

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

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

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

Berdasarkan mekanismenya, cedera otak dibagi atas cedera kepala tertutup dan cedera kepala terbuka. Cedera kepala tertutup terjadi ketika

tengkorak dan lapisan pelindung otak tidak tertembus. Di Inggris, cedera otak didominasi oleh cedera otak tertutup yang terjadi akibat benturan mekanik (misalnya akselerasi / deselerasi akibat kecelakaan lalu lintas), serangan atau terjatuh. Cedera kepala terbuka terjadi jika tulang tengkorak dan lapisan pelindung otak rusak dan otak terekspos. Pada cedera otak terbuka, terjadi luka tembus (misalnya timbul dari luka tembak atau ledakan bom). Cedera otak terbuka sering terjadi di zona perang (Tyerman and King, 2008).

Berdasarkan tingkat kesadaran pasca cedera, cedera otak dibagi menjadi tiga yaitu Cedera Otak Ringan (COR), Cedera Otak Sedang (COS) dan Cedera Otak Berat (COB). Hal ini dinilai dari *Glasgow Coma Scale* (GCS), yaitu suatu metode untuk menilai kesadaran. Rentang GCS adalah 1-15, nilai terendah 1 menunjukkan bahwa tidak menunjukkan reaksi dengan rangsangan apapun sedangkan nilai tertinggi 15 menunjukkan dalam kondisi yang sadar (Boucher and Timmons, 2007). Seorang pasien dinyatakan COR, COS dan COB apabila nilai GCS pasien berturut-turut 14 - 15, 9 - 13 dan 3 - 8 (O'Phelan, 2011).

Kerusakan saraf pada cedera otak dimulai dari cedera otak primer dimana kerusakan saraf terjadi segera pada saat terjadinya benturan. Kerusakan ini terjadi karena deformasi jaringan sebagai dampak dari benturan mekanik pada saat cedera terjadi (Finnie and Blumbergs, 2002). Ada dua jenis utama cedera otak primer, yaitu *local haemorrhagic contusions* (daerah memar) dan *diffuse axonal injury* (kerusakan yang meluas pada akson) (Tyerman and King, 2008).

Kerusakan saraf tidak hanya terjadi pada saat terjadinya benturan, tetapi dapat terjadi setelahnya (Ghajar, 2000). Cedera otak sekunder merupakan perkembangan dari cedera otak primer. Penyebab cedera otak

sekunder dapat berasal dari ekstrakranial (di luar tengkorak) dan intrakranial (di dalam tengkorak). Ekstrakranial meliputi kegagalan pernapasan, hipoksia atau hipotensi. Intrakranial meliputi haemorrhage (perdarahan), hematoma (gumpalan darah), edema serebral (pembengkakan otak), infeksi (setelah luka terbuka), dan hidrosefalus (kumpulan dari cairan serebrospinal) (Tyerman and King, 2008).

Edema serebral merupakan masalah yang sering terjadi dan menantang di klinik dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien cedera otak (Raslan and Bhardwaj, 2007). Edema serebral dengan kenaikan TIK terjadi pada sebagian besar cedera otak sekunder (Rabinstein, 2006). Edema serebral didefinisikan sebagai abnormalitas akumulasi cairan pada parenkim otak (Marmarou, 2007). Edema serebral diawali dengan kerusakan sel dan pembuluh darah, kemudian diikuti oleh aktivasi *cascade injury*. Cascade dimulai oleh rilis glutamat ke dalam ruang ekstraselular. Saluran kalsium dan natrium pada membran sel dibuka oleh stimulasi glutamat. Membran pompa ATPase mengeluarkan satu ion kalsium dan digantikan dengan tiga ion natrium. Natrium di dalam sel menciptakan gradien osmotik dan meningkatkan volume sel dengan masuknya air (Jha, 2003).

Edema serebral dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu, fokal atau global. Pada edema fokal, terjadi gradien tekanan pada daerah yang berdekatan yang dapat mengakibatkan pergeseran jaringan dan herniasi. Edema fokal dapat ditemukan di sekitar tumor, hematoma, dan infark. Sedangkan edema global mempengaruhi seluruh otak dan pada kondisi kritis dapat menyebabkan kenaikan TIK, penurunan perfusi dan iskemi. Penyebab umum dari edema global adalah cedera traumatik yang berat,

selain itu juga bisa disebabkan oleh *cardiopulmonary arrest* dan gagal hati fulminan (Rabinstein, 2006).

Klatzo mengelompokkan kategori edema serebral menjadi dua, yaitu sitotoksik dan vasogenik. Pada edema sitotoksik, peningkatan jumlah cairan terlokalisir di ruang intraseluler. Edema sitotoksik terjadi karena kegagalan pompa ion yang mempertahankan homeostasis seluler. Edema sitotoksik sebagian besar menyerang substansi *grey matter*. Edema vasogenik merupakan jenis edema yang sering terjadi pada edema serebral. Edema vasogenik terjadi akibat peningkatan permeabilitas dari sel endotel kapiler, sebagian besar menyerang substansi *white matter*. *Blood Brain Barrier* (BBB) yang rusak menyebabkan perpindahan protein dari ruang intravaskular menuju ruang ekstrasvaskular melewati dinding kapiler diikuti dengan perpindahan air (Jha, 2003).

Teori Monro-Kellie menjelaskan edema serebral dengan terminologi yang paling sederhana. Teori ini menyatakan bahwa total volume di dalam tulang tengkorak ada tiga yaitu jaringan otak 1400 mL (80%), *Cerebrospinal Fluid* (CSF) 150 mL (10%) dan *Cerebral Blood Flow* (CBF) arteri dan vena 150 mL (10%) (Hewitt and Ellory, 2012). Tulang tengkorak merupakan struktur yang rigid, kaku dan tidak dapat meregang yang berarti volume didalam tulang tengkorak selalu konstan. Jika volume salah satu komponen meningkat, maka akan memaksa pengurangan volume komponen lainnya. Jika jumlah komponen air meningkat dapat meningkatkan TIK serta terjadi penurunan CBF. TIK normal berkisar antara 5 -15 mmHg (Raslan and Bhardwaj, 2007). Peningkatan TIK dapat menekan struktur vital otak dan menyebabkan terjadinya herniasi (Jha, 2003; Ravi dan Morgan 2003; Hewitt dan Ellory, 2012). Penurunan CBF akan menyebabkan otak kekurangan nutrisi dan oksigen. Keadaan ini dapat

menyebabkan iskemi otak dan dapat menyebabkan kematian (Raslan and Bhardwaj, 2007; Ropper, 2012).

Manajemen terapi pada edema serebral dimulai dari langkah-langkah umum (mengoptimalkan posisi kepala dan leher untuk fasilitasi aliran vena intrakranial, menghindari dehidrasi dan hipotensi sistemik, dan pemeliharaan normothermia). Tujuan utama dari manajemen terapi ini adalah untuk mengoptimalkan perfusi serebral, oksigenasi, drainase vena, meminimalkan metabolisme serebral dan menghindari gangguan ionik atau gradien antara otak dan kompartemen vaskular (Raslan and Bhardwaj, 2007).

Larutan hiperosmolar diberikan untuk mengurangi volume cairan di otak. Salah satu larutan hiperosmolar yang digunakan adalah manitol (Jha, 2003). Terdapat dua mekanisme utama manitol dalam mengurangi ICH. Mekanisme pertama adalah meningkatkan gradien osmotik sawar otak, dimana molekul tidak bebas berdifusi (koefisien permeabilitas rendah). Manitol menyebabkan osmosis air dari parenkim otak, sehingga terjadi penurunan kadar air otak dan peningkatan volume ekstraseluler. Pengurangan kadar air otak mengurangi perilesional edema, yang telah dibuktikan dalam beberapa uji klinis dan uji pada hewan. Mekanisme kedua terkait dengan efek rheologi, manitol dapat menurunkan hematokrit, viskositas dan deformabilitas sel darah merah sehingga terjadi peningkatan aliran mikrovaskular dan peningkatan curah jantung serta *Mean Arterial Pressure* (MAP). Peningkatan aliran darah dan oksigen ke otak serta vasokonstriksi serebral selanjutnya mengurangi volume darah otak, mengurangi TIK dan meningkatkan CPP (Torre-Healy *et al.*, 2012).

Dosis manitol untuk terapi edema serebral adalah 0,25 - 1 g/kg. *Loading dose* (LD) 1g/kg BB, diikuti dengan dosis pemeliharaan (MD) 0,5

g/kg BB tiap 4 - 6 jam. Waktu paruh mannitol adalah 2,2 - 2,4 jam. Efikasi terlihat dalam 15 - 30 menit, dan durasi efek adalah 90 menit hingga 6 jam. Pemberian manitol direkomendasikan sebagai bolus dan bukan sebagai infus kontinyu dalam terapi ini untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan efek samping walaupun tidak ada uji klinis langsung yang membandingkan dua teknik pemberian ini (Greenberg, 2006; Boucher and Timmons, 2007; Torre-Healy *et al.*, 2011).

Efek yang bermanfaat dari terapi hiperosmolar hanya bisa didapat jika BBB dalam kondisi yang *intact* (utuh). Pada daerah dimana terjadi kerusakan jaringan otak seperti *contusion*, larutan hiperosmolar di vaskular akan mudah masuk menuju parenkim otak, meningkatkan gradien osmotik dan menarik air kembali menuju otak yang akan memperparah edema (Kelley, 2011; Ropper, 2012).

Penurunan volume air di otak terjadi segera setelah osmolaritas maksimal tercapai akibat pemberian terapi hipermolar. Suatu teori tentang *idiogenic osmoles* diperkenalkan 50 tahun yang lalu untuk menghitung pemulihan osmolaritas otak. Sebagai respon terhadap penurunan jumlah air, otak secara perlahan akan menyeimbangkan osmolaritasnya dengan osmolaritas di intravaskular dengan cara meningkatkan konsentrasi solut. Astrosit menguraikan poliol, asam amino dan metil amin untuk meningkatkan osmolaritas dan mengembalikan volume air pada keadaan normal. Dengan cara yang sama neuron membentuk dan mengumpulkan molekul-molekul protein kecil untuk meningkatkan osmolaritas. Oleh karena itu, jika sudah mencapai osmolaritas tertentu, keadaan ini harus dipertahankan dan tidak boleh turun secara tiba-tiba. Jika tidak, gradien osmotik akan berbalik dan terjadi *rebound* peningkatan volume dan TIK (Ropper, 2012). Oleh karena itu, penggunaan manitol harus diturunkan

perlahan (*tapering off*) untuk mencegah terjadinya *rebound* (Greenberg, 2006).

Efek samping pemberian manitol yang paling banyak adalah ketidakseimbangan cairan dan elektrolit meliputi hiponatremia atau hipernatremia dan hipokalemia atau hiperkalemia. Perpindahan cairan menuju intravaskular dapat menyebabkan ekspansi volume intravaskular yang menurunkan konsentrasi serum natrium sehingga menyebabkan hiponatremia (McEvoy *et. al.*, 2008). Ekspansi volume intravaskular yang terjadi secara cepat dapat menyebabkan gagal jantung kongestif dan edema paru (Boucher and Timmons, 2007). Apabila manitol digunakan dalam jangka waktu yang lama, dapat terjadi kehilangan cairan sehingga menyebabkan hipernatremia (McEvoy *et. al.*, 2008). Manitol juga dapat menginduksi terjadinya hipokalemia (Ropper, 2012). Manitol yang diberikan dalam jangka waktu yang lama dan dosis yang tinggi dapat menyebabkan gagal ginjal akut, terutama jika jika serum osmolaritas pasien lebih dari 320 mOsm/liter (Boucher and Timmons, 2007; Hewitt dan Ellory; 2012 Ropper, 2012). Mekanisme gagal ginjal akut belum terbukti, tetapi kemungkinan berhubungan dengan vasokonstriksi intrarenal dan depleksi volume intravaskular. Ketersediaan data tentang efek samping manitol terhadap gagal ginjal akut sangat terbatas, gagal ginjal akut dapat terjadi jika pasien mendapatkan lebih dari 200 g manitol perhari (Ropper, 2012). Hipotensi juga dapat terjadi sebagai efek diuretik dari manitol (Boucher and Timmons, 2007). Oleh karena itu, monitoring dan mempertahankan serum osmolaritas dan natrium serta penggantian kehilangan cairan akibat eksresi cairan melalui urin sangat penting untuk meminimalkan efek samping pemberian manitol (Boucher and Timmons, 2007).

Berdasarkan uraian diatas dapat diketahui bahwa kondisi edema serebral pada pasien cedera otak perlu untuk dikendalikan agar tidak menyebabkan komplikasi lain yang lebih parah. Edema serebral yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan kenaikan TIK yang merupakan awal dari kerusakan otak permanen dan dapat menyebabkan kematian. Tidak seperti obat lainnya, pemberian manitol pada pasien cedera otak sangat khas. Pemberian manitol harus diturunkan secara perlahan (*tapering off*) untuk mencegah *rebound*. Oleh karena itu, studi penggunaan manitol pada pasien cedera otak yang dirawat di IRNA Bedah dan ROI IRD RSUD Dr. Soetomo ini dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan manitol dan menganalisa masalah yang berkaitan dengan penggunaan manitol pada pasien cedera otak.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana penggunaan manitol pada pasien cedera otak di IRNA Bedah dan ROI IRD RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji penggunaan manitol pada pasien cedera otak di IRNA Bedah dan ROI IRD RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengkaji penggunaan manitol meliputi dosis, waktu pemberian dan pola *tapering off* pada pasien cedera otak di IRNA Bedah dan ROI IRD RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

2. Mengkaji kaitan data klinik (GCS) dan data penunjang (CT scan) dengan terapi manitol yang diberikan.
3. Mengidentifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) manitol yang mungkin terjadi.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi :

1. Ilmu pengetahuan
Hasil penelitian diharapkan mampu memberikan informasi tentang penggunaan manitol pada kasus pasien cedera otak.
2. Instalasi terkait
Sebagai sumber informasi tentang penggunaan manitol bagi praktisi klinisi maupun instalasi farmasi dalam rangka peningkatan mutu pelayanan pada pasien cedera otak.