Terapi Hipotermia pada Stroke Hemoragik

Bau Indah Aulyan Syah[*)], Iwan Fuadi[**)], Sri Rahardjo[**)]

[*)]Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Rumah Sakit Awal Bross Makasar, [**)]Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran–RSHS Bandung, [***)]Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta[***)]

Abstrak

Terapi antipiretik merupakan salah satu terapi yang dianjurkan untuk pasien stroke karena peningkatan suhu tubuh dianggap berhubungan dengan luaran neurologis yang buruk. Namun demikian, belum ada rekomendasi yang paling tepat untuk kontrol demam baik secara farmakologi maupun mekanik akibat kurangnya temuan klinik. Saat ini, hipotermi terapeutik dianggap satu-satunya metode neuroprotektif yang sukses dalam meningkatkan luaran pasien stroke iskemik. Istilah neuroprotektif disini mengacu pada memelihara atau melindungi cedera saraf yang reversibel agar tidak rusak atau mengalami kematian sel. Metode hipotermi dianggap berpengaruh terhadap sejumlah jalur patofisiologi stroke. Pada penelitian in vitro, hipotermi mencegah edema serebral dan kerusakan sawar darah otak. Selain itu, mencegah aktivasi mikroglia, produksi radikal bebas, dan pelepasan neurotransmitter eksitotoksik serta asam laktat dan piruvat. Selain itu, *cerebral metabolic rate* (CMR), apoptosis dan respon inflamasi lokal juga berkurang. Hipotermi otak secara lokal dilaporkan menurunkan ekspresi gen interleukin-1b dan pembentukan edema vasogenik pada model perdarahan intraserebrial binatang. Hipotermi terapeutik dianggap lebih efektif bila dimulai lebih awal setelah onset gejala. Durasi hipotermia yang lebih lama juga memiliki efek neuroprotektif persisten dalam jangka waktu lama. Namun demikian, terapi hipotermia memiliki beberapa komplikasi terhadap jantung, paru-paru, immunologi, hematologi, dan metabolik. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah pneumonia, bradikardi, aritmia, dan trombositopenia. Evaluasi efektivitas hipotermia sulit dievaluasi pada pasien yang tersedasi karena pemeriksaan neurologis harian seringkali membingungkan.

Kata kunci: Antipiretik, stroke, stroke hemorrhagik, terapi hipotermi

JNI 2015;4 (1): 61–8

Hypothermia Therapy in Hemorrhagic Stroke

Abstract

Antipyretic is among one of the suggested therapies for stroke patients. The reason is because increase in body temperature is considered related to bad neurological outcomes. However, there is no best recommendation available for controlling the temperature, neither pharmacologically nor mechanically due to less clinical practices findings available. Currently, therapeutic hypothermia is considered as the one and only successful neuroprotective in enhancing the ischemic strokes patients' outcomes. The term neuroprotective refers to protecting or conserving various types of reversible neurological injuries from damage or further cell impairment. In vitro studies showed hypothermia prevent cerebral edema and blood brain barrier damage, as well as successfully proven effective in preventing microglia activation, free radical production, and release of exotoxic neurotransmitters, lactic acid and piruvate. In addition, cerebral metabolite rate (CMR), apoptosis, and local inflammatory response are also decreased. Local brain hypothermia is reported could lowering the 1b-interleukin gen expression and establishment of vasogenic edema among animal models with intracerebral hemorrhage. Therapeutic hypothermia is considered highly effective when initiated early in subsequent to the symptom onset. Longer duration of cooling is related to a more persistent neuroprotective effect in long periode. Despite its effectiveness, therapeutic hypothermia could generate several complications affecting the heart, lung, immunology, hepatology and metabolic states. The most common complications are pneumonia, bradicardia, arrhythmia, and thrombocytopenia. Evaluation to the effectiveness of hypothermia is difficult to measure in sedated patients due to difficulty in defining the patient's neurological states on day to day bases

Key words: Antipyretic, hemorrhagic stroke, hypothermia therapy, stroke

JNI 2015;4 (1): 61–8

I. Pendahuluan

Stroke merupakan penyebab kematian kedua di seluruh dunia dan penyebab pertama kecacatan di negara dengan pendapatan tinggi.[1] Saat ini, pilihan terapi stroke masih mengecewakan bahkan tidak ada terapi yang efektif untuk stroke hemorragik selain kontrol tekanan darah dan manajemen efek sekundernya. Beberapa panduan (*guidelines*) menganjurkan terapi antipiretik untuk pasien stroke berdasarkan hubungan antara peningkatan suhu tubuh dengan luaran neurologis yang buruk.[2-4] Kenyataannya, belum ada rekomendasi tepat yang diajukan sebagai metode kontrol demam, baik secara farmakologi maupun mekanik akibat kurangnya temuan uji klinik. Namun demikian terdapat beberapa data eksperimental yang menganjurkan beberapa macam metode neuroproteksi yang dimediasi oleh kontrol suhu pada berbagai macam model binatang dengan cedera otak akut. Selain itu, hipotermi terapeutik tampaknya satu-satunya metode neuroprotektif yang sukses dalam meningkatkan luaran pasien stroke iskemik.[5] Stroke hemorrhagik/HS (perdarahan intraserebral/ *intracerebral hemorrhage* (ICH)) merupakan sroke yang sangat berbahaya dan berkisar 15% dari seluruh jenis stroke. Perdarahan bisa terjadi akibat riwayat *traumatic brain injury* (TBI), iskemia fokal, dan spontan akibat terapi anti trombotik.[6] Mortalitas 30-hari ICH mencapai angka 52%.[7] Setelah fase akut ICH, morbiditas dan mortalitas tinggi khususnya diakibatkan oleh pembentukan edema peri-hemorragik dan *space-occupying* edema yang secara bertahap berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Meskipun penyebab alami edema tidak diketahui, edema kebanyakan meningkat selama minggu pertama, dan mencapai maksimal pada minggu kedua setelah *onset* perdarahan.

II. Pengaruh Peningkatan Suhu pada Stroke

Peningkatan suhu tubuh dan otak dipengaruhi oleh serangkaian patofisiologis, termasuk peningkatan kadar asam amino eksitatoris (seperti glutamat dan dopamin), radikal bebas, asam laktat dan piruvat; kerusakan sawar darah otak (*blood-brain barrier*/ BBB); gangguan fungsi enzim, dan penurunan stabilitas sitoskeletal.[8] Kejadian tersebut mengarah pada edema serebral, penurunan tekanan perfusi serebral, hingga peningkatan risiko cedera sekunder. Pada beberapa jenis stroke, seperti stroke iskemik, perdarahan subaraknoid, dan perdarahan intraserebral, intensitas efek di atas terlihat berbeda pada masing-masing jenis stroke.[8] Pada tikus, penghangatan eksternal membuat kerusakan neuronal akibat iskemik bertambah luas sehingga sangat memungkinkan peningkatan suhu tubuh menjadi salah satu penyebab buruknya luaran pada stroke.[8] Suatu meta-analisis menunjukkan hubungan antara demam (peningkatan suhu tubuh) dengan perburukan luaran pada pasien dengan stroke dan cedera otak lain dengan cakupan 39 studi klinik dan 14.431 pasien.[4] Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan suhu tubuh secara signifikan berhubungan dengan angka mortalitas yang tinggi, bertambahnya angka kecacatan, meningkatnya tingkat keparahan penyakit, perburukan luaran fungsional, dan bertambah lamanya perawatan di rumah sakit dan unit perawatan intensif (*intensive care unit*/ICU).[9]

Anti-piretik Secara Farmakologik pada Manajemen Stroke

Suatu penelitian multisenter (29 senter) yang melibatkan 1400 pasien dengan stroke iskemik atau perdarahan intraserebral, yang dilakukan selama 5 tahun, dimana pasien menerima parasetamol 6 kali sehari selama 3 hari atau placebo. Hanya 70% pasien yang menerima terapi penuh. Rerata suhu tubuh 24 jam setelah terapi parasetamol berkisar 0,26 °C lebih rendah dibanding kelompok plasebo, namun tidak ada perbedaan signifikan dalam jumlah pasien yang mengalami perbaikan setelah 3 bulan. Yang menarik, pasien yang demam (37–39 °C) saat awal penelitian memiliki luaran yang baik setelah mendapatkan parasetamol. Dengan demikian, penelitian ini menyimpulkan bahwa pemberian antipiretik pada pasien stroke yang tidak demam bukanlah pendekatan yang adekuat.[10]

Terapi Fisik pada Pasien Stroke

Strategi yang menjanjikan untuk terapi fisik demam pada pasien stroke telah banyak direkomendasikan, namun data yang tersedia

bahkan lebih terbatas dibanding pendekatan farmakologi (Tabel 1).[9] Beberapa penelitian yang melakukan pendekatan kombinasi terapi fisik dengan asetaminofen atau antipiretik standar lain dalam kasus terapi antipiretik atau terapi fisik menunjukkan hasil yang gagal. Akibatnya, hasil tersebut tidak secara eksklusif menunjukkan efek pendinginan fisik, namun adiksi atau super-adiksi beberapa terapi obat antipiretik.[9]

Dalam satu penelitian, *cooling blanket* dengan sirkulasi udara yang dikombinasi dengan asetaminofen tidak efektif menurunkan suhu dalam 24 jam pada 113 pasien bila dibandingkan asetaminofen tunggal. Sistem sirkulasi air mencapai penurunan demam yang signifikan, namun tidak ada data dalam hal luaran fungsional.[11] Dua penelitian lain menggunakan jalur kateter vena sentral untuk kontrol suhu pasien dengan demam (≥38.0 °C) diikuti pemberian asetaminofen, ibuprofen, bahkan petidin dan terapi fisik *cooling* blanket, *iced packed*, dan *gastric lavage*. Keduanya menunjukkan kontrol suhu tubuh yang efektif, namun hanya satu penelitian yang menunjukkan luaran fungsional setelah 6 bulan, yang sayangnya menunjukkan hasil yang tidak efektif.[12, 13]

Pengaruh Induksi Hipotermi pada Stroke

Salah satu tujuan utama penelitian mengenai metode terapi stroke adalah untuk identifikasi metode neuroprotektif yang dapat diterapkan dalam uji klinik. Istilah neuroprotektif berarti memelihara atau melindungi cedera saraf yang *reversibel* agar tidak rusak atau tidak mengalami kematian sel. Beberapa obat yang diduga bersifat neuroprotektif (114 obat) dalam percobaan binatang[14] ternyata tidak terbukti efektif dalam *randomized control trial* (RCT) manusia.[15] Saat ini hipotermi terapeutik dipertimbangkan sebagai kandidat yang menjanjikan untuk stroke. Metode ini dianggap berpengaruh terhadap sejumlah jalur patofisiologi stroke. Selain itu, hipotermi telah digunakan untuk meningkatkan luaran neurologis dan angka ketahanan hidup pasien koma yang diterapi dalam 6 jam pasca henti jantung.[9]

Percobaan binatang (model in vitro) menunjukkan bahwa hipotermi mencegah edema serebral dan kerusakan BBB. Selain itu, mencegah aktivasi mikroglia, produksi radikal bebas, pelepasan neurotransmitter eksitotoksik asam laktat, piruvat, *cerebral metabolic rate* (CMR), apoptosis dan respon inflamasi lokal juga berkurang.[8,16] Hipotermi lebih efektif bila dimulai lebih awal setelah *onset* gejala. Hipotermi yang dimulai 90–120 menit menunjukkan angka ketahanan hidup yang lebih tinggi dan luaran fungsional yang lebih baik dibanding normotermi, namun terapi setelah 180 menit menunjukkan efek yang tidak adekuat dibanding kontrol. Durasi hipotermia juga berpengaruh. Hipotermia moderat yang dilakukan selam 5 jam ternyata memiliki efek neuroprotektif persisten hingga 5 hari.[9]

Secara umum, hipotermi dibagi menjadi hipotermi berat dengan suhu <28 °C, hipotermi sedang/moderat dengan suhu 28–33 °C, dan hipotermi ringan dengan suhu 33–36°C. Saat ini, kebanyakan penelitian menggunakan hipotermi ringan hingga sedang karena efek samping hipotermia seperti hipokalemia, gangguan irama dan konduksi jantung, komplikasi infeksi dan koagulopati. Selain itu, hipotermi berat juga memerlukan sedasi dan ventilasi mekanik yang justru berhubungan dengan efek samping lain atau evaluasi defisit neurologis yang tidak tepat. Secara khusus, uji klinik membagi induksi hipotermia menjadi dua kelompok: kelompok dengan pasien yang tersedasi dan menerima ventilasi mekanik dan kelompok pasien yang menerima *cooling* dalam keadaan sadar.[9]

Terapi Cooling pada Pasien dengan Ventilasi Mekanik

Sekitar 100 pasien stroke menerima terapi hipotermi moderat selama sedasi dan ventilasi mekanik, semua pasien menerima *cooling* dengan target suhu 33 °C, yang diukur melalui termistor buli-buli. Hipotermi dimulai antara 4–24 jam setelah *onset* gejala, dan dipelihara selama 48–72 jam. Angka mortalitas ditemukan sekitar 44% pada awal penelitian, dibandingkan 78% pada kelompok terapi standar. Pada penelitian tersebut, *cooling* efektif dalam mengontrol tekanan intrakranial (TIK). Namun demikian, peningkatan TIK sekunder yang kadang-kadang melebihi nilai TIK awal dan memerlukan terapi

Table 1. Penelitian Randomized Trial Prospektif yang Mencakup Terapi Kombinasi Fisik dan Antipiretik.[9]

Referensi, Tahun	Intervens	N	Penyakit	Jumlah pusat penelitian	Suhu tubuh (°C)	Durasi terapi (hari)	Pengukuran	Prim EP	Hasil (Prim EP)
Cooling blanket (sirkulasi udara) + asetaminofen	*Cooling blanket*	220	ICH, SAH, IS, TBI, dan lain-lain	1	≥38,3	1	Timpani	Normo-termia selama 24 jam	Negatif, 5,5 vs 44,2% p=0,19
Mayer dkk, 2004	*Cooling blanket* (sirkulasi air) + asetaminofen	47	SAH, IS, ICH, TBI	1	≥38,3	1	Timpani	Demam selama 24 jam	Positif, 4,1 vs 16,1°C, p=0,001
Diringer, 2004	*Endovascular cooling* + asetaminofen, ibuprofen, *cooling blanket, iced packed, gastric lavage*	296	SAH, IS, ICH	13	≥38,0	3	Buli-buli	Demam selama 72 jam	Positif, 2,87 vs 7,92°C, p<0,001
Broessner dkk, 2009	*Endovascular cooling* + asetaminofen, ibuprofen, pethidine, *cooling blanket*	102	SAH, IS, ICH	2	≥35,5	7-14	Buli-buli	Demam (hingga 14 hari)	Positif, 0,0 vs 4,3°C, p = 0,0001

Keterangan : n=jumlah pasien yang diikutsertakan, ICH = *intracerebral hemorrhage*, SAH = *subarachnoid hemorrhage*, IS = i*schemic stroke*, TBI = *traumatic brain injury, Prim EP = Primary End Point*

osmotik ditemukan signifikan pada beberapa pasien saat *fase rewarming* (penghangatan). Periode penghangatan merupakan fase yang paling kritis pada semua pasien yang menjalani terapi hipotermi karena semua kematian disebabkan oleh adanya peningkatan TIK hingga menyebabkan terjadinya herniasi pada fase ini. Karena dasar inilah, banyak dianjurkan kombinasi terapi *cooling* dan pembedahan dekompressif dengan target efek neuroprotektif dan kontrol TIK yang efektif. Seperti kebanyakan pasien dengan perawatan lama, pneumonia merupakan efek samping mayor yang sering dijumpai, namun ini sukses diterapi dengan antibiotik.[17]

Terapi Cooling pada Pasien Sadar

Sejauh ini, jumlah penelitian pada pasien yang tidak tersedasi masih terbatas. Suatu publikasi penelitian studi prospektif melakukan hipotermia pada 17 pasien yang dibandingkan dengan 56 pasien kontrol. Kompensasi berupa menggigil diatasi dengan petidine 25–50 mg. Pendekatan ini menurunkan suhu hingga 36,8–35,5 °C selama terapi. Ditemukan kecenderungan mortalitas yang lebih rendah pada pasien yang menerima hipotermi, namun tidak signifikan. Penelitian lain menggunakan kombinasi terapi antipiretik dan hipotermia, dengan suhu dipelihara antara 36 dan 37 °C selama 24 jam pada 18 pasien yang berbaring pada *cooling* matras yang diperfusi dengan air dan menerima terapi petidin. Target suhu dicapai kecuali pada 2 pasien, dan tidak ada efek samping utama yang ditemukan. Pada penggunaan metode *cooling endovascular* pertama pada 18 pasien sadar selama 24 jam, ditemukan pertumbuhan lesi yang lebih rendah pada gambaran MRI dibanding 22 pasien normotermi. Tiga belas pasien mencapai suhu target dengan rerata waktu 77 ± 44 menit dan hipotermi ditoleransi baik semua pasien.

Terapi Hipotermia pada Stroke Hemorrhagik

Penelitian yang memantau efek hipotermia pada stroke iskemik sudah cukup banyak. Sayangnya, hanya sebagian kecil uji klinik yang memantau efek hipotermia, terutama jangka panjang pada pasien stroke hemorrhagik. Penelitian tersebut melaporkan bahwa hipotermia mengurangi edema dan defisit fungsional, dan tidak berhubungan dengan efek samping negatif.[6]

Kebalikan dari penelitian iskemi serebral, hipotermi tidak secara konsisten meningkatkan derajat pemulihan atau mengurangi cedera otak pada kebanyakan studi SH. Hal ini terjadi mungkin karena hipotermi tidak efektif sebagai cytoprotectant untuk SH (sesuai dengan penelitian binatang). Namun demikian, beberapa penelitian binatang menunjukkan bahwa hipotermi bisa bersifat neuroprotektif pada ICH dengan cara mengurangi pembentukan edema melalui berbagai macam mekanisme.[18] Pengalaman pertama penggunaan hipotermia pada terapi ICH oleh Howell dkk pada tahun 1956. Hipotermia dengan suhu 30°C – 32°C diinduksi pada 8 pasien dengan ICH spontan. Meskipun gejala herniasi membaik pada semua pasien, namun 6 pasien meninggal akibat komplikasi sistemik, dan yang paling sering adalah aspirasi. Dari cerita anekdot mengenai penelitian ini, mereka menginduksi hipotermi dengan kantong es, alkohol, dan bahkan membuka jendela di tengah-tengah musim dingin di Kanada saat itu.

Data pertama yang menunjukkan kesuksesan penerapan hipotermi pada pasien stroke hemorragik (perdarahan intraserebral) dilakukan pada tahun 2010 oleh Kollmar dkk. Dua belas pasien dengan perdarahan intraserebral (>25 cc) diterapi dengan hipotermi ringan hingga 35 °C, yang dipelihara dengan alat endovaskular selama 10 hari. Hipotermi efektif mencegah pembentukan edema perihemorragik pada pasien aktif, sedangkan pasien grup kontrol menunjukkan progresi volume edema yang signifikan seiring dengan waktu. Hipotermi jangka panjang yang dimulai dalam 12 jam setelah *onset* gejala sangat efektif sebagai terapi anti-edema karena mencapai angka ketahanan hidup yang sangat baik setelah 90 hari (100%). Namun demikian, pneumonia banyak ditemukan pada pasien kelompok hipotermi.[17] Terapi hipotermi juga pernah dievaluasi pada manajemen perdarahan subarachnoid (*subarachnoid hemorrhage*/SAH). Gasser dkk melakukan terapi pada 21 pasien dengan SAH dan edema serebral yang parah untuk melihat efek hipotermi jangka panjang (>72 jam). Sembilan persen diterapi <72 jam dan

12% lebih dari 72 jam. Efek ketidaktergantungan fungsional setelah 3 bulan tercapai pada 48% pasien, namun luaran tidak berbeda antara pasien dengan kontrol (tanpa hipotermi). Komplikasi infeksi ditemukan sama pada kedua kelompok.[19] Pada penelitian lain, hipotermi otak secara lokal dilaporkan menurunkan ekspresi gen interleukin-1b dan pembentukan edema vasogenik pada model perdarahan intraserebral babi.[20]

Komplikasi Hipotermia

Induksi hipotermia terapeutik merupakan prosedur perawatan intensif yang harus dilakukan dengan pemantauan kontinyu. Karena kebanyakan pasien yang menerima terapi adalah pasien sakit kritis, maka mereka lebih rentan terhadap komplikasi. Komplikasi ini tampaknya berkaitan dengan derajat hipotermi.

Secara umum, hipotermi ditoleransi baik, namun komplikasi dapat mencakup: 1) jantung: aritmia, bradikardi, penurunan kontraktilitas jantung, dan hipotensi; 2) immunologi: immunosupresi; 3) hematologi: trombositopenia dan koagulopati ringan; dan 4) metabolik: menggigil, hiperglikemia, hipokalemia, ileus, dan diuresis yang diinduksi dingin. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah pneumonia, diikuti bradikardi asimtomatik, aritmia jantung, dan trombositopenia. Pneumonia tampaknya terjadi lebih sering pada pasien terintubasi yang menjalani cooling. *Cooling* endovaskuler dengan selimut hangat untuk mengatasi menggigil merupakan alternatif *cooling* permukaan dan dapat menurunkan derajat pneumonia. Fase paling berbahaya dari hipotermi terapeutik adalah pada periode penghangatan. Perhatian utama harus ditujukan pada pasien stroke dengan massa intrakranial dan peningkatan TIK. Penghangatan yang cepat dapat mengarah ke *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dengan vasodilatasi sistemik, hipotensi, dan refleks peningkatan TIK. Karena itu, ditetapkan suatu aturan penghangatan pada pasien dengan peningkatan TIK sebaiknya dengan kecepatan 0,1 °C per jam. Kecepatan yang lebih tinggi 0,25–0,33 °C per jam dapat ditoleransi pada pasien tanpa masalah TIK.

Komplikasi hipotermi biasanya sulit dievaluasi pada pasien yang tersedasi. Pasien yang tersedasi dan menerima terapi hipotermi seakan-akan tetap bertahan dalam sistem sehingga membingungkan pemeriksaan dan prognosis neurologis. Ini menjadi suatu issue utama pada pasien stroke yang memerlukan pemeriksaan neurologis harian.[19]

Masih dalam Penelitian

1. Target suhu. Target suhu optimal masih belum ditentukan. Kebanyakan penelitian fokus pada suhu 35 atau 33 °C.
2. Durasi hipotermi. Saat ini, beberapa data menganjurkan 12–24 jam durasi terapi berdasarkan uji klinik cedera otak akut dan henti jantung. Namun demikian, terapi hipotermi sebaiknya diiringi dengan pemeriksaan parameter kerusakan sel saraf seperti MRI dan biomarker serum.[9]
3. Mode ventilasi selama hipotermia. Terdapat dua metode ventilasi yang dilakukan, yaitu α-sat atau pH-stat. Keduanya memberikan efek yang berbeda pada aliran darah otak (*cerebral blood flow*/CBF). pH-stat: pH dan hasil analisis gas darah (AGD) lain diukur berdasarkan suhu aktual pasien, dengan target memelihara pH 7,4 dan $paCO_2$ 5,3 kPa (40 mmHg). α-stat (alpha-stat): pH dan hasil AGD lain diukur pada suhu 37 °C, bukan suhu aktual pasien, dengan target yang sama. TIK ditemukan lebih tinggi pada pH-stat dibandingkan alpha-stat. pH-stat juga menunjukkan peningkatan CBF dibanding α-stat.
4. Teknik kontrol suhu. *Cooling* eksternal atau internal mewakili pendekatan ini. Sejauh ini, tidak ada metode optimal antara keduanya. Masih menjadi pertanyaan apakah cooling eksternal dapat ditoleransi baik oleh pasien sadar. Sebaliknya, pendekatan endovaskuler bersifat invasif dan memerlukan penanganan kompleks pada situasi darurat.
5. Terapi *antishivering*. Pendekatan farmakologi seperti petidin tampaknya efektif pada pasien stroke yang sadar. Namun, opioid memiliki efek samping seperti sedasi, mual, dan muntah. Hal ini tidak nyaman buat pasien bahkan bisa meningkatkan risiko aspirasi.

6. Infeksi. Satu efek samping utama selama terapi hipotermi yang paling penting adalah pneumonia. Patogenesis komplikasi ini masih tidak diketahui pasti. Namun efek samping ini selalu dapat diterapi dengan antibiotik yang adekuat.[9]

III. Simpulan

Data yang tersedia saat ini belum dapat menentukan apakah terapi hipotermi efektif secara rutin diterapkan pada pasien stroke, terutama stroke hemorrrhagik. Teknik *cooling* yang efektif sudah ditetapkan dan dapat memelihara hipotermi yang stabil. Namun, efikasi (manfaat) pendekatan ini terhadap luaran fungsional masih harus dikonfirmasi oleh RCT yang besar.

Daftar Pustaka

1. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2006;37(5):1179–83.

2. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Circulation. 2007;115(20):e478–534.

3. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2008;25(5):457–507.

4. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2008;39(11):3029–35.

5. van der Worp HB, Sena ES, Donnan GA, Howells DW, Macleod MR. Hypothermia in animal models of acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Brain: a journal of neurology. 2007;130(Pt 12):3063–74.

6. MacLellan CL, Clark DL, Silasi G, Colbourne F. Use of prolonged hypothermia to treat ischemic and hemorrhagic stroke. Journal of neurotrauma. 2009;26(3):313–23.

7. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007;116(16):e391–413.

8. Dietrich WD, Atkins CM, Bramlett HM. Protection in animal models of brain and spinal cord injury with mild to moderate hypothermia. Journal of neurotrauma. 2009;26(3):301–12.

9. Kallmunzer B, Kollmar R. Temperature management in stroke - an unsolved, but important topic. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2011;31(6):532–43.

10. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. The paracetamol (acetaminophen) in stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. The Lancet Neurology. 2009;8(5):434–40.

11. Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M,

Ostapkovich ND, McGann E, Fitzsimmons BF, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. Critical care medicine. 2004;32(12):2508–15.

12. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfausler B, et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2009;40(12):e657–65.

13. Diringer MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. Critical care medicine. 2004;32(2):559–64.

14. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. Annals of neurology. 2006;59(3):467–77.

15. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Huertas R, et al. Time course of tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute cardioembolic stroke: a case-control study. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2001;32(12):2821–7.

16. Kollmar R, Schwab S. Hypothermia in focal ischemia: implications of experiments and experience. Journal of neurotrauma. 2009;26(3):377–86.

17. Kollmar R, Staykov D, Dorfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2010;41(8):1684–9.

18. Kawanishi M, Kawai N, Nakamura T, Luo C, Tamiya T, Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association. 2008;17(4):187–95.

19. Samaniego EA. Therapeutic Hypothermia in Acute Stroke. Dalam: Sadaka F, editor. Therapeutic Hypothermia in Brain Injury: InTech; 2013.

20. Wagner KR, Beiler S, Beiler C, Kirkman J, Casey K, Robinson T, et al. Delayed profound local brain hypothermia markedly reduces interleukin-1β gene expression and vasogenic edema development in a porcine model of intracerebral hemorrhage. Dalam: Hoff J, Keep R, Xi G, Hua Y, editors. Brain Edema XIII. Acta Neurochirurgica Supplementum. 96: Springer Vienna; 2006, 177–82.