

REVIEW

PATOFISIOLOGI DAN PENATALAKSANAAN EDEMA SEREBRI

PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT OF CEREBRAL EDEMA

Ully Husna, Mochamad Dalhar**

*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2017.003.02.7> • MNJ.2017;3(2):94-107
• Received 7 April 2017 • Reviewed 16 June 2017 • Accepted 5 July 2017

ABSTRAK

Edema serebral secara komprehensif didefinisikan sebagai peningkatan patologis pada jumlah air otak keseluruhan yang mengarah ke peningkatan volume otak. Edema di otak dapat diklasifikasikan secara topografi menjadi fokal atau global. Sesuai penyebabnya dapat dikategorikan sebagai sitotoksik, vasogenik, interstisial, atau gabungan. Gejala edema serebral tidak spesifik dan berkaitan dengan efek sekunder massa, kompresi vaskular, dan herniasi. Klinis dan perubahan radiologis biasanya reversibel pada tahap awal selama penyebab yang mendasari dikoreksi. Edema cerebral perlu dibahas lebih khusus pada patofisiologi dan penatalaksanaan. Diharapkan dengan pemahaman patofisiologi serta penatalaksanaan yang cepat dan tepat akan mampu meningkatkan prognosa pasien dengan edema cerebral.

Kata kunci: Edema serebral, sitotoksik, vasogenik, interstisial

ABSTRACT

Cerebral edema comprehensively defined as a pathological increase of water in the whole brain that leads to an increased of brain volume. Cerebral edema can be classified into focal or global topography. According to the etiology, it can be categorized as cytotoxic, vasogenic, interstitial, or a combination. The symptoms of cerebral edema are not specific and are associated with secondary effects of mass, vascular compression and herniation. Clinical and radiological changes are usually reversible in the early stages during the underlying cause is corrected. Cerebral edema need to be discussed more specifically in the pathophysiology and management. By understanding the pathophysiology and management quickly and accurately will be able to improve the prognosis of patients with cerebral edema.

Keywords: cerebral edema, cytotoxic, vasogenic, interstitial

Korespondensi: ullyhusna@yahoo.com

PENDAHULUAN

Edema serebral secara komprehensif didefinisikan sebagai peningkatan patologis pada jumlah air otak keseluruhan yang mengarah ke peningkatan volume otak. Edema di otak dapat diklasifikasikan secara topografi menjadi fokal atau global. Edema fokal menghasilkan gradien tekanan dengan daerah yang berdekatan dan dapat mengakibatkan pergeseran jaringan dan herniasi. Edema fokal dapat ditemukan di sekitar tumor, hematoma, dan infark. Edema global mempengaruhi seluruh otak dan ketika kritis dapat menyebabkan hipertensi intrakranial, kompromi perfusi, dan menyebabkan iskemia.

Edema merupakan respon umum untuk berbagai bentuk cedera otak, dan sesuai penyebabnya dapat dikategorikan sebagai sitotoksik, vasogenik, interstisial, atau gabungan. Identifikasi pola pencitraan yang dominan, dengan didukung temuan radiologis tambahan dan riwayat klinis, sering menghasilkan petunjuk untuk diagnosis. Kelainan dapat dicirikan dalam hal lokasi, pola keterlibatan materi abu-abu-putih dan efek massa yang dibuktikan dengan pergeseran garis tengah, penyempitan sulkus, ventrikel, sisterna, dan herniasi otak.

Gejala edema serebral tidak spesifik dan berkaitan dengan efek sekunder massa, kompresi vaskular, dan herniasi. Klinis dan perubahan radiologis biasanya reversibel pada tahap awal selama penyebab yang mendasari dikoreksi. Pada edema ringan, meningkatnya volume otak dikompensasi dengan penurunan CSF dan volume darah. Namun, edema yang progresif dan cepat dapat menguasai mekanisme autoregulatory serebral, sehingga terjadi kompresi struktural, iskemia serebral, dan pada akhirnya herniasi otak yang fatal. Untuk mencegah hal ini, berbagai perawatan medis empiris digunakan, termasuk hiperventilasi, osmoterapi (manitol dan salin hipertonik), diuretik, hipotermia, sedasi (propofol, barbiturat), dan pelumpuh neuromuskuler (süksinilkolin). Kortikosteroid yang mengurangi permeabilitas sawar darah otak, juga dapat digunakan untuk mengontrol edema vasogenik. Untuk kasus-kasus refrakter terhadap manajemen medis, seperti trauma berat dan stroke besar, dekompresi kraniektomi darurat dapat dilakukan sebagai upaya terakhir.

Pada makalah ini edema cerebral akan dibahas lebih khusus pada patofisiologi serta

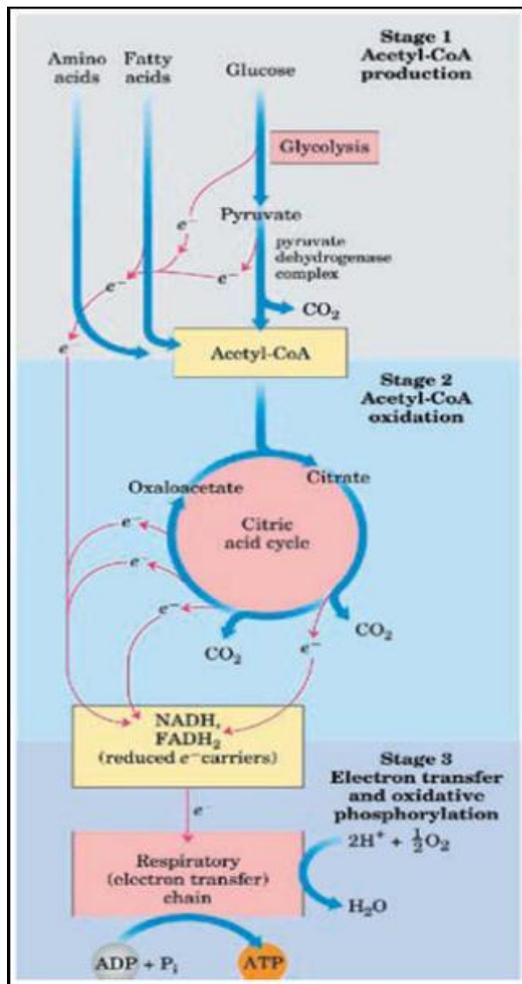
penatalaksanaan berbagai penyebab edema serebral. Diharapkan dengan pemahaman patofisiologi serta penatalaksanaan yang cepat dan tepat akan mampu meningkatkan prognosa pasien dengan edema cerebral.

METABOLISME SEL OTAK

Glukosa merupakan substrat metabolik utama untuk sel-sel otak dan sel hidup lainnya. Glukosa kaya potensial energi dan juga merupakan prekursor serbaguna, sehingga menimbulkan proses metabolik sebagai perantara reaksi biosintesis. Glikogen merupakan polimer glukosa dan bentuk glukosa yang disimpan. Otak mamalia mengandung glikogen, yang terletak terutama di astrosit. Pada situasi khusus, substrat selain glukosa dapat dimanfaatkan oleh otak. Hidroksibutirat, *acetoacetate* dan aseton β adalah badan keton yang diproduksi di hati dari asetil-CoA. Badan keton merupakan sumber energi yang penting pada otak neonatus yang diberi ASI dan selama kelaparan ketika karbohidrat langka. Namun, bagian dari energi otak juga berasal dari konversi glukosa menjadi laktat di satu lokasi (dalam satu sel) dan berasal dari oksidasi laktat menjadi piruvat di lokasi lain (dalam sel yang sama atau dalam sel yang berbeda).¹

Otak membentuk 2% dari berat badan seseorang. Meskipun demikian, saat istirahat, otak mengkonsumsi 25% dari energi tubuh. Sebagian besar energi yang dikonsumsi di otak digunakan untuk restorasi gradien membran dan depolarisasi neuron. Daur ulang neurotransmitter, sinyal intraseluler dan dendritik serta transportasi aksonal juga membutuhkan energi. Meskipun neuron sendiri mengkonsumsi energi besar, tetapi otak terdiri dari banyak sel, termasuk neuron, glial dan sel ependymal. Setiap sel otak memiliki fungsi tertentu dan dengan demikian setiap sel otak memiliki kebutuhan metabolik yang berbeda. Sebagian besar dari fungsi spesifik tersebut berhubungan dengan transmisi saraf. Sebagai contoh, astrosit memainkan peran sentral dalam metabolik neuron dengan memproduksi laktat, melalui glikolisis dan aktivasi katabolisme glikogen. Faktor lain yang penting untuk pemeliharaan transmisi saraf adalah pasokan yang cukup nutrisi dan oksigen dari darah. Neurotransmitter menstimulasi produksi sinyal neurovaskular di astrosit dan neuron. Molekul-molekul ini menginduksi kontraksi lokal dan dilatasi otot polos di sekitar arteriol.¹

Otak adalah organ yang banyak menggunakan energi, sehingga gangguan dalam produksi energi dapat mempengaruhi transmisi saraf dan kelangsungan hidup neuron. Selain itu, deregulasi metabolisme energi dapat menyebabkan peningkatan produksi spesies oksidatif. Sedangkan spesies oksidatif dapat menyebabkan gangguan pada otak.¹

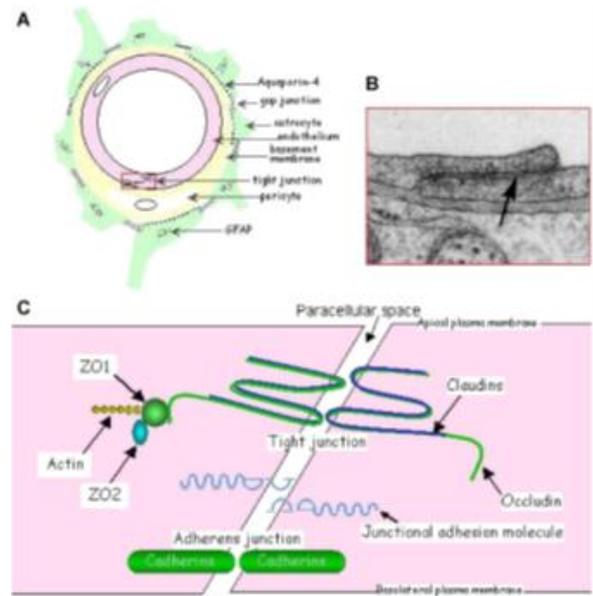


Gambar 1. Tiga Tahap Proses Respirasi Selular.²

Blood Brain Barrier (BBB)

Blood brain barrier (BBB) merupakan sawar difusi yang penting untuk fungsi normal sistem saraf pusat. Sel endothel pada BBB berbeda dengan sel endothel karena tidak ada fenestrasi, *tight junction* yang luas (TJs) dan transport *pinocytic vesicular* yang jarang. *Tight junction* sel endothel membatasi cairan paraselular dari molekul hidrofilik yang melewati BBB. Substansi lipofilik kecil seperti O₂ dan CO₂ berdifusi dengan bebas melalui membran plasma sepanjang gradien konsentrasinya. Nutrisi seperti glukosa dan asam amino memasuki otak melalui transporter, dimana endositosis memediasi pengambilan molekul besar seperti

insulin, leptin, dan transferin besi. Selain itu endothel pada BBB disusun oleh *capillary basement membrane (BM)*, kaki astrofit dan *pericytes (PCs)* yang menancap pada BM. *Pericytes* merupakan komponen BBB yang mempunyai peran kunci pada angiogenesis, integritas struktural dan deferensiasi pembuluh darah dan formasi endothel TJ. Dipercayai bahwa semua komponen dari BBB penting untuk fungsi normal dan stabilitas BBB.³



Gambar 2. Struktur Blood Brain Barrier (BBB).³

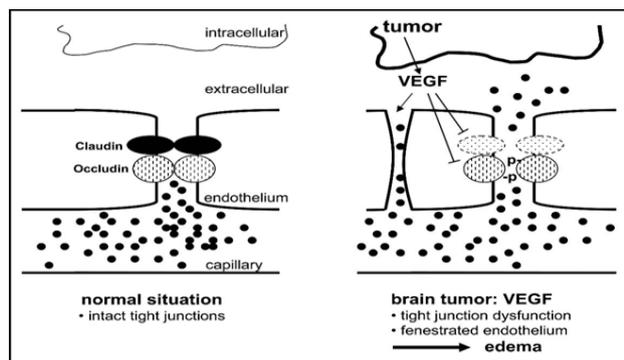
Klasifikasi Edema Serebri

Edema merupakan respon umum untuk berbagai bentuk cedera otak, dan sesuai penyebabnya dapat dikategorikan sebagai sitotoksik, vasogenik, interstisial, atau gabungan. Kelainan dapat dicirikan dalam hal lokasi, pola keterlibatan materi abu-abu putih dan terkait efek massa yang dibuktikan dengan pergeseran garis tengah, sulcal, ventrikel, penipisan *cisternal* dan herniasi otak. Edema sitotoksik disebabkan oleh terjadinya gangguan *adenosin trifosfat (ATP)-dependent transmembran natrium-kalium*, dan pompa kalsium, dan biasanya disebabkan oleh iskemia serebral atau cedera eksitotoksik otak (sekunder dari stimulasi neurotransmitter yang berlebihan). Hal ini menyebabkan akumulasi cairan intraseluler neuron, sel glial, akson, dan selubung myelin. Edema vasogenik disebabkan oleh kerusakan pada *tight junction* endotel yang menyusun sawar darah otak (BBB), akibat sekunder dari gangguan fisik atau pelepasan senyawa vasoaktif. Akibatnya, protein dan cairan intravaskular keluar ke ruang ekstraselular. Edema interstitial (*hydrocephalic*)

terjadi akibat peningkatan tekanan intraventrikular, yang menyebabkan pecahnya lapisan ependymal ventrikel. Hal ini memungkinkan migrasi CSF *transependymal* ke dalam ruang ekstraselular, yang paling umum terjadi pada materi putih periventricular. Beberapa gangguan menghasilkan pola campuran edema sitotoksik dan vasogenik. Kemungkinan karena penyakit multifokal atau sistemik atau perubahan patofisiologis yang berhubungan dengan perkembangan penyakit. Penyebabnya antara lain trauma, hipoksia-iskemik ensefalopati, gangguan metabolisme atau kondisi keracunan, kegagalan organ multisistem, krisis hipertensi, infeksi atau peradangan.

Edema Serebri Pada Tumor Otak

Selama dekade terakhir, mekanisme patofisiologis dari edema otak pada tumor otak telah dipelajari secara ekstensif. Edema vasogenik adalah jenis yang paling umum di tumor otak. Sebagai akibat dari peningkatan permeabilitas kapiler otak dan gradien tekanan dari pembuluh darah ke kompartemen ekstraselular, kebocoran plasma ke dalam parenkim otak dan mengikuti jalur aliran massal. Edema vasogenik sebagian besar berada di materi putih. Sifat-sifatnya, yang terdiri dari akson yang berjalan sejajar satu sama lain dan dikelilingi oleh ruang ekstraselular dengan kepadatan sel yang rendah, akan berkontribusi konsentrasi dari edema dalam materi putih dan juga dapat berfungsi sebagai saluran untuk mengangkut cairan.⁴



Gambar 3. Mekanisme Edema Vaskular pada Tumor.⁴

Sawar darah otak adalah perbatasan yang sangat selektif memisahkan otak dari darah. Pembukaan *tight junction* diduga memainkan peran kunci dalam formasi edema otak vasogenik. Edema terakumulasi di sekitar tumor otak pada tingkat 14 menjadi 78 mL/hari. Mekanisme penyerapan

membantu untuk mempertahankan keseimbangan antara pembentukan edema dan edema penyerapan. Edema diserap oleh aliran transependymal ke dalam ventrikel dan dengan penyerapan ke *microvessels*. Kelebihan yang dihasilkan dari protein ekstraseluler diambil melalui fagositosis oleh astrosit dan mikroglia. Protein *occludin*, *claudin*, dan *adhesi junctional* molekul adalah bagian dari komposisi molekul *tight junction* di otak normal. Protein transmembran ini mengikat protein intraseluler seperti ZO-1 dan ZO-2, dan hasil yang mengikat ini kopling *tight junction* dengan sitoskeleton sel endotel. Diduga bahwa penurunan ekspresi atau fungsi protein *tight junction* mengarah ke pembukaan *tight junction* dan formasi edema. Beberapa studi mendukung hipotesis ini. Misalnya, pada *microvessels* di glioblastoma hanya didapatkan tingkat rendah *claudin-1*, dan pada glioma *high grade* (Kelas III dan IV) tidak didapatkan *occludin* fungsional. Seorang mediator kunci dalam mekanisme ini adalah faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (VEGF).⁴

VEGF pada awalnya digambarkan sebagai faktor permeabilitas pembuluh darah dan berfungsi sebagai regulator angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah. VEGF berikatan dengan endotel sel melalui interaksi dengan afinitas tinggi tirosin kinase reseptor flt-1 (VEGFR-1) dan Flk 1/KDR (VEGFR2). Reseptor ini diekspresikan terutama pada sel endotel. VEGF mempunyai peranan yang sangat kuat terhadap permeabilitas pembuluh darah dan bahkan seribu kali lebih kuat dari histamin, dan mungkin memiliki efek langsung di *tight junction* endotel (yang digambarkan kemudian). Selain itu, VEGF menginduksi pembentukan edema melalui sintesis dan pelepasan oksida nitrat, aktivator jalur tergantung GMP siklik. VEGF dapat mengganggu fungsi *occludin*. VEGF memfosforilasi *occludin*, dengan pembukaan *tight junction* sebagai konsekuensinya. Lainnya melaporkan bahwa menginduksi fenestrasi VEGF endothelium dan meningkatkan permeabilitas kapiler dengan cara ini. Hipotesis alternatif pada pembentukan dan regulasi edema otak telah didapatkan setelah penemuan *family aquaporin*. Di otak, *aquaporin-4* dinyatakan dalam kaki *astrocytic* endotel. *Aquaporin-4* sangat di up-regulasi dalam glioma grade tinggi. Apakah up-regulasi ini hasil peningkatan pembentukan edema atau peningkatan *clearance* edema masih belum jelas.⁵

Edema Serebri Pada Cedera Otak Traumatik

Mekanisme yang terkait dengan terjadinya kerusakan jaringan otak karena cedera otak traumatis (TBI) telah dipelajari secara ekstensif selama beberapa dekade terakhir dan telah menjadi semakin jelas bahwa edema serebral merupakan salah satu faktor utama mengarah ke kematian yang tinggi dan morbiditas.⁶

Perdebatan tentang jenis edema yang dominan dalam TBI telah berlangsung selama beberapa dekade. Dari penelitian dihasilkan edema vasogenik sebagai akibat terbukanya BBB merupakan dampak utama berikutnya dari cedera otak traumatik. Diakui bahwa TBI kompleks dengan cedera heterogen dan baru-baru ini lebih banyak lagi dilakukan penelitian untuk fitur klinis TBI termasuk kondisi sekunder terkait seperti hipotensi arteri, hipoksia atau iskemia. Pada MRI, edema vasogenik menunjukkan terjadinya peningkatan difusi air dalam beberapa jam pertama setelah TBI, diikuti oleh edema sitotoksik yang berkembang lebih lambat selama beberapa hari ke depan dan bertahan hingga 2 minggu. Pengamatan difusi air dikonfirmasi melalui pengukuran permeabilitas, dimana sawar terbuka untuk protein plasma besar hanya beberapa jam setelah TBI. Namun, BBB tidak hanya menutup setelah pembukaan awal ini, dengan bukti terbaru menunjukkan bahwa BBB menutup secara bertahap, dengan komponen vaskular kecil menjadi permeabel sampai 7 hari setelah TBI. Apa yang mendasari permeabilitas persisten tidak jelas, meskipun pasca trauma terjadi perubahan pada sitoskeleton endotel menyebabkan terbukanya barrier endotel. Dengan demikian, BBB permeabel maksimal pada 4-6 jam setelah TBI, sebelum mulai menutup dan menjadi diferensial permeabel terhadap molekul yang lebih kecil selama 7 hari. Mengingat peran penting vaskular yang memainkan perubahan kadar air otak dan ICP, jelas bahwa pemahaman tentang perubahan BBB pada TBI dan kontribusi mereka terhadap edema, adalah penting untuk mengembangkan potensi intervensi. Sekarang ada banyak bukti yang mendukung bahwa kadar air otak setelah TBI meningkat maksimal pada 2-3 hari setelah trauma, yang juga merupakan puncak ICP. Kadar air otak dan pembengkakan menjadi maksimal pada waktu ini, kontribusi vaskular masih harus aktif meskipun BBB ditutup untuk molekul plasma besar setelah 6 jam. Meskipun kedua pembukaan BBB telah diperdebatkan, peristiwa semacam itu tidak penting mengingat penutupan bertahap *barrier* untuk molekul vaskular yang lebih kecil dari waktu

ke waktu. Oleh karena itu disimpulkan bahwa pembukaan transient awal BBB adalah terkait dengan periode singkat edema vasogenik, keadaan yang akan memungkinkan untuk pengembangan setiap edema sitotoksik berikutnya. Edema sitotoksik memang akan berkembang bertahap ke arah cedera seluler dari waktu ke waktu, dan akan menjadi lebih menonjol karena lebih banyak sel yang terpengaruh. Pergeseran ion dan air intraselular dari kompartemen ekstraselular secara tidak langsung akan mendorong masuknya lebih banyak ion dan air dari pembuluh darah. Hal tersebut difasilitasi oleh BBB yang menjadi permeabel terhadap ion dan molekul kecil, meskipun tidak lebih besar dari protein plasma yang biasa digunakan untuk mengukur permeabilitas BBB. Dengan demikian, fase vasogenik murni akan digantikan oleh fase sitotoksik atau fase vasogenik campuran yang akan didominasi oleh sitotoksik, atau seluler, komponen sel menjadi lebih disfungsi dan mati. Meskipun demikian, kekuatan pendorong untuk meningkatkan kadar air otak, pembengkakan otak dan peningkatan ICP, akan menjadi kontribusi dari vaskular. Dengan demikian, intervensi yang menargetkan kontribusi vaskular pada edema, walaupun edema yang dominan adalah seluler, mungkin sangat efektif dalam pengelolaan pembengkakan otak.⁶

Edema Serebri pada Stroke Hemoragik

Perdarahan intraserebral primer (ICH) dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi dan morbiditas yang berat. Pengobatan pilihan masih kontroversial, mengingat bahwa data dari beberapa uji klinis belum memberikan bukti yang meyakinkan untuk mendukung kemampuan tindakan bedah dalam menghilangkan bekuan. Hilangnya bekuan awal adalah bukti bahwa rilis neurotoksin spesifik yang terkait dengan produk pemecahan hemoglobin mendasari cedera otak sekunder. Oleh karena itu, perhatian telah bergeser ke cedera otak perilesi, terutama edema otak, sebagai target potensial untuk intervensi terapeutik pada pasien dengan ICH.⁶

Salah satu tantangan utama pada ICH adalah pembentukan edema perihematomal, yang terbentuk cepat setelah ICH, berkontribusi peningkatan volume perihematomal sekitar 75%. Pembentukan edema setelah ICH terjadi pada tiga fase temporal yang berbeda pada jam-jam pertama setelah ICH, seiring dimulainya retraksi bekuan. Sel darah merah utuh dalam wilayah

hematoma belum ditemukan berkontribusi terhadap pembentukan edema. Kaskade koagulasi menjadi aktif selama 24 hingga 48 jam, namun trombin menjadi aktif dan mencetuskan pembentukan edema dan gangguan lebih lanjut dari integritas sawar darah-otak. Tahap ketiga pembentukan edema dimulai ketika sel-sel darah merah di hematoma mulai lisis, dan hemoglobin dan produk degradasi disetorkan ke parenkim otak, sehingga memulai reaksi inflamasi yang kuat.⁶

Informasi mengenai sifat dasar dari edema ini berasal dari sebagian besar model eksperimental ICH pada hewan. Dua eksperimen model ICH yang paling sering digunakan yaitu melalui injeksi kolagenase bakteri dan yang lainnya, suntikan atau infus darah autologous ke dalam parenkim otak. Tak satu pun dari protokol ini sepenuhnya meniru patofisiologi ICH primer, tetapi masing-masing memberikan informasi yang memadai untuk mempelajari mekanisme molekuler yang terlibat dan urutan peristiwa yang terjadi. Injeksi kolagenase ke putamen kaudatus untuk degradasi lamina basal pembuluh darah sekitarnya dan kebocoran darah ke parenkim sekitarnya. Metode degradasi basal lamina dalam model ini berbeda dari apa yang terjadi pada ICH primer, dan waktu infiltrasi sistemik sel inflamasi dapat dipercepat. Model mengalami kebocoran lambat darah ke otak yang terjadi setelah pembuluh darah pecah. Kedua banyak digunakan model injeksi darah autologous ke otak yang dapat menyerupai - *space occupying* hematoma, tetapi tidak mewakili perkembangan waktu lambat dan peristiwa dari hematoma primer. Data studi ekstensif dari berbagai kelompok telah menunjukkan bahwa di kedua model ICH induksi, ada daerah perihematomal besar yang mengalami kematian neuronal. Peningkatan kadar air dan infiltrat inflamasi merupakan karakteristik dari daerah ini. Penyebab edema dan kematian sel daerah perihematomal ini tidak jelas diketahui. Data percobaan menunjukkan bahwa karena adanya darah, tetapi bukan sel darah merah utuh, yang menginduksi pembentukan edema. Pengamatan pada edema berhubungan dengan lisis sel darah merah, menunjukkan bahwa volume edema berkorelasi dengan volume lisis sel darah merah. Hemoglobin dan produk degradasi menghasilkan edema dan akumulasi sel glia reaktif. Salah satu dugaan fungsi produk degradasi hemoglobin adalah generasi oksigen reaktif dan spesies nitrogen yang akan mengakibatkan peroksidasi lipid, karboksilasi, dan

nitrosylation protein tirosin serta akhirnya *uncoupling* mitokondria.⁷

Sebuah kontributor tambahan untuk kematian neuronal adalah meningkatnya sitokin. Peningkatan kadar IL-6 dan -10 telah dikaitkan dengan pembentukan IL-1 β mengakibatkan kematian neuronal dan edema vasogenik, sedangkan reseptor antagonis IL-1 yang berlebihan mengurangi tingkat edema, menunjukkan bahwa sitokin proinflamasi menjadi penyebab dari hasil yang jelek pada ICH. Komponen sistem komplemen juga telah ditemukan di daerah perihematomal. Dengan menggunakan imunohistokimia dan analisis *Western blot*, telah ditemukan C3d dan C9 dalam parenkim, dan penurunan komplemen mengurangi volume edema setelah ICH.⁶

Penyebab aktivasi komplemen tidak sepenuhnya diketahui, difusi trombin dan pelepasan hemoglobin merupakan salah satu faktor yang menyebabkan aktivasi komplemen dan pembentukan membran di kompleks taktik. Pemberian kedua aktivator plasminogen (TPA atau *urokinase-type plasminogen activator* digunakan secara eksperimental untuk pencairan hematoma) intraseluler dan trombin mengakibatkan edema yang luas. Suatu hasil yang mendukung edema luas diamati dalam model babi ICH dimana hematoma dievakuasi setelah pemberian TPA.⁶

Pendekatan yang berbeda telah diambil secara eksperimental untuk mengurangi volume edema setelah ICH. Berdasarkan temuan dari model hewan, pendekatan ini memasukkan inhibitor trombin setelah awal onset ICH dan trombin preconditioning. Inhibitor monosit/ aktivasi sel mikroglial, yang akan mengakibatkan penurunan tingkat pelepasan sitokin, inhibitor aktivasi komplemen, antagonis reseptor glutamat seperti reseptor *N-methyl-D-aspartat*, yang telah terbukti terlibat dalam edema ICH, antioksidan dan *erythropoietin*, dan albumin, yang telah ditunjukkan untuk mengerahkan efek protektif terhadap ICH dan stroke iskemik untuk penggunaan klinis, namun, pendekatan saat ini terbatas.⁷

Edema Serebri pada Stroke Iskemia

Disfungsi kapiler otak karena iskemia dan reperfusi post-iskemik pada perubahan progresif dalam permeabilitas sawar darah-otak, yang menyebabkan pembentukan edema ionik, edema vasogenik, dan konversi hemoragik. Ketika kapiler

yang membentuk sawar darah-otak tidak bisa lagi mempertahankan konstituen intravaskular, seperti Na^+ , air, protein serum, dan darah, zat ini masuk ke dalam ruang ekstraselular otak dan menyebabkan pembengkakan. Hal ini umum untuk membagi edema menjadi sub tipe yang berbeda. Namun, sekarang tampaknya bahwa edema ionik, edema vasogenik, dan konversi hemoragik memiliki molekul anteseden penting, baik pretranskripsional (yaitu, aktivasi faktor transkripsi) dan transkripsi, yang menunjukkan bahwa konversi perdarahan dapat mewakili endstage dalam suatu proses yang manifestasi awalnya sebagai edema.⁸

Edema merugikan karena menyebabkan pembengkakan. Pembengkakan berarti bahwa volume yang ditempati oleh suatu massa dari jaringan yang meningkat seperti oleh tumor, edema, atau darah. Pembengkakan berbahaya karena dampaknya pada jaringan yang berdekatan, dan efek ini diperberat oleh volume tetap tengkorak. Jaringan yang membengkak menyebarkan kekuatan mekanik pada jaringan sekitarnya, menggeser dan meningkatkan tekanan jaringan di dalamnya. Ketika tekanan jaringan melebihi tekanan kapiler, aliran jaringan terganggu, menyebabkan iskemia, pembentukan edema, dan pembengkakan pada sel. Edema dan pembengkakan keduanya indikator dan penyebab cedera.⁸

Pembengkakan menyiratkan bahwa konstituen baru akan ditambahkan ke ruang ekstraselular otak. Tidak termasuk tumor, konstituen baru hanya dapat datang dari ruang vaskuler. Persyaratan mutlak untuk aliran darah aktif mudah diapresiasi dengan eksperimen sederhana. Eksisi sepotong jaringan dari otak hidup, baik di ruang operasi atau laboratorium, akan menyebabkan sel-sel dalam jaringan mati, menunjukkan pergeseran ion dan konten air antara ruang ekstraselular dan intraseluler yang merupakan ciri khas dari sitotoksik edema. Namun, jaringan tersebut tidak akan membengkak, tidak akan menjadi lebih berat, dan tidak akan menunjukkan edema ionik, edema vasogenik, atau konversi perdarahan, karena tidak ada sumber air baru, ion, dan darah. Eksperimen ini memperkuat perbedaan antara edema sitotoksik dan tiga proses patofisiologi (edema ion, edema vasogenik, dan berdarah konversi), dengan tiga yang terakhir membutuhkan aliran darah menyebabkan pembengkakan. Dengan reperfusi pasca-iskemik, persyaratan untuk aliran darah aktif terpenuhi.

Dalam kasus ini jaringan yang tidak mendapat perfusi, ada gradien spasial iskemia atau hipoksia, mulai dari yang hipoksia berat dalam inti, hipoksia kritis dalam penumbra, dan normoxia untuk yang lebih jauh. Zona ini berhubungan dengan berbagai respon molekuler dan fisiologis yang berbeda. Edema ionik terjadi di zona perfusi tapi lebih parah pada jaringan iskemik. Pada tikus model edema serebral berat 8 jam setelah oklusi arteri serebri permanen, sebagian besar cairan edema terletak terutama di daerah-daerah yang berdekatan dengan inti, dengan kelebihan air minimal pada area perfusi buruk. MRI menegaskan bahwa edema pertama kali ditemukan dalam daerah peri-infarct. Cairan edema bergerak dengan aliran massal (konveksi) ke dalam jaringan yang tidak mendapat perfusi. Kekuatan pendorong untuk gerakan ini adalah gradien konsentrasi untuk konstituen yang bergerak, termasuk Na^+ dan Cl^- , dan air. Sebelum equilibrium, daerah di dalam inti akan berisi sedikit atau tidak ada kelebihan elektrolit, sedangkan daerah penumbra berdekatan dengan infarct akan berisi kelebihan elektrolit dan air. Tingkat akumulasi kelebihan Na^+ dalam inti dapat digunakan untuk memperkirakan umur infarct.⁸

Tatalaksana Edema Serebri

Prinsip tindakan umum adalah mengoptimalkan perfusi, oksigenasi, dan drainase vena, meminimalkan metabolisme otak, dan menghindari intervensi yang dapat memperburuk gradien ionik atau osmolar.⁹

1. Posisi Kepala dan Leher

Posisi kepala harus netral, dan segala bentuk kompresi vena jugularis harus dihindari. Praktek elevasi kepala untuk mengurangi edema otak adalah luas tetapi hanya didukung oleh data yang tidak konsisten. ICP cenderung lebih rendah ketika kepala tempat tidur dinaikkan menjadi 30 derajat dibandingkan dengan posisi horisontal. Namun, pengaruh elevasi kepala pada tekanan perfusi serebral kurang dapat diprediksi. Pada pasien dengan stroke iskemik besar di antaranya masih ada kemungkinan menyelamatkan jaringan dalam penumbra iskemik, mungkin lebih baik untuk menjaga kepala tempat tidur datar kecuali pada saat saat ICP akut crisis. Menentukan posisi kepala yang optimal secara individual tetap bijaksana dan idealnya harus disesuaikan dalam setiap kasus.¹⁰

2. Analgesia, Sedasi dan Agen Pelumpuh Neuromuskuler

Rasa sakit, kecemasan, dan agitasi dapat meningkatkan metabolisme otak, aliran darah otak, dan kadang-kadang juga ICP. Oleh karena itu, rejimen rasional analgesia dan sedasi sesuai pada kebanyakan pasien dengan edema serebral dengan gejala ini. Opiat, benzodiazepin, dan propofol adalah yang agen paling umum digunakan untuk mencapai sedasi di unit perawatan intensif neurologis. Kodein sering digunakan pada pasien terjaga untuk meminimalkan sedasi, tapi potensi analgesik mungkin tidak cukup dalam beberapa situasi. Fentanyl dan sulfentanyl harus digunakan dengan hati-hati karena mereka telah dikaitkan dengan peningkatan ICP pada pasien dengan trauma otak parah, meskipun hal ini mungkin dapat dihindari dengan dosis titration dengan hati-hati. Di sisi positif, morfin sulfat sangat efektif dalam mengendalikan gejala dari otonomik berlebihan. Benzodiazepin yang lebih murah dari propofol (terutama lorazepam) dan memiliki keuntungan merangsang amnesia, serta sedasi. Namun, lorazepam memiliki onset kerja yang lebih lama dan midazolam memiliki onset kerja sangat singkat, tapi efek sedatif bertahan lebih lama sebagai *long-acting* metabolit yang mulai menumpuk.⁹

3. Ventilasi dan Oksigenasi

Hipoksia dan hiperkapnia adalah vasodilator serebral ampuh, dengan demikian dapat menyebabkan peningkatan volume darah otak dan hipertensi intrakranial, terutama pada pasien dengan permeabilitas kapiler yang abnormal. Intubasi dan ventilasi mekanik diindikasikan jika ventilasi atau oksigenasi tidak cukup pada pasien dengan edema otak. Lidokain intravena (1 mg/kg), etomidate (0,1-0,5 mg/kg), atau thiopental (1-5 mg/kg) dapat digunakan untuk mencegah respon refleksi yang merugikan. Setelah pasien diintubasi, pengaturan ventilator harus disesuaikan untuk mempertahankan PO₂ normal dan PCO₂.¹⁰

4. Manajemen Cairan

Osmolaritas serum rendah harus dihindari pada semua pasien dengan pembengkakan otak karena akan memperburuk edema sitotoksik. Tujuan ini dapat dicapai dengan membatasi ketat asupan cairan hipotonik. Pada pasien dengan hiperosmolaritas serum berkepanjangan, harus dikoreksi perlahan untuk mencegah *rebound* pembengkakan seluler. Keseimbangan cairan harus dipertahankan netral untuk mempertahankan keadaan euvolemia.¹⁰

5. Manajemen Tekanan Darah

Tekanan darah yang ideal akan tergantung pada penyebab yang mendasari edema otak. Pada pasien trauma dan stroke, tekanan darah harus didukung untuk mempertahankan perfusi yang adekuat, menghindari kenaikan tekanan darah yang tiba-tiba dan sangat tinggi. Menjaga tekanan perfusi serebral di atas 60-70 mm Hg umumnya direkomendasikan setelah cedera otak karena trauma. Peningkatan tekanan darah sesuai parameter dengan menggunakan obat inotropik harus dalam pengawasan. Target tekanan darah kontroversial dalam kasus perdarahan intraserebral, tapi mungkin aman untuk fase akut, dan strategi ini dapat mengurangi risiko awal berkembangnya hematoma. Setelah pertama 24-48 jam onset hematoma, tekanan darah harus diatur mendekati normotensi karena risiko pengembangan edema masih berlanjut. Pada pasien dengan stroke iskemik, penurunan tekanan darah yang cepat merugikan pada fase akut (24-48 jam pertama) karena mereka dapat menghasilkan perburukan defisit neurologis akibat hilangnya perfusi di penumbra.¹¹

6. Pencegahan Kejang, Demam dan Hiperglikemia

Manfaat dari penggunaan profilaksis antikonvulsan tetap tidak terbukti pada pasien dengan sebagian besar kondisi yang menyebabkan edema otak. Namun, penggunaan pencegahan ini sangat umum dalam praktek dan mungkin dipertahankan pada pasien dengan kepatuhan intrakranial yang terbatas. Demam dan hiperglikemia memperburuk kerusakan otak iskemik, dan nyata dapat memperburuk edema serebral. Oleh karena itu, intervensi keperawatan harus mencakup pengukuran suhu tubuh (termasuk suhu otak jika probe intraparekim tersedia) dan glukosa kapiler secara teratur. *Normothermia* ketat dan *normoglycemia* (yaitu, glukosa darah pada setidaknya di bawah 120 mg/ dL) harus dijaga setiap saat.¹⁰

7. Terapi Osmotik

Manitol dan salin hipertonik adalah 2 agen osmotik paling ekstensif dipelajari dan paling sering digunakan dalam praktek untuk memperbaiki edema otak dan hipertensi intrakranial. Efektifitasnya terlepas dari patofisiologi dan distribusi edema.¹⁰

Agen hiperosmolar, terutama manitol, membuat gradien osmotik melewati sawar darah otak.

Manitol juga menginduksi pengurangan cepat TIK melalui perubahan dalam dinamika cairan-darah atau *rheology*. Mekanisme yang mendasari perbaikan *rheologi* termasuk optimalisasi viskositas darah dan pengiriman tambahan oksigen pada kompensasi vasokonstriksi cerebral.¹¹ Pada volume yang sama, manitol 25 % memberikan beban osmotik (1375 mOsm/L), lebih besar dibandingkan salin hipertonic 3 % (1026 mOsm/L). Manitol merupakan diuretik osmotik dengan rentang dosis 0,25-1 gram/kg berat badan, diberikan secara bolus intermiten. Manitol menurunkan tekanan intrakranial melalui efek reologik, yaitu menurunkan hematokrit dan viskositas darah, meningkatkan aliran darah ke otak sehingga menurunkan diameter vaskuler otak sebagai hasil dari autoregulasi. Efek reologi paling baik dicapai dengan pemberian bolus cepat dibandingkan infus kontinyu. Efek puncak terjadi dalam 90 menit hingga 6 jam tergantung kondisi klinis. Oleh karena efek diuretikum yang kuat, reduksi volume intravaskular seringkali terjadi. Efek samping pemberian manitol termasuk nekrosis tubular akut, gagal ginjal, dan edema serebri berulang (*rebound*). Risiko meningkat pada osmolalitas > 320 mOsm/L. Pada anak, manitol dapat diberikan apabila kondisi pasien euvolemia dan osmolaritas serum < 320 mOsm/L. Efek samping manitol juga meningkat apabila diberikan dalam periode yang lama, misalnya infus kontinyu atau dosis berulang yang berlebihan. Rekomendasi pemberian manitol adalah dengan bolus intermiten dengan selang beberapa jam dan disertai penggantian cairan untuk mempertahankan kondisi euvolemia.¹²

Salin hipertonic sebagai agen osmotik yang lebih efektif dan lebih tahan lama. Bukti klinis dan hewan menunjukkan salin hipertonic sama efektif manitol dalam penurunan TIK dan komponen cairan otak bahkan pada kasus refrakter terhadap manitol.¹¹ Salin hipertonic memberikan tekanan

osmotik yang membawa air dari ruang interstisial memasuki kompartemen intravaskular sehingga menurunkan tekanan intrakranial. Arginin-vasopresin (AVP) yang disekresi sistem hipotalamus-neurohipofisis, mempengaruhi sel glia dengan meregulasi keseimbangan air melalui permeabilitas astrositik dan berperan dalam terjadinya edema serebri. Salin hipertonic menurunkan sekresi AVP dalam mekanisme yang belum diketahui. Koefisien salin hipertonic terhadap sawar darah otak lebih tinggi (1,0) dibandingkan manitol (0,9), yang artinya manitol tetap dapat menembus sawar darah otak yang intak.¹²

Salin hipertonic menurunkan TIK lebih baik dibandingkan salin normal atau larutan ringer laktat. Apabila dibandingkan dengan manitol, salin hipertonic dapat mempertahankan atau meningkatkan tekanan perfusi serebral, yang merupakan penentu penting luaran neurologis. Salin hipertonic (umumnya 3%) menurunkan TIK dengan mobilisasi osmotik cairan melalui sawar darah otak intak, selanjutnya mengurangi isi cairan otak. Hal ini dapat memperbaiki CBF regional dengan efek dehidrasi. Terapi salin hipertonic menyebabkan peningkatan dalam volume intravaskular yang menyebabkan peningkatan kardiak *output*.¹²

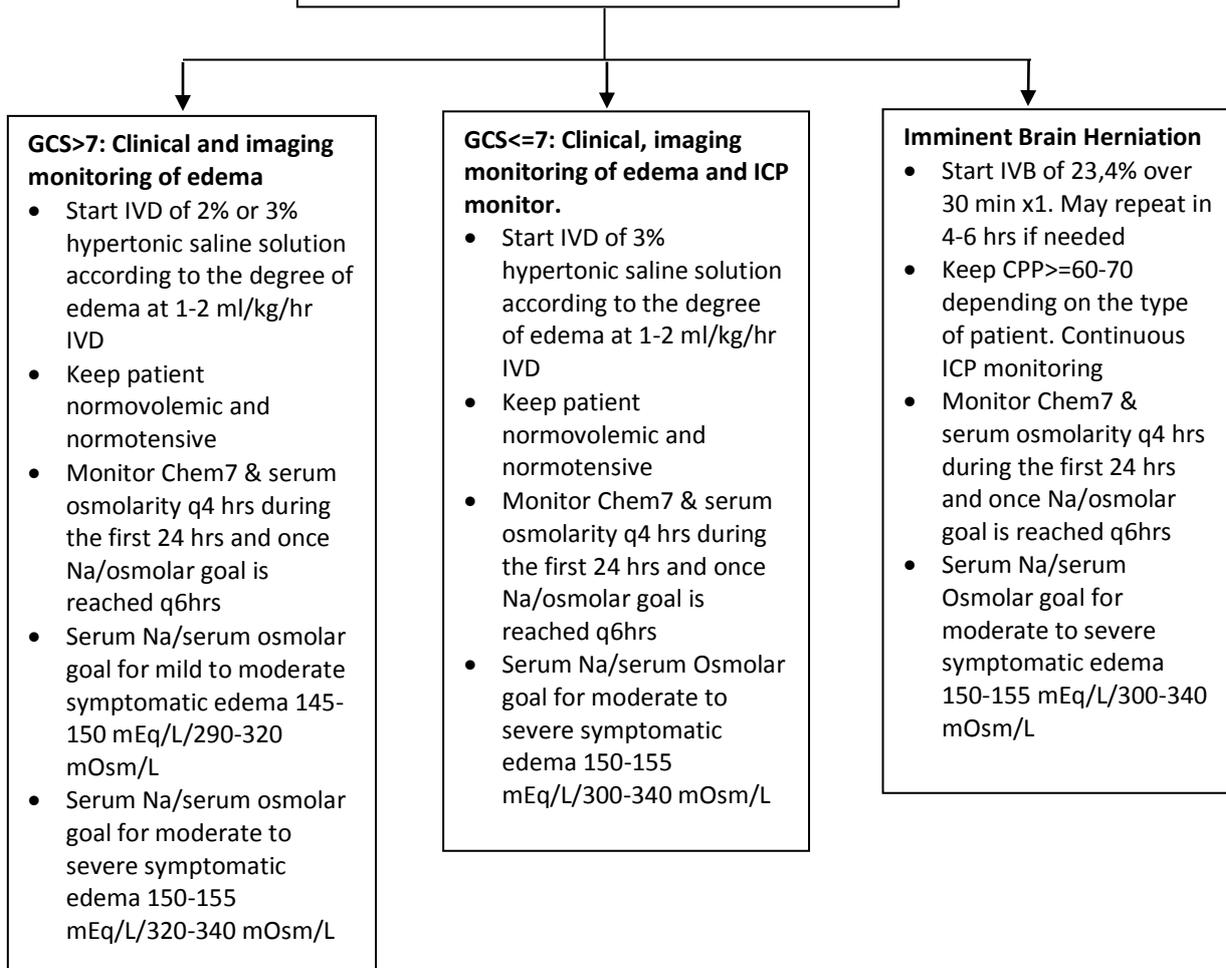
Loading dose salin hipertonic 23% 30 mL diberikan selama 10 sampai 20 menit melalui jalur sentral, dosis pemeliharaan salin 3% 1 mg/kg/jam dititrasi sampai Na serum 150-155 mEq/jam. Na harus diperiksa setiap 6 jam. Pemberian salin hipertonic berhubungan dengan edema paru dan dapat menimbulkan hipotensi jika diberikan terlalu cepat. Bolus salin hipertonic menunjukkan penurunan TIK lebih cepat daripada manitol dan efektif bahkan pada pasien yang refrakter terhadap manitol.¹³

General Treatment Algorithm for Adult Patient with Neurological Injury

Hypertonic Saline Solution Protocol for Increased Intracranial Pressure:

Note: Hypertonic saline solutions can be used in combination with other therapies directed to alleviate increased ICP (e.g., hyperventilation, iv Mannitol, diuretics, sedation, temperature control etc.). These are generalized recommendations for the neurological patient with increased ICP. The selection of the hypertonic saline strength and /or type of alternative therapies for this process must be individualized to the physiological characteristics of each patient. This therapy must be approved and supervised by the Neurocritical Care attending. This therapy must be administered in the ICU setting with the exception of monitoring protocol. Central venous access is required for hypertonic saline solutions with a concentration $\geq 3\%$. Caution if patient has prolonged hyponatremia of not to increase the serum Na $> 10-12$ mEq over 24 hrs.

Evidence of symptomatic cerebral edema or Increased ICP by brain imaging and/or ICP monitor (Edema caused by ICH, stroke, TBI, inflammatory cytotoxic edema component of tumor, anoxic injury, etc..)



Gambar 4. Protokol Terapi Salin Hipertonik.¹⁴

1. Steroid

Glukokortikoid sangat efektif pada ameliorating edema vasogenik yang menyertai tumor, kondisi peradangan, dan gangguan lain yang terkait dengan peningkatan permeabilitas sawar darah otak, termasuk manipulasi bedah. Namun, steroid tidak berguna untuk mengobati edema sitotoksik dan merugikan pada pasien dengan iskemia otak. Kerusakan *tight junction* endotel terutama bertanggung jawab untuk pembentukan edema pada tumor otak. Mekanisme molekular yang terlibat dalam permeabilitas abnormal termasuk *underexpression* protein *tight junction* (misalnya, *occluding*, *claudin-1*, *claudin-5*), up-regulasi channel air tingkat tinggi endotel vaskular aquaporin-4, dan glukokortikoid faktor pertumbuhan adalah pengobatan utama edema serebral disebabkan oleh tumor otak primer atau metastasis. Penurunan edema peritumoral dengan kortikosteroid dapat terjadi karena penurunan permeabilitas sel endotel, meningkatnya *clearance* cairan dalam ruang ekstraselular atau perubahan metabolik yang terjadi dalam jaringan tumor. Deksametason adalah agen yang disukai karena sifat aktivitas mineralokortikoidnya sangat rendah. Dosis awal yang biasa digunakan adalah 10 mg intravena atau melalui peroral, diikuti oleh 4 mg setiap 6 jam. Ini setara dengan 20 kali fisiologis normal produksi kortisol. Tanggapan sering cepat dan luar biasa, kadang-kadang dramatis, tetapi beberapa tumor kurang responsive. Dosis yang lebih tinggi, hingga 96 mg per hari, dapat digunakan dengan peluang lebih sukses pada kasus refrakter. Setelah beberapa hari penggunaan, steroid harus dikurangi secara bertahap untuk menghindari komplikasi yang berpotensi serius dari edema berulang dan supresi adrenal. Kortikosteroid juga efektif untuk mengurangi edema otak yang berhubungan dengan radiasi otak, perawatan *radiosurgical*, dan manipulasi bedah saraf. Pada pasien dengan cedera kepala berat, penggunaan glukokortikoid tidak dianjurkan untuk mengurangi ICP. Beberapa uji klinis acak secara konsisten menunjukkan bahwa kortikosteroid tidak memiliki nilai dalam pengobatan stroke iskemik. Manfaat penggunaan steroid juga gagal pada pasien dengan perdarahan intraserebral.¹⁰

2. Hiperventilasi

Meskipun bukan pengobatan edema otak, hiperventilasi sangat bermanfaat dalam mengurangi peningkatan ICP. Efek ini terjadi dengan memproduksi vasokonstriksi serebral dan karenanya mengurangi volume darah otak. Resistensi pembuluh darah kecil sangat sensitif terhadap keasaman cairan serebrospinal. Karena sawar darah-otak tidak tembus bikarbonat dan ion hidrogen tetapi permeabel terhadap karbondioksida, perubahan konsentrasi ion hidrogen cairan serebrospinal dapat didorong oleh perubahan dalam serum pCO₂. Penurunan CBF terjadi segera dan berlangsung selama 30 menit. Dalam pengaturan autoregulasi utuh, setiap torr perubahan pCO₂ menghasilkan perubahan 3% di CBF. Kehilangan reaktivitas vasomotor CO₂ merupakan indikator prognostik jelek pada cedera kepala.¹⁵

3. Barbiturat

Barbiturat dapat secara efektif mengurangi ICP pada pasien dengan injuri kepala berat. Mereka umumnya dicadangkan untuk kasus refrakter terhadap tindakan medis lainnya. Penekanan metabolik adalah efek yang diinginkan dan diduga sebagai mekanisme kerjanya. Dosis barbiturat biasanya dititrasi sesuai dengan ICP sasaran.¹⁶

4. Hipotermia

Induksi hipotermia telah menghasilkan ketertarikan yang sangat besar sebagai intervensi potensial pada pasien dengan gangguan otak akut. Data eksperimen memberikan dasar untuk evaluasi klinis dari hipotermia untuk mengobati iskemia otak akut dan injuri traumatis. Hipotermia biasanya dipertahankan selama 12-72 jam, diikuti dengan periode kontrol rewarming diatas 12-24 jam. Induksi hipotermia dikaitkan dengan beberapa komplikasi potensial. Yang paling sering dan berbahaya adalah sepsis (terutama dari pneumonia), aritmia jantung dan ketidakstabilan hemodinamik (sering terlihat selama *rewarming*), koagulopati (terutama trombotopenia), dan gangguan elektrolit (kalium, magnesium, kalsium, fosfat).¹⁶

5. Intervensi Bedah

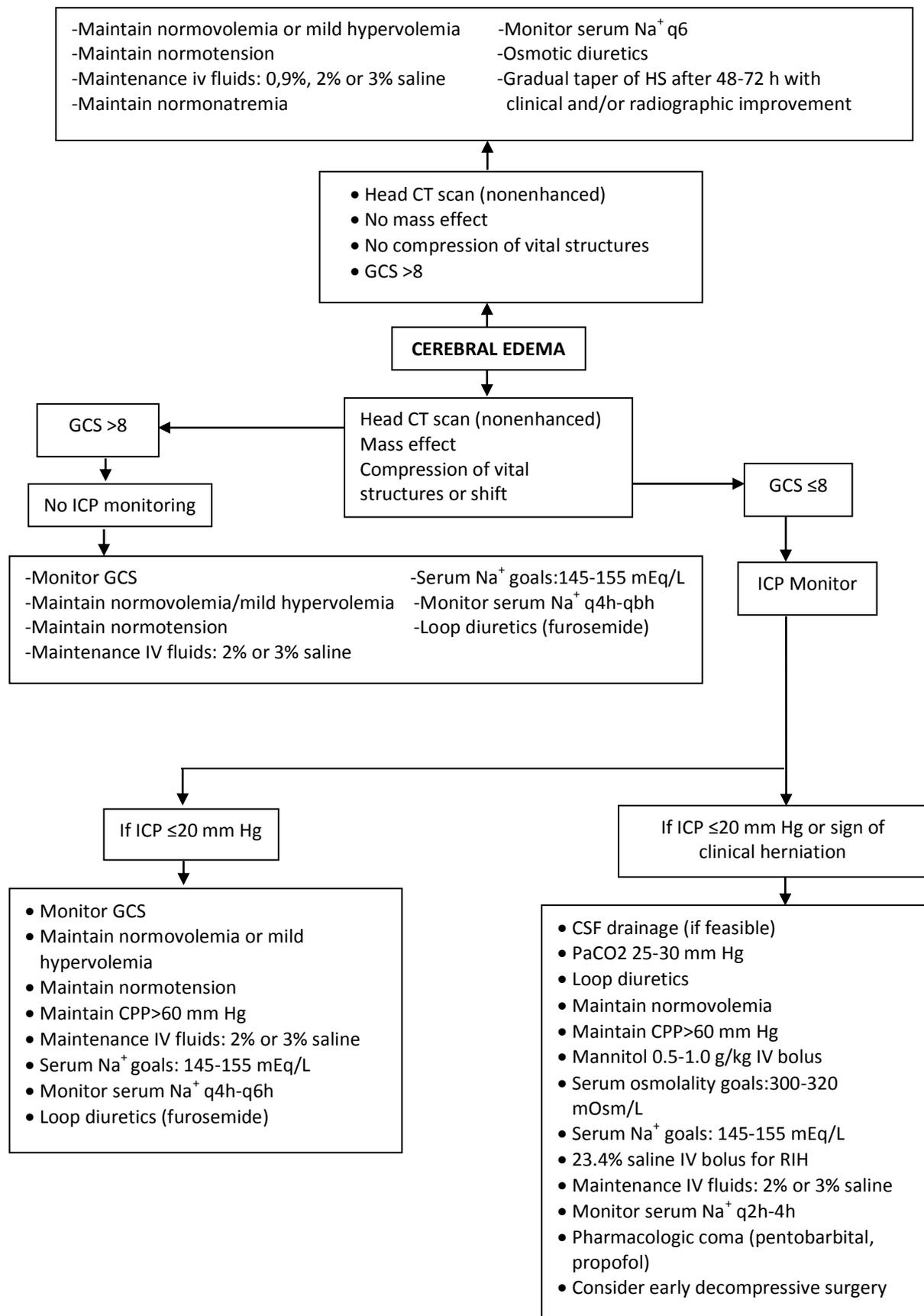
Pada pasien dengan elevasi ICP, drainase cairan serebrospinal adalah penanganan yang cepat dan sangat efektif. Hal ini berlaku meskipun tanpa adanya hidrosefalus. Sayangnya, drainase ventrikel eksternal membawa risiko besar ventriculitis,

bahkan di bawah perawatan terbaik. Kontrol lumbal drainase mungkin menjadi alternatif yang aman pada pasien dengan sisterna basilaris dilihat pada CT scan. Sebuah diskusi yang komprehensif dan diperbarui pada hemicraniectomy untuk mengobati edema otak iskemik akibat stroke hemisfer besar telah dipublikasikan. Meskipun jelas bahwa hemicraniectomy dapat menyelamatkan nyawa, dampak yang menguntungkan jangka panjang pada fungsional korban tetap tidak terbukti. Usia yang lebih tua

jelas diprediksikan pemulihannya sedikit, dan *hemicraniectomy* sebaiknya hanya ditawarkan kepada pasien stroke lebih muda dari 50-55 tahun. Pada pasien kritis, hipertensi intrakranial bandel setelah trauma kepala yang semua langkah-langkah terapi lainnya gagal mengatasi, *craniectomy* dengan *duraplasty* mungkin menjadi alternatif. *Hemicraniectomy* mungkin lebih baik pada pasien dengan lesi fokal, seperti memar hemoragik, tapi *holocraniectomy* diperlukan pada pasien dengan edema otak global.¹⁶

Tabel 1. Penatalaksanaan Edema Serebri Dan Peningkatan Tekanan Intrakranial

Management of cerebral edema and elevated intracranial pressure
General measures
Optimize head position (30-60 degrees from horizontal)
Neck position (midline)
Normoxia (PaO ₂ approximately 100 mm Hg); avoidance of hypoxemia
Normocarbica (PaCO ₂ approximately 35 mm Hg); avoidance of hypercarbia
Normothermia
Normoglycemia
Maintain CPP > 60 mm Hg
Adequate nutrition
Seizure prophylaxis in select patients
Specific measures
Hyperventilation (PaCO ₂ 25-30 mm Hg)
Corticosteroids (dexamethasone) in select patients (e.g., brain neoplasms)
Loop diuretics (furosemide)
Osmotherapy (mannitol versus hypertonic saline)
Pharmacologic coma (barbiturates, propofol)
Analgesia, sedation, and paralysis



Gambar 5. Algoritma Manajemen Edema Serebri.³

SIMPULAN

Edema merupakan respon umum untuk berbagai bentuk cedera otak yang dapat menimbulkan efek massa yang berlanjut menjadi herniasi otak. Herniasi serebri sesuai penyebabnya dapat dikategorikan sebagai sitotoksik, vasogenik, interstisial, atau gabungan.

Edema sitotoksik terjadi karena adanya gangguan kanal Na^+/K^+ ATPase dan *calcium pump* dan biasanya disebabkan oleh iskemia serebral atau cedera otak eksitotoksik. Edema vasogenik disebabkan oleh kerusakan pada *tight junction* dari penghalang darah-otak, dan akibat sekunder dari gangguan fisik atau pelepasan senyawa vasoaktif, yang menyebabkan protein dan cairan intravaskular keluar ke ruang ekstraselular. Edema interstitial (hydrocephalic) terjadi akibat peningkatan tekanan intraventrikular, yang menyebabkan migrasi CSF transependymal ke dalam ruang ekstraselular. Edema osmotik terjadi ketika konsentrasi zat terlarut berbeda antara parenkim otak dan plasma darah, yang menghasilkan gradien tekanan osmotik abnormal mengakibatkan aliran cairan dari serum ke dalam otak. Edema hidrostatik terjadi akibat kegagalan autoregulasi serebrovaskular dan adanya aliran berlebihan pada *cerebral capillary bed*, yang mengakibatkan transudasi cairan interstitial atau vasogenik ke dalam ruang ekstraselular

Prinsip tindakan umum edema serebri adalah mengoptimalkan perfusi, oksigenasi, dan drainase vena, meminimalkan metabolisme otak, dan menghindari intervensi yang dapat memperburuk gradien ionik atau osmolar. Tatalaksana umum edema serebri antara lain : posisi elevasi kepala leher 30 derajat, analgesia, sedasi, agen pelumpuh neuromuskuler, ventilasi, oksigenasi, manajemen cairan, manajemen tekanan darah, pencegahan kejang, demam, dan hiperglikemia, terapi osmotik, terapi steroid, hiperventilasi, hipotermia, dan terapi farmakologi alternatif lainnya. Intervensi bedah pada edema serebri bertujuan untuk drainase cairan serebrospinal dan kraniektomi dekompresi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abe T, et al. Oxidative metabolism in cultured rat astroglia: effects of reducing the glucose concentration in the culture medium and of D-aspartate or potassium stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2006; 26:153–160.
2. Soeatmadji, DW. Obesity, Insulin Resistance, and The Brain The Next Target. Brawijaya University. Malang. 2013.
3. Ballabh P, et al. The blood–brain barrier: an overview Structure, regulation, and clinical implications, *Departments of Pediatrics, Anatomy and Cell Biology, and Pathology. Neurobiology of Disease* 2004; 16:1–13.
4. Kaal ECA, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:593–600.
5. Papadopoulos MC. Molecular Mechanism Of Brain Tumor Edema. *Neuroscience* 2004; 129:1011–1020.
6. Song EC, et al. Hyperglycemia Exacerbates Brain Edema and Perihematomal Cell Death After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2005; 34:2215-2220.
7. Xi G, et al. Mechanisms of Edema Formation After Intracerebral Hemorrhage: Effects of Extravasated Red Blood Cells on Blood Flow and Blood-Brain Barrier Integrity. *Stroke*. 2005; 32:2932-2938.
8. Simard JM, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007; 6(3):258–268.
9. Puri SK, et al. Cerebral Edema and its Management. *MJAFI* 2005; 59 : 326-331.
10. Rabinstein AA. Treatment of Cerebral Edema. *The Neurologist* 2006; 12: 59–73.
11. Da Silva, JC. Hypertonic saline more efficacious than mannitol in lethal intracranial hypertension model. *Neurological Research*. 2009.
12. Susanti I. Handryastuti RA. Perbandingan Efektifitas Salin Hipertonik dan Manitol pada Anak dengan Edema Serebri. *CDK* 200 2013; 40:1.
13. Bullock MR, Povlishock JT. Guidelines for the Management of severe traumatic Brain injury 3rd Edition. *Journal of Neurotrauma* 2007;24.
14. Parra, A. Adult Neurocritical Care Protocols “Hypertonic Saline”. Department of Neurosurgery. UTHSCSA. 2008.
15. Helbok R, et al. Global Cerebral Edema and Brain Metabolism After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2011; 42:1534-1539.
16. Donkin JJ, Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:293–299.