(3): 595 – 610.
 11. Hall R., Murdoch J., Review Article . Brain Protection: Physiology and Pharmacological Considerations. Part II: The Pharmacology of Brain Injury. *Can J. Anaesth*. 1990; 37 (7). Pp 762 – 777.
 12. Gupta AK, Al-Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of Hypothermia on Brain Tissue Oxygenation in Patients With Severe Head Injury. *Br J Anaesth*. 2002; 88: 188 – 192.
 13. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG, et al. Effect of Propofol on Cerebral Oxygenation and Metabolism After Head Injury. *Br J Anaesth*. 2003; 91 : 781 – 786.
 14. Doyle PW, Matta BF. Burst Suppression or Isoelectric Encephalogram for Cerebral Protection : Evidence From Metabolic Suppression Studies. *Br J Anaesth*. 1999; 83 : 580 – 584.
 15. Shibano T, Morimoto Y, Kemmotsu O, Shikama H, Hisano K, Hua Y. Effects of Mild and Moderate Hypothermia on Apoptosis in Neuronal PC12 Cells. *Br J Anaesth*. 2002; 89: 301 – 305.
-