

HIPOTERMIA UNTUK PROTEKSI OTAK

HYPOTHERMIA FOR BRAIN PROTECTION

Dewi Yulianti Bisri^{*)}, Bambang Oetoro^{**)}, Sofyan Harahap^{***)}, Siti Chasnak Saleh^{****)}

^{*)}Bagian Anestesiologi & Terapi Intensif FK Unpad/RS Hasan Sadikin-Bandung

^{**)} Bagian Anestesiologi & Terapi Intensif RS Mayapada, Tangerang

^{***)} Bagian Anestesiologi & Terapi Intensif FK Undip/RS Dr. Kariyadi-Semarang

^{****)}Bagian Anestesiologi & Reanimasi FK Unair/RS Dr. Soetomo-Surabaya

Abstract

Cerebral protection is the preemptive use of therapeutic intervention to avoid or decrease neurologic damage cause by ischemia. Ischemia is defined as perfusion insufficient to the level will be cause irreversible brain damage. Cerebral ischemia and or hypoxia as consequence of shock, stenosis or vascular occlusion, vasospasm, neurotrauma, and cardiac arrest.

Hypothermia were divided into mild hypothermia (33-36°C), hypothermia was (28-32°C), hypothermia in the (11-20°C), profound (6-10°C), and ultraprofound (<5°C). Hypothermia technique is classified into 3 phases namely: an induction phase, maintenance phase and the phase of rewarming. The recommended technique of hypothermia is mild to moderate hypothermia and its use soon after brain injury traumatika and not more than 72 hours.

Hypothermia can affect the cardiovascular system, respiratory system, gastrointestinal tract infections and function, renal system, acid-base and hematologic. Effect of hypothermia as brain protective are effect on cerebral blood flow and metabolism, on excitotoxicity, oxidative stress and apoptosis, inflammation, blood-brain barrier (BBB), permeability of blood vessels and form of edema, and the mechanisms of cell survival. Mechanism of brain hypothermia protection as a whole is not clearly known mechanism, only in part be obvious how mthe mechanism.

Rewarming is the core body temperature returns to normal core body temperature. Rewarming should be done very slowly to reduce the incidence of complication as hyperthermia, hyperkalemia and cell damage.

Key words: hypothermia, brain protection, traumatic brain injury.

JNI 2012;1(4):

Abstrak

Proteksi otak adalah serangkaian tindakan yang dilakukan untuk mencegah atau mengurangi kerusakan sel-sel otak yang diakibatkan oleh keadaan iskemi. Iskemia adalah gangguan hemodinamik yang akan menyebabkan penurunan aliran darah otak sampai suatu tingkat yang akan menyebabkan kerusakan otak yang ireversibel. Iskemi serebral dan atau hipoksia dapat terjadi sebagai konsekuensi dari syok, stenosis atau oklusi pembuluh darah, vasospasme, neurotrauma, dan henti jantung.

Hipotermia dibagi menjadi hipotermia ringan (33-36°C), hipotermia sedang (28-32°C), hipotermia dalam (11-20°C), *profound* (6-10°C), dan *ultraprofound* (<5°C). Teknik hipotermia di bagi kedalam 3 fase yaitu: fase induksi, fase rumatan dan fase *rewarming*. Teknik hipotermia yang dianjurkan adalah hipotermia ringan hingga sedang dan penggunaannya segera setelah cedera otak traumatika dan tidak lebih dari 72 jam.

Hipotermia dapat mempengaruhi sistem kardiovaskuler, sistem respirasi, infeksi dan fungsi saluran cerna, sistem ginjal, asam basa dan hematologi. Efek hipotermia sebagai proteksi adalah efek terhadap metabolisme dan aliran darah otak, excitotoxicitas, oxidative stress dan apoptosis, inflamasi, *blood-brain barrier* (BBB), permeabilitas pembuluh darah dan pembentukan edema, dan terhadap mekanisme ketahanan hidup sel. Mekanisme proteksi otak dengan hipotermi belum sepenuhnya dimengerti dengan jelas, hanya sebagian saja diketahui bagaimana mekanismenya.

Rewarming adalah proses pemulihan temperatur ini ke temperatur inti normal. *Rewarming* harus dilakukan sangat perlahan untuk mengurangi kejadian komplikasi seperti hipertemia, hiperkalemia dan kerusakan sel.

Kata kunci: hipotermia, proteksi otak, cedera otak traumatik.

JNI 2012;1(4):

I. Pendahuluan

Terapi untuk pasien cedera otak traumatik adalah dengan cara melakukan resusitasi untuk otak yang terkena trauma dan melakukan proteksi otak untuk mencegah terjadi cedera otak sekunder pada bagian otak yang masih baik. Metode resusitasi otak atau proteksi otak dapat dilakukan dengan Metode Dasar (*Basic methods*), Hipotermia-low normothermia, dan farmakologik. Proteksi atau resusitasi otak secara farmakologik dapat dilakukan dengan anestetika intravena, anestetika inhalasi, lidokain, manitol, magnesium, progesteron, erythropoietin, alpha-2 agonists dexmedetomidine, dan Natrium Laktat Hipertonik.¹

Pada cedera otak traumatik dapat terjadi kenaikan tekanan intrakranial. Terapi peningkatan tekanan intrakranial pada cedera otak traumatik berat dapat dilakukan dengan *First-tier* terapi, dan *second-tier* terapi. *Second-tier therapy* adalah dengan melakukan 1) Hiperventilasi untuk men-capai $\text{PaCO}_2 < 30$ mmHg, akan tetapi untuk menurunkan PaCO_2 sampai level ini diperlukan pemantauan SJO_2 , AVDO_2 dan atau pemantauan aliran darah otak karena rendahnya PaCO_2 dapat menimbulkan vasokonstriksi serebral, 2) dosis tinggi barbiturat, 3) hipotermia, 4) terapi hipertensif, dan 5) kraniotomi dekompresif. Kalau kita lihat panduan dari *Traumatic Brain Foundation Guidelines*, terapi hipotermi pada pengelolaan cedera otak traumatika berat disebutkan dilakukan atau dipertimbangkan terapi hipotermi.^{2,3}

II. Hipotermia

Hipotermia menurunkan aktivitas metabolik dan fungsional otak. Walaupun hipotermi menurunkan CMRO_2 7% setiap derajat C, mekanismenya tidak linier uniform. Koefisien temperatur (Q_{10}) yang digunakan untuk menguraikan hubungan antara temperatur dan CMRO_2 , adalah rasio antara dua nilai CMRO_2 pada perbedaan 10°C . Untuk reaksi biologik umumnya nilai Q_{10} adalah 2 (penurunan CMRO_2 sebesar 50% setiap penurunan 10°C). Jadi kalau otak normotermi (37°C) dapat mentolerir iskemi selama 5 menit, maka pada suhu 27°C dapat mentolerir iskemi selama 10 menit. Pada kenyataannya Q_{10} adalah 2,2-2,4 antara suhu 27°C dan 37°C dan menghasilkan penurunan CMRO_2 lebih besar dari 50% pada suhu 27°C . Antara suhu 27°C dan 17°C , Q_{10} kira-kira 5,0. Hal ini berkorelasi dengan hilangnya fungsi neuron secara gradual yang ditunjukkan dengan EEG yang isoelektrik (yang terjadi antara suhu $18-21^\circ\text{C}$) dan kemampuan otak untuk mentolerir iskemia lebih lama daripada yang diprediksi berdasarkan model yang linier. Dibawah 17°C nilai Q_{10} kembali menjadi 2,2-2,4.^{4,5,6}

Hipotermia telah digunakan sebagai salah satu metode proteksi otak. *Evidence base* untuk penggunaannya terbatas, keuntungan dan resikonya tidak jelas. Mekanisme proteksi otak dari hipotermia adalah dengan cara menurunkan metabolisme otak, mengurangi eksitotoksitas glutamat, mengurangi pembentukan radikal bebas, mengurangi pembentukan edema otak, untuk stabilisasi membran, mempertahankan ATP, menurunkan influks Calcium, merubah ekspresi gen iskemik, merubah sinyal apoptotik, menghambat inflamasi dan sitokin, mengurangi kerusakan sawar darah-otak, serta mempertahankan autoregulasi otak.^{1,3,4}

Induksi hipotermia didefinisikan sebagai pengontrolan penurunan suhu tubuh inti yang digunakan sebagai terapi dan telah digunakan secara rutin di dalam ruangan operasi sejak tahun 1950 pada pasien yang menjalani operasi jantung. Sudah lebih dari 20 tahun, penelitian laboratorium dari hewan coba yang dibuat dengan berbagai model cedera kepala traumatika kemudian dilakukan teknik hipotermia menunjukkan hasil positif yang dibuktikan dengan hasil dari *outcome* tingkah laku dan pemeriksaan histologi yang signifikan.⁷⁻⁹

Laporan secara klinik mengenai hipotermi pertama kali disampaikan oleh Dr. Temple Fay pada tahun 1937. Penggunaan hipotermia awalnya dilakukan pada pasien wanita yang menderita tumor ganas dengan suhu tubuh 32°C selama 24 jam. Teknik hipotermia ini mampu menghilangkan rasa nyeri pada proses metastase tumor ganas, menghambat pertumbuhan tumor ganas yang dideritanya dan sebagai efek paliatif. Keuntungan dari hipotermia pada pasien dengan cedera kepala telah dilaporkan dan diamati oleh Hipocrates. Teknik hipotermia ini kemudian diterapkan lebih luas yaitu untuk bedah saraf dan bedah jantung. Teknik hipotermia yang digunakan adalah hipotermia dalam dengan suhu $15-22^\circ\text{C}$ dengan mendapatkan hasil yang efektif untuk proteksi otak. Pada tahun 1950 Bigelow melaporkan adanya keberhasilan menyelamatkan daerah iskemia pada anjing yang dilakukan hipotermia 20°C selama 15 menit. Teknik hipotermia mulai dilakukan pada manusia pada tahun 1950-1960 yang dilakukan pada bedah jantung kongenital dan bedah neurovaskuler.^{7,9,10}

Pembagian dari teknik hipotermia ada yang mengelompokkan menjadi 3 kelompok, 4 kelompok dan 5 kelompok. Teknik hipotermia yang dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu hipotermia ringan ($34-35,9^\circ\text{C}$), hipotermia sedang ($32-33,9^\circ\text{C}$), hipotermia dalam ($<30^\circ\text{C}$). Teknik hipotermia yang dibagi ke dalam 4 kelompok yaitu hipotermia ringan ($34-35,9^\circ\text{C}$), hipotermia sedang

(32-33,9°C), hipotermia sedang–dalam (30-31,9°C) dan hipotermia dalam (<30°C) sedangkan yang membagi ke dalam 5 kelompok adalah hipotermia ringan (33-36°C), hipotermia sedang (28-32°C), hipotermia dalam (11-20°C), *profound* (6-10°C), dan *ultraprofound* (<5°C). Pembagian 5 kelompok hipotermia ini masih merupakan suatu kontroversi. Pengukuran suhu tubuh yang dilakukan adalah pengukuran suhu tubuh inti yang dapat diambil melalui rektal, timpani dan oesophagus. Pengukuran suhu tubuh inti ini harus meng-gambarkan suhu intrakranial dan dari beberapa data yang ada suhu tubuh yang memiliki korelasi dengan suhu intrakranial adalah suhu tubuh inti yang diambil melalui membran timpani.^{11,12}

Apabila akan dilakukan terapi hipotermia, yang menjadi pertanyaan untuk terapi ini adalah:

1. Perubahan fisiologi apa yang terjadi?
2. Bagaimana mekanisme proteksi otak dengan hipotermia?
3. Apa efek samping hipotermia?
4. Berapa besar penurunan suhu (derajat hipotermi) yang diperlukan?
5. Kapan dilakukan hipotermia?
6. Berapa lama teknik hipotermi dilakukan?
7. Bagaimana caranya?
8. Bagaimana cara memulihkan suhu ke normal? metode *rewarming*?
9. Bagaimana hasilnya?

III. Teknik Hipotermia dan Perubahan Fisiologi

Efek proteksi dari hipotermia telah didemonstrasikan oleh berbagai macam model hewan yang mengalami cedera kepala traumatik. Dampak yang terjadi setelah terjadinya cedera traumatika adalah cedera kepala sekunder yang terutama mengakibatkan hipoksia dan hipotensi, eksaserbasi cedera saraf dan dapat menyebabkan memburuknya *outcome*. Hipotermia sudah digunakan sebagai metode proteksi otak secara klinis pada pasien cedera kepala traumatik dalam beberapa tahun. Hipotermia sudah terbukti efektif sebagai proteksi otak selama lebih dari 60 tahun.¹³⁻¹⁵ Fase terapi hipotermia dibagi kedalam 3 fase yaitu fase induksi, rumatan, dan *rewarming*. Setiap fase masing-masing memiliki masalah yang spesifik yaitu :

3.1 Fase induksi:

Pada fase ini temperatur di bawah 34°C dan diturunkan sesuai dengan target yang diinginkan secepat mungkin. Pada fase induksi resiko seperti hipovolemia, gangguan elektrolit dan hiperglikemia merupakan resiko yang sering terjadi. Pada fase induksi masalah pasien terbesar adalah pada pasien

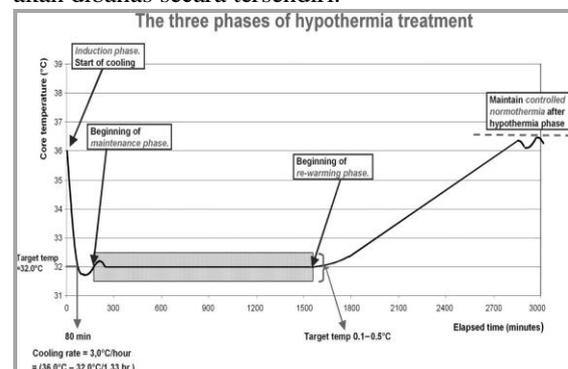
yang mendapatkan ventilator, dosis sedasi, insulin, obat vasoaktif dan pemberian elektrolit dan cairan. Resiko ini dapat diturunkan angka kejadiannya dengan induksi hipotermia yang sangat cepat sebagai contoh meminimalkan durasi dari fase induksi menuju fase rumatan yang stabil secepat mungkin.⁵ Untuk dapat mempercepat proses pendinginan dapat menggunakan antipiretik, kipas angin, bongkahan es yang disimpan di daerah femoral yang memiliki pembuluh darah besar dan lipatan lengan, paket es ini harus dipastikan terisi air dan sering diganti agar suhu tetap dingin, cairan infus dingin dengan memberikan cairan kristaloid 30 cc/kgBB dengan suhu 4°C selama lebih dari 30 menit, selimut yang berisi air dingin atau kain yang didinginkan, jalur intravena (sangat mahal namun memiliki daya pengaturan suhu yang sangat baik dan jalur femoral sudah tersedia). Pendinginan melalui *bypass* hanya dilakukan oleh dokter bedah jantung, sedangkan *cooling cap*, biasanya digunakan pada neonatus atau anak-anak.¹⁶

3.2 Fase rumatan:

Pada fase ini suhu tubuh dikontrol secara ketat dengan peningkatan yang kecil atau tidak fluktuasi (maksimal 0,2-0,5°C). Fase rumatan dikategorikan oleh peningkatan stabilitas pasien dengan menurunkan respon menggigil dan kurang bersikonya hipovolemia dan kehilangan elektrolit. Pada fase ini yang menjadi perhatian adalah pencegahan efek samping dari lamanya penggunaan hipotermia yaitu infeksi nosokomial dan dekubitus.¹¹

3.3 Fase rewarming:

Pada fase ini harus dilakukan dengan lambat dan penghangat yang terkontrol dengan target *rewarming* rata-rata 0,2-0,5°C/jam pada pasien henti jantung dan 0,1-0,2 °C untuk keadaan yang lain seperti cedera kepala traumatik berat. Fase ini akan dibahas secara tersendiri.¹¹



Di kutip dari: Polderman KH.¹⁰

Cara yang dilakukan untuk teknik hipotermia sedang dengan target suhu 32-33,9°C melalui tiga

fase yang telah diterangkan sebelumnya. Pada pasien cedera kepala traumatik dilakukan fase induksi secepat mungkin. Sebaiknya kurang dari 8 jam setelah kejadian cedera kepala. Suhu tubuh inti pasien diturunkan hingga 32°C dalam waktu 30-120 menit. Bila keadaan pasien stabil maka dapat dilakukan secara rumatan hingga 72 jam dan akan dilakukan *rewarming* secara perlahan dengan memperhatikan kemungkinan terjadinya demam.¹¹

Penggunaan teknik hipotermia sebagai proteksi otak pada pasien cedera kepala traumatik merupakan terapi pertama yang dilakukan pada cedera kepala traumatik yang menunjukkan hasil yang menjanjikan. Beberapa mekanisme hipotermi untuk proteksi otak antara lain pencegahan apoptosis, penurunan produksi radikal bebas, pengurangi cedera reperfusion, menurunkan permeabilitas sawar otak dan dinding pembuluh darah menurunkan bentuk edema, menurunkan permeabilitas dari membrane sel, meningkatkan homeostasis ion, menurunkan metabolisme, menurunkan reaksi pro-inflamasi dan penekanan dari sistem imun dan inflamasi.¹⁷

Teknik hipotermia ini bukan berarti tanpa efek samping. Efek samping yang timbul akibat dari teknik hipotermia harus dipertimbangkan dengan keuntungan yang akan dihasilkan sebagai *outcome*-nya. Sebuah penelitian yang membandingkan penggunaan teknik hipotermia antara 72 jam dan lebih dari 72 jam tidak memiliki perbedaan yang berbeda sebagai proteksi otak dengan menggunakan hipotermia sedang. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek samping yang terjadi pada hipotermia lebih 72 jam lebih besar dibandingkan yang 72 jam.¹⁸

IV. Mekanisme Proteksi Otak dengan Hipotermia

Hipotermia mampu mengurangi kerusakan saraf di semua tingkatan dari kaskade iskemik, terapi ini menunjukkan bahwa hipotermi berpotensi baik untuk mengurangi cedera otak iskemik. Hipotermia tampaknya dapat melawan kerusakan otak iskemik melalui beberapa mekanisme: menurunkan laju metabolisme dan selanjutnya pengosongan energi; mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitotoksik; mencegah kerusakan sawar darah-otak dan selanjutnya mengurangi pembentukan edema serebral; mengurangi produksi radikal bebas oksigen hasil dari gangguan fungsi mitokondria dan aktivasi sel-sel inflamasi termasuk mikroglia, reaksi anti-inflamasi lain; penekanan jalur kematian sel

tertentu atau *upregulation* mekanisme kelangsungan hidup sel.¹⁹

4.1 Efek Hipotermia terhadap Metabolisme dan Aliran Darah Otak

Hipotermia memiliki efek mengurangi metabolisme sel (CMRO₂) dengan memperlambat penggunaan energi dan memfasilitasi penggunaan glukosa post-iskemia. Untuk setiap penurunan suhu 1°C, laju metabolisme serebral berkurang 5-7%. Disebabkan karena metabolisme sel (CMRO₂) merupakan penentu utama aliran darah otak, hipotermia dapat memberikan perbaikan relatif dalam pasokan oksigen pada daerah otak yang iskemik. Selama iskemia, metabolisme seluler di daerah penumbra mengalami perubahan yang signifikan. Bila neuron terus mengalami kerusakan, ion kalium masuk ke dalam ruang ekstraselular, ion kalsium masuk ke dalam neuron menyebabkan degradasi sitoskeletal, dan konsentrasi ATP berkurang sebagai bentuk kekosongan energi. Hipotermia berefek mengurangi masuknya kalsium dan kerusakan yang lebih lanjut pada struktur intraseluler, memperbaiki homeostasis ion kalium, dan membantu fungsi metabolik, seperti untuk pulihnya aktivitas kalsium atau *calmodulin-dependent protein kinase*. Namun, efek hipotermia pada metabolisme otak tidak sepenuhnya dapat menjelaskan efeknya untuk proteksi otak. Setelah terjadinya iskemia cadangan metabolik akan habis dalam beberapa menit, namun proteksi otak masih terjadi meskipun hipotermia tertunda beberapa jam.

Dalam kondisi normal, aliran darah serebral (CBF) ke otak adalah sekitar 50 ml/100g/menit. Dalam sebuah penelitian pada kucing, hipotermia secara proporsional menurunkan CBF dari 48 ml/100g / menit pada hewan normothermia menjadi 21 ml dan 11 ml/100 g/menit pada 33°C dan 29°C. Hubungan antara metabolisme dan CBF dan otak dipertahankan pada suhu yang berbeda. Namun, dalam kondisi iskemia, hubungan antara suhu dan CBF kurang jelas. Iskemia otak menyebabkan penurunan CBF, tetapi setelah terjadinya reperfusion, hasil pengamatan menunjukkan adanya hiperemia, atau peningkatan CBF diatas nilai normal. Hiperemia ini biasanya diikuti juga dengan penurunan bertahap CBF selama fase reperfusion. Beberapa studi menunjukkan bahwa hipotermia sebenarnya meningkatkan CBF selama periode iskemia, sedangkan laporan lainnya mencatat tidak ada pengaruhnya terhadap CBF atau CBF berkurang. Hipotermia ringan juga menumpulkan hiperemia post-reperfusion dini dan mencegah penurunan bertahap CBF selama reperfusion.^{16,18,19}

4.2 Efek Hipotermia terhadap Excitotoxicitas

Asam amino glutamat bertindak sebagai neurotransmitter. Iskemia yang berat menyebabkan kerusakan otak akibat jumlah glutamat yang banyak pada sinaps eksitatori, disebabkan kegagalan pompa energi tergantung yang dalam keadaan normal menghilangkan glutamat dari sinaps ke sel glia. Tingginya kadar glutamat, pada akhirnya menyebabkan aktivasi kuat dari reseptor glutamat terutama tipe N-metil-D-aspartat (NMDA). Gangguan energi juga menyebabkan kehilangan depolarisasi dan *voltage-dependent* dari magnesium, yang biasanya memblokir reseptor ini. Peningkatan jumlah besar kadar glutamat pada sinaps menyebabkan banyaknya kalsium yang masuk ke dalam sel yang kemudian mengaktifkan berbagai jalur kematian sel. Berbagai penelitian pada hewan coba, telah menunjukkan bahwa hipotermia memperbaiki homeostasis ion dan menghambat atau memperlambat dari proses kerusakan sel. Kunci proses kerusakan sel, seperti masuknya kalsium, akumulasi glutamat, dan pelepasan coagonist glutamat, glisin, semuanya dihambat oleh hipotermia.

Hipotermia ringan mengubah pelepasan neurotransmitter. Selama iskemia serebral fokal, pelepasan neurotransmitter meningkat dalam 10-20 menit pada onset iskemia, puncak pelepasan neurotransmitter terjadi dalam waktu 60 menit, kemudian berkurang kadarnya pada 50-90 menit dan kemudian kembali ke nilai awal atau berkurang secara substansial dalam waktu 90-120 menit. Hipotermia ringan intraiskemik mampu menumpulkan puncak kadar neurotransmitter dan pada beberapa kasus, tetap terjadi walaupun terjadi keterlambatan dalam waktu 20 menit. Hipotermia antara 30 dan 33°C menghambat pelepasan glutamat secara penuh. Dengan mengurangi peningkatan glutamat, yang selanjutnya mengurangi perpindahan kalsium dan pemakaian ATP, hipotermia ringan kemungkinan dapat memperbaiki edema sitotoksik. Meskipun hipotermia cukup mengurangi pelepasan glutamat pre-sinaptik yang merupakan mediator penting dari proteksi otak, beberapa laporan yang tersedia tentang mekanisme mengurangi iskemia yang diinduksi pengeluaran neurotransmitter oleh hipotermia. Karena secara umum diterima bahwa biosintesis dan pengambilan neurotransmitter bergantung pada suhu, besarnya peningkatan glutamat ditekan dan onset mobilisasi kalsium secara signifikan diperlambat oleh hipotermia.

Kaskade iskemia diawali oleh gangguan homeostasis Ca^{2+} yang terus terjadi dalam beberapa jam bahkan hari setelah iskemia. Hipotermia ringan telah terbukti dapat menghambat translokasi Ca^{2+} /calmodulin-dependent kinase II dan *protein kinase C-alpha, beta, gamma isoforms* ke fraksi *synaptosomal*. Hipotermia juga menghambat fodrin proteolisis yang disebabkan oleh iskemia dengan reperfusi, dan inhibisi berikutnya protease, calpain. Meskipun masuknya Ca^{2+} masih terjadi dalam beberapa hari setelah iskemia, menekan proses ini tidak didukung oleh data hewan coba yang menunjukkan bahwa *therapeutic window* untuk hipotermia hanya beberapa jam. Oleh karena itu, pemicuan kerusakan ireversibel oleh Ca^{2+} tidak bisa dengan terapi hipotermia. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hipotermia ringan postischemik masih efektif bahkan ketika diterapkan setelah glutamat dilepaskan. Dalam sebuah penelitian, perlindungan yang lebih besar terjadi pada suhu 30°C dari pada 33°C, meskipun dua kondisi sama-sama mengurangi pengeluaran neurotransmitter eksitotoksik. Oleh karena itu, efek hipotermia pada pelepasan neurotransmitter iskemik *per se* tidak dapat menjelaskan sepenuhnya efek proteksi terhadap sel saraf.^{16,18,19}

4.3 Hipotermia, Oxidative Stress dan Apoptosis

Setelah iskemia, dan pada sebagian, iskemia diikuti dengan reperfusi. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dibentuk dari mitokondria yang cedera bila daerah iskemik dialiri darah yang teroksidasi. Reperfusi juga memicu terbentuknya ROS melalui jalur enzim lain seperti jalur *glutamate activated xanthine oxidase* dalam neuron dan sistem NADPH oxidase dalam sel inflamatori. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermi mengurangi pembentukan radikal bebas dan berarti memberikan proteksi otak. Pembentukan ROS membawa kearah stres oksidatif yang selanjutnya kearah konsekuensi kerusakan pada otak yang iskemik. ROS dapat menyebabkan peroksidasi lipid, kerusakan DNA secara langsung dan dapat memicu jalur kematian sel yang lainnya seperti apoptosis. Hipotermi dapat menghambat semua proses ini.^{16,18,19}

Apoptosis, atau *programmed cell death*, telah diketahui terjadi pada otak yang iskemik. Secara umum, ada dua jalur apoptotik, intrinsik atau jalur mitokondria, dan yang ekstrinsik, atau jalur reseptor. Jalur intrinsik dipicu oleh pelepasan cytochrom-c dari mitokondria diikuti dengan aktivasi apoptosome (pro-caspase-9 diikat pada Apaf-1) menimbulkan prosesing caspase-9.

Caspase-9 yang telah diaktivasi kemudian mengaktifkan caspase-3, suatu caspase efektor yang membawa kearah perpecahan internucleosomal DNA. Pelepasan cytochrome c mitokondria dapat dimodulasi oleh pro- atau anti-apoptotic Bcl-2.

Beberapa aspek apoptosis telah ditunjukkan dapat dihambat oleh hipotermia. Hipotermia meningkatkan produksi anti-apoptotic protein Bcl2, mengurangi fragmentasi DNA dan menghambat pelepasan cytochrome c dan aktivasi caspase. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermia dapat menghambat aktivasi Fas dan caspase-8.^{16,18,19}

4.4 Efek Hipotermia terhadap Inflamasi

Respons inflamasi yang dihubungkan dengan iskemia otak berperan pada evolusi jaringan yang cedera. Jaringan nekrotik dan ROS *stimulate innate immune responses* membawa kearah aktivasi mikroglia, *upregulation* dari molekul adhesi endotelial yang menyebabkan infiltrasi leukosit perifer. Leukosit perifer dan mikroglia yang telah diaktivasi dapat mengeluarkan faktor perusak seperti nitric oxide, sitokin inflamatori, chemokin, superoxide dan protease lain yang dapat mengeksaserbasi cedera iskemik.^{16,18,19}

Hipotermi mempunyai efek antiinflamasi dengan cara mengurangi jumlah netrofil jaringan dan menekan aktivasi mikroglia. Hipotermi mengurangi leukosit jaringan dengan mencegah pengikatannya pada endotel vaskuler dan *downregulating molecule adhesion endothelial, intercellular adhesion molecule* (ICAM-1), jadi mencegah kemampuannya untuk menginfiltrasi otak. Lebih jauh lagi, hipotermi ringan juga mengurangi berbagai mediator inflamasi seperti nitric oxide dan sitokin, kemungkinannya dengan menghambat aktivasi dari *inflammatory transcription factor nuclear factor kappa B* (NFkB). Akan tetapi, disebabkan inflamasi dipicu dengan adanya jaringan nekrotik, dapat didebat bahwa disebabkan karena hipotermia mengurangi luasnya cedera otak mekanisme hipotermi mungkin disebabkan oleh faktor yang lebih ke hulu dari nekrosis, dan menghasilkan respon inflamasi yang proporsional dengan luasnya kerusakan jaringan. Menariknya, efek antiinflamasi hipotermi ini juga dapat dilihat pada model inflamasi otak dimana tidak terjadi kematian sel otak, dan mendukung bahwa hipotermia mempunyai efek langsung pada respon imun. Pada manusia, hipotermi menekan produksi sitokin proinflamasi pada monosit perifer dan kadar IL-6 serum setelah cedera otak.^{16,18,19}

4.5 Efek Hipotermia terhadap Blood-Brain Barrier (BBB): Permeabilitas Pembuluh Darah dan Pembentukan Edema

Sawar darah otak terdiri dari endotel kapiler, lamina basalis, dan astrosit perivaskuler. Endotel kapiler dengan hubungan yang rapat (*tight junction*) mengatur transfer substrat. Iskemia serebral mempengaruhi unit neurovaskuler secara keseluruhan, dan merusak sawar darah-otak yang menyebabkan konstituen darah masuk ke ruangan interstitiel (edema vasogenik). Hipotermia mengurangi kerusakan sawar darah-otak dan permeabilitas vaskuler setelah cedera iskemik reperfusi, dengan demikian terjadi penurunan pembentukan edema. Induksi hipotermia juga menurunkan ekstravasasi Hb setelah cedera otak traumatik. Observasi ini mendukung konsep efek stabilisasi membran dan sawar darah otak. Telah diketahui pentingnya edema otak pada eksaserbasi cedera neurologik pada pasien dengan cedera otak traumatik, stroke, dan cedera anoksik setelah henti jantung.

Hipotermi menekan kerusakan sawar darah-otak dan menurunkan tekanan intrakranial. Penelitian baru-baru ini difokuskan pada peranan matrix metalloproteinase (MMPs) dan kerusakan sawar darah-otak dan matriks ekstraseluler. MMPs adalah keluarga serine protease yang bisa dideteksi pada otak yang iskemik. Mereka diproduksi sebagai proenzim bentuk aktif dari berbagai protease termasuk tissue plasminogen activator (tPA). Aktivasi dari MMP-9 dihubungkan dengan kerusakan sawar-darah otak. MMP-9 daripada MMP-2 telah diketahui memegang peranan penting pada cedera iskemik. Penghambatan ekspresi dan aktivasi MMP telah ditunjukkan pada model laboratorium untuk mengurangi kejadian kerusakan sawar darah-otak, edema, dan per-darahan, termasuk perdarahan karena thrombolitik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermia ringan bukan hanya mengurangi kerusakan sawar darah-otak, tapi juga mengurangi pembentukan MMPs dan endogenous fibrinolytics. Mekanisme penurunan tekanan intrakranial adalah karena mengurangi pembentukan edema dan penurunan volume darah intrakranial akibat vasokonstriksi serebral.^{16,18,19}

Mekanisme hipotermi dan waktu yang diperlukan untuk proteksi otak setelah terjadinya cedera otak terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Mekanisme hipotermi sebagai Protektor Otak

Mekanisme	Penjelasan	Waktu yang diperlukan setelah cedera
Pencegahan apoptosis	Iskemia dapat menyebabkan apoptosis (kematian sel terprogram) Hipotermia dapat mencegah apoptosis	Beberapa jam, beberapa hari, hingga beberapa minggu
Penurunan produksi radikal bebas	Menurunkan radikal bebas seperti superoxide, peroxy nitrat, hydrogen peroxide dan radikal hydroxyl yang merupakan tanda dari iskemia. Hipotermia sedang dapat menghambat keadaan ini	Beberapa jam- beberapa hari
Mengurangi cedera reperfusi	---	Beberapa jam- beberapa hari
Menurunkan permeabilitas sawar otak dan dinding pembuluh darah	Gangguan sawar otak akibat cedera atau iskemia dapat diatur oleh hipotermia. Efek yang sama terjadi melalui permeabilitas pembuluh darah dan kebocoran kapiler.	Beberapa jam- beberapa hari
Menurunkan pembentukan edema		
Menurunkan permeabilitas dari membrane sel	Menurunkan kebocoran dari membran sel dihubungkan dengan perbaikan fungsi sel dan homeostasis sel, termasuk penurunan dari asidosis intraselluler.	Beberapa jam- beberapa hari
Meningkatkan homeostasis ion	Iskemia merangsang penumpukan dari neurotransmitter exitotoksisitas seperti glutamat dan memperpanjang waktu masuknya ion Ca ²⁺ ke dalam sel. Suatu keadaan yang dapat dirangsang "exitotoxic cascade" yang dapat diturunkan dengan hipotermia	Beberapa menit hingga 72 jam

Menurunkan metabolisme	Mengurangi kebutuhan oksigen dan glukosa	Beberapa jam- beberapa hari
Menurunkan reaksi pro-inflamasi dan penekanan dari sistem imun dan inflamasi	Proses kerusakan yang terus menerus dari reaksi inflamasi dan sekresi sitokin yang diikuti oleh iskemia dapat dikurangi dan dihambat oleh hipotermia.	Jam pertama – hingga 5 hari
Menurunkan thermo pooling otak	Merupakan area di otak dimana suhunya lebih tinggi 2-3 ^o C dibandingkan suhu sekitarnya dengan pemeriksaan suhu tubuh inti, perbedaan ini meningkat secara dratis pada cedera otak. Hipertermia dapat meningkatkan cedera pada sel. Keadaan ini dapat dikurangi dengan hipotermia	Beberapa menit sampai beberapa hari

Dikutip dari: Polderman KH.¹⁷

3.6 Efek Hipotermia terhadap Mekanisme Ketahanan Hidup Sel

Hipotermia dihubungkan dengan *upregulation* dari protein anti-apoptotic, Bcl-2 dan meningkatkan aktivitas Akt yang membawa kearah pencegahan kematian sel secara apoptotik.¹⁰⁻¹² Efek hipotermia sebagai proteksi otak secara sempurna belum diketahui dengan jelas mekanismenya. Mekanisme yang pertama kali ditemukan adalah menurunkan metabolisme otak (CMRO₂). Selain menurunkan CMRO₂ hipotermia memiliki efek lain yaitu menekan pelepasan asam amino excitatori, sitokin, radikal bebas dan mediator inflamasi.¹⁴

IV. Efek samping hipotermia

Hipotermia merupakan teknik proteksi otak yang dapat dengan mudah dilakukan dan dari beberapa penelitian dinyatakan efektif. Meskipun demikian, teknik hipotermia ini bukan tidak memiliki efek samping. Efek samping yang terjadi secara sistemik. Teknik hipotermia dapat mempengaruhi sistem kardiovaskuler, sistem respirasi, infeksi dan fungsi saluran cerna, sistem ginjal, asam basa, hematologi dan mengggil dan vasokonstriksi kulit.

Hipotermi dalam sudah sejak lama digunakan pada operasi jantung neonatus untuk memberikan proteksi melawan cedera otak ireversibel bila jantung berhenti, juga digunakan untuk operasi aneurisma yang besar. Akan tetapi, sejumlah komplikasi dari hipotermi dalam (27°C atau kurang) seperti terlihat pada tabel 1 membatasi penggunaannya.

Tabel 2: Komplikasi hipotermi dalam (*deep hypothermia*)

Komplikasi kardiovaskuler	Metabolisme
Depresi miokardium	Metabolisme obat
Disritmia termasuk fibrilasi ventrikel	anestesi melambat
Hipotensi	Blokade neuromuskuler
Perfusi jaringan tidak adekuat	memanjang
Iskemia	Peningkatan katabolisme protein
Koagulasi	Menggigit
Thrombositopenia	Peningkatan konsumsi oksigen
Fibrinolisis	Peningkatan produksi CO ₂
Disfungsi platelet	Peningkatan curah jantung
Perdarahan meningkat	Desaturasi oksigen arteri
Imunologis	Ketidak stabilan hemodinamik
pneumonia, sepsis	

Dikutip dari: Cottrell JE, Smith DS.⁶

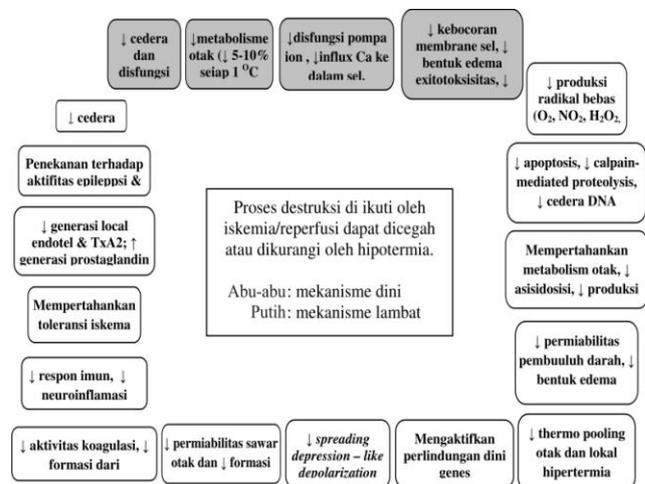
4.1 Sistem kardiovaskuler dan hemodinamik

Efek yang ditimbulkan oleh hipotermia terhadap sistem kardiovaskuler dapat menyebabkan kenaikan katekolamin yang menyebabkan peningkatan curah jantung dan kebutuhan oksigen. Hipotermia dapat mengakibatkan penurunan denyut jantung dan perlambatan metabolisme sehingga mengurangi *afterload* jantung dan kebutuhan oksigen. Oleh karena itu, hipotermia ringan dapat menyebabkan penurunan curah jantung, akibat dari peningkatan resistensi pembuluh darah dan tekanan vena sentral (*central venous pressure* /CVP). Perubahan EKG dapat terjadi seperti peningkatan interval gelombang PR, pelebaran gelombang QRS kompleks, dan penampilan Osborne atau gelombang J (lekukan pada gelombang kompleks QRS). Aritmia jarang terjadi pada suhu $> 30^{\circ}\text{C}$. Suhu dibawah 30°C , risiko terjadinya atrial fibrilasi (AF) yang disertai dengan ventrikular takikardia (VT) merupakan resiko yang sangat sering terjadi pada saat suhu menurun hingga $< 28^{\circ}\text{C}$. Apabila akan dilakukan kardioversi suhu tubuh harus dinaikan sampai suhu normal. Hipotermia memiliki efek terhadap miokardium dan kontraktilitas miokard tergantung dari status volume pasien.

Hipotermia sedang sering berhubungan dengan keadaan hipotensi disebabkan oleh karena hipotermia memiliki efek menurunkan kontraktilitas miokard dan diuresis yang meningkat akibat dari suhu yang dingin. Kejadian hipotensi sering terjadi pada fase induksi teknik hipotermia, sebagai penanggulangan-nya dilakukan dengan mempercepat fase induksi dan pemberian cairan dengan target normovolemia. Pada suhu hipotermia ringan menyebabkan vasodilatasi koroner dan meningkatkan perfusi miokardial sehingga dapat melindungi terjadinya iskemia miokard.^{7,11,16,17}

4.2 Sistem pernapasan

Hipotermia memiliki efek langsung terhadap sistem respirasi. Penurunan metabolisme rata-rata 25-30% pada suhu 33°C berarti menunjukkan pengaturan tidal volume ventilator perlu dikurangi untuk mempertahankan PaCO₂ dalam nilai normal. Pneumonia memiliki angka kejadian yang tinggi pada pasien yang mendapatkan terapi hipotermia. Kejadian pneumonia jarang terjadi pada 12-24 jam saat dilakukannya hipotermia. Kejadian pneumonia nosokomial 45% pada pasien dewasa yang menjalani terapi hipotermia lebih dari 7 hari, sedangkan pada anak-anak, akibat pneumonia bisa sampai terjadi septic syok pada pasien yang mengalami terapi hipotermia lama.^{6,11,16}



Gambar 1. Skematis mekanisme yang mendasari efek protektif pada hipotermia ringan sampai sedang. Dikutip dari Polderman KH.¹¹

4.3 Infeksi

Terapi hipotermia memiliki efek menghambat respon pro-inflamasi melalui penghambatan migrasi leukosit dan fagositosis serta menurunkan sintesis sitokin pro-inflamasi. Penekanan neuroinflamasi salah satu mekanismenya melalui

hipotermia yang memiliki efek proteksi, di sisi lain efek hipotermia ini meningkatkan angka kejadian resiko infeksi. Risiko infeksi diperberat oleh kontrol gula darah yang tidak ketat. Penggunaan terapi hipotermia selama perioperatif telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi saluran pernapasan dan luka jaringan.

Strategi yang dilakukan untuk menangani peningkatan angka kejadian resiko infeksi termasuk mempertimbangkan pemberian antibiotik profilaksis. Pasien harus dipantau secara seksama terhadap adanya tanda-tanda infeksi selama terapi hipotermia disebabkan beberapa tanda-tanda normal dari infeksi tidak ada atau ditekan selama proses hipotermia berlangsung.

Protokol pengobatan di ICU meliputi pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan bakteri. Penggunaan antibiotik harus sesuai dengan bakteri yang ditemukan atau secara profilaksis sesuai dengan data rumah sakit setempat. Resiko pada pasien setelah perawatan hipotermia dapat terjadi infeksi, demam harus segera ditangani untuk mencegah terjadinya cedera pada sel saraf. Tanda awal yang terjadi saat infeksi adalah menggigil dan peningkatan leukosit serta C-protein. Resiko infeksi pada luka jaringan lebih meningkat pada hipotermia yang disebabkan oleh vasokonstriksi permukaan kulit. Resiko infeksi jaringan dapat berkembang terhadap luka baring (dekubitus) yang lebih mudah terjadi akibat pasien tidak bergerak dan penekanan terhadap fungsi kekebalan tubuh.^{11,16,17}

4.4 Fungsi saluran cerna

Suatu efek samping yang terjadi pada hipotermia dapat menurunkan sensitivitas insulin dan jumlah sekresinya, dimana insulin disekresikan oleh pankreas. Infus insulin harus digunakan mengendalikan konsentrasi gula darah. Kadar gula darah yang tidak terkontrol memiliki resiko terhadap terjadinya resiko infeksi yang merupakan salah satu efek samping dari terapi hipotermia pada cedera otak traumatika. Pencegahan dan atau cepat melakukan koreksi hiperglikemia yang berat harus dijadikan bagian dari strategi terapi selama terapi hipotermia. Keadaan hipoglikemia dapat terjadi dengan mudah dalam fase *rewarming* sebagai sensitivitas insulin yang dipulihkan, terutama jika pasien dilakukan *rewarming* terlalu cepat. Efek lain yang terjadi pada sistem pencernaan adalah motilitas gastrointestinal yang menurun akan memerlukan obat yang memiliki efek prokinetik untuk menghindari keterlambatan dalam pemberian makanan secara enteral. Serum amilase dan enzim hati sering meningkat dan asidosis metabolik juga terjadi sebagai hasil dari peningkatan konsentrasi

laktat dan peningkatan produksi asam lemak bebas, keton dan gliserol.^{11,17}

4.5 Sistem ginjal

Terapi kombinasi dengan hipotermia dapat mengakibatkan perpindahan cairan intraseluler dan disfungsi tubular memiliki dampak peningkatan ekskresi elektrolit melalui ginjal sehingga dapat menyebabkan berkurangnya kadar magnesium, kalium, dan fosfat pada saat terapi hipotermia dilakukan. Diuresis dan gangguan elektrolit adalah dua masalah utama bila menggunakan induksi hipotermia. Gangguan elektrolit ini dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya aritmia dan komplikasi serius lainnya. Kadar magnesium memiliki peran dalam mengurangi cedera otak yang lebih lanjut. Hipophosphatemia dikaitkan dengan masalah pernapasan dan meningkatkan resiko infeksi. Dengan demikian, kadar elektrolit harus berada di kisaran normal tinggi selama dan setelah terapi hipotermia. Perhatian khusus harus diambil selama *rewarming* karena kejadian hiperkalemia dapat terjadi selama fase ini, akibat pelepasan kalium ke intraseluler selama induksi hipotermia. Hiperkalemia dapat dicegah dengan lambat dan terkendali proses *rewarming*, sehingga memberikan kesempatan pada ginjal untuk mengekskresikan kelebihan kalium.^{11,17}

4.6 Asam basa

Akibat suhu tubuh yang diturun, kelarutan gas dalam darah menjadi meningkat. Hipotermia dapat menimbulkan masalah dalam analisa gas darah arteri (ABG), sebagai contoh pengambilan sampel analisa gas darah pada saat suhu tubuh yang rendah pada pasien-pasien memiliki gambaran alkalosis respiratorik. Terdapat dua cara untuk menganalisa sampel gas darah arteri: tanpa koreksi (alfa-stat manajemen) atau dengan penambahan CO₂ untuk menormalkan pH (pH-stat manajemen). Selama induksi hipotermia sampel harus dikoreksi untuk suhu yang tidak diketahui, walaupun, pada hewan coba dengan iskemia serebral yang diterapi dengan hipotermia, pH-stat manajemen terbukti lebih menguntungkan. Namun, alfa-stat manajemen lebih sering digunakan pada terapi hipotermia saat operasi *cardiopulmonary bypass*.^{11,16}

4.7 Hematologi.

Selama induksi hipotermia dapat terjadi waktu pendarahan yang memanjang sebagai akibat dari penurunan jumlah dan fungsi trombosit. Trombosit mungkin diasingkan ke limpa dan hati, dan kembali ke sirkulasi pada pemanasan ulang. Kaskade koagulasi mungkin dapat terganggu, meskipun tes secara langsung seperti prothrombin time (PT) dan parsial tromboplastin teraktivasi

waktu (APTT) mungkin tidak mencerminkan perubahan ini, seperti yang terlihat pada suhu 37 °C. Oleh sebab itu, penggunaan hipotermia pada pasien multitrauma merupakan suatu kontroversial karena efek buruk lebih besar bila menggunakan terapi hipotermia untuk proteksi otak.^{11,16,17}

4.8 Menggigil dan vasokonstriksi kulit

Pada pasien yang sadar, kejadian menggigil memiliki efek yang kurang baik seperti meningkatnya konsumsi oksigen, meningkatnya laju metabolisme, kerja pernapasan meningkat, dan meningkatkan denyut jantung dengan disertai meningkatnya konsumsi oksigen miokard. Sangat penting untuk penanganan atau pencegahan menggigil yang agresif secara signifikan menurunkan kebutuhan oksigen dan metabolisme rata-rata. Pemberian sedasi dan analgetik ini menimbulkan vasodilatasi yang akan memfasilitasi kehilangan panas saat teknik hipotermia. Pemberian obat anti menggigil seperti fentanyl, alfentanil, meperidine, dexmedetomidine, propofol, clonidine dan magnesium dapat berefek dengan cepat. Penatalaksanaan menggigil yang digunakan adalah pemberian dosis permulaan magnesium (30 mmol) dan fentanyl (50-100 ugr) pada saat awal proses pendinginan, bersama-sama dengan infus kontinyu propofol atau midazolam. Pemberian midazolam atau propofol diberikan apabila keadaan hemodinamik stabil. Jika terjadi menggigil dapat diberikan tambahan fentanyl bolus (50-150 ugr) dan pemberian magnesium ulangan bila kadar magnesium dalam plasma < 2.0 mmol/L. Pada beberapa pasien pemberian sedasi tambahan atau peningkatan dosis sedasi dengan pemberian midazolam bolus 5-10 mg, apabila menggigil tetap terjadi dapat diberikan clonidin, meperidine, dan ketanserine.¹¹

V. Berapa besar penurunan suhu (derajat hipotermi)?

Pengertian terkini tentang patofisiologi cedera otak akibat trauma ditekan tidak hanya pada cedera primer tapi juga pada proses sekunder yang terjadi setelah cedera, yang akan membawa kearah terjadinya hipoksia dan iskemia serebral. Kerusakan otak sekunder dapat di definisikan sebagai cedera sel yang tidak segera terlihat setelah suatu insult tapi berkembang lambat setelah cedera primer yang sesungguhnya dapat dicegah dan diobati. Kerusakan otak sekunder dapat terjadi langsung disebabkan aktivasi sejumlah kaskade biokimiawi dan inflamasi atau secara tidak langsung akibat penurunan aliran darah otak, distorsi vaskuler, penyempitan serebrovaskuler, hipoksemia atau keadaan peningkatan metabolisme otak. Beberapa penelitian klinis mempunyai

kontribusi untuk membuktikan bahwa cedera sekunder sering terjadi pada cedera kepala berat dan menunjukkan pengaruhnya yang besar pada *outcome*.²

Efek neuroproteksi dari hipotermia telah lama diingat pada penelitian laboratorium dan juga pada penelitian klinis. Dalam kenyataannya implementasi hipotermi sedang telah mengrevolusi operasi jantung pada tahun 50-an, akan tetapi, untuk aplikasi diluar operasi jantung, neuroproteksi dengan hipotermi telah lama ditinggalkan karena berbagai efek samping seperti menggigil, aritmia, peningkatan viskositas darah, dan perdarahan setelah *rewarming*. Meskipun demikian, hipotermi telah dipertimbangkan lagi sejak penelitian cedera kepala trauma menunjukkan bahwa penurunan temperatur dibawah 30°C yang dihubungkan dengan adanya berbagai efek samping yang merugikan, secara histopatologi tidak diperlukan.⁵

Satu penelitian dengan cara mengirim kuisioner pada 274 anggota Perhimpunan spesialis anestesi di Inggris dan Ireland, dan dikembalikan 75%, menunjukkan bahwa 58% dari mereka menggunakan teknik hipotermi selama operasi aneurisma serebral dan 41% pada pasien cedera kepala.²⁰

Penelitian lain tentang penggunaan teknik hipotermi ringan di Amerika Serikat dan di luar Amerika Serikat selama kliping aneurisma dengan membagi dua kelompok pasien. Kelompok pertama dengan target temperatur 33-35°C dan kelompok lain 35-37°C. Di Amerika 65% memakai suhu 33-35°C dan diluar Amerika menggunakan suhu 33-35°C sebanyak 35%. Tidak ada perbedaan yang nyata pada *good outcome* (65,9 vs 62,7%) dan mortalitas (28 vs 32%), akan tetapi komplikasi bakteriemia lebih banyak pada kelompok hipotermia (5 vs 2,5%).²¹

Suhu makin rendah, efek neuroproteksi makin tinggi, tapi komplikasi makin besar. Suhu makin tinggi efek neuroproteksi makin tidak ada, tapi komplikasi juga kecil. Maka dicari rentang suhu yang mempunyai efek proteksi otak, akan tetapi, komplikasinya minimal, yaitu pada suhu antara 34-35°C.²¹

VI. Kapan dilakukan hipotermia?

Hipotermia harus dilakukan sesegera mungkin untuk mendapatkan efek optimal pada pasien dengan stroke iskemik, akan tetapi, harus diwaspadai karena mengeksaserbasi terjadinya perdarahan pada stroke hemoragik. Hipotermia akan efektif bila dilakukan segera setelah atau sebelum iskemia otak. Untuk menggunakan hipotermia sebagai proteksi otak dalam mencegah

kerusakan iskemik, diperlukan untuk melakukannya sesegera mungkin setelah suatu insult dan mempertahankan dalam batas bawah yang aman.²²

Lama hipotermia optimal: satu penelitian memberikan hipotermia selama 2 jam dan menunjukkan proteksi pada hewan coba dengan reperfusi setelah iskemia selintas. Akan tetapi, mungkin diperlukan waktu yang lebih lama. Pada penelitian hewan primata dengan model stroke dilakukan pendinginan sangat cepat secara intravaskuler dengan hasil target temperatur otak 32°C dicapai dalam waktu 47,7 menit. Hewan coba tidak mengalami infeksi, koagulopati, atau edema serebral yang umumnya terjadi dengan *surface cooling* pada manusia yang kena stroke.²³

Pencapaian hipotermi ringan melalui teknik *surface cooling* onsetsnya lambat disebabkan karena vasokonstriksi perifer dan gagal menurunkan temperatur otak ke temperatur inti. Kecepatan pendinginan dengan teknik *surface cooling* lebih lambat daripada metode endovascular. MgSO₄ mempunyai efek anti menggigil, vasodilator, proteksi otak, dan efek neuroproteksi hipotermia dapat meningkat bila digabung dengan kombinasi farmakologik termasuk pemberian MgSO₄. Terbukti bahwa MgSO₄ meningkatkan laju hipotermia dengan teknik *surface cooling* serta meningkatkan kenyamanan pasien. Caranya adalah dengan memberikan Mg SO₄ bolus 4-6 g selama 15-45 menit dilanjutkan dengan dosis 1-3 g per jam.¹

VII. Berapa lama teknik hipotermi dilakukan?

Pendinginan harus dimulai sesegera mungkin dengan temperatur ekstracorporeal 30°C dan mempertahankan temperatur otak pada 32°C untuk 48 jam dan kemudian dilakukan *rewarming* secara gradual selama 24 jam. Akan tetapi satu penelitian yang dilakukan pada 8 pasien dengan GCS 4-5 hasilnya adalah 5 pasien meninggal karena abnormalitas intrakranial (n=4) atau karena syok septik setelah pneumonia (n=1). Hipotermi sedang (32°C) dapat membatasi kerusakan neuron pascaiskemik dan penggunaannya meningkat pada cedera kepala dan stroke. Untuk tujuan hipotermia sebagai neuroproteksi dalam mencegah kerusakan iskemia, diperlukan untuk melakukannya sesegera mungkin setelah adanya cedera dan mempertahankan pada batas aman. Pendinginan dengan *extracorporeal heat exchanger* dapat menghindari induksi hipotermi yang lambat seperti halnya dengan *surface cooling*. Piepgras, menggunakan sirkulasi extracorporeal venovenous melalui kanula *double lumen* melalui vena femoralis pada 8 pasien cedera kepala berat dengan GCS 4-5, untuk mencapai temperatur otak 32°C

dan dipertahankan selama 48 jam dan kemudian dilakukan *rewarming* secara gradual selama 24 jam. Temperatur otak 32°C dicapai dalam waktu 1 jam 53 menit +/- 1 jam 21 menit setelah induksi *cooling* dengan kecepatan 3,5 derajat C per jam. Kesimpulan penelitian Piepgras bahwa penggunaan *extracorporeal heat exchanger* untuk *active core cooling* adalah memuaskan dalam hal kecepatan dan keakuratan induksi, pemeliharaan, dan memulihkan hipotermi. Akan tetapi, penelitiannya menunjukkan tidak ada keuntungan hipotermi terapi terhadap *outcome*.²² Penelitian penurunan suhu tubuh sampai 33°C, yang dimulai 6 jam setelah cedera dan dipertahankan selama 48 jam dengan *surface cooling*, terbukti tidak efektif.²⁴

VIII. Bagaimana caranya?

Teknik hipotermia dapat dilakukan dengan cara *Surface cooling*, *Endovascular cooling*, dan *Selective head cooling*. *Surface Cooling* dilakukan dengan cara mendinginkan memakai selimut dingin dan es. Teknik ini mudah dilakukan dan murah. Selama melakukan teknik ini diperlukan intubasi dan pelumpuh otot untuk melawan efek vasokonstriksi dan menggigil. Prosesnya memerlukan waktu lama berkisar 3 jam.

Pendinginan dengan es dan infus NaCl dingin untuk pendinginan pasien oleh personil emergensi dapat digunakan diluar rumah sakit pada pasien yang mengalami henti jantung.

Endovascular Cooling membutuhkan waktu yang lebih singkat, lebih tepat pengendalian suhunya, tidak diperlukan pelumpuh otot dan intubasi serta pengendalian menggigil.

Head Cooling dengan pendinginan dilakukan didaerah kepala dengan topi dingin setelah ensefalopati neonatal.

IX. Bagaimana cara memulihkan suhu ke normal? Bagaimana metode *rewarming*?

Rewarming merupakan suatu proses menghangatkan kembali suhu tubuh pasien yang telah menjalani terapi hipotermia. *Rewarming* dilakukan dengan cara bertahap dan dilakukan selambat mungkin. Proses *rewarming* yaitu dengan peningkatan suhu 0,2-0,5°C setiap 30-60 menit dan dapat ditingkatkan kembali suhunya apabila tidak terjadinya gangguan hemodinamika. Komplikasi yang mungkin dapat terjadi saat dilakukannya *rewarming* adalah hipertermia, gangguan elektrolit berupa hiperkalemia, peningkatan aliran darah otak, edema otak, dan cedera sel saraf.^{10,14}

Pasien dengan hipertensi intrakranial mempunyai refleks meningkatkan tekanan intrakranial selama

rewarming. *Rewarming* dilakukan selama periode 12 jam pada kecepatan 0,1°C/jam.

X. Bagaimana hasilnya?

Limabelas presen perbaikan *outcome* pada 6 bulan pada 46 pasien yang temperatur tubuhnya didinginkan sampai 32°C selama 48 jam yang dimulai 6 jam setelah cedera.²⁴ Terapi dengan hipotermi sedang 32-33°C selama 24 jam pada pasien dengan cedera otak traumatika berat dengan GCS 5-7 pada saat masuk ke rumahsakit, mempercepat pemulihan neurologik dan memperbaiki *outcome*.²⁵

Berlawanan dengan pernyataan sebelumnya, penelitian yang dilakukan lebih baru menyatakan bahwa hipotermi untuk cedera otak traumatika, hanya merupakan ide yang baik, akan tetapi tidak efektif dan dinyatakan bahwa efek hipotermi tidak ada setelah cedera otak traumatika.^{24,26}

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 *board* keamanan dan pemantauan pasien 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.²⁴

Penelitian pada 225 pasien pediatri tentang terapi hipotermi setetak cedera otak traumatika menunjukkan bahwa pendinginan mencapai suhu 33.01±1.2°C lebih memperburuk *outcome* 6 bulan, meningkatkan angka kematian, dan lebih banyak masalah hipotensi dan pemberian vasopresor dibandingkan dengan bila suhu dipertahankan normotermi (33.01±1.2°C).

XI. Simpulan

1. Dengan pengecualian untuk klipping aneurisma, hipotermi sedang untuk terapi cedera otak traumatika tidak ada keuntungannya
2. Terapi hipotermi pada cedera otak traumatika masih kontroversi, akan tetapi, dalam situasi klinis pertahankan temperatur inti pasien 35°C (normotermi rendah). Untuk mencapai

temperatur 35°C cukup dilakukan pendinginan melalui suhu ruangan atau infus dingin.

3. Hipotermia telah berhasil mengalihkan dari penelitian laboratorium ke penggunaan klinis dan telah digunakan pada pasien dengan operasi jantung dan neurologik dengan resiko tinggi. Pembuktian pertama efek proteksi otak di klinis adalah memperbaiki *outcome* setelah henti jantung dan menjadi standar dalam pengelolaan henti jantung. Penelitian pendahuluan penggunaan hipotermia ringan dan sedang pada stroke iskemik akut masih berlangsung.

Daftar Pustaka

1. Bisri T. Penanganan Neuroanestesia dan Critical Care: Cedera Otak Traumatik. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2012.
2. Bullock MR, Povlishock JT. Guideline for management severe traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma* 2007; vol 24, supp 1.
3. Bendo AA. Perioperative management of adult patient with severe head injury. Dalam: Cottrell JE, Young WL, eds. Cottrell and Young's neuroanesthesia, 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2011, 317-25.
4. Morales MI, Pittman J, Cottrell JE. Cerebral protection and resuscitation. Dalam: Newfield P, Cottrell JE, eds. Handbook of Neuroanesthesia, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2007, 55-72.
5. Shapira Y, Lam AM. Experimental head injury and new horizons. Dalam: Lam AM, ed. Anesthetic Management of Acute Head Injury. New York: McGraw Hill; 1995: 285-315.
6. Kass IS, Cottrell JE. Pathophysiology of brain injury. Dalam: Cottrell JE, Smith DS, eds. Anesthesia and Neurosurgery, 4th ed. St Louis: Mosby ;2001: 69-79.
7. Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 2003;31:2041-51.
8. Dietrich WD, Bramlett HM. The Evidence for hypothermia as neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 1-13.
9. Harris OA, Colford JM. Good MC. Matz PG. The role of hypothermia in the management of severe brain injury. *Arch Neurol* 2002;59: 1077-83.

10. Seppelt I. Hypothermia does not improve outcome from traumatic brain injury. *Critical Care and Resuscitation* 2005;7:233-37.
11. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effect, and complication of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37:s186-202.
12. Tisherman SA. Hypothermia and injury. *Current opinion in Critical Care* 2004;10:512-19.
13. Zygun DA, Doig JC, Auer RN, Laupland KB, Sutherland GR. Progress in clinical neurosciences: Therapeutic hypothermia in severe traumatic brain injury. *Can J neurol. Sci* 2003;30:307-13.
14. Gupta AK, al Rawi PG, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effect of hypothermia on brain tissue oxygenation in patients with severe head injury. *Br J Anaesth* 2002;88:188-92.
15. Fukuda S, Warner DS. Cerebral Protection. *Br J Anaesth* 2007;99:10-17.
16. Luscombe M, Andrzejowski JC. Clinical application of induced hypothermia. *Continuing Education in Anesthesia, Critical care & Pain* 2006;6: 23-7.
17. Polderman KH. Induced hypothermia to treat post-ischemic and post-traumatic injury. *Scan J Trauma Resusc Emerg Med* 2004; 12: 5-20.
18. McIntyre LA, Fergusson DA, Hebert PC, Moher D, Hutchinson JS. Prolong therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 2003; 289: 2992-99.
19. Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Frontiers in Bioscience* 2007; 12: 816-25.
20. Pemberton PL, Dinsmore J. The use of hypothermia as a method of neuroprotection during neurosurgical procedures and after traumatic brain injury: A survey of clinical practice in Great Britain and Ireland. *Anesthesia* 2003;58:37-73.
21. Fritz HG, Bauer R. Secondary injuries in brain trauma: effect of hypothermia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16(1):43-52.
22. Piepgras A, Roth H, Shurer L, et al. Rapid active internal core cooling for induction of moderate hypothermia in head injury by use of an extracorporeal heat exchanger. *Neurosurgery* 1998;42(2):311-7.
23. Mack WJ, Huang J, Winfree C, et al. Ultra rapid, convection-enhanced intravascular hypothermia a feasibility study in nonhuman primate stroke. *Stroke* 2003;34:1994-99.
24. Clifton GL, Miller ER, Choi SC. Lack effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344(8):556-63.
25. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336 (8):540-45.
26. Narayan RK. Hypothermia for traumatic brain injury- a good idea proved ineffective. *N Engl J Med* 2001;344(8):602-3.