

Terapi Hipotermi setelah Cedera Otak Traumatik

Dewi Yulianti Bisri, Tatang Bisri

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin – Bandung

Abstrak

Mekanisme proteksi otak hipotermi adalah mengurangi kebutuhan metabolik, *cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO₂), eksitotoksisitas, menurunkan pelepasan glutamat, menurunkan pembentukan radikal bebas, mengurangi pembentukan edema, stabilisasi membran, memelihara *adenosine triphosphate* (ATP), menurunkan influx Ca, dan tekanan intrakranial. Sedangkan komplikasi hipotermi berat adalah pneumonia, sepsis, disritmia jantung, hipotensi, masalah perdarahan dan menggigil. Temperatur ideal untuk hipotermia terapeutik adalah 35 °C. Pertanyaan untuk terapi hipotermik (HT) adalah bagaimana mekanisme terapi hipotermi sebagai protektor otak? Berapa derajat C penurunan suhu tubuhnya? Bagaimana cara melakukan penurunan suhu? Berapa cepat hipotermia harus dicapai? Berapa lama hipotermi dipertahankan? Bagaimana memulihkan ke normotermi (*rewarming*)? Bagaimana hasilnya? Apakah ada penelitian yang sedang berlangsung? Untuk menggunakan hipotermia sebagai neuroprotektor, diperlukan mencapai keadaan hipotermi secepat mungkin setelah cedera dan pertahankan pada level aman. Metode hipotermi terapeutik adalah pendinginan permukaan tubuh, pendinginan endovaskuler, pendinginan kepala. Selama penghangatan kembali pasien dengan hipertensi intrakranial telah diketahui bisa terjadi peningkatan tekanan intrakranial selama pemanasan yang cepat. Dianjurkan pemanasan lambat lebih dari 12 jam dengan kecepatan 0,1 °C/jam. Sebagai simpulan, hipotermi terapeutik masih kontroversi, tapi dalam situasi klinik pertahankan suhu pasien 35 °C dan harus dihindari temperatur lebih dari 37 °C. Untuk mencapai suhu inti 35 °C dianjurkan digunakan metode pendinginan permukaan tubuh.

Kata kunci: cedera otak traumatik, terapi hipotermia, proteksi otak, resusitasi otak

JNI 2014;3 (3): 189–98

Hypothermia Therapy after Traumatic Brain Injury

Abstract

The mechanism of hypothermia as neuro protector are by reducing metabolic demand of the brain, cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂), excitotoxicity, decrease the glutamate release, reduction of free radical formation, edema formation, membrane stabilization, maintains adenosine triphosphate (ATP), decrease in Ca influx, and intracranial pressure. In the order hand, complication of deep hypothermia are pneumonia, sepsis, cardiac dysrrhythmia, hypotension, bleeding problem and shivering. The ideal temperature for therapeutic hypothermia is 35 °C. Question arised for hypothermic therapy (HT) are what is the therapeutic mechanism of HT as neuroprotective? What is the proper degree for hypothermia? What can we do to induce hypothermia? How soon should we do the HT? How long hypothermia should be maintain? How to restore normothermia (*rewarming*)? What is the result? Is there any ongoing research?. For the use hypothermia as one of neuroprotective therapy, it is necessary to implement it as soon as possible after the insult and to maintain it at the lowest safe level. Methods of therapeutic hypothermia are surface cooling, endovascular cooling, as well as selective head cooling. During rewarming, patients with intracranial hypertension are known to have reflex that would increase ICP during rapid rewarming. Slow rewarming over a period of 12 hrs at the rate of 0.1 °C/hr is desirable. As conclusion, therapeutic hypothermia still controversial, but in clinical situation keep the patient 35 °C is desirable and temperature more than 37 °C should be avoided. To reach core temperature 35 °C, surface cooling is recommended.

Key words: brain protection, brain resuscitation, hypothermia therapy, traumatic brain injury

JNI 2014;3 (3): 189–98

I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik (COT) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada usia muda. Di Amerika Serikat kejadian COT kira-kira 1,5 juta orang setiap tahunnya dengan 50.000 orang meninggal dan 70 ribu sampai 90 ribu pasien yang selamat dari cedera otak berat akan berkembang ke arah terjadinya defisit fungsional serius yang memerlukan pengobatan dan perawatan terus menerus.¹ Pengelolaan pasien COT harus komprehensif, dimulai dari tempat kecelakaan, selama transportasi, kamar operasi, dan pengelolaan pascabedah (pengelolaan perioperatif).¹

Pasien dengan risiko hipertensi intrakranial, seperti pasien COT, secara nyata dipengaruhi oleh perubahan suhu tubuh karena aliran darah otak (*cerebral blood flow/CBF*) akan meningkat seiring dengan peningkatan suhu tubuh. Peningkatan volume darah otak yang dihubungkan dengan kenaikan suhu tubuh akan meningkatkan tekanan intrakranial (*intracranial pressure/ICP*) dan menyebabkan otak berisiko terkena cedera lain. Karena itu, hipertermia meningkatkan resiko kerusakan sel neuron dan menempatkan pasien berisiko terjadinya cedera otak sekunder melalui adanya peningkatan ICP.¹

Hipertermia postiskemik dihubungkan dengan peningkatan ukuran infark dan *outcome* yang lebih buruk. Walaupun pengendalian yang ketat ke arah suhu tubuh yang normal telah dicatat sebagai strategi terapi yang penting pada *Guideline for Management Severe Head Injury*, akan tetapi, strategi manajemen terapi klinis untuk praktisi sering tidak efektif dan mungkin merupakan kontraindikasi pada pasien COT.² Pengendalian normotermia (pencegahan panas dengan pendinginan intravaskuler) efektif dalam mengurangi panas dan beratnya cedera otak sekunder setelah cedera kepala berat akibat dari penurunan tekanan intrakranial dan panas.³

Telah lama diketahui dari beberapa penelitian eksperimental bahwa hipotermia adalah neuroprotektif setelah iskemia otak. Mekanisme bagaimana hipotermia mempunyai efek proteksi otak, belum jelas. Kemungkinan karena menurunkan metabolisme otak, mencegah apoptosis, mengurangi disfungsi mitokondria,

mengurangi produksi radikal bebas dan juga mengurangi kerusakan oksidatif DNA, menurunkan influks Ca^{2+} , menurunkan pelepasan *excitatory amino acids* (EAA) glutamat, mencegah peroksidasi lipid, menurunkan pembentukan edema. Pada umumnya diterima efek neuroproteksi hipotermia pada iskemia global dan pada iskemia fokal seperti setelah COT. Hipotermia juga dipercaya dapat digunakan untuk mengendalikan peningkatan ICP dan memotong kaskade biokimia dalam proses terjadinya cedera otak sekunder.⁴

Ada 4 konsekuensi negatif dari hipotermia pada pasien COT berdasarkan patofisiologi serebral spesifik pasien-pasien ini, yang menerangkan efektivitasnya untuk *outcome* atau memperburuk *outcome* pada pasien COT yaitu: 1) efek hipotermia memicu stres pada mikrosirkulasi zona penumbra, 2) efek samping dari penggunaan vasokonstriktor disebabkan penurunan tekanan darah setelah *cooling*, 3) risiko perdarahan karena hipotermi memicu koagulopati, 4) bahaya akibat peningkatan ICP selama *rewarming* pada pasien dengan peningkatan ICP.⁴

Satu penelitian meta-analysis RCT mendukung bahwa hipotermia tidak menguntungkan dalam pengelolaan cedera otak traumatika berat, akan tetapi, karena hipotermia terus digunakan untuk terapi cedera otak, maka diperlukan penelitian segera untuk memastikan tentang kegunaan dan kerugian terapi hipotermi pada pengelolaan cedera otak traumatika berat.

II. Apakah yang disebut terapi hipotermi?

Pendinginan (*cooling*) setelah cedera otak traumatik pertama kali disampaikan pada tahun 1945. Akhir tahun 50-an dilakukan pendinginan setelah henti jantung dan akhir tahun 1990 ketertarikan akan terapi hipotermi muncul kembali. Terapi hipotermia adalah kondisi dimana suhu tubuh menurun dibawah temperatur tubuh yang normal yang diperlukan untuk berlangsungnya metabolisme yang normal. Dengan demikian, ada 8 pertanyaan untuk terapi hipotermi yaitu⁵:

1. Bagaimana mekanisme terapi hipotermi sebagai protektor otak?
2. Berapa derajat Celcius penurunan suhu

- tubuhnya?
3. Bagaimana cara melakukan penurunan suhu?
 4. Berapa cepat hipotermia harus dicapai?
 5. Berapa lama hipotermi dipertahankan?
 6. Bagaimana memulihkan ke normotermi (*rewarming*)?
 7. Bagaimana hasilnya?
 8. Apakah ada penelitian yang sedang berlangsung?

Penelitian cedera otak traumatik pada model hewan coba menunjukkan bahwa penggunaan hipotermi dalam (*profound hypothermia*) memberikan hasil yang tidak konsisten. Penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa hipotermi sedang (*moderate hypothermia*) memperlihatkan efek neuroproteksi pada tikus dengan model cedera otak traumatik.⁶ Penelitian cedera otak traumatik pada manusia menunjukkan bahwa terapi hipotermi mempunyai pengaruh memulihkan autoregulasi serebral, memperbaiki neuro-electrofisiologi dan oksigenasi otak, mengurangi kadar lipid dan kolesterol pasien TBI di area perikontusio,⁷ serta mengurangi tekanan intrakranial sebesar 3–10 mmHg.⁸ Penggunaan hipotermia selalu terlambat pada saat resusitasi awal, optimalisasi CPP/CBF, evakuasi bedah, pemantauan ICP, pengendalian perdarahan pasien cedera otak traumatik. Padahal cedera otak sekunder dapat terjadi akibat temperatur, diperberat oleh demam, dan dihambat oleh hipotermi. Panas setelah cedera otak traumatik dapat menimbulkan hipertensi intrakranial dan memperburuk prognosis.³

Pada cedera otak traumatik dapat terjadi cedera otak primer dan cedera otak sekunder. Kekuatan mekanis dari luar dapat menimbulkan gangguan menetap atau temporer berupa perubahan kesadaran, gangguan fungsi kognitif, fisikal, psikososial. Penyebabnya adalah kontusio otak, epidural hematoma, perdarahan subarakhnoid, perdarahan intraventrikuler, cedera robekan. Insult sekunder dapat berupa hipotensi arterial, hipoxemia/hiperoxemia, hiperkapnia, hipokapnia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipertermia, gangguan keseimbangan air dan elektrolit, anemia, seizure. Cedera sekunder dapat menyebabkan terjadinya iskemia seluler,

pembengkakkan neuron, edema vasogenik, dan pembengkakkan otak dapat meningkatkan tekanan intrakranial dan menurunkan tekanan perfusi otak (*cerebral perfusion pressure/CPP*).⁹ Terapi hipotermi telah digunakan pada pasien dengan henti jantung, asfiksia perinatal, cedera otak traumatik, operasi jantung, bedah saraf, bedah vaskuler.⁹ Komplikasi dari hipotermia dalam (*profound/deep hypothermia*) adalah pneumonia, sepsis, disritmia jantung, hipotensi, masalah perdarahan karena adanya koagulopati. Komplikasi kardiovaskuler adalah depresi miokardial, disritmia termasuk ventricular fibrilasi, hipotensi, perfusi jaringan tidak adekuat, iskemia. Gangguan koagulasi berupa trombositopenia, fibrinolisis, disfungsi platelet, peningkatan perdarahan. Gangguan metabolisme berupa melambatnya metabolisme anestetika, memanjangnya blokade neuromuskuler, meningkatnya katabolisme protein. Adanya komplikasi menggigil akan meningkatkan konsumsi oksigen, meningkatkan produksi CO₂, desaturasi O₂ arterial, ketidakstabilan hemodinamik.

III. Bagaimana mekanisme terapi hipotermi sebagai protektor otak?

Hipotermia menurunkan aktivitas metabolik dan fungsional dari otak. Koefisien temperatur (Q10) menunjukkan faktor dengan mana CMRO₂ berubah setiap perbedaan temperatur 10 derajat. Untuk kebanyakan reaksi biologis, Q10 nilainya kira-kira 2 (penurunan 50% CMRO₂ untuk setiap penurunan temperatur 10 °C). Jadi otak yang normotermik (37 °C) dapat mentolerir iskemia komplis yang berlangsung selama 5 menit, pada suhu 27 °C otak dapat mentolerir iskemia yang berlangsung selama 10 menit.^{5,10} Walaupun hipotermi mengurangi CMRO₂ sekitar 7% setiap derajat C, mekanismenya tidak linier. Aktual Q10 adalah 2,2 sampai 2,4 antara 37 °C dan 27 °C menyebabkan penurunan 50% CMRO₂ pada suhu 27 °C. Antara 27 °C dan 17 °C, Q10 kira-kira 5. Hal ini berkorelasi dengan kehilangan fungsi neuron secara bertahap, seperti ditunjukkan dengan EEG isoelektrik (yang terjadi antara 18 °C dan 17 °C) dan kemampuan otak untuk mentolerir iskemia otak yang lebih berat daripada

yang diprediksi dengan model linier. Dibawah 17 °C, Q10 kembali ke 2,2 sampai 2,4 lagi.^{5,10}

Proteksi otak dari hipotermi ringan sampai sedang telah ditunjukkan dalam model laboratorium COT yang berbeda. Mekanismenya multifaktorial dan berhubungan dengan penurunan metabolisme, penurunan Ca influx, penurunan pelepasan *excitatory amino acids* (EAA), preservasi sintesa protein dan sawar darah otak, mencegah peroksidasi lipid, menurunkan pembentukan edema, protein substansia alba, modulasi respons inflamasi dan kematian sel apoptotik.^{5,10} Secara klinis penggunaan hipotermi pada pasien pascacedera otak traumatik, stroke, aneurisma serebral mungkin mempunyai efek menguntungkan dalam hal penurunan ICP dan kemungkinan proteksi otak. Akan tetapi, sampai saat ini penelitian klinis belum membenarkan penggunaan hipotermi untuk proteksi otak pada keadaan-keadaan tersebut.¹⁰ Untuk mencapai keuntungan maksimum, terapi hipotermi harus diberikan sesegera mungkin, langsung ke target suhu yang diinginkan dan diberikan dalam jangka waktu lama. Pasien yang menunjukkan respons terhadap teurapetik hipotermia adalah pasien usia muda (<15 tahun) dan yang mengalami cedera kepala berat dengan GCS 4 sampai 7 saat masuk ke rumah sakit. Pada kasus stroke iskemik, hipotermia harus dikombinasi dengan perfusi otak yang adekuat. Bukti keuntungan hipotermi ringan tidak ada untuk carotid endarterectomy (CEA) dan clipping aneurisma serebral.¹⁰ Walaupun riset klinis tidak menunjukkan perbaikan pada *outcome*, hipotermi ringan (32–35 °C), dan hipotermi sedang (26–31 °C) telah digunakan untuk prosedur jantung. Hal yang sama, hipotermia dalam (*deep hypothermia*, suhu 18–25 °C) selama henti sirkulasi juga digunakan pada repair penyakit jantung kongenital, aorta torakalis pada dewasa, dan giant atau serebral aneurisma kompleks.¹⁰ Ada beberapa komplikasi serius dari hipotermia yang membatasi efek menguntungkan dalam memelihara fungsi neuron. Keadaan ini kebanyakan terjadi pada hipotermia berat dan sedang. Komplikasi yang terjadi dapat mengenai sistem kardiovaskuler, gangguan koagulasi, perlambatan metabolisme obat, dan menggigil. Komplikasi kardiovaskuler antara lain depresi miokardium, disritmia,

hipotensi, dan perfusi jaringan yang tidak adekuat. Gangguan koagulasi antara lain trombositopenia, fibrinolisis, dan disfungsi platelet. Menggigil dapat menyebabkan desaturasi oksigen, ketidakstabilan hemodinamik, peningkatan kebutuhan oksigen dan produksi CO₂.¹⁰ Dalam dekade yang lalu penelitian menunjukkan bahwa hipotermi ringan secara nyata menurunkan cedera pada pasien dengan iskemia serebral. Ada resiko sistemik yang nyata dan faktor-faktor yang harus dipertimbangkan sebelum dilakukan teknik hipotermi. Hipotermi ringan (sampai suhu 34 °C) mempunyai efek proteksi otak. Terdapat sejumlah laporan penelitian model binatang percobaan pada iskemi serebral global untuk melihat efek proteksi dengan penurunan temperatur 1–4 °C. Untuk penurunan 3 °C, ada penurunan *cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO₂) sebanyak 20%. Akan tetapi, efek proteksi otak dengan hipotermia ringan bukan primer pada efeknya menurunkan CMRO₂, tetapi juga pada mediator cedera iskemik (misalnya dengan menurunkan pelepasan EAA). Hipotermia ringan untuk beberapa hari setelah kliping aneurisma, subarachnoid hemorrhage (SAH) atau cedera kepala secara nyata mengurangi konsentrasi glutamat pada cairan serebrospinal. Hipotermia ringan juga mempunyai keuntungan lain dengan bekerja pada sintesa ubiquitin dan aktivasi protein C-kinase atau dengan stabilisasi membran dan mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler.¹⁰ Peningkatan suhu tubuh akan meningkatkan CMRO₂ yang menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan oksigen. Beberapa penelitian klinis hipotermia ringan selama 24–48 jam setelah cedera kepala berat memperbaiki *outcome* neurologis. Beberapa pusat pendidikan anestesi menggunakan teknik hipotermia ringan (33–35 °C) pada operasi dimana jelas ada resiko cedera iskemi susunan saraf pusat, misal clipping aneurisma serebral. Pengaturan temperatur pasien yang dirawat di ICU adalah konsep “*low normothermia*” yaitu pasien dipertahankan dalam temperatur 36 °C. Pada penelitian invitro menunjukkan bahwa hipotermia akan memelihara ATP, mengurangi Ca influx, memperbaiki pemulihan elektrofisiologis dari hipoksia sedangkan hipertermi akan menghabiskan ATP, meningkatkan Ca influx dan

mengganggu pemulihan. Adanya demam pada pasien neuro dan jantung akan memperburuk outcome, sebagai contoh 90% pasien SAH akan mengalami hipotermi selama perawatan di ICU dan dihubungkan dengan buruknya *outcome*.^{5,10} Penelitian pada pasien yang diberikan moderat hipotermi (33 °C) 11 dari 24 pasien meninggal akibat herniasi yang disebabkan peningkatan ICP sekunder setelah *rewarming* dan 10 dari 25 pasien (40%) menderita pneumonia. Kalau keuntungan hipotermi ringan terbatas pada mencegah hipertermi, keuntungan yang lebih baik adalah mempertahankan pasien dalam *low normothermia*.^{5,10} Terdapat bukti-bukti neuroproteksi dari profilaksis hipotermi ringan. Data yang baru yang membandingkan normotermi dengan hipotermi (35,5–36,5 lawan 28–30 °C) pasien *bypass* kardiopulmonal, gagal menunjukkan keuntungan dari hipotermi. Akan tetapi sampai bukti-bukti empiris ada, dianjurkan untuk melakukan hipotermi ringan intraoperatif. Mekanisme proteksi otak dengan hipotermi adalah menurunkan metabolisme otak, memperlambat depolarisasi anoksik/iskemik, memelihara homeostasis ion, menurunkan eksitatori neurotransmisi, mencegah atau mengurangi kerusakan sekunder terhadap perubahan biokimia. Efek proteksi serebral dari hipotermia telah diketahui dengan baik. Teknik yang aman dan efektif untuk melakukan hipotermi, masih sulit ditentukan. Untuk mencapai hipotermi ringan dengan pendinginan permukaan tubuh berlangsung lambat karena adanya vasokonstriksi perifer dan pada umumnya gagal untuk mendinginkan otak mencapai temperatur inti. Selain itu, prosedur pendinginan permukaan tubuh sulit dengan adanya fenomena *rewarming* afterdrop dan dapat menyebabkan pembengkakan otak selama periode *rewarming*. Hal ini ditambah dengan adanya efek buruk akibat hipotermi pada seluruh tubuh, termasuk terjadinya aritmia jantung, koagulopati, hemolisis, disfungsi hepar dan renal dan penekanan fungsi imun. Untuk menghindari komplikasi sistemik akibat pendinginan seluruh tubuh (*total body cooling*) peneliti-peneliti mencoba melakukan pendinginan secara selektif hanya pada serebralnya saja. Alat-alat pendinginan eksternal telah terbukti efektif dalam mendinginkan secara selektif pada

otak saja pada binatang kecil. Sayangnya, tidak berhasil dilakukan pada binatang yang lebih besar. Penelitian lain menunjukkan kelambatan teknik ini yaitu ketidakmampuan mencapai bagian otak yang dalam. Sebaliknya, *extracorporeal cerebral bypass hypothermia* efektif untuk melakukan pendinginan otak secara selektif, akan tetapi, teknik ini memerlukan heparin yang menjadi sulit pada pasien trauma pembuluh darah, embolisasi, edema serebral idiopatik dan telah ditinggalkan karena tidak praktis dan tidak aman. Satu penelitian dengan melakukan pendinginan intravaskuler dikarenakan kegagalan mencapai hipotermia ringan pada pasien cedera kepala berat. Penelitian ini ditekankan pada kebutuhan mendapatkan cara yang lebih aman, efektif untuk mencapai keadaan serebral hipotermia. Mack melakukan katektisasi vena no 10 F melalui vena femoralis dan ujungnya mencapai vena cava inferior. Dilakukan pendinginan dengan kecepatan 6,3(0,8) °C, dan temperatur otak 32,2(0,2) °C dicapai dalam waktu 47,7 (6,32) menit.⁵ Cedera otak akibat cedera merupakan penyebab penting dari kematian dan disabilitas pada personil sipil maupun militer. Dengan sistem pengorganisasian *trauma care* dan *critical care* yang baik dan adekuat, mortalitas dari cedera kepala berat telah menurun dari kira-kira 50% pada tahun 70-an menjadi 30% pada tahun 2001. Lebih penting, penurunan mortalitas ini dihubungkan dengan peningkatan proporsi yang hidup dengan fungsi otak yang relatif normal. Bagaimanapun, pencapaian yang luar biasa ini tidak diketahui secara luas. Perbaikan ini dianggap disebabkan karena lebih cepatnya transportasi pasien ke UGD, menghindari terjadinya hipotensi dan hipoksia, metode resusitasi yang lebih efektif, brain imaging yang segera, intervensi bedah yang segera, ICU yang baik, dan pemantauan serta pengelolaan tekanan intrakranial.

Beberapa dari cedera neurologis dapat terjadi pada saat terjadinya kecelakaan dan mungkin bersifat ireversibel. Tetapi, kemudian terjadi proses biokimia yang memperburuk *outcome*. Menghambat atau melawan proses ini menjadi target neuroscientist dalam banyak tahun. Sebagai data, terdapat lusinan penelitian klinis dari obat seperti *free radical scavenger*,

antagonis glutamat, *Ca channel blocker* yang mungkin mengurangi cedera pada otak pasien dengan cedera kepala. Walaupun telah dipelajari tentang patofisiologi cedera otak dan faktor-faktor yang mempengaruhi outcome, tidak ada satupun obat yang terbukti efektif. Pendekatan non-farmakologi untuk pengobatan pasien dengan cedera otak trauma difokuskan pada pencegahan hipertensi intrakranial dan mempertahankan perfusi otak yang adekuat. Penelitian klinis multisenter dari hipotermia pada pasien dengan cedera kepala berat telah dilaporkan oleh Clifton dkk, walaupun mengecewakan, menggambarkan hasil yang penting. Penelitian Clifton dimulai tahun 1994 dengan harapan ada bukti definitif keuntungan hipotermi pada pasien cedera kepala. Akan tetapi, pada bulan Mei 1998, penelitian tersebut dihentikan oleh *Patient Safety and Monitoring Board* setelah dilakukan pada 392 pasien dari 500 pasien yang direncanakan, karena ternyata terapi hipotermi tidak efektif. Pendinginan pasien dengan target suhu kandung kencing 33 °C dalam 8 jam setelah cedera dan dipertahankan hipotermi selama 48 jam tidak efektif dalam memperbaiki *outcome* klinik pada 6 bulan kemudian. Dalam kenyataannya, pasien yang berumur >45 tahun. *Mild hypothermia-core* temperatur tubuh 32–34 °C dapat memproteksi tubuh efek inflamasi setelah cedera otak, henti jantung, atau infark miokardial akut. Tujuan terapi hipotermi pada keadaan-keadaan tersebut adalah untuk mengurangi cedera iskemi yang disebabkan karena proses biokimia. Mekanisme proteksi dari hipotermi belum dimengerti dengan jelas. Pada iskemi serebral akibat stroke atau henti jantung, hipotermi mengurangi metabolisme otak dan kebutuhan oksigen dan menurunkan kadar EAA. Hipotermi juga menghambat infark miokard pada AMI, kemungkinan dengan mekanisme yang sama. Hipotermia ringan mungkin rentang terapi yang paling aman dan paling efektif, bahkan bila diberikan dalam jangka waktu lama, hipotermia ringan tidak menimbulkan komplikasi seperti hipotermi moderat (28–32 °C). Sebaliknya, hipotermi moderat dapat menimbulkan terjadinya aritmia jantung, fibrilasi ventrikel, koagulopati, dan infeksi. Terapi hipotermia mempunyai efek dalam

menurunkan metabolisme otak, menurunkan pelepasan *excitatory amino acids* (EAA), pencegahan apoptosis, mengurangi disfungsi mitokondria, mengurangi produksi radikal bebas, mengurangi oksidatif DNA, mempertahankan ATP, menurunkan Ca influx, memelihara sintesa protein dan sawar darah otak, mencegah peroksidasi lipid, mengurangi pembentukan edema, memodulasi respons inflamasi dan kematian sel secara apoptotik. Terapi hipotermi dapat mengendalikan tekanan intrakranial.¹¹

IV. Berapa derajat celcius penurunan suhu tubuhnya?

Banyak definisi tentang hipotermia dan tidak semuanya sama. Sebagai contoh, ada yang menyebut hipotermia ringan bila suhu 32–34 °C, hipotermia sedang 28–32 °C. Hipotermia ringan: 32–33 °C. Hipotermia sedang: 33–34 °C. Hipotermia dalam (*deep hypothermia*): 27 °C atau lebih rendah. Hipotermia ringan 33–35 °C. Hipotermia ringan 34–36 °C, sedang 32–34 °C, berat <32 °C. Yang lainnya mengatakan bahwa disebut ringan bila suhu 32–35 °C, sedang 28–32 °C, berat 20–28 °C, *profound* <20 °C. Lebih rendah temperatur, lebih dalam proteksi otak dengan hipotermia, tapi dengan lebih rendahnya temperatur, efek samping akan meningkat. Kedalaman optimal dari hipotermia terapeutik harus seimbang antara proteksi otak maksimal dan efek samping yang minimal. Dari data eksperimental dan pengalaman klinis, temperatur optimal adalah dalam rentang 34° dan 35°C.⁵

V. Bagaimana cara melakukan penurunan suhu?

Pengelolaan tradisional hipertermi setelah COT adalah dengan memberikan antipiretik, selimut pendingin, *ice packs*, dan beberapa kasus blokade neuromuskuler. Ada kekurangan dari evaluasi literatur tentang efektivitas antipiretik tradisional seperti asetaminofen, paracetamol, aspirin, dan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) untuk hipertermia akibat COT. Data terbatas mendukung bahwa walaupun sering diberikan antipiretik untuk mengobati hipertermi setelah COT, ternyata tidak mampu (*insufficient*)

mengobati pireksia. Satu penelitian menunjukkan bahwa paracetamol tidak bisa menurunkan suhu pada 20% anak untuk mengobati hipertermia setelah COT. Acetaminophen juga jarang berhasil dalam mengobati hipertermia pada pediatrik COT. Antipiretik hanya efektif hanya pada 7% pasien dewasa yang panas pada COT. Induksi hipotermi dapat dilakukan dengan pendinginan permukaan (*surface cooling*), *endovascular cooling*, *selective head cooling*. *Surface cooling* dapat dilakukan dengan kantong es, helm, *vests*, *mattresses*, *intravenous cooling*, *intravascular cooling devices*, *selective brain cooling* (pharyngeal).¹² Pendinginan intravena dilakukan dengan memberikan 20–30 mL/kg larutan kristaloid (4 °C), diberikan lebih dari 30 menit dan dengan teknik ini risiko terjadinya pneumonia kecil.

Surface cooling dilakukan dengan selimut dingin dan kantong es merupakan metode yang sangat sederhana, dan butuh 3 jam untuk mencapai target suhu, kebutuhan obat pelumpuh otot dan intubasi untuk melawan vasokonstriksi dan menggigil. *Endovascular cooling* membutuhkan waktu yang lebih singkat untuk mencapai temperatur target, tidak diperlukan pelumpuh otot dan intubasi dan pengendalian menggigil. *Head cooling* adalah *selective head cooling* dengan hipotermia sistemik ringan dan diberikan pada neonatal ensefalopati.¹²

VI. Berapa cepat hipotermia harus dicapai?

Untuk penggunaan hipotermia sebagai neuroprotektif dalam pencegahan kerusakan iskemik, itu diperlukan untuk melakukan hipotermi sesegera mungkin setelah insult dan mempertahankannya pada level terendah yang aman.

Induksi hipotermi sangat segera pada pasien dengan cedera otak traumatik berat (*Very early hypothermia induction in patient with severe brain injury*/the NABIS: Hypothermia II). RCT, penelitian klinis multisenter, menyertakan 232 pasien cedera otak traumatik berat (119 pasien dilakukan hipotermia terapeutik dalam 2,5 jam setelah cedera, 113 pasien lagi normotermia), umur 16–45 tahun, segera didinginkan sampai 33 °C, dipertahankan untuk 48 jam dan dihangatkan

dengan kecepatan 0,5 °C setiap 2 jam. Penelitian ini tidak mengkonfirmasi kegunaan hipotermia sebagai strategi neuroproteksi yang utama pada pasien dengan cedera otak traumatik berat.⁴

VII. Berapa lama hipotermi dipertahankan?

Pendinginan harus dimulai sesegera mungkin dengan temperatur extracorporeal 30 °C dan dipertahankan pada temperatur otak 32 °C untuk 48 jam kemudian dilakukan *rewarming* secara bertahap untuk 24 jam. Delapan pasien, GCS 4–5 dan hasilnya adalah 5 pasien meninggal akibat kelainan intrakranial (n=4) atau akibat septik syok setelah pneumonia (n=1). Sebagai simpulannya adalah tidak ada keuntungan terapeutik hipotermia pada *outcome*. Satu penelitian melakukan hipotermia untuk mencapai temperatur tubuh 33 °C, yang dimulai 6 jam setelah cedera dan dipertahankan selama 48 jam dengan *surface cooling*. Hasilnya adalah tidak efektif. Peneliti lain melakukan hipotermi ringan (33–35 °C) dalam jangka lama (*long-term cooling*) dan ternyata secara nyata memperbaiki *outcome* pasien cedera kepala berat dengan kontusio serebral dan hipertensi intrakranial tanpa komplikasi yang nyata. Pendinginan selama 5 hari lebih manjur daripada 2 hari (*short-term cooling*).¹³

VIII. Bagaimana memulihkan ke normotermi (*Rewarming*)?

Pasien dengan hipertensi intrakranial diketahui mempunyai refleks meningkatkan ICP selama *rewarming* yang cepat. Menggigil selama *rewarming* akan meningkatkan konsumsi oksigen dan harus dihentikan dengan pemberian sedasi dan pelumpuh otot. Alat penghangat adalah pemanas cairan, sikuit humidifier, selimut air panas, *forced air warming blankets* (paling cepat), lampu pemanas infrared. *Rewarming* dilakukan bila ICP <20 mmHg (stabil untuk 48 jam). Dianjurkan *rewarming* yang lambat lebih dari 12 jam dengan kecepatan 0,1 °C/jam, ada yang menyarankan *rewarming* dengan kecepatan 1 °C setiap 3–4 jam, 1 °C/hari, 0,5 °C dalam 2 jam. *Rewarming* yang lambat 0,25 °C/jam memberikan proteksi yang maksimal.¹⁴

IX. Bagaimana hasilnya?

Bukti klinis tentang hasil dari terapi hipotermia masih kontroversial. Limabelas persen perbaikan *outcome* 6 bulan pada 46 pasien yang mana temperatur tubuhnya diturunkan sampai 32 °C selama 48 jam yang dimulai dalam 6 jam setelah cedera.

Penelitian lain menunjukkan perbaikan *outcome* yang signifikan secara statistik sebanyak 38% pada 46 pasien dengan GCS 5–7 diantara 82 pasien yang didinginkan sampai 32 °C. Walaupun terbatas, bukti terbaik yang tersedia mendukung bahwa terapeutik hipotermi dapat mengurangi risiko mortalitas dan memperbaiki neurologik *outcome*, terutama bila dipertahankan dalam waktu lebih dari 48 jam dan bila digunakan pada pasien yang berespon baik terhadap tindakan standar untuk mengendalikan ICP tanpa menggunakan dosis tinggi barbiturat.^{5,15} Satu sistematik review dari 18 penelitian yang terdiri dari 13 RCT dan 5 penelitian observasional. Terapeutik hipotermia 32–4 °C, efektif dalam mengendalikan hipertensi intrakranial. Sebagai kesimpulannya adalah tangguhkan menunggu hasil penelitian multisenter yang besar yang mengevaluasi efek terapeutik hipotermia pada hipertensi intrakranial dan *outcome*, terapeutik hipotermia harus dimasukkan sebagai opsi terapi untuk mengendalikan hipertensi intrakranial pada pasien dengan cedera otak traumatik yang berat.¹⁶ Sebaliknya, terapi dengan hipotermia dengan suhu tubuh mencapai 33 °C dalam 8 jam setelah cedera, tidak efektif untuk memperbaiki *outcome* pada pasien dengan cedera kepala berat. Penelitian Clifton dkk., dimulai pada tahun 1994, akan tetapi pada bulan Mei 1998, penelitiannya dihentikan oleh Patient Safety and Monitoring Board, setelah melakukan penelitian pada 392 dari 500 pasien yang direncanakan, disebabkan terapinya tidak efektif. Satu Cochrane Database Systematic Review tahun 2009 dengan kriteria seleksi: penelitian RCT dengan hipotermia maksimal sampai 35 °C dan dilakukan minimal 12 jam. Dilakukan pada 23 penelitian dengan total 1614 pasien. Tidak ada bukti bahwa hipotermia menguntungkan untuk terapi cedera kepala.¹⁷ Tidak konsistennya efek hipotermia terapi pada cedera kepala berat pada penelitian-penelitian

sebelumnya mungkin disebabkan karena induksi hipotermi terlalu terlambat setelah cedera. Satu penelitian melakukan pendinginan segera (*early cooling*) dalam 2–2,5 jam setelah cedera dengan suhu 33 °C dan dipertahankan selama 48 jam dan dibandingkan dengan normotermia sebagai kontrol. Penelitian ini tidak mengkonfirmasi kegunaan hipotermia sebagai suatu strategi neuroproteksi utama pada pasien dengan cedera otak traumatika berat.¹¹ Untuk dapat melakukan terapi hipotermia diperlukan unit khusus, personil yang berpengalaman dan protokol pelaksanaannya.

X. Apakah ada penelitian yang sedang berlangsung?

Ada beberapa penelitian besar yang sedang berlangsung yaitu di Jepang (clinical trials: NCT00134472), Australia-New Zealand (Polar RCT), dan Eropa (Eurotherm Trial).

*Japanese trial (clinical trials: NCT00134472).*¹⁸ Penelitian RCT tentang terapi hipotermia untuk pasien cedera kepala berat di Jepang. Mereka membagi sampel dalam dua kelompok yaitu kelompok normotermia 35–37 °C dan hipotermia ringan 32–34 °C dan dipertahankan selama 72 jam. Pengambilan sampelnya sudah selesai tapi belum dipublikasikan.

*Polar RCT*¹⁹

Prophylactic Hypothermia Trial to Lessen TBI (POLAR-RCT) dilakukan di Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre. Penelitian dilakukan pada 500 pasien dan sampai saat ini masih mengumpulkan pasien. Suhu tubuh diturunkan sampai 33 °C selama 3 hari. *Rewarming* dilakukan dengan kecepatan 0,17 °C/jam. Penelitian ini dilakukan untuk menjawab pertanyaan apakah propilaksis *early hypothermia* memperbaiki *outcome* pada 6 bulan setelah cedera otak traumatik?

*The Eurotherm3235Trial*²⁰

European Society of Intensive Care Medicine study of HT (32–35°C) for ICP reduction after TBI (the Eurotherm3235Trial).

Ini adalah penelitian pragmatis, internasional,

multisenter RCT yang menguji efek hipotermia 32–35 °C, untuk mengurangi ICP <20 mmHg, dalam morbiditas dan mortalitas 6 bulan setelah cedera otak raumatik. Pendinginan dilakukan dalam 72 jam setelah cedera otak traumatika dan dipertahankan selama 48 jam, untuk melihat efek terhadap penurunan tekanan intrakranial. Jumlah pasiennya direncanakan 1800 pasien dan penelitian dimulai bulan April 2010.

X. Simpulan

Hipotermi terapeutik masih kontroversi, akan tetapi, dalam situasi klinik pertahankan suhu pasien 35 °C dan hindari suhu tubuh pasien lebih dari 37 °C, lakukan terapeutik hipotermi minimal 5 hari, untuk mencapai suhu 35 °C dianjurkan memakai metode *surface cooling*, tentang *outcome* masih dipertanyakan, dan belum diketahui, dan sekarang penelitian yang lebih besar sedang dilakukan.

Daftar Pustaka

1. Bendo AA. Perioperative management of adult patient with severe head injury. Dalam: Cottrell JE, Young WL, eds. Cottrell and Young's neuroanesthesia; 2011, 317–25.
2. Bullock RM, Povlishock JT. Guideline for the management severe traumatic brain injury, Brain Trauma Foundation. J Neurotrauma 2007;24, S21
3. Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, Yonas H, Darby JM, Okonkwo D. Induce normothermia attenuate intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury. Neurocrit Care 2009;11(1):82–87
4. Grande PO, Reinstrup P, Romner B. Active cooling in traumatic brain-injured patients: a questionable therapy? Acta Anaesthesiol Scand 2009;53:1233–38
5. Bisri DY, Oetoro B, Harahap S, Siti Chasnak Saleh SC. Hipotermia untuk proteksi otak. JNI
6. Sinclair HL, Andrews PJ. Bench-to-bed side review: hypothermia in traumatic brain injury. Crit Care 2010;14(1): 204
7. Masaoka H. Cerebral blood flow and metabolism during mild hypothermia in patient with severe traumatic brain injury. J Med Sci Den 2010;57(2):133–8
8. Schreckinger M, Marion DW. Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? Neurocrit Care 2009;11(3):427–36.
9. Oddo M, Ribordy V, Feihl F, Rosetti AO, Schaller MD, Chiolero R, et al. Early predictors of outcome in comatose survivors of ventricular fibrillation and non-ventricular fibrillation cardiac arrest treated with hypothermia: a prospective study. Crit Care Med 2008;36(8):2296–301
10. Hou YJ, Cottrell JE, Lei B, Kass IS. Improving neurologic recovery from cerebral ischemia. Dalam: Newfield P, Cottrell JE, eds. Handbook of Neuroanesthesia, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012, 50–69
11. Clifton GL, Valadka A, Zygun D, Coffey CS, Drever P, Fourwinds S, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: hypothermia II): a randomised trial. Lancet Neurol 2011;10(2):131–39
12. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling method to induce and maintain normo and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. Crit Care 2007;11(4):R–91
13. Jiang JY, Xu W, Li WP, Gao GY, Bau YH, Liang YM, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. Journal of Cerebral Blood Flow

- & Metabolism 2006;26:771–6
14. Povlishock JT, Wei EP. Posthypothermic rewarming consideration following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009;26:333–40
 15. Patterson K, Carson S, Carney N. Hypothermic treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *J Neurotrauma* 2008;25(1):62–71
 16. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review. *Brain injury* 2012;26(7-8):899–908
 17. Sydenham E, Robert L, Anderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, issue 2.
 18. Maekawa T, Yamashita S. Therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury in Japan. Japanese trial (clinical trials: NCT00134472) cloud.golgbamboo.com/topic-t10163-a1
 19. Cooper D, Myburgh J, Cameron P, Presneill J, Bernard S, Nichol A. The Polar RCT. <http://researchdata.and.s.org.au/polar-rct>
 20. Andrews PJD, Sinclair HL, Battison CG, Polderman KH, Citerio G, Mascia L, et al. European society of intensive care medicine study of therapeutic hypothermia (32-35°C) for intracranial pressure reduction after traumatic brain injury (the Eurotherm3235Trial). *Trial* 2011,12:8 <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/8>