

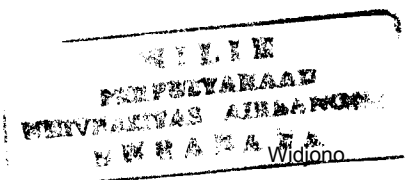
# DISERTASI

## PENGARUH KENAIKAN KADAR KORTISOL DAN ADRENALIN DARAH TERHADAP PENURUNAN SEL T CD 8<sup>+</sup> PADA CIDERA OTAK BERAT



WIDJONO

PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2006



**PENGARUH KENAIKAN KADAR KORTISOL DAN ADRENALIN  
DARAH TERHADAP PENURUNAN SEL T CD 8<sup>+</sup>  
PADA CIDERA OTAK BERAT**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran  
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga  
Telah dipertahankan di hadapan  
Panitia Ujian Doktor Terbuka  
Pada hari : Selasa  
Tanggal : 11 Juli 2006  
Pukul 10.<sup>00</sup> WIB**

**Oleh :**

**WIDJONO  
NIM : 090214896 D**

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KENAIKAN KADAR KORTISOL DAN ADRENALIN  
DARAH TERHADAP PENURUNAN SEL T CD 8<sup>+</sup>  
PADA CEDERA OTAK BERAT**

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI  
TANGGAL 11 JULI 2006

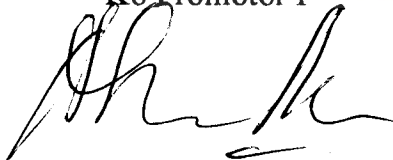


Oleh

Promotor

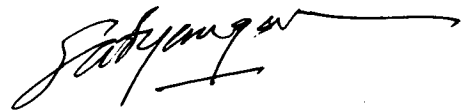
Prof. Dr. Umar Kasan, dr. SpBS  
NIP. 130517178

Ko Promotor I



Prof. Dr. H. Aboe Amar Joesoef, dr. SpS(K)  
NIP. 130531772

Ko Promotor II



Prof. Dr. Satyanegara, dr. SpBS

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I ( Tertutup )  
Tanggal 13 Juni 2006

#### PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr, M.S, SpPA(K), FIAC

Anggota : 1. Prof. Dr. Umar Kasan , dr, SpBS  
2. Prof. Dr. H. Aboe Amar Joesoef , dr, SpS(K)  
3. Prof. Dr. Satyanegara ,dr, SpBS  
4. Dr. Achdiat Agoes , dr, SpS  
5. Dr. Sunarjo , dr, M.S , M.Sc  
6. Dr. I Ktut Sudiana , Drs, M.S  
7. Dr, FM Judajana , dr , SpPK  
8. Prof. Dr. Laba Mahaputra , drh ,M.Sc

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Rektor Universitas Airlangga  
Nomor:4018/J03/PP/2006  
Tanggal 14 Juni 2006

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrohmaanirrohim,

Pertama-tama saya panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan taufik dan hidayah sehingga saya mendapat kekuatan dan petunjuk untuk menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Pada kesempatan ini perkenankan saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang setulusnya kepada yang terhormat :

Prof. Dr.H. Umar Kasan, dr. Sp.BS atas kesediaan beliau sebagai promotor serta bimbingannya selama saya mengikuti pendidikan program doctor samapi saya menyelesaikan penulisan disertasi ini.

Prof. Dr.H.Aboe Amar Joesoef,dr. Sp.S(K) dan Prof. Satyanegara MD, PhD, SpBS atas kesediaan beliau sebagai ko-promotor yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan hingga selesainya pendidikan ini.

Rektor Universitas Airlangga Prof. Puruhito, Dr,Med, yang telah memperkenalkan saya untuk mengikuti pendidikan doktor di Program Pascasarja Universitas Airlangga.

Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Prof. Dr.H. Muhamad Amin, dr. Sp.P(K) beserta seluruh staf dan pimpinan Program Pasca Sarjana atas kesempatan dan diterimanya saya sebagai mahasiswa program doktor.

Prof. Dr. H. Mandoyo Rukmo, drg. MSc. Sp KG, ketua Program Studi Kedokteran S3 Pasca Sarjana Universitas Airlangga dan Prof. Dr. Hj Yuliati Hood Alsagaf, dr. MS. SpPA.(K). FIAC mantan Ketua Program Studi S3 Pasca Sarjana Universitas Airlangga yang telah membimbing dan membantu kelancaran proses pendidikan sehingga saya dapat menempuh program doktor.

Direktur RSUD Dr Soetomo , Slamet Riyadi, dr. DTMH, MARS yang telah mengizinkan saya untuk melakukan penelitian terhadap para penderita disini.

Para pembimbing serta penguji mulai dari ujian kualifikasi, ujian proposal, penelitian naskah disertasi dan ujian tahap I Dr. Sunarjo dr. MPH, Dr. FM; Judajana, dr, Sp.PK dan Dr.H.M.Istiadjid ES,dr.SpS,SpBS, Dr.I Ktut Sudiana, Drs.,MSi. atas segala asupan dan perbaikan untuk penyempurnaan disertasi ini.

Staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga di semester I, II dan III angkatan tahun 2003, Prof. Poernomo Suryohusodo dr.; Prof. Eddy Pranowo Soedibyo (alm), dr, MPH; Prof. Dr. Pitono Soeparto, (Alm), dr, Sp.A(K); Prof. Josep Glinka SVD; Prof. Lasiyo, drs; Dr. Widodo JP, dr, MS, MPH; Prof. Dr. Zainuddin Apt; Prof.H. Koentoro, dr. MPH, Dr.PH, Prof. Dr. Suhartono Taat Putra,dr.MS;SitiPariani,dr,MS,PhD;Dr.L.Dyson,Drs,MA;Prof.Soengeng Soekamto Martoprawiro (alm) dr,MS,SpPA,PhD, Aucky Hinting dr, PhD, Sp And., Prof. H. Ari Gunawan dr.MS, PhD, yang telah memberikan bekal berbagai ilmu pengetahuan yang sangat berguna bagi pelaksanaan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Para penderita yang dengan sukarela dan relawan sehat yang telah menyatakan persetujuannya untuk diikuti sertakan pada penelitian ini. Tanpa kesedian mereka tentu penelitian ini tidak terlaksana.

Perkenankan pada kesempatan ini saya juga menyampaikan rasa terima kasih kepada :

Rektor Universitas Sebelas Maret, Prof. Dr. Syamsul Hadi dr, Sp.KJ berkenan mengizinkan dan membantu saya untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor di Program Pendidikan Pascasarjana di Universitas Airlangga.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Dr. AA Subiyanto, dr, MS.

Kepala Bagian Ilmu Bedah FK. UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta dr. H. Soewoto, Sp.B dan para teman sejawat di Bagian Bedah, khususnya Untung Alifianto, dr. SpBS, atas dukungan dan pengertiannya selama saya sekolah, dan sekretariat Bedah : Hartini,SE, Lia dan Erma atas segala bantuannya.

Kepala Bagian Bedah Saraf FK. UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya; dan Prof Basoeki Wirjowidjojo, dr. Sp.BS; Prof.H Sajid Darmadipura, dr. Sp.BS; Dr. H Abdul Hafid, dr. Sp.BS beserta para teman sejawat dan para peserta PPDS I Bedah Saraf di Bagian Bedah Saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas dorongan serta bantuannya, serta sekretariat : Retno Rifianti Adiputri dra, Lita Andari, SE, Arief Rosidi, Rendi dan Muhamad Bramantyo SSi, atas bantuannya.

Kepala Laboratorium/SMF Patologi Klinik FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo Surabaya, Prof Dr. Indro Handoyo, dr. SpPK (KAI) dan Endang

Retnowati, dr MS.SpPK dan Ny. Hariastutik serta segenap karyawan di Laboratorium/SMF Patologi Klinik FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo Surabaya atas segala saran dan bantuannya.

Budiono K, dr. MS. Bagian IKM Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu dalam analisis data penelitian.

Teman sejawat sesama mahasiswa S3 Program Pasca sarjana Universitas Airlangga angkatan 2003, Admadi Soeroso, dr,Sp.M,MARS ; Harsono Salimo, dr ,SpA, Dr.Didik Tamtomo,dr.Mkes, Indah Julianto,dr, SpKK, Subagyo Sukiman, dr, SpU. Syarif Sudirman,dr, SpAN, M Gudadi HL, dr, Sp.KK , Dr. Zaenal Arifin Adenan dr, SpPD dan Ida Bagus Metria, dr, SpBDK.

Serta semua pihak yang belum disebutkan yang telah membantu saya hingga dimungkinkan disertasi ini bisa diselesaikan.

Semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya dalam penyelesaian disertasi ini. Akhirnya pada kesempatan ini saya sampaikan rasa hormat dan kasih sayang kepada :

Kedua orang tua saya ayah Brotodipuro (Alm) dan ibu Samiyem (Alm) yang telah menempe dan mendidik saya, serta doanya yang tulus sehingga saya dapat mencapai pendidikan sampai ke jenjang program doktor . Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang kepada orang tua saya sebagaimana beliau telah memberikan kasih sayang dalam membesarkan dan mendidik saya.

Kedua mertua saya, bapak M. Tauchid (alm) dan ibu Kastarijah ( alm ) atas segala doanya.



Semua saudara kandung saya yang berjumlah 6 orang beserta keluarga, atas dorongan dan doa restunya sehingga pendidikan S3 ini dapat saya selesaikan.

Kepada ketiga anak saya tercinta Aryo Pinandito, Aryo Aditomo ST, Dewi Hapsari ST, saya menyampaikan terima kasih yang tak terhingga atas pengertiannya bahkan atas dorongan serta doanya. Saya selalu berdoa semoga anak saya bercita-cita mulia, tangguh dan mempunyai daya juang yang tinggi dalam menjalani hidup ini, serta dapat mencapai apa yang dicitakan. Semoga pula anak saya selalu mendapat petunjuk di jalan yang benar oleh Allah SWT, dan kelak dapat berguna di masyarakat. Terakhir saya sampaikan terima kasih kepada istri tercinta Yekti Widjajati, dr. MS, Sp.PA(K), atas pengertian dan dorongan yang diberikan selama saya mengikuti program pendidikan S3. Saya senantiasa mengharapkan kesetiiaannya dalam bersama-sama berusaha memberi makna tentang suatu keluarga. Semoga segala jerih payah serta pengorbanan kita ada manfaatnya bagi semua anak-anak kita dan masyarakat.

Kepada semua pihak saya juga mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kekeliruan saya baik yang saya sengaja maupun tidak, selama saya mengikuti pendidikan, melaksanakan penelitian, dan menyusun laporan ini.

Semoga Allah SWT selalu memberikan semangat, kesabaran, petunjuk dan kemudahan bagi kita semua yang ikut berusaha mengembangkan ilmu kedokteran di negeri tercinta, Indonesia.

Amien.

## RINGKASAN

Cedera otak masih merupakan salah satu masalah kesehatan yang penting di Indonesia, khususnya bedah saraf. Menurut laporan WHO tahun 2004, pada tahun 1990 kecelakaan lalu lintas menempati urutan ke sembilan sebagai penyebab kematian dan cacat seumur hidup, dan bila kondisi ini tidak diperbaiki diperkirakan akan menempati urutan ketiga pada tahun 2020, terutama di negara berkembang.

Pada cedera otak kondisi penderita akan diperburuk oleh terjadinya infeksi sekunder selama perawatan, yang biasanya timbul pada minggu kedua. Infeksi akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita. Sebagai penyulit, infeksi sekunder pada cedera otak, sering sulit diatasi dan pemberian antibiotika saja nampaknya belum cukup memadai untuk mengatasi infeksi. Salah satu penyebab sulitnya mengatasi infeksi adalah terjadinya penurunan respon imun.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari penurunan respon imun, dengan tujuan khususnya adalah membuktikan bahwa pada cedera otak berat terjadi kenaikan kadar kortisol dan adrenalin darah yang mengakibatkan penurunan jumlah sel T CD 8<sup>+</sup>, suatu sel imun yang berperan penting dalam melawan infeksi.

Penelitian dilakukan secara observasional analitik dengan rancangan penelitian longitudinal prospektif. Kelompok COB adalah penderita cedera otak

berat yang tidak dilakukan operasi/kraniotomi dan transfusi darah. Sedang kelompok kontrol adalah relawan yang sehat jasmani dan rohani. Dilakukan kesamaan ciri umur dan jenis kelamin pada kedua kelompok.

Variabel penelitian meliputi variabel bebas, variabel antara, variabel tergantung, variabel kendali. Variabel bebasnya adalah kortisol dan adrenalin darah tepi, variabel tergantung adalah jumlah sel T CD 8<sup>+</sup>, variabel antara, variabel antara adalah interleukin-2. Variabel kendali meliputi umur, jenis kelamin, GDS, kadar hemoglobin, diabetes mellitus, cedera otak terbuka, cedera ganda dan penyakit-penyakit premorbid yang mungkin mempengaruhi system imun dan proses biokimiawi darah, hipertensi, kelainan endokrin, kelainan jantung, kelainan faal darah dan penyakit paru kronis.

Penelitian dilakukan di Bagian Bedah Saraf FK UNAIR/RS Dr. Soetomo, selama 6 bulan dari bulan Juni 2005 sampai dengan November 2005. Didapatkan sepuluh penderita yang memenuhi kriteria penelitian, dengan nilai GCS 8 – 4, Dipasangkan dengan sepuluh relawan orang sehat sebagai kelompok kontrol.

Pengambilan sampel darah tepi dilakukan pada hari pertama, ketiga (disebut pemeriksaan pertama) dan hari kelima perawatan (disebut pemeriksaan kedua) penderita cedera otak berat, serta hari pertama (disebut pemeriksaan pertama) dan ketiga (disebut pemeriksaan kedua) pada relawan sehat. Tahapan analisis data untuk menjawab permasalahan yang berdasar pada tujuan penelitian.

Meliputi analisis statistik: deskriptif. Uji normalitas, uji homogenitas, uji t, analisis korelasi dan analisis regresi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada kenaikan kadar kortisol (  $p: 0,001$  pada pemeriksaan hari ketiga dan  $p: 0,001$  pada pemeriksaan hari kelima ) juga adrenalin (  $p: 0,049$  pada pemeriksaan hari ketiga dan  $p: 0,008$  pada pemeriksaan hari kelima ) antara kelompok COB dan kelompok kontrol. Kadar IL-2 darah pada hari kelima kelompok COB lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, walaupun tidak berbeda secara bermakna. Rerata kelompok COB  $4,82 \pm 2,00$  dan rerata kelompok kontrol  $5,41 \pm 1,99$  serta  $p: 0,517$ . Terjadi penurunan jumlah sel T CD-  $8^+$  darah tepi pada kelompok COB yang berbeda secara bermakna dibanding kelompok kontrol (  $p: 0,0001$  ). Pada pemeriksaan hari kelima terdapat korelasi antara kadar kortisol darah tepi dengan IL-2 (  $p: 0,036$  ) dan sel T CD  $8^+$  (  $p: 0,022$  ) sedang adrenalin tidak ( masing-masing  $p: 0,355$  dan  $p: 0,346$  ).

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan :

- 1.a. Terdapat kenaikan kadar kortisol dan adrenalin darah tepi pada penderita cedera otak berat dibanding orang sehat
- b. Penurunan kadar IL-2 terjadi pada hari kelima perawatan, walaupun tidak berbeda secara signifikan dibanding orang sehat. Ini disebabkan oleh adanya sitokin IL-1 yang diproduksi akibat terjadinya lesi serebral fokal.

c. Terdapat penurunan jumlah sel T CD8<sup>+</sup> darah tepi pada penderita cedera otak berat dibanding orang sehat

2. Ada pengaruh kenaikan kadar kortisol darah tepi terhadap penurunan kadar IL-2 pada hari kelima perawatan.

Tidak ada pengaruh kenaikan kadar adrenalin darah tepi terhadap penurunan kadar IL-2

.Secara statistik tak ada korelasi antara penurunan kadar IL-2 dengan penurunan jumlah sel T CD 8<sup>+</sup>.

Saran :

1. Permeriksaan sel T CD 8<sup>+</sup> darah tepi sebagai indikator adanya penekanan respon imun seluler pada penderita cedera otak berat
2. Perlu dikembangkan penelitian terhadap faktor-faktor lain yang mungkin ikut berperan dalam penekanan respon imun.
3. Perlu diteliti cara pencegahan penekanan respon imun pada penderita cedera otak berat.
4. Perlu penelitian lanjutan yang lebih luas agar hasil penelitian dapat digeneralisasikan.

## SUMMARY

In Indonesia, brain injury is one of critical health problem especially in neurosurgery. According to WHO report (2004), in 1990 traffic accident took the ninth place as a cause of death and everlasting paralyze, and if the condition was not be revised, traffic accident was predicted will occupied at the third place in 2020, especially in developing country.

The condition of brain injured patient will be worse by secondary infection during treatment, which usually occurs in the second weeks. It will increase patient's morbidity and mortality. Secondary infection of brain injury is difficult to overcome and the giving of antibiotic not yet adequate enough to overcome the infection. One of its difficult cause to overcome the infection is the decreasing immune response.

The purpose of this study is to reveal a mechanism of decreasing cellular immune response on the severe head injured patients, focusing on decrease of CD8<sup>+</sup>T cell, that influenced by increasing peripheral blood cortisol and adrenalin level.

Research was conduct by analytic observasional with longitudinal prospective research design. Group was a severe brain injured patient who has not performed operation or craniotomy and blood transfusion. Mean while, control group was taken from healthy volunteer. Equality distinguish the age and gender of both group was conducted.

Variable includes the independent variable, intervene variable and dependent variable. Independent variable is pheripheral blood cortisol and adrenaline, dependent variable is amount of CD8+ T cell, intervene variable is interleukin-2. Controlled variable includes the age, gender, blood sugar, haemoglobin, diabetes mellitus, open head injured, mulitiplr injuries and premorbid diseases which possible influence the immune system and blood biochemical process, hypertension, endocrine disorder, heart disease, and chronic pulmonary disease

Research was conduct in the department neurosurgery, Medical faculty, Airlangga university / Dr. Soetomo hospital for 6 months, started from June 2005 up to November 2005. Ten patient was obtained suitable with research criterion, with the value of GCS 8 - 4, and they were paired with ten healty voluntiers from control group.

Intake of pheripheral blood sample was coducted on the first day, third (referred as the first examination) and fifth day of treatment (referred as a second examinataion) on severe brain injured patient, and also first day (referred as the first examination) and third (referred as a second examination) on healthy voluntier. Step of data analysis which is to answer the problems based on research target, including statistical analysis: descriptive, test of normality, test of homogeneity, T test, correlation analysis and regression analysis.

Research result shows that there are significant difference between COB group and control group in increasing of cortisol rate ( p: 0,001 at third day examination and p : 0,001 at fifth day examination) and also increasing of adrenalin ( p : 0,049 at third day examination and p : 0,008 at fifth day examination ). Blood level IL-2 on fifth day of SBI group is lower than Control group ,although there is not significant difference. Mean of SHI group is  $4,82 \pm 2,00$  and control group is  $5,41 \pm 1,99$  and also p : 0,517. The decreasing of  $CD8^+$  T cell was significantly different with control group( p : 0,0001 ). At fifth day examination there are correlation between increasing of peripheral blood cortisol rate with IL-2 ( p : 0,036 ), and there is no correlation with adrenalin (p : 0,355 and p : 0,346 ). There is no correlation between decreasing of IL-2 level with the decreasing of total  $CD8^+$  T cell statistically

Based on the result study, it can be concluded that:

1. .a Increased cortisol and adrenalin peripheral blood level on severe head injured patient, also decreased a peripheral blood  $CD 8^+$  T cells count than on healthy volunteer.
  - b. The decreasing of IL-2 rate occurs in the fifth days treatment, even though there is no significant difference with healthy people. This because of the existence of cytokine IL-1 which is produced by focal cerebral lesion.
  - c. The decreased peripheral blood  $CD8^+$  T cell amount SBI patient compared with healthy people.
2. The increasing of peripheral blood cortisol influences the decreasing of IL-2 at the fifth day treatment. There is no influence between the increasing of peripheral adrenalin level and decreasing of IL-2 level. There is no correlation between decreasing IL-2 rate and decreasing  $CD8^+$ T cell statistically.

### Suggestion

1. Amount of  $CD8^+$  T Cell examination as an indicator in emphasizing cellular immune response in severe brain injured patient.
2. Require to be developed by other researcher about dissimilar factors which possible taking part in cellular and humoral immune response.
3. The way of preventing immune response in severe brain injured patient is required to be examined.
4. Need the broader continuation research in order to make generalisation of result study.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION :** Infection is one of the extra cranial complications on severe head injury. It increased the morbidity and mortality and usually occurs during the second week patient's hospital stay.

The purpose of this study is to reveal a mechanism of decreasing immune response on the severe head injury patients, focusing on decrease T cell CD 8<sup>+</sup>, that influenced by increasing peripheral blood cortisol and adrenalin level.

**MATERIAL AND METHOD:** it is an analytical observation study, by design : longitudinal prospective study. Blood sample of severe head injury group were taken at day three and day five during admission, and control group at day one and the alternate day. Severe head injury group is ten severe head injuries patients, that hospitalized from June to November 2005, at the Departement of Neurosurgery Medical Faculty, Airlangga University/Dr. Soetomo Hospital, while ten control group was taken from healthy volunteer. A biological characteristic : age and sex have been matched, and a normal distribution test was performed. The obtained data were statistically analyzed.

**RESULT:** Cortisol peripheral blood level's severe head injury group were significantly increase than control group ( at day three bloods examination p : 0,001 ; day five examination p : 0,001 ).

Adrenalin peripheral blood level were also significantly increase on severe head injury group than control group. ( p : 0,049 on day three blood examination, and p : 0,008 on day five blood examination ).

Interlukin-2, an intervening variable, at day three blood examination was slight higher on severe head injury group than control group, but on day five blood examination this condition is reverse. At a day five blood examination, mean cases group's IL-2 level is  $4,82 \pm 2,00$  pg/ml, while control group is  $4,51 \pm 1,99$  pg/ml.

By regression analysis reveal that cortisol influence on decreasing IL-2 ( p: 0,036 and T cell CD 8<sup>+</sup>, ( p: 0,011 ), while adrenalin is not.

**Conclusion :**

2. Increased cortisol and adrenalin peripheral blood level on severe head injury patient. Decreased IL-2 level and T cell CD 8<sup>+</sup> count peripheral blood circulation.
3. Increasing cortisol blood level cause decreased IL-2 blood level .

**Key Word :** Severe head injury – immune response – T cell CD 8<sup>+</sup> count.



## DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Lembar pengesahan .....	iv
Penetapan Panitia Penguji Disertasi .....	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Ringkasan .....	x
Summary .....	xiv
Abstract .....	xvi
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxiv
<b>BAB 1    PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1    Latar Belakang Masalah .....	1
1.2    Rumusan Masalah .....	5
1.3    Tujuan Penelitian .....	6
1.3.1    Tujuan Umum .....	6
1.3.2    Tujuan Khusus .....	6
1.4    Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1    Manfaat Akademik .....	6
1.4.2    Manfaat Klinik .....	7
<b>BAB 2    TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
2.1    Cedera Otak .....	8
2.1.1    Definisi Cedera Otak .....	8
2.1.2    Kejadian Cedera Otak .....	10
2.1.3    Pembagian Cedera Otak .....	11
2.1.4    Patofisiologi .....	13
2.2    Iskhemia Otak .....	15
2.3    Nyeri .....	16
2.4    Tekanan Intrakranial .....	17
2.5    Hubungan Sistem Imun dengan Susunan Saraf Pusat .....	18
2.6    Katekolamin .....	19
2.6.1    Reseptor Adrenergik (AR) .....	20
2.6.2    Desensitisasi Reseptor .....	22
2.7    Kortisol .....	23
2.7.1    Pengaruh Kortisol Terhadap Respon Imun .....	24
2.8    Limfosit .....	26
2.8.1    Aktivasi Limfosit T .....	32

2.8.2	CD 8 .....	39
2.9	Supresi Respon Imun .....	40
2.10	Sitokin .....	44
2.11	Interleukin-1 .....	46
2.12	Interleukin-2.....	49
2.13	Kerangka Teori.....	53
<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....</b>	<b>54</b>
3.1	Kerangka Konseptual .....	54
3.2	Hipotesis .....	56
<b>BAB 4</b>	<b>METODE PENELITIAN .....</b>	<b>57</b>
4.1	Jenis Penelitian .....	57
4.2	Rancangan Penelitian .....	57
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	59
4.4	Populasi dan Sampel Penelitian .....	59
4.4.1	Kriteria Sampel .....	59
4.4.1.1	Kriteria Inklusi .....	59
4.4.1.2	Kriteria Ekslusi .....	60
4.4.1.3	Kelompok Kontrol .....	60
4.4.1.4	Kriteria Drop Out .....	61
4.4.1.5	Besar Sampel .....	61
4.5	Variabel Penelitian .....	62
4.5.1	Variabel Bebas .....	62
4.5.2	Variabel Tergantung .....	63
4.5.3	Variabel Antara .....	63
4.5.4	Variabel Kendali .....	63
4.6	Batasan Operasional .....	63
4.7	Cara Kerja .....	66
4.7.1	Pengambilan Darah .....	66
4.7.2	Pemeriksaan Darah Tepi Rutin .....	67
4.7.3	Penentuan Kadar Kortisol .....	67
4.7.4	Penentuan kadar adrenalin .....	67
4.7.5	Penghitungan sel T CD8+ darah .....	67
4.7.6	Penghitungan kadar IL-2 darah .....	67
4.8	Alur Penelitian .....	68
4.8.1	Inform Concent .....	68
4.8.2	Pengelolaan Cedera Kepala .....	68
4.8.3	Pemeriksaan CT Scan Kepala .....	71
4.9	Langkah-langkah penelitian.....	72
4.10	Tahapan dan Teknik Analisis Data.....	74
4.10.1	Deskripsi .....	74
4.10.2	Uji Normalitas Data.....	74
4.10.3	Uji Homogenitas .....	75
4.10.4	Uji Beda Variabel .....	75
4.10.5	Uji Korelasi .....	75

4.10.6	Uji Analisis Regresi .....	75
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS .....</b>	<b>76</b>
5.1	Karakter Umum Sampel Penelitian .....	76
5.2	Variabel Utama Penelitian .....	77
5.3	Analisis Data.....	78
5.3.1	Uji Normalitas.....	78
5.3.2	Uji Homogenitas .....	79
5.3.3	Uji Beda Variabel .....	81
5.3.4	Uji Korelasi .....	89
5.3.5	Analisis Regresi .....	89
5.3.6	Analisis Koreksi Pearson .....	91
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN .....</b>	<b>92</b>
6.1	Jenis kelamin dan umur.....	93
6.2	Kortisol.....	94
6.3	Adrenalin .....	94
6.4	Interleukin - 2 .....	95
6.5	Sel T sitotoksik / CD 8 <sup>+</sup> .....	96
6.6	Hubungan kortisol -- IL-2 -- sel T CD8 <sup>+</sup> .....	97
6.7	Uji Hipotesis .....	98
<b>Bab 7.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>100</b>
7.1	Kesimpulan .....	100
7.2	Saran .....	101
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>102</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>115</b>

## DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
Tabel 1.1	: Hasil Pemeriksaan Hemogram Darah Tepi pada Hari ke-5 Penderita dengan Kelompok COB .....	2
Tabel 5.1	: Proporsi jenis kelamin berdasar kelompok penelitian .....	76
Tabel 5.2	: Distribusi umur berdasar kelompok penelitian .....	77
Tabel 5.3	: Hasil Pengukuran Variabel Utama pada Kelompok COB.....	77
Tabel 5.4	: Hasil Pengukuran Variabel Utama pada Kelompok Kontrol .....	78
Tabel 5.5	: Harga p uji normalitas .....	79
Tabel 5.6	: Distribusi jenis kelamin antara kelompok COB dan kontrol .....	80
Tabel 5.7	: Rerata umur antara kelompok COB dan kontrol .....	80
Tabel 5.8	: Rerata jumlah lekosit antara kelompok COB dan kontrol .....	81
Tabel 5.9	: Perbedaan kadar kortisol, adrenalin, IL-2 dan jumlah sel T CD8 <sup>+</sup> antara kelompok COB dan kontrol pada pemeriksaan pertama .....	82
Tabel 5.10	: Perbedaan kadar kortisol, adrenalin, IL-2 dan jumlah sel T CD8 <sup>+</sup> antara kelompok COB dan kontrol pada pemeriksaan kedua.....	84
Tabel 5.11	: Perubahan kadar kortisol, adrenalin, IL-2 dan jumlah sel T CD8 <sup>+</sup> pemeriksaan pertama dan kedua pada kelompok COB .....	85
Tabel 5.12	: Perubahan kadar kortisol, adrenalin, IL-2 dan jumlah sel T CD8 <sup>+</sup> pemeriksaan pertama dan kedua pada kontrol .....	90
Tabel 5.13	: Pengaruh kadar kortisol dan adrenalin terhadap IL-2 pada pemeriksaan pertama kelompok COB .....	90
Tabel 5.14	: Pengaruh kadar kortisol dan adrenalin terhadap IL-2 pada pemeriksaan kedua kelompok COB .....	91

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul	Halaman
2.1.	Skema Proses Inflamasi Otak dan Kerusakan Otoresulasi Serebrovaskuler .....	14
2.2.	Alur Hubungan Timbal Balik Antara Sistem Imun dan SSP .....	18
2.3.	Sintesis katekolamin dari tirosin .....	20
2.4.	Stimulasi dan Inhibisi Adenil Siklase oleh G-protein .....	22
2.5.	Ikatan Antara GR dengan Ligan .....	25
2.6.	Reseptor Antigen Sel T .....	31
2.7.	Fase-fase Respon Imun Sel T Limfosit. ....	33
2.8.	Interaksi Antara Sel T dan APC yang Berujung Pada Produksi IL-2 .....	34
2.9.	Intracellular Signaling Events selama Aktivasi Limfosit T .....	36
2.10.	Skema Dasar Respon Imun Spesifik .....	38
2.11.	Supresi Respon Imun yang Diperantarai Sel T .....	42
2.12.	Mekanisme dari Cytokine-Mediated Inhibition of Immune Responses..	43
2.13.	Mekanisme imunosupresi glukokortikoid .....	49
2.14.	Pembentukan IL – 2 dalam Th1 .....	52
5.1.	Kadar kortisol kelompok COB dan kontrol pemeriksaan pertama dan kedua .....	86
5.2.	Kadar adrenalin kelompok COB dan kontrol pemeriksaan pertama dan kedua .....	87
5.3.	Kadar IL-2 kelompok COB dan kontrol pemeriksaan pertama dan kedua .....	88
5.4.	Jumlah sel T CD8+ kelompok COB dan pemeriksaan pertama dan kedua .....	89
6.1.	Sel T CD 8 <sup>+</sup> .....	97

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul	Halaman
1	Kelaikan Etik .....	115
2	Formulir informed Consent .....	117
	Penjelasan Tentang Prosedur Penelitian Untuk Penderita	
3	Formulir informed Consent .....	118
	Penjelasan Tentang Prosedur Penelitian Untuk Orang Sehat	
4	Formulir Persetujuan Tindakan Medis .....	119
	Pernyataan Persetujuan untuk Mengikuti Penelitian untuk penderita	
5	Formulir Persetujuan Tindakan Medis .....	120
	Pernyataan Persetujuan untuk Mengikuti Penelitian untuk orang sehat	
6	Lembar Pengumpul Data .....	121
	Lembar Pengumpul Data Untuk Orang Sehat	
7	Lembar Pengumpul Data .....	123
	Lembar Pengumpul Data Untuk Penderita	
8	Lembar Kuesioner .....	126
	HAMILTON RATING SCALE FOR DEPRESSION	
9	Lembar Prosedur Pemeriksaan .....	131
	Penentuan kadar kortisol dengan teknik <i>Imunochemiluminescent</i> .	
10	Lembar Prosedur Pemeriksaan .....	132
	Penentuan kadar adrenalin dengan metode ELISA ( <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> )	
11	Lembar Prosedur Pemeriksaan .....	135
	Penentuan titer IL-2 serum dengan metode ELISA	
12	Lembar Prosedur Pemeriksaan .....	137
	Penentuan jumlah polulasi CD8 <sup>+</sup> dalam darah dengan Hemositometer Neubauer	
13	Daftar Nama Kelompok COB dan kontrol .....	138
14.	Hasil pemerksaan laoratorium pendahuluan .....	140

15. Hasil pemeriksaan laboratorium utama .....	142
16. Rekapitulasi klinis dan laboratoris penelitian .....	144
17. Pengolahan data dengan SPSS .....	145



## DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: Adreno Corticotropic Hormone
ADO	: Aliran Drah Otak
AP	: Activator Protein (active gene regulatory protein)
APC	: Antigen Presenting Cell
BE	: Beta Endorfin
BGA	: Blood Gas Analysis
Camp	: cyclic Adenosine Mono Phosphate
CD	: Cluster of Differentiation
COB	: Cedera Otak Berat
CRE	: cAMP Response Element
CRH/CRF	: Corticotropin Releasing Hormone / Factor
CSS	: Cairan serebro-spinal
CTL	: Cytotoxic T Lymphocyte
CTLA	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen
DA	: Dopamin
DBH	: Dopamin Beta Hydroxylase
DOPA	: Dihydroxy Phenyl Alanin
DTH	: Delayed-Type Hypersensitivity
cAMP	: cyclic Adenosine Monophosphate
Fc	: Fragment crystallizable
GC	: Glucocorticoid
GCS	: Glasgow Coma Scale
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GITR	: Glucocorticoid-inducible TNF Receptor
GM-CSF	: Granular monocyte Colony Stimulating Factor
GR	: Glucocorticoid Receptor
GRE	: Glucocorticoid Responsive Element
Hb	: Hemoglobin
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HPA axis	: Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis
HSP	: Heat Shock Protein
ICE	: Interleukine converting enzyme
IL	: Inter Leukine
IFN - $\gamma$	: Interferone Gamma
KA	: Katekolamin
Kd	: Kilo Dalton
KTS	: Kortisol
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MHC	: Major Histocompatibility Complex
Mr	: relative molecular mass



NFAT	: Nuclear Factor Activated T cell
NK Cell	: Natural Killer Cell
NF $\kappa$ B-RE	: Nuclear Factor kappa beta – Response Element
PKA	: Protein Kinase A
PLC	: Protein Lipase C
SBI	: Severe Brain Injuries
SDO	: Sawar Darah Otak
SSP	: Susunan Saraf Pusat
TAC	: T lymphocyte Activation Cluster of differentiation
Tc	: T cytotoxic
TCR	: T cell receptor
TF	: Transcription Factor
TFRE	: Transcription Factor Responsive Element
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tumor Necrotic Factor
Th	: T helper
TIK	: Tekanan Intra Kranial
TP	: Tyrosine Phosphorilase
T <sub>reg</sub>	: T regulator

