

DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/sf11nk409>

Manajemen Hipotermia pada Cedera Kepala

Tri Wahyuni Ismoyowati

Departemen Sarjana Keperawatan, STIKes Bethesda Yakkum Yogyakarta; maya@stikesbethesda.ac.id

Cecilia Nika Candra Kusuma

Mahasiswa Prodi Profesi Ners, STIKes Bethesda Yakkum Yogyakarta; nikacandra88@gmail.com
(koresponden)

Mega Agape Timisela

Mahasiswa Prodi Profesi Ners, STIKes Bethesda Yakkum Yogyakarta; egatimisela@gmail.com

ABSTRACT

Head injury is a serious health problem. Mortality and morbidity in patients with head injuries are mostly due to increased intra-cranial pressure (ICP). This is increases ischemia and brain herniation. This paper discusses about hypothermia management in head injury patients. This paper discusses about hypothermia management in head injury patients. The search was performed using the following keywords: "head injury management", "hypothermia management", "hypothermia therapy in head injuries" on data base searching engine such as Pubmed, Google Scholar, NIH, dan NCBI. Publication from last 10 years 2010-2019, with full text ans written in Indonesian (17 articles) and English language (90 articles). A comprehensive review of the hypothermia Management for Head Injury was performed. Ten articles were obtained for analysis. Hypotermia manajement has proven its effectiveness to decrease Cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂), excitotoxicity, glutamate release, the formation of free radicals, edema, Ca influx, intracranial pressure, and serum TNF- α . It's alsostabilize membranes and adenosin. Moreover to inhibite serum MMP-9. Some study also mention the effect of hypotermia manajement such as pneumonia and cardiac arrest. Further study related the effectiveness of hypothermia therapy in traumatic brain injury (TBI) by using different methods is suggested to other researcher.

Keywords: head injury management; hypothermia management

ABSTRAK

Cedera kepala merupakan masalah kesehatan yang serius. Mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan cedera kepala terutama terjadi karena peningkatan tekanan intra kranial (TIK). Peningkatan TIK ini menimbulkan iskemia dan herniasi otak. Tulisan ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh manajemen hipotermia pada pasien cedera kepala. Tulisan ini merupakan tinjauan literatur dari beberapa data base yaitu Pubmed, Google Scholar, NIH, dan NCBI. Penelusuran artikel dibatasi dari tahun 2010 sampai tahun 2019 dengan menggunakan kata kunci "manajemen cedera kepala", "manajemen hipotermia", "terapi hipotermi pada cedera kepala". Hasil penelusuran yang diperoleh adalah 107 jurnal, terdiri dari 17 jurnal Bahasa Indonesia dan 90 jurnal Bahasa Inggris. Berdasarkan hasil analisis dapat disimpulkan bahwa manajemen hipotermi dapat 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, menurunkan tekanan intrakranial, meningkatkan skor GCS, menurunkan kadar TNF- α serum, serta menghambat peningkatan MMP-9 serum. Akan tetapi, terapi ini masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping dari terapi hipotermi, seperti: pneumonia dan henti jantung. Masih diperlukan penelian lebih lanjut untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak dengan menggunakan metode yang tepat, mempertimbangkan populasi subyek terapi, waktu pemberian terapi, metode, suhu/temperatur, serta bagaimana *rewarming* yang tepat.

Kata kunci: manajemen cedera kepala; manajemen hipotermia

PENDAHULUAN

Cedera kepala adalah trauma yang dapat mengakibatkan perubahan fungsi otak yang bermanifestasi pada penurunan kesadaran, kejang, koma, atau defisit neurologis. Mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan cedera kepala terutama terjadi adanya peningkatan tekanan intra kranial (TIK). Peningkatan TIK ini menimbulkan iskemia dan herniasi otak. World Health Organization (2013), menyebutkan angka kejadian cedera kepala di Amerika Serikat setiap tahun diperkirakan mencapai 500.000 kasus dengan prevalensi kejadian 80% cedera kepala ringan, 10 % cedera kepala sedang, dan 10 % cedera kepala berat.⁽¹⁾ Kasus cedera kepala menjadi kasus cedera yang paling beresiko menyebabkan kematian dan kecacatan permanen pada pasien.⁽¹⁾ Data RISKESDAS tahun 2018 menyebutkan bahwa cedera pada kepala sebesar 11,9 % dari jumlah penduduk Indonesia. Cedera terjadi pada semua usia. Sebagian besar cedera terjadi akibat kecelakaan lalu lintas yang menyebabkan terganggunya kegiatan sehari-hari.⁽²⁾

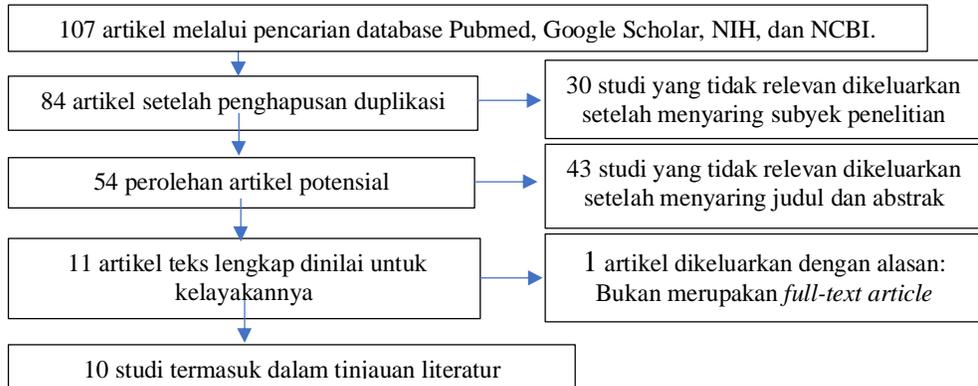
Pengelolaan pasien cedera kepala harus komprehensif, dimulai dari tempat kecelakaan, selama transportasi, kamar operasi, dan pengelolaan pasca bedah (pengelolaan perioperatif). Pasien dengan risiko hipertensi intrakranial, seperti pasien cedera kepala, secara nyata dipengaruhi oleh perubahan suhu tubuh 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 (TIK) dan menyebabkan otak berisiko terkena cedera lain.

Karena hipertermia meningkatkan resiko kerusakan sel neuron dan menempatkan pasien beresiko terjadinya cedera otak sekunder melalui adanya peningkatan TIK.⁽³⁾ Manajemen hipotermi merupakan salah satu terapi klinis yang dapat digunakan untuk mengendalikan kejadian hipertermi pada cedera kepala. Terapi hipotermi disebutkan mampu memproteksi otak paska trauma. Akan tetapi manajemen hipotermi ini masih menjadi kontroversial. Tulisan ini akan membahas efek terapi hipotermi pada cedera kepala.

METODE

Metode dalam penelusuran literatur menggunakan strategi secara sistematis, salah satunya adalah pencarian artikel melalui basis data dalam jaringan. Pencarian database yang digunakan yaitu Pubmed, Google Scholar, NIH, dan NCBI. Penelitian dilakukan dengan rentang pada tahun 2010-2019 dengan kata kunci pada pencarian: “manajemen cedera kepala”, “manajemen hipotermia”, “terapi hipotermi pada cedera kepala”. Artikel yang telah ditemukan dari empat basis data harus memenuhi kriteria inklusi: (1) artikel berbahasa Inggris maupun berbahasa Indonesia, (2) metode penelitian ekperimental dan *literature riview*, (3) menyebutkan hasil terapi hipotermi pada cedera kepala/trauma otak. Kriteria eksklusi: (1) subyek penelitian binatang, (2) hanya memiliki salah satu dari kata kunci dalam artikel.

Prosedur pelaksanaan sistematik review menggunakan langkah-langkah sebagai berikut: (1) pencarian artikel dengan kata kunci yang telah dipilih pada empat basis data dan dicatat secara manual. (2) proses *screening* dilakukan dengan filter yang ada pada pilihan basis data serta menggunakan kriteri inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, (3) menganalisis artikel kedalam tabel, Proses identifikasi artikel sebagai berikut:



HASIL

Hasil penelusuran dari empat database (PubMed, Google Scholar, NIH, dan NCBI) diperoleh 107 artikel. Kemudian diperkecil melalui proses *screening* menjadi 84 artikel setelah penghapusan duplikasi. Dari 84 artikel yang dipilih, terdapat 30 artikel tidak relevan yang dikeluarkan setelah menyaring subyek penelitian sehingga menjadi 54 artikel potensial. Setelah itu disaring lagi berdasarkan judul dan abstrak pada penelitian, terdapat 43 artikel yang dikeluarkan karena tidak relevan sehingga diperoleh 11 artikel dengan teks lengkap dinilai untuk kelayakan. Kemudian diperkecil lagi menjadi 10 artikel yang relevan setelah 1 artikel dikeluarkan karena bukan merupakan *full-text article*. Hasil analisis penelusuran artikel adalah manajemen hipotermia pada pasien cedera kepala dapat menurunkan angka kematian dan morbiditas.

Manajemen hipotermi berefek mengurangi kebutuhan metabolik/*cerebral metabolic rate for oxygen* (CMRO2), eksitotoksitas, menurunkan pelepasan glutamat, menurunkan pembentukan radikal bebas, mengurangi pembentukan edema, stabilisasi membran, memelihara *adenosine triphosphate* (ATP), menurunkan influx Ca, dan tekanan intracranial, sehingga dapat mengurangi kerusakan otak dan risiko kematian. Manajemen hipotermi dapat meningkatkan nilai klinis skor GCS dan menurunkan kadar TNF- α serum secara bermakna, menghambat peningkatan MMP-9 serum, sedangkan pengaruhnya pada gambaran anatomis dinilai kecil dan tidak bermakna. Akan tetapi tidak ditemukan pasien dengan perburukan skor CT Marshall. Hasil analisis menunjukkan sedikit kejadian pneumonia akibat terapi hipotermi yang dilakukan dengan manajemen hipotermi yang baik. Terapi hipotermi dapat memberikan manfaat pada cedera kepala. Akan tetapi, terapi ini masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping dari terapi hipotermi, seperti: pneumonia dan henti jantung. Masih diperlukan penelian lebih lanjut untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak dengan menggunakan metode yang tepat, mempertimbangkan populasi subyek terapi, waktu kapan terapi dimulai, metode, suhu/temperatur, berapa lama waktu yang efektif, kapan waktu dan berapa suhu *rewarming* yang efektif. Rincian setiap artikel pada tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan artikel

No	Penulis	Judul	Metode	Intervensi	Hasil
1.	Josep Hendratno, Eko Prasetyo,	Pengaruh Perlakuan Hipotermia	Eksperimental analitik	Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak September hingga	Pada penderita dengan cedera otak traumatik risiko tinggi, terapi hipotermia ringan dapat meningkatkan nilai klinis

No	Penulis	Judul	Metode	Intervensi	Hasil
	Maximillian Ch.Oley (2018)	Ringan pada Kasus Cedera Otak akibat Trauma Risiko Tinggi Berdasarkan Glasgow Coma Scale dan Kadar Protein TNF- α		Desember 2017. Subyek penelitian ialah 20 penderita COT risiko tinggi yang dibagi menjadi dua kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan HPTr yang diteliti dalam waktu 24 dan 72 jam perawatan. Kadar TNF- α serum diestimasi dengan menggunakan TNF- α <i>in vitro</i> <i>enzymelinked immun sorbent assay</i> (ELISA) sedangkan penilaian klinis dengan menggunakan skor GCS pada 24 dan 72 jam selama dilakukan HPTr. Tindakan HPTr terhadap penderita cedera otak traumatik COT risiko tinggi dengan melakukan penurunan suhu tubuh normal menjadi 34-36°C menggunakan kompres es pada seluruh tubuh penderita (<i>surface cooling</i>). Tindakan HPTr terdiri atas tiga fase yakni fase induksi, dilakukan dua jam pasca COT; fase pemeliharaan/maintenance; dan fase penghangatan/rewarming (0,51°C/jam) dengan total waktu keseluruhan 72 jam.	skor GCS dan menurunkan kadar TNF- α serum secara bermakna. Kadar TNF- α serum setelah 24 jam dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan berbeda bermakna (P <0,05). Demikian pula kadar TNF- α setelah 72 jam dari kelompok kontrol dan kelompok perlakuan berbeda bermakna (P < 0,05). Terdapat perbedaan skor GCS antara kelompok perlakuan HPTr dan kelompok kontrol pada pengamatan setelah 24 jam dan 72 jam. Hasil analisis menunjukkan bahwa setelah 24 jam, kelompok terapi HPTr dan kelompok kontrol tidak memiliki pengaruh yang berbeda bermakna terhadap perubahan skor GCS (P >0,05). Pengaruh berbeda pada kelompok terapi HPTr dan kelompok kontrol terhadap perubahan skor GCS meningkat secara bermakna (P <0,05) setelah 72 jam HPTr. Pengaruh HPTr pada kelompok perlakuan terhadap skor GCS secara bermakna meningkat hampir 3 kali lipat (P <0,05) dengan rerata 6,2 dibandingkan kelompok kontrol dengan rerata 3,0. GCS 6 menjadi 8 pada kelompok kontrol dan menjadi 9-14 pada kelompok perlakuan.
	Halim Wijaya, Hendra, Eko Prasetyo, Maximillian Ch. Oley (2018)	Kadar Protein MMP-9 dan Skor CT Marshall pada Cedera Otak Akibat Trauma (COT) Risiko Tinggi: Efek Terapi Hipotermia Ringan (HPTr)	Eksperimental analitik	Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak September hingga Desember 2016. Subyek penelitian ialah penderita COT risiko tinggi yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan memenuhi kriteria inklusi, kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan. Pada masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan CT Scan Marshall dan MMP-9. Pada kelompok kontrol tidak dilakukan terapi HPTr. Pada kelompok perlakuan dilakukan terapi HPTr dan setelah 72 jam dilakukan pemeriksaan ulangan CT Scan Marshall dan MMP-9. Tindakan HPTr terhadap penderita COT risiko tinggi dengan melakukan penurunan suhu tubuh normal menjadi 34-36°C menggunakan kompres es pada seluruh tubuh penderita (<i>surface cooling</i>). Tindakan HPTr terdiri atas tiga fase yakni: fase induksi, dilakukan dua jam pasca COT; pemeliharaan/maintenance; dan penghangatan/rewarming (0,5-1°C/jam) dengan total waktu keseluruhan 72 jam.	Perlakuan HPTr pada penderita COT risiko tinggi dapat menghambat peningkatan MMP-9 serum, sedangkan pengaruhnya pada gambaran anatomis dinilai kecil dan tidak bermakna, akan tetapi tidak ditemukan pasien dengan perburukan skor CT Marshall. Pengaruh tindakan HPTr terhadap kadar protein MMP-9 serum pada saat tiba dan 72 jam setelah perlakuan menunjukkan peningkatan MMP-9 yang bermakna sebesar 98,10 pg/mL pada kelompok kontrol (P <0,05), sedangkan pada kelompok perlakuan HPTr terjadi perubahan MMP-9 yang tidak bermakna (P >0,05), namun masih didapatkan kecenderungan penurunan kadar MMP-9 sebesar 150,59 pg/mL. Pengaruh HPTr terhadap gambaran perbaikan skor CT Marshall menunjukkan perubahan perbaikan skor CT Marshall hanya sedikit dan tidak bermakna (P > 0,05), baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.
	Samanta Crossley, Jenny Reid, Rachel McLatchie, Judith Hayton, Clair Clark, Margareth MD, Peter JD	<i>A Systematic Review of Therapeutic Hypothermia for Adult Patients following Traumatic Brain Injury</i>	<i>Systematic review</i>	Penulis menganalisis 20 hasil penelitian yang mempunyai tingkat kepercayaan 95%	Dari 20 hasil penelitian, terdapat 18 hasil yang menunjukkan terapi hipotermi menurunkan angka kematian dan morbiditas. Hasil analisis menunjukkan sedikit kejadian pneumonia akibat terapi hipotermi. Terapi hipotermi dapat memberikan manfaat pada cedera kepala. Akan tetapi tetap diperlukan penelitian yang lebih

No	Penulis	Judul	Metode	Intervensi	Hasil
	Andrews (2014)				berkualitas untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak.
	Farid Sadaka, Christopher Veremakis (2012)	<i>Therapeutic Hypothermia for The Management of Intracranial Hypertension in Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review</i>	<i>Literature Review</i>	Penulis menganalisis 18 hasil penelitian terdiri dari 13 eksperimental dan 5 <i>observasional study</i> yang menyebutkan pengaruh terapi hipotermi terhadap tekanan intrakranial pada cedera kepala berat	Dari 18 penelitian yang dianalisis, pada 15 eksperimen menunjukkan TIK lebih rendah pada terapi hipotermi (suhu 32-34°C) dibandingkan pada keadaan normotermi, dan 5 <i>observasional study</i> menunjukkan hal yang sama. Terapi hipotermi adalah salah satu terapi yang dapat digunakan untuk mengontrol TIK pada pasien cedera kepala berat.
	Ismail Fahmi, Amelia Ganefianty, Ely Nurachmah (2019)	Manajemen Hipotermia pada Pasien Cedera Kepala: Suatu Tinjauan Literatur	<i>Literature Review</i>	Tulisan ini merupakan tinjauan literatur dari beberapa data base yaitu Pubmed, EBSCO Host, Google scholar, dan <i>Web of Science</i> . Penelusuran artikel dibatasi pada tahun 2007 sampai dengan tahun 2018 dengan menggunakan kata kunci "cedera kepala", "manajemen hipotermia", "hipotermia pada cedera kepala".	Manajemen hipotermia pada pasien cedera kepala dapat berefek mengurangi kebutuhan metabolik, <i>cerebral metabolic rate for oxygen</i> (CMRO ₂), eksitotoksitas, menurunkan pelepasan glutamat, menurunkan pembentukan radikal bebas, mengurangi pembentukan edema, stabilisasi membran, memelihara adenosine triphosphate (ATP), menurunkan influx Ca, dan tekanan intrakranial. Sehingga dapat mengurangi kerusakan otak dan risiko kematian.
6.	Han Chung Lee, Hao Che Chuang, Der Yang Cho, Kuang Fu Cheng, Pao, Hsuan Lin, Chun Chung Chen (2011)	<i>Applying Cerebral Hypothermia and Brain Oxygen Monitoring in Treating Severe Traumatic Brain Injury</i>	Penelitian eksperimental dengan menggunakan uji <i>one way ANOVA</i>	Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Universitas China Medical, Taichung, Taiwan selama bulan September 2006 sampai Agustus 2007. Subjek penelitian adalah 45 pasien <i>Traumatic Brain Injury</i> (TBI) berat setelah kraniotomi dengan kriteria inklusi riwayat TBI, <i>Glasgow Coma Scale</i> (GCS) berkisar antara 4 dan 8 dan mengalami kerusakan otak melalui pemeriksaan <i>computed tomography</i> (CT) dalam waktu 6 jam setelah trauma. Sampel penelitian diacak menjadi 3 kelompok. Kelompok A terdiri dari 16 pasien dengan ICP/ CPP (<i>guided management only</i>), kelompok B terdiri dari 15 pasien (<i>combined mild hypothermia and ICP/ CPP- guided management</i>), dan kelompok C terdiri dari 14 pasien (<i>combined mild hypothermia and P_iO₂ guided with ICP/ CPP management</i>).	Nilai <i>intracranial pressure</i> (ICP) secara progresif meningkat dalam 3 hari pertama tetapi menunjukkan perubahan yang lebih kecil pada kelompok hipotermia (Grup B dan C) dan secara signifikan lebih rendah daripada kelompok normotermia (Grup A) pada waktu yang sama. Hasil penelitian juga menemukan bahwa rata-rata ICP secara signifikan terkait dengan hari dan variasi harian dari ICP ditunjukkan dengan perbedaan yang signifikan diantara tiga kelompok perlakuan setelah pasca-trauma. Persentase hasil neurologis yang menguntungkan adalah 50% pada kelompok normotermia, 60% signifikan pada hipotermia.
7.	Jagdish Sokhi dan Ugan Reddy (2019)	<i>Therapeutic hypothermia and Acute Brain Injury</i>	<i>Literature Review</i>	Artikel ini meninjau tentang dasar-dasar untuk <i>therapeutic hypothermia</i> (TH) termasuk prinsip ilmiah, komplikasi, aspek praktis dan bukti untuk digunakan dalam berbagai kondisi klinis yang diterbitkan pada <i>British Journal of Anaesthesia</i> dan <i>New England Journal of Medicine</i> (NEJM).	Meminimalkan cedera otak sekunder adalah prioritas utama untuk perawatan <i>neurocritical</i> . Cedera otak sekunder bersifat multifaktorial, termasuk iskemia, reperfusi, peradangan, metabolisme atau disfungsi seluler, dan meningkatkan ICP. Hipotermia, dengan inti suhu <35,5°C, secara konsisten memberikan efek perlindungan saraf dengan mengurangi proses yang disebutkan. Demam merupakan fenomena umum yang terjadi pada pasien perawatan <i>neurocritical</i> . Pada pasien dengan demam, hingga 50% penyebabnya adalah infeksi. Oleh karena itu, diagnosis dini dan pengobatan sepsis sangat penting, mencegah demam, manajemen suhu yang ditargetkan memiliki efek yang menguntungkan. Saat ini nama terapeutik hipotermia (TH) telah diganti menjadi <i>target temperature management</i> (TTM), bertujuan mempertahankan suhu tubuh inti pasien pada nilai yang telah ditentukan, untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan hasil neurologis. Targetnya bisa berupa

No	Penulis	Judul	Metode	Intervensi	Hasil
					hipotermia (<36°C) atau normotermia (37°C ± 0,5 °C).
8.	Shahzad Shaefi, Aaron M. Mittel, Jonathan A. Hyam, M. Dustin Boone, Clark C. Chen, Ekkehard M. Kasper (2016)	<i>Hypothermia for severe traumatic brain injury in adults: Recent lessons from randomized controlled trials</i>	<i>Literature Review</i>	Artikel ini merupakan tinjauan literatur yang dilakukan pada bulan April Tahun 2016. Data diperoleh dari database PubMed. Semua data diambil secara acak dan terkontrol menggunakan kata kunci pencarian, "hipotermia", dan "cedera otak traumatis". Penulisan artikel dibatasi pada tahun 2007 sampai dengan tahun 2016.	Berdasarkan hasil identifikasi 8 artikel yang diterbitkan sejak 2007 tentang uji coba terapi hipotermia, berfokus pada perubahan hasil neurologis atau mortalitas pada pasien dengan cedera otak traumatis yang parah. Sebagian besar uji coba tidak mengidentifikasi peningkatan dengan terapi hipotermia. Namun, berdasarkan hasil penelitian terbaru, ada sub kelompok pasien dengan cedera neurologis fokal yang mungkin mendapat manfaat dari terapi hipotermia.
9.	Nakul Katyal dan Christopher R. Newey (2018)	<i>Linear Decrease in Brain Tissue Oxygenation (PbtO₂) with Decreasing Body Temperature during Induce Hypothermia</i>	<i>Case Report</i>	Artikel ini merupakan laporan studi kasus pada pasien koma dengan perdarahan subdural kiri yang luas, dengan efek massa signifikan yang membutuhkan kraniotomi. Pasien mengalami hipertensi intrakranial dan diinduksi hipotermia ringan secara medis.	Oksigenasi parenkim otak (PbtO ₂) menurun dengan penurunan suhu tubuh. Ketika suhu menurun, nilai oksigenasi parenkim otak (PbtO ₂) menurun dari 23-35 mmHg menjadi 6-10 mmHg. Ada penurunan yang signifikan dalam nilai PbtO ₂ karena suhu menurun (p <0,001). Tetapi ICP tidak berubah dengan penurunan suhu dan tetap tinggi (p = 0,78). Perfusi otak yang adekuat sangat penting dalam menangani pasien dengan TBI parah. Pemantauan tekanan oksigen jaringan otak menjadi lebih umum digunakan bersama dengan pemantauan ICP pada <i>traumatic brain injury</i> (TBI) parah. Pada pasien yang membutuhkan <i>mild induced hypothermia</i> (MIH) untuk manajemen kontrol hipertensi intrakranial refrakter, tidak diketahui seberapa kuat nilai PbtO ₂ tetap.
10.	Liam M.C. Flynn, BMBS, Jonathan Rhodes, MBChB, FRCA, PhD, and Peter J.D. Andrews, MBChB, FRCA, MD1 (2015)	<i>Therapeutic Hypothermia Reduces Intracranial Pressure and Partial Brain Oxygen Tension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Preliminary Data from the Eurotherm3235 Trial</i>	Eksperimental dengan retrospektif-prospektif analitik	Penelitian ini adalah analisis retrospektif dari data yang dikumpulkan secara prospektif dari 17 pasien pertama yang terdaftar Uji coba Eurotherm3235 di Rumah Sakit Umum Barat, Edinburgh. Penelitian ini adalah analisis subkelompok pasien yang menerima pemantauan Licox dari satu pusat, maka jumlah penelitian kecil. Analisis uji coba Eurotherm3235 dilakukan tetapi tidak termasuk analisis multicenter PbtO ₂ . Pasien diacak untuk pengobatan standar berdasarkan pedoman Brain Trauma Foundation (BTF) 2007 atau pengobatan standar dan <i>therapy hypothermia</i> (TH) oleh layanan pengacakan <i>online</i> (www.eurotherm3235trial.eu) sesegera mungkin setelah memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi: rekrutmen pasien kurang dari 72 jam setelah TBI dengan ICP > 20 mmHg refraktori untuk pengobatan tahap satu dengan tomografi komputer (CT) yang abnormal. Kriteria eksklusi pasien hipotermia (<36°C), pasien yang sudah menerima terapi pendinginan, pasien yang menerima barbiturat, dan pasien yang tidak mungkin bertahan hidup 24 jam ke depan menurut pendapat ahli bedah saraf yang menerima.	<i>Teraphy hypothermia</i> (TH) adalah terapi tambahan efektif untuk manajemen hipertensi intrakranial dan berpotensi mengurangi jumlah terapi hiperosmolar yang diperlukan. Masih harus dilihat apakah penggunaan TH, dititirasi untuk mengurangi ICP, akan menghasilkan peningkatan hasil pada pasien yang mengalami TBI. TH di bawah 35°C dapat mengurangi pengiriman oksigen, tidak jelas mengapa beberapa pasien menunjukkan penurunan PbtO ₂ yang lebih besar daripada yang lain. Analisis lebih lanjut dari pasien yang terdaftar pada uji coba Eurotherm3235 diperlukan untuk menilai efek TH pada PbtO ₂ .

No	Penulis	Judul	Metode	Intervensi	Hasil
				Pasien dikelola sesuai dengan pedoman BTF 2007, diintubasi dan hiperventilasi untuk mencapai PaCO ₂ 4,5-5,0 kPa (pada 37°C), dibius dan dirawat dengan ketinggian 30° kepala. Tekanan perfusi otak dipertahankan pada 60 mmHg dengan memanipulasi tekanan arteri rata-rata dengan cairan dan noradrenalin dan membatasi ICPp20mmHg. Hipotermia dimulai pada kelompok intervensi dengan 20-30 mL/kg saline 0,9% didinginkan yang diberikan secara intravena dan dipertahankan dengan selimut pendingin hingga suhu target awal 35°C.	

PEMBAHASAN

Mekanisme yang terkait terjadinya kerusakan jaringan otak akibat cedera otak traumatis/*traumatic brain injury* (TBI), yaitu bahwa terjadi edema serebral yang merupakan salah satu faktor utama penyebab mortalitas dan morbiditas. Pada MRI, edema vasogenik menunjukkan terjadinya peningkatan difusi air dalam beberapa jam pertama setelah *traumatic brain injury* (TBI), diikuti oleh edema sitotoksik yang berkembang lebih lambat selama beberapa hari ke depan dan bertahan hingga 2 minggu. Pasca trauma terjadi perubahan pada sitoskeleton endotel yang menyebabkan terbukanya barrier endotel. Dengan demikian, *blood brain barrier* (BBB) permeabel maksimal pada 4-6 jam setelah TBI, sebelum mulai menutup dan menjadi diferensial permeabel terhadap molekul yang lebih kecil selama 7 hari. Volume cairan otak setelah TBI meningkat maksimal pada 2-3 hari setelah trauma, yang juga merupakan puncak *intracranial pressure* (ICP).⁽⁴⁾

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. Pada cedera otak traumatik dapat terjadi kenaikan tekanan intrakranial. *Traumatic Brain Foundation Guidelines*, menyebutkan pada pengelolaan cedera otak traumatika berat dilakukan atau dipertimbangkan terapi hipotermi.⁽⁵⁾

Hipotermia menurunkan aktivitas metabolik dan fungsional otak. Koefisien temperatur (Q_{10}) yang digunakan untuk menguraikan hubungan antara temperatur dan CMRO₂, adalah rasio antara dua nilai CMRO₂ pada perbedaan 10°C. Untuk reaksi biologik umumnya nilai (Q_{10}) adalah 2 (penurunan CMRO₂ sebesar 50% setiap penurunan 10°C). Otak normotermi (37°C) dapat mentolerir iskemik selama 5 menit, maka pada suhu 27°C dapat mentolerir iskemik selama 10 menit. Terdapat beberapa pembagian dari teknik hipotermia yaitu: menjadi 3 kelompok, 4 kelompok, dan 5 kelompok. Teknik hipotermia yang dibagi ke dalam 3 kelompok yaitu hipotermia ringan (34-35,9°C), hipotermia sedang (32-33°C), dan hipotermia dalam (<30°C). Teknik hipotermia yang dibagi ke dalam 4 kelompok yaitu hipotermia ringan (34-35,9°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 menggambarkan 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.⁽⁵⁾

Pada penelitian Hendratno, dkk. (2018) tentang pengaruh perlakuan hipotermia ringan pada kasus cedera otak akibat trauma risiko tinggi berdasarkan *glasgow coma scale* dan kadar protein TNF- α , diperoleh hasil bahwa perlakuan hipotermia ringan dapat meningkatkan nilai klinis skor GCS dan menghambat kenaikan kadar protein TNF- α serum secara bermakna pada penderita cedera otak traumatis (COT) risiko tinggi dalam 24 dan 72 jam perlakuan. Terdapat perbedaan skor GCS antara kelompok perlakuan HPTr dan kelompok kontrol pada pengamatan setelah 24 jam dan 72 jam. Hasil analisis menunjukkan bahwa setelah 24 jam, kelompok terapi HPTr dan kelompok kontrol tidak memiliki pengaruh yang berbeda bermakna terhadap perubahan skor GCS. Pengaruh berbeda pada kelompok terapi HPTr dan kelompok kontrol terhadap perubahan skor GCS meningkat secara bermakna setelah 72 jam HPTr. Pengaruh HPTr pada kelompok perlakuan terhadap skor GCS secara bermakna meningkat hampir 3 kali lipat.⁽⁶⁾

Penurunan respon inflamasi terhadap terapi HPTr pada penderita COT menginduksi penurunan bermakna dari kadar TNF- α di jaringan otak dalam waktu 24-72 jam akibat kerusakan otak sekunder.⁽¹⁴⁾ Hayashi *et al.*, menyebutkan bahwa hipotermia sebagai neuroproteksi merupakan salah satu penanganan terhadap cedera otak akibat trauma risiko tinggi. Hipotermia merupakan salah satu mediator penghambat jalur terjadinya cedera otak sekunder.⁽¹⁴⁾ Mtaweh *et al.*, menyatakan beberapa jalur biokimia dapat menyebabkan terbebasnya produksi inflamasi radikal yang keluar saat terjadi cedera otak akibat trauma pada sistem saraf pusat yang sangat berpengaruh pada kerusakan neuronal dan glial pada tahap kelangsungan hidup sel, baik di tingkat fungsi vaskular maupun proses neuroinflamasi di otak.⁽⁷⁾

Penelitian Wijaya, dkk. (2018) tentang “Kadar Protein MMP-9 dan Skor CT Marshall pada Cedera Otak Akibat Trauma (COT) Risiko Tinggi: Efek Terapi Hipotermia Ringan (HPT_r)” menunjukkan terjadi peningkatan MMP-9 yang bermakna pada saat tiba dan 72 jam pada kelompok kontrol, sedangkan pada kelompok perlakuan HPT_r terjadi perubahan MMP-9 yang tidak bermakna, namun masih didapatkan kecenderungan penurunan kadar MMP-9. Akan tetapi hasil analisis terapi hipotermi ringan terhadap CT Marshall menunjukkan perubahan perbaikan skor CT Marshall hanya sedikit dan tidak bermakna, baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.⁽⁶⁾

Copin JC, *et al.* (2012), menyebutkan salah satu penyebab utama kerusakan sawar darah otak (SDO) ialah akibat mekanisme proteolisis berlebihan dari matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) yang berakibat degradasi lamina basalis endotel yakni: laminin, fibronectin, kolagen, proteoglikan, serta taut kedap. Degradasi ZO-1, occludin, dan claudin yang merupakan dua struktur fungsional utama dari SDO menyebabkan kerusakan sitoskeletal dan mengganggu homeostasis sel, iskemia, reaksi inflamasi, nekrosis jaringan, dan kematian sel (apoptosis). Sifat enzim MMP-9 itu sendiri yaitu peka suhu. Dengan pemberian tindakan HPT_r akan terjadi penghambatan pada sintesis dan regulasi MMP-9.⁽⁸⁾

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan Crossley, *et al.* (2014) “A Systematic Review of Therapeutic Hypothermia for Adult Patients following Traumatic Brain Injury”, dari 20 hasil penelitian yang dianalisis, terdapat 18 hasil yang menunjukkan terapi hipotermi menurunkan angka kematian dan morbiditas. Hasil analisis menunjukkan sedikit kejadian pneumonia akibat terapi hipotermi. Terapi hipotermi dapat memberikan manfaat pada cedera kepala. Akan tetapi tetap diperlukan penelitian yang lebih berkualitas untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak.⁽⁸⁾

Grande *et al.*, menyebutkan 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. Secara klinis penggunaan hipotermi pada pasien pascacedera otak traumatik, mungkin mempunyai efek menguntungkan dalam hal penurunan ICP dan kemungkinan proteksi otak.⁽⁶⁾

Grande *et al.*, menyebutkan ada 4 konsekuensi negatif dari hipotermia pada pasien COT berdasarkan patofisiologi serebral spesifik, yang menerangkan alasan hipotermia belum menunjukkan efektivitasnya untuk *outcome* atau memperburuk *outcome* pada pasien cedera otak traumatis (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 *intracranial pressure* (ICP) selama *rewarming* pada pasien dengan peningkatan ICP.⁽⁶⁾

Hoedemaekers, *et al.*, menjelaskan 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*). 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. 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.⁽⁶⁾

Povlishock menjelaskan alat penghangat adalah pemanas cairan, sirkuit *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.⁽⁶⁾

Pada penelitian Sadaka dan Christopher (2012), “*Therapeutic Hypothermia for The Management of Intracranial Hypertension in Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review*”, dari 18 penelitian yang dianalisis, pada 15 eksperimen menunjukkan TIK lebih rendah pada terapi hipotermi (suhu 32-34°C) dibandingkan pada keadaan normotermi, dan 5 *observasional study* menunjukkan hal yang sama. Terapi hipotermi adalah salah satu terapi yang dapat digunakan untuk mengontrol TIK pada pasien cedera kepala berat.⁽⁹⁾

Hou YJ, *et al.*, menyebutkan hipotermi ringan (sampai suhu 34°C) mempunyai efek proteksi otak. 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 cedera kepala secara nyata mengurangi konsentrasi glutamat pada cairan serebrospinal. Hipotermia ringan juga mempunyai keuntungan lain dengan bekerja pada sintesa ubiqtin dan aktivasi protein C-kinase atau dengan stabilisasi membran dan mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler.⁽⁶⁾

Hou YJ, *et al.*, menjelaskan 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. Pengaturan temperatur pasien yang dirawat di *intensive care unit* 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 hipotermi akan menghabiskan ATP, meningkatkan Ca influx dan mengganggu pemulihan. Adanya demam pada pasien neuro akan memperburuk *outcome*. Dari data eksperimen dan pengalaman klinis, temperatur optimal adalah dalam rentang 34°C dan 35°C.⁽⁵⁾

Berdasarkan penelitian dari Lee, *et al.*, (2011) pada jurnal *Applying Cerebral Hypothermia and Brain Oxygen Monitoring in Treating Severe Traumatic Brain Injury*, diperoleh nilai *intracranial pressure* (ICP) secara progresif

meningkat dalam 3 hari pertama tetapi menunjukkan perubahan yang lebih kecil pada kelompok hipotermia dan secara signifikan lebih rendah daripada kelompok normotermia pada waktu yang sama. Persentase hasil neurologis yang menguntungkan adalah 50% pada kelompok normotermia, 60% signifikan pada hipotermia.⁽⁶⁾

Studi literatur yang dilakukan Sokhi J. dan Ugan Reddy (2019) tentang *Therapeutic hypothermia and Acute Brain Injury*, menyimpulkan bahwa meminimalkan cedera otak sekunder adalah prioritas utama untuk perawatan *neurocritical*. Cedera otak sekunder bersifat multifaktorial, termasuk iskemia, reperfusi, peradangan, metabolisme atau disfungsi seluler, dan meningkatkan ICP. Hipotermia, dengan inti suhu <35,5°C, secara konsisten memberikan efek perlindungan saraf dengan mengurangi proses yang disebutkan. Demam merupakan fenomena umum yang terjadi pada pasien perawatan *neurocritical*. Pada pasien dengan demam, hingga 50% penyebabnya adalah infeksi. Oleh karena itu, diagnosis dini dan pengobatan sepsis sangat penting. Mencegah demam, manajemen suhu yang ditargetkan memiliki efek yang menguntungkan. Saat ini nama terapeutik hipotermia (TH) telah diganti menjadi *target temperature management (TTM)*, bertujuan mempertahankan suhu tubuh inti pasien pada nilai yang telah ditentukan, untuk mengurangi morbiditas dan meningkatkan hasil neurologis. Targetnya bisa berupa hipotermia (<36 C) atau normotermia (37°C ± 0,5°C).⁽⁸⁾

Penelitian Shaeff, *et al.* (2016), "*Hypothermia for severe traumatic brain injury in adults: Recent lessons from randomized controlled trials*", diidentifikasi 8 artikel yang diterbitkan sejak 2007 tentang uji coba terapi hipotermia, berfokus pada perubahan hasil neurologis atau mortalitas pada pasien dengan cedera otak traumatis yang parah. Sebagian besar uji coba tidak mengidentifikasi peningkatan dengan dengan terapi hipotermia. Namun, berdasarkan hasil penelitian terbaru, ada sub kelompok pasien dengan cedera neurologis fokal yang mungkin mendapat manfaat dari terapi hipotermia.⁽¹⁰⁾

Berdasarkan penelitian Katyal dan Christopher R. (2018), "*Linear Decrease in Brain Tissue Oxygenation (PbtO₂) with Decreasing Body Temperature during Induce Hypothermia*", oksigenasi parenkim otak (PbtO₂) menurun dengan penurunan suhu tubuh. Ketika suhu menurun, nilai oksigenasi parenkim otak (PbtO₂) menurun dari 23-35 mmHg menjadi 6-10 mmHg. Ada penurunan yang signifikan dalam nilai PbtO₂ karena suhu menurun. Tetapi ICP tidak berubah dengan penurunan suhu dan tetap tinggi (p = 0,78). Perfusi otak yang adekuat sangat penting dalam menangani pasien dengan TBI parah. Pemantauan tekanan oksigen jaringan otak menjadi lebih umum digunakan bersama dengan pemantauan ICP pada *traumatic brain injury (TBI)* parah. Pada pasien yang membutuhkan *mild induced hypothermia (MIH)* untuk manajemen kontrol hipertensi intrakranial refrakter, tidak diketahui seberapa kuat nilai PbtO₂ tetap.⁽¹¹⁾

Penelitian Flynn, *et al.* (2015), "*Therapeutic Hypothermia Reduces Intracranial Pressure and Partial Brain Oxygen Tension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Preliminary Data from the Eurotherm3235 Trial*", disimpulkan bahwa *Therapy hypothermia (TH)* adalah terapi tambahan yang efektif untuk manajemen hipertensi intrakranial dan berpotensi mengurangi jumlah terapi hiperosmolar yang diperlukan. Flynn, Rhodes, dan Andrews (2015) menyatakan masih harus dilihat apakah penggunaan TH, dititirasi untuk mengurangi ICP, akan menghasilkan peningkatan hasil pada pasien yang mengalami *traumatic brain injury (TBI)*. Terapi hipotermia (TH) di bawah 35°C dapat mengurangi pengiriman oksigen, tidak jelas mengapa beberapa pasien menunjukkan penurunan PbtO₂ yang lebih besar daripada yang lain. Analisis lebih lanjut dari pasien yang terdaftar pada uji coba Eurotherm3235 diperlukan untuk menilai efek TH pada PbtO₂.⁽¹³⁾

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis beberapa artikel menyebutkan suhu yang digunakan pada terapi hipotermi untuk kasus cedera kepala adalah antara 32-36°C. Dari data eksperimental dan pengalaman klinis sebelumnya, temperatur optimal adalah dalam rentang 34°C dan 35°C. 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)*. 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. Beberapa penelitian menyebutkan terapi hipotermia dimulai sejak pasien tiba sampai 48-72 jam perawatan kemudian dilakukan *rewarming*. Penelitian lain menyebutkan 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. *Rewarming* yang lambat 0,25°C/ jam memberikan proteksi yang maksimal.

Manajemen hipotermi berefek mengurangi kebutuhan metabolik/*cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂)*, eksitotoksitas, menurunkan pelepasan glutamat, menurunkan pembentukan radikal bebas, mengurangi pembentukan edema, stabilisasi membran, memelihara *adenosine triphosphate (ATP)*, menurunkan influx Ca, dan tekanan intrakranial, meningkatkan nilai klinis skor GCS, menurunkan kadar TNF- α serum secara bermakna, serta menghambat peningkatan MMP-9 serum, sehingga dapat mengurangi kerusakan otak dan risiko kematian. Akan tetapi, terapi hipotermi ini masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping dari terapi hipotermi, seperti: pneumonia dan henti jantung. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak dengan menggunakan metode yang tepat, dengan mempertimbangkan populasi subyek terapi, waktu kapan terapi dimulai, metode, suhu/temperatur, berapa lama waktu yang efektif, kapan waktu dan berapa suhu *rewarming* yang efektif. Akan tetapi, terapi ini masih kontroversial. Beberapa penelitian menunjukkan adanya efek samping dari terapi hipotermi, seperti: pneumonia dan henti jantung. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat keefektifan terapi hipotermi pada cedera kepala/otak dengan menggunakan metode yang tepat, mempertimbangkan populasi subyek terapi, waktu kapan terapi dimulai, metode, suhu/temperatur, berapa lama waktu yang efektif, kapan waktu dan berapa suhu *rewarming* yang efektif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dahlia, Wilda. Asuhan Keperawatan pada Tn. H dengan Cedera Kepala sedang. 2014
2. Suehiro E, Koizumi H, Fujiyama Y, Suzuki M. Recent advances and future directions of hypothermia therapy for traumatic brain injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(11):863–9.
3. Leng L. Hypothermia therapy after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Turk Neurosurg*. 2018;28(5):710–5.
4. Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Kementerian Kesehatan Republik Indones [Internet]. 2018;1–100. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/informasi/hasil-risikesdas-2018.pdf>.
5. Yulianti Bisri D, J. Oetoro B, Harahap MS, Chasnak Saleh S. Hipotermia untuk Proteksi Otak. *J Neuroanestesi Indones*. 2012;1(4):320–32.
6. Zang Z, Xu X, Xu S. The efficacy of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(6):8691–9.
7. Husna U, Dalhar M. Patofisiologi dan Penatalaksanaan Edema Serebri. 2017;94–107.
8. Suwaryo PAW, Wiastuti TA, Fathoni M. Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Outcome Pasien Cedera Kepala di Igd Rsud Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto. 2016;12(3):154–64.
9. Sokhi J, Reddy U. Therapeutic hypothermia and acute brain injury. *Anaesth Intensive Care Med [Internet]*. 2020;21(1):13–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.10.019>.
10. Wardani AK. Analisis Asuhan Keperawatan pada Pasien Cedera Kepala Berat dengan Masalah Keperawatan Ketidakefektifan Bersihan Jalan Nafas di Instalasi Gawat Darurat Rsud Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Univ Nisant PGRI Kediri [Internet]*. 2017;01:1–7. Available from: <http://www.albayan.ac>.
11. Lee HC, Chuang HC, Cho DY, Cheng KF, Lin PH, Chen CC. Applying cerebral hypothermia and brain oxygen monitoring in treating severe traumatic brain injury. *World Neurosurg [Internet]*. 2010;74(6):654–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.06.019>.
12. Flynn LMC, Rhodes J, Andrews PJD. Therapeutic Hypothermia Reduces Intracranial Pressure and Partial Brain Oxygen Tension in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: Preliminary Data from the Eurotherm3235 Trial. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2015;5(3):143–51.
13. Hendratno J, Prasetyo E, Oley MC. Pengaruh Perlakuan Hipotermia Ringan pada Kasus Cedera Otak akibat Trauma Risiko Tinggi Berdasarkan Glasgow Coma Scale dan Kadar Protein TNF- α . *J Biomedik*. 2018;10(2):111–5.
14. Amri I. Pengelolaan Peningkatan Tekanan Intrakranial. *J Ilm Kedokt [Internet]*. 2017;4(3):2–17. Available from: <http://jurnal.untad.ac.id/jurnal/index.php/MedikaTadulako/article/view/9288>.
15. Andresen M, Gazmuri JT, Marín A, Regueira T, Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015;23(1):1–7.
16. Arifiannoor RT, Wahid A, Hafifah I. Respiration Rate As An Outcome Predictor Of Head Injuries Patients. 2018;9(1).
17. Bangash MH, Baeesa SS. Current Management of Traumatic Intracranial Hypertension: A Systematic Approach. *Pan Arab J Neurosurg*. 2010;14(2):21–8.
18. Yulianti Bisri D, Bisri T. Terapi Hipotermi setelah Cedera Otak Traumatik. *J Neuroanestesi Indones*. 2014;3(3):189–98.
19. Chen JH, Xu YN, Ji M, Li PP, Yang LK, Wang YH. Multimodal monitoring combined with hypothermia for the management of severe traumatic brain injury: A case report. *Exp Ther Med*. 2018;15(5):4253–8.
20. Crossley S, Reid J, McLatchie R, Hayton J, Clark C, MacDougall M, et al. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury. *Crit Care*. 2014;18(2):1–11.
21. Dewi C, Sujuti H, Yuliatun L. Suhu Tubuh Sebagai Outcome Pasien Cedera Kepala Ringan-Sedang di RSD Mardi Waluyo Blitar [Internet]. 2013. Available from: <https://ppjpp.ulm.ac.id/jurnal/index.php/JDK/article/view/3174>.
22. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic Hypothermia and Targeted Temperature Management in Traumatic Brain Injury: Clinical Challenges for Successful Translation. *Brain Circ*. 2017;(June):35–40.
23. Fahmi I. Manajemen Hipotermia pada Pasien Cedera Kepala: Suatu Tinjauan Literatur. 2019;10(4):199–202.
24. Kamps M, Bisschops LA, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE. Hypothermia does not increase the risk of infection: A case control study. *Crit Care*. 2011;15(1):1–8.
25. Katyal N, Newey CR. Temperature during Induce Hypothermia. 2018;1–4.
26. Mapagresuka I, Wahid A, Hafifah I. Comparison of National Early Warning Score (News) and Revised Trauma Score (Rts) in the Outcome Prediction of Head Injury Patients. *J Ilmu Keperawatan (Journal Nurs Sci)*. 2019;7(2):145–59.
27. Marion DW, Regasa LE. Revisiting therapeutic hypothermia for severe traumatic brain injury.. again. *Crit Care*. 2014;18(3):3–4.
28. Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic Hypothermia for The Management of Intracranial Hypertension in Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Brain Inj*. 2012;26(7–8):899–908.
29. Shaefi S, Mittel AM, Hyam JA, Boone MD, Chen CC, Kasper EM. Hypothermia for severe traumatic brain injury in adults: Recent lessons from randomized controlled trials. *Surg Neurol Int*. 2016;7(1).
30. Wijaya H, Prasetyo E, Oley MC. Terapi Hipotermia Ringan Menurunkan Kadar Protein MMP-9 dan Memperbaiki FOUR Score pada Cedera Otak Traumatik Risiko Tinggi. *J Biomedik*. 2017;9(3).
31. Yokobori S, Yokota H. Targeted temperature management in traumatic brain injury. *J Intensive Care*. 2016;4(1).