

# **CEDERA OTAK SEKUNDER**

Ida Ayu Basmatika

Kepaniteraan Klinik Madya Bagian/SMF Ilmu Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah

## **ABSTRAK**

Cedera otak sekunder merupakan kondisi yang dapat dicegah dan peka terhadap terapi dan terjadi beberapa saat setelah cedera otak primer. Sebagian besar cedera otak berakhir dengan akibat fatal yang disebabkan karena kerusakan sekunder pada otak. Cedera otak traumatik masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia pada individu dengan umur dibawah 45 tahun. Klasifikasi etiologi cedera otak sekunder dibedakan menjadi penyebab ekstrakranial dan intrakranial. Penyebab ekstrakranial meliputi hipoksia, hipotensi, hiponatremi, hipertermia, hipoglikemia atau hiperglikemia. Penyebab intrakranial meliputi perdarahan ekstradural, subdural, intraserebral, intraventrikular, dan subarahnoid. Selain itu cedera sekunder juga dapat disebabkan karena pembengkakan dan infeksi. Cedera serebral pasca trauma ditandai dengan kerusakan jaringan langsung, terganggunya regulasi aliran darah serebral (*cerebral blood flow/ CBF*), dan terganggunya metabolisme. Manifestasi cedera otak sekunder antara lain peningkatan tekanan intrakranial, kerusakan otak iskemik, hipoksia serebral dan hiperkarbi, serta terganggunya autoregulasi serebral. Prioritas pertama pada pasien cedera adalah menstabilkan *cervical spine*, membebaskan dan menjaga *airway*, memastikan ventilasi yang adekuat (*breathing*), dan membuat akses vena untuk jalur resusitasi cairan (*circulation*) serta menilai level kesadaran dan disabilitas. Langkah tersebut sangat krusial pada pasien cedera kepala untuk mencegah terjadinya hipoksia dan hipotensi, yang merupakan sebab utama terjadinya cedera otak sekunder.

Kata kunci: cedera otak sekunder, intrakranial, ekstrakranial.

## **SECONDARY BRAIN INJURY**

### **ABSTRACT**

Secondary brain injury is a condition that occurs at some times after the primary impact and can be largely prevented and treated. Most brain injury ends with deadly consequences which is caused by secondary damage to the brain. Traumatic brain injured still represents the leading cause of morbidity and mortality in individuals under the age of 45 years in the world. The classification of secondary brain injured is divided into extracranial and intracranial causes. The cause of extracranial such as hipoxia, hypotensi, hyponatremia, hypertermia, hypoglycemia or hyperglycemia. The cause of intracranial such as extradural, subdural, intraserebral, intraventrikular, dan subarahnoid hemorrhage. Beside that secondary injury can also be caused by edema

and infection. Post-traumatic cerebral injured is characterized by direct tissue damage, impaired regulation of cerebral blood flow (cerebral blood flow / CBF), and disruption of metabolism. Manifestations of secondary brain injured include increased intracranial pressure, ischemic brain damage, cerebral hypoxia and hypercarbi, as well as disruption of cerebral autoregulation. The first priority is to stabilize the patient's cervical spine injury, relieve and maintain airway, ensure adequate ventilation (breathing), and making venous access for fluid resuscitation pathways (circulation) and assessing the level of awareness and disability. This steps is crucial in patients with head injured to prevent hypoxia and hypotension, which is the main cause of secondary brain injury.

Keywords: secondary brain injury, intracranial, extracranial.

## **PENDAHULUAN**

Cedera otak traumatik merupakan cedera yang terjadi karena adanya tekanan mekanik eksternal yang mengenai kranium dan komponen intrakranial, sehingga menimbulkan kerusakan sementara atau permanen pada otak, gangguan fungsional, atau gangguan psikososial.<sup>1</sup> Berdasarkan akibat yang ditimbulkan pada kepala, cedera diklasifikasikan menjadi dua mekanisme atau tahapan, yaitu cedera primer (*primary insult*) dan cedera sekunder (*secondary insult*). Cedera primer merupakan akibat langsung trauma yang menimbulkan kerusakan primer atau kerusakan mekanis. Sedangkan cedera sekunder merupakan proses patologis yang dimulai pada saat cedera dengan presentasi klinis tertunda. Cedera otak sekunder dideskripsikan sebagai konsekuensi gangguan fisiologis, seperti iskemia, reperfusi, dan hipoksia pada area otak yang beresiko, beberapa saat setelah terjadinya cedera awal (cedera otak primer).<sup>6</sup> Cedera otak sekunder sensitif terhadap terapi dan proses terjadinya dapat dicegah.<sup>4</sup>

Setengah angka kematian pada cedera otak traumatik terjadi pada 2 jam pertama setelah trauma.<sup>5</sup> Beberapa data juga menunjukkan bahwa kerusakan neurologis tidak terjadi saat trauma (cedera primer), tetapi terjadi dalam beberapa menit, jam, dan hari.<sup>5</sup> Hal ini menunjukkan bahwa akibat sekunder dari cedera menyebabkan peningkatan angka mortalitas dan kecacatan.<sup>5</sup> Oleh karena itu, penanganan awal yang tepat

merupakan hal yang sangat penting pada cedera otak traumatik untuk mencegah cedera sekunder, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan kecacatan.<sup>5</sup>

## **EPIDEMIOLOGI CEDERA OTAK**

Cedera otak traumatik masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia pada individu dengan umur dibawah 45 tahun.<sup>4</sup> Di Amerika Serikat selama tahun 1997 hingga 2007, jumlah kunjungan ke *emergency departement* dan didiagnosis dengan cedera otak traumatik tiap tahunnya rata-rata 1.365.000 orang, 275.000 diantaranya memerlukan perawatan inap di rumah sakit, dan angka kematian rata-rata karena cedera otak traumatik mencapai angka 52.000 orang (18,4 tiap 100.000 populasi).<sup>2</sup> Menurut *Ontario Brain Injury Assosiation*, pevalensi cedera otak setiap tahunnya di Ontario diperkirakan 18.000 dengan 4.000 kejadian pada populasi pediatri (0-14 tahun).<sup>2</sup> Di kawasan eropa, insiden cedera otak traumatik sebesar 235 kasus tiap 100.000 penduduk per tahun.<sup>3</sup>

Angka kematian pada laki-laki tercatat tiga kali lebih tinggi (28,8 tiap 100.000 penduduk) dibandingkan angka kematian pada perempuan (9,1 tiap 100.000 penduduk).<sup>2</sup> Tingginya insiden pada laki-laki disebabkan karena laki-laki dominan melakukan aktivitas beresiko tinggi, resiko kerja, dan cedera yang berhubungan dengan kekerasan, jika dibandingkan dengan perempuan.<sup>2</sup> Perkiraan insiden cedera otak meningkat dua kali lipat pada umur 5 hingga 14 tahun.<sup>2</sup> Puncak insiden pada laki-laki dan perempuan dewasa dan dewasa muda mencapai 250 kasus tiap 100.000 populasi, 20% diantaranya mengalami cedera otak sedang hingga berat.<sup>2</sup>

## **ETIOLOGI CEDERA OTAK SEKUNDER**

Setelah terjadinya cedera otak primer, satu atau lebih kejadian terjadi berturut-turut dan memicu terjadinya perburukan fungsi serebral.<sup>8</sup> Klasifikasi etiologi cedera otak sekunder dibedakan menjadi penyebab ekstrakranial dan intrakranial. Penyebab ekstrakranial meliputi hipoksia, hipotensi, hiponatremi, hipertermia, hipoglikemia atau hiperglikemia. Penyebab intrakranial meliputi perdarahan ekstradural, subdural, intraserebral, intraventrikular, dan subarachnoid. Selain itu cedera sekunder juga dapat disebabkan karena pembengkakan dan infeksi. Pembengkakan intrakranial meliputi kongesti vena/hiperemi, edema vasogenik, edema sitotoksik, dan edema interstisial. Infeksi yang mengakibatkan cedera otak sekunder antara lain meningitis dan abses otak.<sup>7,8</sup>

Hipotensi dan hipoksia merupakan penyebab utama terjadinya cedera otak sekunder yang mengakibatkan terbentuknya lesi iskemik post traumatik.<sup>8</sup> Faktor lain yang juga berpengaruh terhadap terjadinya cedera otak sekunder adalah hiperglikemi, hiperkapni, dan hipokapni.<sup>6</sup>

Masalah ekstrakranial menghasilkan kerusakan otak sekunder baik oleh hipoksia ataupun oligemia/iskemia. Konsekuensi utamanya adalah pengurangan dalam ketersediaan energi tinggi fosfat (*adenosin triphosphat*, ATP). Hal ini menyebabkan kegagalan pompa membran sehingga memicu kematian sel atau sel menjadi bengkak (edema sitotoksik). Hipotensi terjadi karena adanya oligemia primer dan iskemia yang mempengaruhi zona batas artery (*arterial boundary zones*). Sedangkan hipoksemia cenderung menyebabkan kerusakan lebih luas yaitu *neuronal loss* yang akan memicu atrofi kortek pada pasien. Akibat lebih fatal dari hipoksia yang berat dan panjang adalah keadaan vegetatif yang persisten (*persistent vegetatif state PVS*) atau kematian. PVS terjadi karena masih adanya refleks batang otak tetapi hilangnya sebagian besar refleks kortek.<sup>6,7,8</sup>

Cedera otak sekunder dapat terjadi karena hipoksemia sistemik. Hipoksemia terjadi pada 22,4% pasien cedera otak traumatik parah dan secara signifikan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Jones *et al* pada *inhospital study* terhadap 124 pasien dengan cedera otak dengan tingkat keparahan yang bervariasi, menunjukkan subgrup analisis terhadap 71 pasien dengan data yang dikumpulkan untuk delapan tipe efek sekunder yang berbeda (termasuk hipoksemia dan hipotensi). Durasi hipoksemi (ditandai dengan  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ ; median durasi berkisar dari 11,5 hingga 20 menit) dinyatakan sebagai prediktor mortalitas ( $p=0,024$ ) tetapi tidak terhadap morbiditas.<sup>6,9</sup>

Sebagian besar studi observasional terhadap cedera otak traumatik menunjukkan hubungan antara hipoksia awal ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  atau  $< 7,9$  kPa (60mmHg)) dengan perburukan prognosis. Tetapi hubungan ini tidak sekuat hubungan hipotensi dan tidak terlalu penting pada anak-anak. Hipoksia merupakan tanda keparahan cedera otak atau cedera sistemik.<sup>6</sup> Ini juga merupakan tanda pengganti untuk menandai hiperkapni, yang terjadi jika tekanan perfusi otak rendah.<sup>6</sup>

Beberapa studi observasional menunjukkan hubungan antara hipotensi yang terjadi setelah cedera primer dengan buruknya prognosis. Pada studi yang dilakukan oleh *Traumatic Coma Data Bank* (TCDB), hipotensi (tekanan sistolik  $< 90$ mmHg) termasuk dalam lima hal yang paling mempengaruhi prognosis. Prediktor lainnya yang juga sangat berperan adalah usia, skor *Glasgow Coma Scale* (GCS), skor motorik GCS, diagnosis intrakranial, dan status pupil. Satu kali episode hipotensi berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan dua kali peningkatan mortalitas jika dibandingkan dengan pasien tanpa hipotensi.<sup>5,6,9</sup>

Sebuah studi prospektif yang dilakukan di Australia menunjukkan bahwa hipotensi yang terjadi awal (saat resusitasi) dan hipotensi yang terjadi saat perawatan definitif merupakan kejadian yang terpisah dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas.<sup>6</sup>

Hiponatremia setelah cedera kepala sering disebabkan karena sekresi Antidiuretik hormon (ADH) berlebih sehingga terjadi hipovolemia akibat restriksi cairan karena perdarahan atau cedera lain. Sekresi ADH berlebih sesuai untuk kondisi hipovolemia tetapi tidak sesuai untuk kondisi hiponatremia. Restriksi cairan dapat memperburuk kondisi dengan terus meningkatkan produksi ADH. Hiponatremia yang tidak terkoreksi dapat memicu penurunan kesadaran dan kejang. Hiponatremia juga dapat terjadi karena kelebihan penggunaan solusi dekstrosa tanpa pemberian suplementasi sodium.<sup>6,8</sup>

Cedera kepala berat memicu terjadinya respon simpatik dan hormonal dengan level katekolamin yang berbanding terbalik dengan tingkat keparahan cedera. Hiperglikemia umum terjadi setelah cedera primer dan berhubungan dengan keparahan cedera dan buruknya prognosis mortalitas dan perbaikan fungsional pada orang dewasa dan anak-anak. Sekitar 50% pasien menunjukkan kadar glukosa darah  $> 11,1 \text{ mmol}^{-1}$  ( $200 \text{ mg dl}^{-1}$ ), dan level puncak yang lebih tinggi dari angka tersebut pada 24 jam pertama setelah masuk rumah sakit berhubungan dengan peningkatan resiko mortalitas dan status fungsional hingga 1 tahun pasca trauma.<sup>6,9</sup>

Hiperkapni menyebabkan peningkatan volume dan aliran darah serebral dengan menyebabkan vasodilatasi serebral. Pada penurunan regulasi intrakranial, hiperkapni menyebabkan peningkatan TIK secara signifikan dan penurunan perfusi serebral. Pada

keadaan penurunan aliran darah dan hantaran oksigen, hiperkapni menyebabkan peningkatan aliran darah serebral.<sup>6,9</sup>

Proses terjadinya cedera otak sekunder tergantung dari penyebabnya. Perdarahan harus dievakuasi secepatnya. Mekanisme kerusakan otak sekunder pada perdarahan intrakranial adalah kompresi korteks disekitarnya sehingga menyebabkan iskemik lokal dan *brain shift* yang menyebabkan iskemik di batang otak dan struktur basal serta di girus cingulate. Kerusakan iskemik pada otak cenderung fokal, tetapi jika peningkatan TIK terjadi terus menerus akan memicu terjadinya penurunan aliran darah serebral, selanjutnya akan terjadi kerusakan otak yang luas.<sup>6,9</sup>

Menurut penelitian, SAH dikaitkan dengan keterlambatan kerusakan pada sawar darah otak yang disebabkan karena ion metabolik di darah yang berpotensi mengkatalisasi radikal bebas. Secara klinis SAH traumatik memberikan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa SAH pada CT scan dan berhubungan dengan tingginya insiden iskemik sekunder. Keparahan kerusakan cedera primer dengan subdural akut dan perdarahan intraserebral dibandingkan dengan perdarahan ekstradural yang bermanifestasi cedera primer yang lebih kecil.<sup>8,9</sup>

## **PATOFISIOLOGI CEDERA OTAK SEKUNDER**

Tahap pertama cedera serebral pasca trauma ditandai dengan kerusakan jaringan langsung, terganggunya regulasi aliran darah serebral (*cerebral blood flow/ CBF*), dan terganggunya metabolisme. Hal tersebut memicu terjadinya akumulasi asam laktat akibat glikolisis anaerob, peningkatan permeabilitas membran, dan terbentuknya edema. Saat metabolisme anaerob tidak mampu memenuhi kebutuhan energi seluler, terjadilah penurunan simpanan *Adenosin Triphosphate* (ATP) dan kegagalan pompa ion.<sup>4,8</sup>

Tahap kedua kaskade patofisiologi ditandai dengan depolarisasi terminal membran, bersama dengan pelepasan berlebihan neurotransmiter eksitasi (glutamat, aspartat) dan terbukanya kanal  $\text{Ca}^{2+}$  serta kanal  $\text{Na}^+$ . Influx  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Na}^+$  yang terus-menerus memicu proses katabolik intraseluler.  $\text{Ca}^{2+}$  mengaktifkan lipid peroksidase, protease, dan fosfolipase yang meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dan radikal bebas di intraseluler. Selain itu juga terjadi aktivasi *caspases (ICE like protein)*, *translocases*, dan endonuklease yang memicu perubahan struktural progresif pada membran dan nukleosomal DNA. Seluruh proses tersebut memicu degradasi membran vaskuler dan struktur selulernya, sehingga memicu proses nekrosis dan apoptosis.<sup>4,8</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa cedera otak traumatik berpengaruh terhadap aliran darah serebral (CBF), sehingga menyebabkan iskemia serebral global atau fokal. Meskipun total volume otak yang mengalami iskemik kurang dari 10%, tetapi manifestasi neurologis dapat terjadi. Pada iskemia serebral, perubahan yang dominan terjadi adalah stres metabolik dan gangguan ionik.<sup>4,8</sup>

Trauma kepala menyebabkan jaringan otak mengalami cedera struktural pada badan sel neuronal, astrosit, mikroglia, mikrovaskuler serebral, dan kerusakan sel endotel. Mekanisme iskemik post traumatik meliputi cedera morfologis (distorsi pembuluh darah) akibat mekanisme peregangan, hipotensi karena kegagalan autoregulasi, penurunan nitrit oksida dan neurotransmiter kolinergik, serta penurunan potensiasi prostaglandin, yang memicu vasokonstriksi.<sup>4,8</sup>

Pada awal cedera, pasien cedera kepala mengalami hiperperfusi serebral ( $\text{CBF} > 55 \text{ ml } 100 \text{ g}^{-1} \text{ mnt}^{-1}$ ) dan diikuti hiperemi. Mendiagnosis hipoperfusi atau hiperperfusi hanya valid setelah mengukur CBF dan konsumsi oksigen di serebral.<sup>4,8</sup>



Autoregulasi serebral dan reaktivitas-CO<sub>2</sub> merupakan mekanisme penting menjaga aliran CBF tetap konstan dengan cara menjaga tekanan perfusi serebral (*cerebral perfusion pressure/ CPP*) dan tekanan intrakranial (TIK). Gangguan pada mekanisme regulasi tersebut meningkatkan resiko cedera otak sekunder.<sup>4,8</sup>

Setelah terjadinya cedera otak traumatik, autoregulasi CBF (respon konstiksi dan dilatasi cerebrovaskuler untuk meningkatkan atau menurunkan CPP) pada sebagian besar pasien, terganggu atau hilang. Gangguan autoregulasi CBF dapat muncul segera setelah trauma atau beberapa saat setelah trauma, bersifat sementara atau menetap, dan menyebabkan kerusakan ringan, sedang, atau berat. Autoregulasi vasokonstriksi cenderung lebih resisten terhadap kerusakan dibandingkan dengan autoregulasi vasodilatasi. Hal ini menunjukkan bahwa CPP yang rendah lebih rentan menyebabkan kerusakan otak dibandingkan dengan CPP tinggi.<sup>4,8</sup>

Jika dibandingkan dengan autoregulasi CBF, reaktivitas CO<sub>2</sub> serebrovaskuler (konstriksi atau dilatasi serebrovaskuler sebagai respon terhadap hipokapni dan hiperkapni) memiliki pengaruh lebih kuat. Pada pasien dengan cedera otak berat dan prognosis buruk, gangguan reaktivitas serebrovaskuler terjadi pada tahap awal setelah terjadi trauma. Sebaliknya, reaktivitas CO<sub>2</sub> masih intak atau bahkan meningkat pada sebagian besar pasien. Hal ini merupakan prinsip fisiologis yang digunakan sebagai target dalam manajemen TIK pada keadaan hiperemis.<sup>4,8</sup>

Serebral vasospasme pasca trauma menentukan prognosis pasien. Vasospasme terjadi pada lebih dari satu per tiga pasien cedera otak traumatik dan mengindikasikan kerusakan otak berat. Onsetnya bervariasi dari hari ke-2 hingga hari ke-15 post trauma. Hipoperfusi terjadi pada 50% pasien yang mengalami vasospasme. Vasospasme terjadi karena depolarisasi kronis otot polos vaskuler yang disebabkan oleh penurunan aktivitas

kanal potasium, pelepasan endotelin bersama dengan penurunan nitrit oksida, penurunan siklik *Guanosin Monophosphate (GMP)* otot polos vaskular, potensiasi prostaglandin memicu vasokonstriksi, dan pembentukan radikal bebas.<sup>4,8</sup>

Metabolisme serebral dan energi serebral menurun setelah cedera otak. Derajat kegagalan metabolik berhubungan dengan keparahan cedera primer dan prognosisnya buruk pada pasien dengan angka metabolik yang rendah dibandingkan pada pasien dengan penurunan angka metabolik minimal atau tanpa disfungsi metabolik. Penurunan serebral metabolik pasca trauma berhubungan dengan cedera primer yang memicu disfungsi mitokondria dengan penurunan kecepatan respirasi dan produksi ATP, penurunan availibilitas ko-enzim, dan berlebihnya  $Ca^{2+}$  di intra mitokondria. Penurunan kebutuhan metabolisme serebral tidak berhubungan dengan penurunan CBF.<sup>4,8</sup>

Cedera otak ditandai dengan ketidakseimbangan hantaran dan konsumsi oksigen serebral. Meskipun ketidakseimbangan ini ditandai dengan gangguan pada hemodinamik dan vaskuler, hasil akhirnya adalah hipoksia jaringan otak. Pengukuran tekanan oksigen jaringan otak pada pasien cedera otak teridentifikasi pada ambang batas kritis di bawah 15-10 mmHg pada kondisi terjadinya infark jaringan neuronal. Akibatnya, insiden, durasi, dan perluasan jaringan hipoksia berhubungan dengan prognosis yang buruk.<sup>4,8</sup>

Cedera otak primer dan sekunder berhubungan dengan pelepasan berlebih neurotransmitter asam amino eksitasi, khususnya glutamat. Kelebihan glutamat ekstraseluler mempengaruhi neuron dan astrosit. Hal ini menyebabkan stimulasi berlebih ionotropik dan reseptor metabotropik glutamat dengan aliran  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ , dan  $K^+$ . Meskipun proses tersebut memicu proses katabolik melalui perusakan sawar darah

otak, kompensasi selular terhadap gradien ion adalah peningkatan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dan mengubah kebutuhan metabolik.<sup>4,8</sup>

Stres oksidatif berhubungan dengan jenis oksigen reaktif (oksigen radikal bebas, superoksida, hidrogen peroksida, nitrit oksida, dan peroksinitrit) sebagai respon terhadap cedera otak. Kelebihan produksi jenis oksigen reaktif karena eksitotoksisitas dan kelelahan sistem endogen antioksidan menginduksi peroksidase selular dan struktur vaskuler, oksidasi protein, pembelahan DNA, dan inhibisi rantai transport elektron mitokondria. Meskipun mekanisme ini cukup menyebabkan kematian sel mendadak, proses inflamasi dan apoptosis diinduksi oleh stres oksidatif.<sup>4,8</sup>

Pembentukan edema sering terjadi pada cedera otak. Klasifikasi edema otak berhubungan dengan kerusakan struktural atau ketidakseimbangan air dan osmotik yang diinduksi oleh cedera primer atau sekunder.<sup>4,8</sup>

Edema otak vasogenik disebabkan oleh gangguan mekanis atau autodigestif, atau perusakan fungsional lapisan sel endotel pembuluh darah otak. Disintegrasi dinding endotel serebral vaskuler memungkinkan transfer ion dan protein yang tidak terkontrol dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler (interstisial) kompartmen otak dan menyebabkan akumulasi air. Secara anatomis, proses patologi ini meningkatkan volume ruang ekstrasvaskuler. Edema otak sitotoksik ditandai dengan akumulasi cairan di intraseluler sel-sel neuron, astrosit, dan mikroglia terlepas dari integritas dinding endotel vaskuler. Proses patologi ini disebabkan oleh peningkatan permeabilitas membran sel terhadap ion, kegagalan pompa ionik karena kekurangan energi, dan reabsorpsi selular terhadap zat terlarut aktif osmotik. Meskipun edema sitotoksik terlihat lebih sering dibandingkan dengan edema vasogenik setelah cedera otak, keduanya berhubungan dengan peningkatan TIK dan proses iskemik sekunder.<sup>4,8</sup>

Cedera kepala menginduksi susunan kompleks respon inflamasi jaringan, mirip dengan cedera iskemik karena reperfusi. Cedera primer dan sekunder memicu pelepasan mediator seluler, meliputi sitokin proinflamasi, prostaglandin, radikal bebas, dan komplemen. Proses ini menginduksi *chemokine* dan molekul adhesi serta mengaktifkan pergerakan imun dan sel glial. Polimorfonuklear leukosit yang teraktivasi berikatan pada defek dan pada lapisan sel endotel yang masih intak. Hal ini dimediasi melalui adhesi molekul. Sel-sel tersebut menginfiltrasi jaringan cedera bersama dengan makrofag dan sel T limfosit. Infiltrasi jaringan oleh limfosit terjadi melalui *upregulasi* adhesi molekul seluler, seperti P-selektin, *intercellular adhesion molecules* (ICAM-1), dan *vascular adhesion molecules* (VAM-1). Respon terhadap proses inflamasi, cedera dan jaringan sekitarnya akan dieliminasi dalam hitungan jam, hari, dan minggu.<sup>4,8</sup>

Astrofit menghasilkan mikrofilamen dan neutropin untuk mensintesis jaringan parut. Enzim proinflamasi, seperti tumor nekrosis faktor, interleukin-1- $\beta$ , dan interleukin-6 mengalami *upregulasi* dalam hitungan jam setelah cedera. Progresi kerusakan jaringan berhubungan dengan pelepasan langsung mediator neurotoksik atau pelepasan tidak langsung nitrit oksida dan sitokin. Pelepasan vasokonstriktor tambahan (prostaglandin dan leukotrin), adhesi leukosit dan platelet, lesi sawar darah otak, dan pembentukan edema, menurunkan perfusi jaringan dan memperburuk kerusakan otak sekunder.<sup>4,8</sup>

Dua tipe kematian sel yang mungkin terjadi setelah cedera otak adalah nekrosis dan apoptosis. Nekrosis terjadi sebagai respon terhadap keparahan mekanik atau iskemik atau kerusakan jaringan hipoksik dengan kelebihan pelepasan neurotransmitter asam amino dan kegagalan metabolik. Akibatnya, fosfolipase, protease, dan lipid peroksidase menyebabkan autolisis membran. Hasilnya, sel detritus dikenali sebagai antigen dan akan hilang dengan proses inflamasi serta meninggalkan jaringan scar.

Sebaliknya, neuron mengalami apoptosis secara morfologis. Neuron tetap intak selama periode pasca traumatik segera, dengan produksi ATP yang cukup. Apoptosis terjadi dalam hitungan jam hingga hari setelah cedera primer. Selanjutnya terjadi penghancuran disintegrasi membran secara progresif melalui lisisnya membran nuklear, kondensasi kromatin, dan fragmentasi DNA.<sup>4,8</sup>

## **MANIFESTASI CEDERA OTAK SEKUNDER**

Manifestasi cedera otak sekunder berhubungan dengan terganggunya fungsi serebral dan terganggunya persediaan energi serebral. Manifestasinya antara lain peningkatan tekanan intrakranial, kerusakan otak iskemik, hipoksia serebral dan hiperkarbi, serta terganggunya autoregulasi serebral.<sup>4,8</sup>

Tengkorak merupakan ruangan tertutup, sehingga jika terjadi peningkatan volume intrakranial, tekanan di dalamnya akan meningkat dan cenderung menyebabkan penurunan perfusi serebral. Penyebab utama peningkatan TIK pada cedera kepala adalah edema otak dan pendarahan intrakranial. Edema otak terjadi karena cairan berpindah ke ruang ekstraseluler melalui endotel vaskuler yang rusak. Sedangkan pendarahan intrakranial dapat terjadi di ekstradural, subdural, ruang subarahnoid, dan dapat pula terjadi di dalam otak atau di dalam sistem ventrikel. Pendarahan subarahnoid dan pendarahan intraventrikel menyebabkan gangguan pada sirkulasi dan penyerapan cairan serebrospinal, sehingga dapat menyebabkan hidrosefalus.<sup>8,10</sup>

Kerusakan otak iskemik disebabkan karena kontusio fokal dengan infark yang menyertai cedera otak.<sup>8</sup> Hal ini menyebabkan gangguan perfusi jaringan otak. Manifestasi klinis yang muncul tergantung dari lokasi iskemik.<sup>8</sup>

Hipoksia serebral dan hiperkarbi berhubungan dengan gangguan pada pertukaran gas di paru-paru atau gangguan ventilasi. Hal ini merupakan faktor tambahan yang

penting pada pasien dengan infeksi dada, edema paru, pneumotorak, dan pada *flail chest* atau fraktur iga multipel. Efek hipoksia dan atau hiperkarbi dapat diperburuk oleh hipotensi sistemik yang menyebabkan gangguan aliran darah serebral.<sup>9,8</sup>

Otak yang normal dapat menjaga pasokan darah untuk kebutuhan metabolismentya melalui myogenik autoregulasi dalam pembuluh darah serebral. Kerusakan otak menyebabkan terganggunya kemampuan regulasi pasokan darah, dan aliran darah serebral menjadi lebih pasif terhadap perubahan tekanan darah sistemik.<sup>4,9,8</sup>

## **TATA LAKSANA**

Prioritas pertama pada pasien cedera adalah menstabilkan *cervical spine*, membebaskan dan menjaga *airway*, memastikan ventilasi yang adekuat (*breathing*), dan membuat akses vena untuk jalur resusitasi cairan (*circulation*). Langkah selanjutnya adalah menilai level kesadaran dan pemeriksaan pupil (*disability*). Langkah tersebut sangat krusial pada pasien cedera kepala untuk mencegah terjadinya hipoksia dan hipotensi, yang merupakan sebab utama terjadinya cedera otak sekunder.<sup>5,9,8</sup>

Selanjutnya dilakukan survei sekunder setelah pasien stabil. Pemeriksaannya meliputi pemeriksaan neurologis lengkap. Keparahan cedera diklasifikasikan secara klinis dengan GCS. Skor GCS 13-15 diklasifikasikan sebagai cedera kepala ringan, skor 9-12 sebagai cedera kepala sedang, dan skor 3-8 dikatakan termasuk cedera kepala berat.<sup>5,9,8</sup>

Prinsip umum penanganan awal cedera kepala adalah perfusi serebral yang stabil dan adekuat, oksigenasi yang adekuat, mencegah hiperkapni dan hipokapni, mencegah hipoglikemi dan hiperglikemia, serta mencegah cedera iatrogenik.<sup>6</sup>

Meskipun hubungan statistik antara tekanan arteri dan prognosis yang terbaik dinyatakan dengan tekanan sistolik  $\geq 90$  mmHg pada manajemen awal dan resusitasi, bukti pada pasien dengan monitor TIK di ICU menyatakan bahwa ambang tersebut cukup rendah. Selain itu, meskipun tekanan darah sistolik paling mudah dan akurat diukur, tetapi hal tersebut tidak dapat memprediksi *mean arterial pressure* (MAP) dengan baik. MAP merupakan hal penting yang dapat menunjukkan CPP.<sup>6</sup>

Target tekanan arteri sistemik bervariasi pada beberapa *guideline*. *Brain Trauma Foundation* (BTF) menyarankan agar menjaga tekanan darah sistolik pada batas normal (di atas ambang sistolik hipotensi, yaitu  $> 90$  mmHg) dan mencegah terjadinya hipotensi, serta menyarankan MAP  $\geq 90$  mmHg.<sup>9</sup> *European Brain Injury Consortium* (EBIC) menyatakan target tekanan arteri sistemik  $\geq 120$  mmHg dan MAP  $\geq 90$  mmHg.<sup>11</sup> Sedangkan *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland* menyarankan MAP  $\geq 80$  mmHg.<sup>6</sup>

Beberapa *evidence* menyatakan bahwa salin hipertonik berguna sebagai cairan resusitasi pada cedera otak traumatik.<sup>6,8,9</sup> Vassar *et al* menyatakan bahwa salin hipertonik tidak menyebabkan peningkatan pendarahan.<sup>6</sup>

*The Cochrane review* tidak menemukan *evidence* untuk mendukung penggunaan mannitol pada pasien cedera kepala. Beberapa studi menunjukkan pemberian mannitol dosis tinggi (1,4 g/kg) berhubungan dengan perbaikan prognosis dibandingkan dengan pemberian dosis normal (0,7 g/kg) setelah cedera otak traumatik.<sup>6,9</sup>

Pemberian *ventilatory support* dapat diberikan pada pasien. BTF menyarankan  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$  atau  $\text{PaO}_2 \geq 60$  mmHg (8 kPa), sedangkan EBIC lebih agresif dengan ambang 95% and 10 kPa. AAGBI menyatakan standar sebesar 13 kPa.<sup>69</sup> Pada pasien yang dapat menjaga *airway* tetap paten, terapi oksigen tambahan direkomendasikan.

Tetapi pada pasien yang tidak mampu menjaga *airway*, diperlukan intubasi trakeal. Pasien yang tidak mampu berkomunikasi, dengan GCS  $\leq 8$ , tidak mampu menjaga *airway*, atau untuk mencapai target respirasi, memerlukan tindakan intubasi trakea dan kontrol ventilasi.<sup>6</sup>

Hiperkapni dan hipokapni merupakan akibat sekunder yang dapat dicegah, tetapi batasan PaCO<sub>2</sub> bervariasi pada beberapa *guidelines*. BTF menyatakan batas bawah PaCO<sub>2</sub> adalah 4,6 kPa, AAGBI menyatakan batas bawah PaCO<sub>2</sub> 4,5-5,0 kPa, dan EBIC menyarankan batas bawah PaCO<sub>2</sub> sebesar 4,0-5,0 kPa.<sup>6,9</sup>

*Imaging Computed Tomography Scan* (CT-scan) merupakan modalitas yang dipilih sebagai *assessment* awal pada pasien cedera otak traumatik.<sup>6</sup> Dua studi yang paling komprehensif mengenai indikasi CT-scan pada cedera kepala yaitu studi di Kanada dan New Orleans menunjukkan sedikit perbedaan. Semakin parah cedera otak traumatik yang terjadi, merupakan indikasi yang jelas untuk dilakukannya CT-scan kepala.<sup>5,6,9</sup>

Cedera kepala merupakan penyebab kematian pada satu per tiga kasus dan cedera ekstrakranial mayor ditemukan pada 50% pasien dengan cedera otak traumatik berat.<sup>6</sup> Setelah diperkenalkan dan diaplikasikannya *Advance Trauma Life Support* (ATLS) dan *guidelines* penanganan cedera kepala, insiden cedera kepala sekunder akibat trauma sistemik menurun.<sup>6</sup> Sekitar 5% pasien dengan cedera otak traumatik sedang maupun berat, disertai dengan cedera servikal. Setengah diantaranya disertai dengan *cord injury* di antara *occiput* dan C3.<sup>5,6,9</sup>

Kejang relatif sering terjadi setelah cedera otak traumatik dengan insiden kejang 4-25% pada awal cedera (<1 minggu). Beberapa faktor yang berhubungan dengan peningkatan resiko kejang antara lain, GCS < 10, kontusio kortikal, fraktur depresi



tengkorak, epidural, subdural, atau hematoma intrakranial, luka tusuk pada kepala, atau riwayat kejang dalam 24 jam setelah cedera. Kejang meningkatkan kecepatan metabolik serebral, pelepasan neurotransmitter, dan berhubungan dengan peningkatan TIK. Studi meta-analisis terhadap penggunaan obat anti epilepsi (fenitoin atau karbamazepin) menunjukkan keefektifan dalam mencegah kejang, tetapi tidak berpengaruh terhadap mortalitas atau insiden kejang dalam jangka waktu yang lama.<sup>6,9</sup>

## **RINGKASAN**

Cedera otak sekunder merupakan konsekuensi gangguan fisiologis, seperti iskemia, reperfusi, dan hipoksia pada area otak yang beresiko, beberapa saat setelah terjadinya cedera awal (cedera otak primer). Tipe cedera otak sekunder sensitif terhadap intervensi terapi medikamentosa sehingga dapat dicegah. Cedera otak traumatik masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia pada individu dengan umur dibawah 45 tahun. Di Amerika Serikat, angka kematian rata-rata karena cedera otak traumatik mencapai angka 52.000 orang (18,4 tiap 100.000 populasi). Etiologi cedera otak sekunder meliputi penyebab ekstrakranial dan intrakranial.

Manifestasi cedera otak sekunder berhubungan dengan terganggunya fungsi serebral dan terganggunya persediaan energi serebral. Manifestasinya antara lain peningkatan tekanan intrakranial, kerusakan otak iskemik, hipoksia serebral dan hiperkarbi, serta terganggunya autoregulasi serebral.

Penanganan awal yang tepat dan cepat merupakan hal yang sangat penting pada cedera otak traumatik untuk mencegah cedera sekunder, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan kecacatan. Prinsip umum penanganan awal cedera kepala adalah perfusi serebral yang stabil dan adekuat, oksigenasi yang adekuat, mencegah hiperkapni

dan hipokapni, mencegah hipoglikemi dan hiperglikemia, serta mencegah cedera iatrogenik.

## DAFTAR PUSTAKA

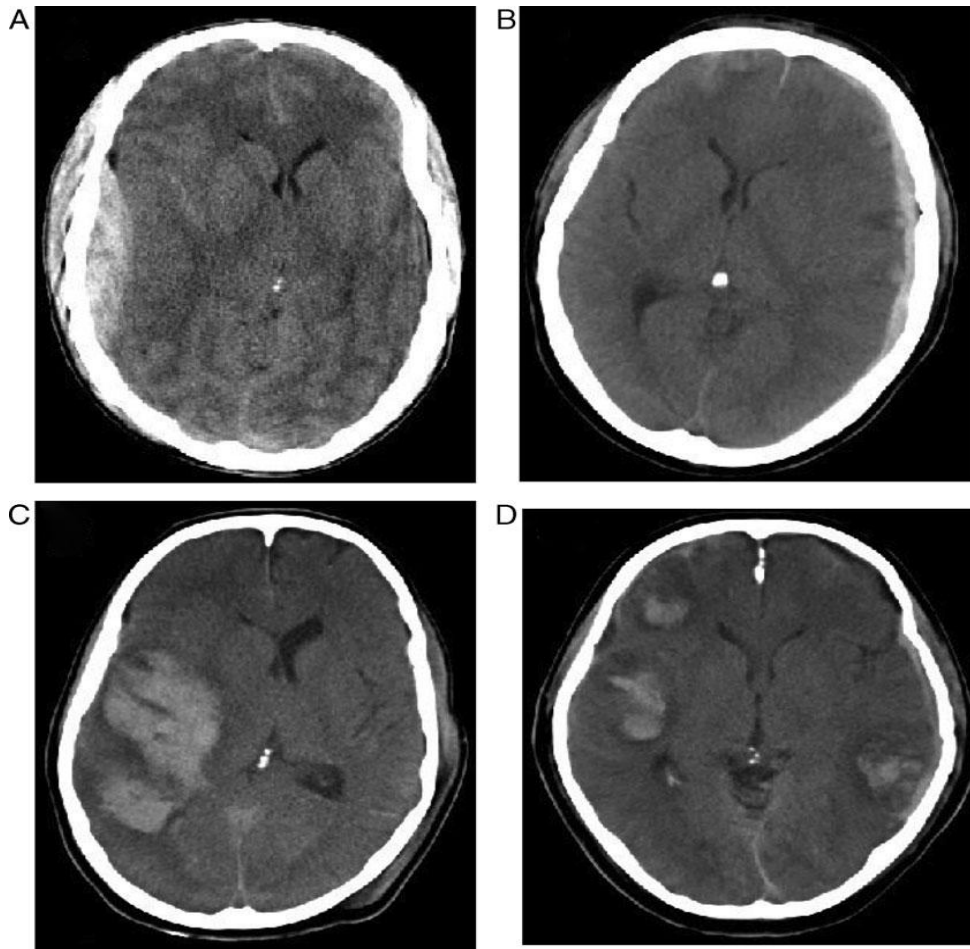
1. Tahir S., Shuja A. *Head Injury Pathology*. Dalam: Independent Review, Surgical Principle. Edisi ke-85. Pakistan: Faisalabad; 2011. Hal. 84-94.
2. *Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Traumatic Brain Injury-Related Deaths-United States, 1997-2007*. Dalam: MMWR 2011. Vol. 60. United States: CDC; 2011. Hal. 1-36.
3. Werner C, Engelhard K. *Pathophysiology of Traumatic Brain Injury*. BJA. 2007;99:4-9.
4. Mauritz W, Wilbacher I, Majdan M, et al. *Epidemiology, Treatment and Outcome of Patients after Severe Traumatic Brain Injury in European Regions with Different Economic Status*. *The European Journal of Public Health*. 2008;18:575-580.
5. *Brain Trauma Foundation. Prehospital Emergency Care*. BTF. 2007;12:S1-S52.
6. Moppet K I. *Traumatic Brain Injury: Assessment, Resuscitation, and Early Management*. BJA. 2007;99:18-31.
7. CDC. *Traumatic Brain Injury: Statistics*. Atlanta: CDC 2011. Sumber: <http://www.cdc.gov/TraumaticBrainInjury/statistics.html> Akses: 20 Juni 2011.
8. *Brain Trauma Foundation. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury*. BTF. 2007;24:S1-S106.
9. Marik PE, Varon J, Trask T. Management of Head Trauma. CHEST. 2002;122:699-711.
10. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Head Injury*. NHS. 2007;56:1-54.
11. Coles JP. Imaging After Brain Injury. BJA. 2007;99:49-60.

**Tabel 1.** Penyebab Ekstrakranial dan Intrakranial Cedera Otak Sekunder

Penyebab Ekstrakranial	
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoksia</li><li>• Hipotensi</li><li>• Hiponatremi</li><li>• Hipertermia</li><li>• Hipoglikemia</li></ul>
Penyebab Intrakranial	
	<p>Perdarahan</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ekstradural</li><li>• Subdural</li><li>• Intraserebral</li><li>• Intraventrikular</li><li>• Subarachnoid</li></ul> <p>Pembengkakan</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kongesti vena/hiperemi</li><li>• Edema</li></ul> <p>Vasogenik</p> <p>Sitotoksik</p> <p>Interstisial</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Infeksi</li></ul> <p>Meningitis</p> <p>Abses Otak</p>

**Tabel 2.** Indikasi CT-scan di New Orleans dan Kanada<sup>6</sup>

<b>New Orleans</b>	<b>Kanada</b>
Defisit memori jangka pendek (persisten anterograde amnesia dengan GCS 15)	Amnesia retrograde $\geq$ 30 menit
Intoksikasi	Riwayat tidak sadar $\geq$ 5 menit
Jejas trauma di area klavikula ke atas	GCS awal 13
Usia > 60 tahun	Usia > 65 tahun
Kejang (diduga atau keterangan saksi mata)	Curiga fraktur tengkorak terbuka atau fraktur tengkorak depresif
Sakit kepala	Adanya tanda fraktur dasar tengkorak
Muntah	Muntah
Koagulopati	GCS < 15 setelah 2 jam cedera



**Gambar 3.** *Imaging CT-scan Cedera Otak*<sup>11</sup>

Keterangan: (A):Ekstradural Hematoma

(B):Subdural Hematoma

(C):Pendarahan Intraserebral

(D):Kontusio Pendarahan Bilateral