

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Cedera otak merupakan penyebab hampir setengah dari seluruh kematian akibat trauma, mengingat bahwa kepala merupakan bagian yang rentan terkena saat kecelakaan. Di Amerika cedera kepala merupakan penyebab kematian terbanyak untuk kelompok usia muda (15-44 tahun) dan merupakan penyebab kematian ketiga secara keseluruhan (Sande *et.al*, 2010). Di Indonesia khususnya di rumah sakit Dr.Soetomo, pada tahun 2013 didapatkan data angka kematian pada semua tingkat keparahan cedera otak 7,1%. Angka ini masuk rentang dalam standar literatur internasional, yaitu berkisar antara 3-8% (Wahyuhadi dkk, 2014). Cedera kepala secara keseluruhan bukan hanya tergantung dari kerusakan mekanisme primer saja, melainkan juga ditentukan oleh kompleksitas interaksi berbagai peristiwa patofisiologis yang berlangsung kemudian (Bhat *et.al* , 2008).

Cedera kepala dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan otak langsung (cedera primer) dan perluasan kerusakan jaringan otak lanjutan yang disebut sebagai cedera sekunder. Cedera otak primer adalah akibat langsung dari kekuatan mekanik yang merusak jaringan otak saat trauma (hancur, robekan, memar, hematoma dan pendarahan). Dalam hal ini akan terjadi kerusakan lokal, multi lokal, atau difus pada neuron, akson, glia, dan pembuluh darah. Gambaran patologi kerusakan pada CT Scan berupa pendarahan epidural, subdural, intraserebral, kontusio otak, cedera difus, dan lain sebagainya (Reilley & Bullock, 1997). Kedua macam cedera ini akan menyebabkan terjadinya kerusakan struktur dan ketidakseimbangan osmotik dan air sehingga akan menghasilkan edema otak. Ada dua macam edema otak yang terjadi yaitu edema vasogenik dan edema sitotoksik. Sekalipun edema sitotoksik banyak ditemukan pada pasien setelah terjadinya trauma kepala dibandingkan edema vasogenik namun kedua macam edema ini memiliki hubungan dalam terjadinya peningkatan tekanan intracranial (Werner & Engelhard, 2007).

Peningkatan tekanan intrakranial akan menyebabkan penurunan aliran darah otak sehingga akan terjadi iskemia jaringan. Keadaan iskemia ini akan

menghasilkan respon vasodilatasi melalui mekanisme autoregulasi untuk mengembalikan aliran darah otak. Sekalipun vasodilatasi dapat meningkatkan volume darah di otak tetapi hal ini akan meningkatkan tekanan intrakranial sehingga akan menurunkan perfusi darah otak yang pada akhirnya akan menimbulkan iskemia lebih lanjut (Patro & Mohanty, 2009).

Cedera kepala berat memiliki tingkat kesadaran pasien dibawah 9 menurut *Glascow Coma Scale (GCS)*, sebesar 44% akan mengalami kenaikan Tekanan Intrakranial (TIK) hingga melebihi 20 mmHg dan 82% mengalami kenaikan TIK melebihi 10 mmHg. Tingginya TIK ini mempunyai konsekuensi buruknya prognosis penderita (Ohta., 2008). *Brain Trauma Foundation* memasukkan manitol sebagai rekomendasi level II dalam tatalaksana cedera otak berat (*Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4rd Edition, 2016*) untuk mengontrol peningkatan tekanan intrakranial. Pada mulanya tekanan intrakranial didefinisikan sebagai tekanan dalam ruang tengkorak berdasarkan hipotesis *Monro-Kellie*; merupakan jumlah volume darah intrakranial, jaringan otak, cairan otak, dan komponen lainnya (misalnya: hematoma, tumor dll) yang bersifat tetap (konstan), karena berada dalam ruang tengkorak yang bersifat kaku, tekanan menjalar ke setiap ruangan di dalam tengkorak.. Pada bayi tekanan intrakranial normal berkisar antara 1,5-6 mmHg, anak-anak 3-7 mm Hg, dan dewasa berkisar < 10-15 mmHg (Greenberg, 2001). Prinsip terapi hiperosmolar berasal dari Weed dan McKibben (2016) yang mendemonstrasikan penurunan TIK dengan memberikan agen hiperosmolar seperti urea, sorbitol, gliserol, salin hipertonik, natrium bikarbonat, dan larutan glukosa.

Brain Trauma Foundation memasukkan manitol sebagai rekomendasi level II dan III dalam tatalaksana cedera otak berat (*Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury 4rd Edition, 2016*) untuk mengontrol peningkatan tekanan intrakranial. Cairan hiperosmotik menyebabkan ekspansi plasma yang berakibat penurunan hematokrit dan viskositas darah, mengurangi volume darah ke otak, dan menciptakan gradien osmotik sehingga menarik cairan dari jaringan otak yang mengalami edema ke sirkulasi. Larutan hiperosmolar yang sekarang lebih sering digunakan adalah manitol dan salin

hipertonik (Himmeseher, 2007). *Brain Trauma Foundation* merekomendasikan pemberian manitol dengan dosis 0,25-1 g/kg BB dan tekanan sistolik > 90 mmHg. Berdasarkan penelitian Mangat *et.al*, (2014) yang membandingkan salin hipertonik dan mannitol dengan jumlah sampel 75 pasien, dimana pasien dengan menggunakan salin hipertonik sebanyak 25 pasien dan dengan pemberian manitol 48 pasien, dilakukan dari Juni 2000 sampai Agustus 2008. Pasien berada di ICU dengan masa tinggal paling pendek 5 hari, dengan diagnosa Cedera Otak Berat. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa salin hipertonik lebih efektif dalam menurunkan tekanan intrakranial, namun belum menjadi pilihan utama dikarenakan penelitian yang masih sedikit dan jumlah sampel juga sedikit selain itu pemberian salin hipertonik beresiko dengan pasien riwayat edema paru dan resiko penyakit jantung. Manitol tetap menjadi pilihan utama untuk menurunkan tekanan intrakranial, karena efektifitas dalam menurunkan tekanan intrakranial. Marshall *et al*,(1985) meneliti pemberian manitol dengan dosis 0,5-1 g/KgBB efek menurunkan terjadi 2 menit setelah pemberian dan akan berlangsung selama 6-8 jam. Mandelow *et al* (1985) juga meneliti bahwa pemberian manitol meningkatkan MAP, CPP, CBF dan menurunkan tekanan intrakranial 10-20 menit setelah pemberian.

Manitol merupakan pilihan terapi yang digunakan di RSUD Dr. Soetomo. Manitol diberikan secara tunggal maupun bersamaan dengan pemberian diuretik lain seperti furosemid. Berdasarkan penelitian memperlihatkan bahwa diuresis dapat ditingkatkan dengan mengkombinasikan mannitol dan furosemid pada pasien bedah saraf, dengan pengerutan otak yang lebih konsisten dan pasti. Puncak diuresis 17 ml/menit dicapai dalam 30 menit pemberian mannitol, dan penurunan ke 4 ml/menit selama 70 menit berikutnya. Sebaliknya, selama perjalanan waktu yang identik, kombinasi infus mannitol-furosemid menghasilkan tingkat ekskresi air permulaan sebesar 30ml/menit, diikuti peninggian hingga 42 ml/menit, dan kemudian menurun ke 17 ml/menit. Pasien menerima 1,4 g/kg mannitol + 0.3 mg/kg furosemid. Efek merugikan yang ditemukan pada pemberian kombinasi terjadi hanya berupa peninggian kecepatan kehilangan elektrolit yang bisa dikoreksi (Roberts.P.A, 1986).

Terapi hiperosmolar merupakan intervensi pokok yang diberikan untuk tata laksana edema otak dan peningkatan tekanan intrakranial yang muncul setelah trauma kepala. Manitol merupakan diuretik osmotik yang paling sering digunakan. Manitol memiliki efek segera yang merupakan hasil dari mekanisme kerjanya sebagai plasma ekspander dan dalam kemampuannya meningkatkan reologi sehingga dapat mengurangi hematokrit. Efek yang ditimbulkan dengan pemberian manitol antara lain: Efek dehidrasi otak dengan mengurangi penumpukan cairan di ruang interstisiel sehingga volume jaringan otak relatif berkurang dan efek reologi, yang meningkatkan sirkulasi mikro sehingga memperbaiki kemampuan penetrasi sel darah merah yang pada gilirannya akan menjamin oksigenasi jaringan dan memelihara pompa Na (Shawkat et al, 2012). Manitol dapat diberikan sebagai bolus 0,5-1 g/kg BB pada keadaan tertentu, atau dosis berulang, misalnya (4-6) x 100 cc manitol 20% dalam 24 jam, pemberian manitol dihentikan secara bertahap (Helmy, Vizcaychipi, & Gupta, 2007; Darmadipura dkk, 2008).

Pemberiaan manitol juga dilaporkan dapat menyebabkan gangguan keseimbangan elektrolit dan cairan, edema serebral berulang, osmolal gap, reaksi hipersensitivitas (Bereckzi, 2000; Rose, 2007). Manitol sebagai diuretik osmotik, yang terfiltrasi di glomerulus dan hampir atau tidak di reabsorpsi di tubulus proximal. Dimana efek diuresis terjadi dan tekanan osmotik yang cenderung meningkat, akan mengikat osmotik air dan mempertahankannya dalam lumen tubular. Osmolaritas yang tinggi > 320 mmol/L menjadi sebab adanya gangguan di ginjal. Pemberiaan manitol 20% dengan dosis 0,25-0,5 g/kg setiap 4 jam pada 51 pasien *intraserebral hemorrhage supratentorial*, dan dilakukan monitoring terhadap kadar urea dan serum kreatinin sebelum, dan hari ke 2,5 dan 14 setelah pemberian menunjukkan bahwa pada hari ke-2 baik serum kreatinin maupun urea pasien meningkat dimana kadar urea pada hari kedua menjadi 13,3 mmol/l dan kadar serum kreatinin meningkat 1,2 kali dari kadar normal. Peningkatan kadar urea dan serum kreatinin dapat menjadi salah satu indikasi adanya gangguan ginjal (Szcudlik *et.al*, 2003).

Penelitian untuk melihat angka kejadian terjadinya gangguan ginjal akut pada 187 pasien yang didapatkan dari data retrospektif selama setahun pada

pasien cedera otak sedang dan berat menunjukkan angka 9,2 % yaitu 19 dari 207 pasien mengalami gagal ginjal akut. Monitoring dilakukan pada data serum kreatinin, 20 pasien pada hari pertama dan kedua tidak mengalami peningkatan serum kreatinin. Peningkatan serum kreatinin pada hari pertama dan kedua pada sisa pasien, dengan rata-rata rentang peningkatan 70-80 $\mu\text{mol/L}$ (Moore *et.al*, 2010).

Pemberiaan manitol pada pasien cedera kepala juga dibandingkan antara pasien yang mengalami gangguan ginjal sebelumnya dan yang tidak memiliki riwayat penyakit ginjal. Data retrospektif dengan metode random cohort dilakukan pada 171 pasien, didapatkan serum kreatinin yang meningkat pada hari pertama dan kedua dimana pasien dengan riwayat AKI $72,1 \pm 22,4 \mu\text{mol/L}$ dan pasien tanpa riwayat AKI $66,3 \pm 17,5 \mu\text{mol/L}$ (Fang *et.al*, 2010).

Manitol mempunyai efek meningkatkan ekskresi natrium, kalium, klorida dan juga elektrolit lainnya. Manitol bekerja di tubulus proksimal, manitol di absorpsi sel tubulus oleh mekanisme pinositosis. Perpindahan cairan akan menarik cairan ke intrasel, sehingga sel ditubulus akan swelling dan pecah. Kejadian ini disebut sebagai fenomena “*Nephrosis Osmotic*”, dimana pada pemberian manitol dapat terjadi akibat dari akumulasi obat diginjal karena lama paparan manitol pada ginjal dan dosis yang diberikan (Fang *et.al*, 2010; Shawkat *et.al*, 2012).

Di RSUD Dr. Soetomo, terapi penurunan TIK menggunakan manitol pada pasien cedera otak, baik cedera otak sedang maupun berat. Efektivitas dari penurunan TIK oleh manitol telah dilakukan penelitian, akan tetapi efek pemberian manitol pada Serum Kreatinin, Bilangan Urea Nitrit (BUN) belum pernah dilakukan di RSUD Dr. Soetomo. Oleh karena itu, diperlukan suatu penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian manitol pada profil Serum Kreatinin dan BUN pada pasien cedera otak.

Klirens kreatinin lazim digunakan untuk mengukur fungsi ginjal., merupakan hasil metabolisme keratin didalam tubuh. Senyawa endogen tersebut terdistribusi didalam air tubuh total, tak terikat protein plasma, dan tersaring sempurna oleh glomeruli kedalam filtrate (urin). Dalam pengobatan, kenaikan

kreatinin serum proporsional dengan penurunan fungsi glomeruli, bahkan lazim digunakan sebagai indikator penurunan fungsi ginjal (Matzke & Comstock, 2006).

Urea merupakan produk nitrogen terbesar yang dikeluarkan melalui ginjal yang berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan sebagian direabsorpsi oleh tubulus. Urea akan lebih banyak lagi direabsorpsi pada keadaan dimana urin lambat atau terganggu (Dehidrasi). Pengaruh yang penting dari diet dan reabsorpsi tubulus menjadikan pemeriksaan bersihan urea menjadi tidak tepat, sama seperti pengukuran GFR. Namun demikian pemeriksaan kadar urea plasma tetap penting dan diperlukan pada pasien-pasien penyakit ginjal terutama untuk mengevaluasi pengaruh diet restriksi protein. Pada pasien gagal ginjal, kadar urea lebih memberikan gambaran gejala-gejala yang terjadi dibandingkan kreatinin. Hal ini diduga ada beberapa zat toksik yang dihasilkan berasal dari sumber yang sama dengan urea. Normal perbandingan urea-kreatinin ini menunjukkan adanya faktor-faktor lain di luar gagal ginjal tersebut yang meningkatkan kadar urea (Effendi & Markum, 2009).

1.2 Rumusan Masalah

Maka dapat dirumuskan permasalahannya yaitu” Apakah pemberian manitol pada pasien cedera otak akan dapat memberikan perubahan nilai Serum Kreatinin dan BUN yang aman bagi ginjal?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengkaji perubahan nilai Serum Kreatinin dan BUN, sebelum dan selama pemberian manitol.

1.4 Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui profil Serum Kreatinin dan BUN, sebelum dan selama pemberian manitol pada pasien cedera otak sedang, maka diharapkan:

- Mengetahui keamanan manitol pada terapi TIK pada cedera otak.
- Menjadi kewaspadaan pada pemberian manitol untuk mencegah efek yang tidak diinginkan.
- Sebagai informasi untuk RSUD Dr. Soetomo tentang keamanan penggunaan manitol pada pasien cedera otak dan penelitian berikutnya.