

## EFEK HIPOTERMIA SEBAGAI NEUROPROTEKTIF PADA STROKE ISKEMIK

### EFFECT OF HYPOTHERMIA AS NEUROPROTECTIVE IN ISCHEMIC STROKE

Chandra Wirawan\* Shierly\*\*

#### ABSTRACT

The incidence of stroke has been increasing continuously. It is found that a higher prevalence of ischemic stroke than the prevalence of hemorrhagic stroke and the disability of stroke is the highest of all other diseases. Many methods of therapeutic hypothermia can be done locally (in body surface or lesion) and systemically (endovascular). Based on various randomized controlled trial (RCT) studies, therapeutic hypothermia can provide neuroprotective effect by reducing brain metabolism, decreasing free radical, inhibiting inflammatory response and preventing neuron cell apoptosis so that the level of the disability can be lower.

**Key Words:** Ischemic stroke, neuroprotective, reperfusion, therapeutic hypothermia

#### ABSTRAK

Kejadian stroke bertambah dari tahun ke tahun. Prevalensi stroke iskemik lebih banyak dibandingkan stroke hemoragik dan kejadian disabilitas stroke merupakan yang tertinggi jika dibandingkan penyakit lainnya. Berbagai metode hipotermia terapeutik yang dapat dilakukan baik metode lokal (permukaan tubuh/daerah lesi), sistemik (endovaskular), dan spesifik (endovaskular di pembuluh darah spesifik). Berdasarkan berbagai penelitian *randomized controlled trial* (RCT), hipotermia terapeutik dapat memberikan efek neuroprotektif dengan menurunkan metabolisme otak, penurunan radikal bebas, menghambat respon inflamasi, dan menghambat apoptosis sel neuron sehingga tingkat disabilitas dapat diturunkan.

**Kata Kunci:** Hipotermia terapeutik, neuroprotektif, reperfusi, stroke iskemik

\*Dokter Umum, RSUD Dumai, Riau. \*\*Program Studi Biomedik Kekhususan ilmu *Anti-Aging*, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali. **Korespondensi:** chandra.wirawanwu@gmail.com

#### PENDAHULUAN

Stroke adalah gangguan otak secara tiba-tiba yang manifestasi klinisnya setidaknya 24 jam atau lebih bersifat fokal maupun global. Stroke terjadi akibat adanya infark atau pendarahan di sistem saraf pusat.<sup>1</sup>

Faktor risiko stroke dibagi atas dua bagian besar yaitu faktor yang dapat di modifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Jenis kelamin, umur, ras, dan genetik merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Sedangkan faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, merokok, dislipidemia, aktifitas fisik yang kurang, obesitas, alkoholik, atrial fibrilasi, penyakit jantung, apnea tidur obstruktif, riwayat stroke sebelumnya, dan penyakit arteri karotis. Gejala yang dapat ditimbulkan akibat stroke yaitu kelemahan satu sisi anggota gerak, bicara pelo, gangguan penglihatan, dan lainnya.<sup>2</sup>

Stroke menjadi penyakit yang menduduki urutan nomor dua setelah penyakit jantung iskemik yang menyebabkan kematian. Kejadian stroke iskemik lebih banyak dibandingkan stroke perdarahan. Setiap

40detik, terjadi penambahan kasus stroke di Amerika Serikat dan setiap empat menit mengalami kematian.<sup>3</sup>

Prevalensi stroke di Indonesia terus mengalami peningkatan. Kejadian stroke pada tahun 2013 sebesar 7permil dan mengalami peningkatan sebesar 10,9 permil pada tahun 2018. Kelompok usia diatas 75 tahun memiliki prevalensi stroke tertinggi yaitu 50,2 permil. Berdasarkan hasil dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia (Litbangkes RI), stroke mempunyai proporsi disabilitas yang tertinggi jika dibandingkan dengan penyakit jantung, diabetes mellitus tipe 2, rematik, dan trauma pada kelompok lansia di atas 60 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa stroke merupakan penyakit yang dapat mempengaruhi kualitas hidup bagi penderitanya.<sup>4</sup>

Tatalaksana stroke iskemik saat ini adalah inisiasi *alteplase* intravena sedini mungkin. Keefektifan terapi *alteplase* ini dipengaruhi oleh lamanya kejadian dari gejala stroke iskemik. Hal ini akan mempengaruhi mortalitas dan morbiditas pasien stroke iskemik.<sup>5</sup>

Hipotermia terapeutik memiliki efek proteksi sel saraf. Beberapa penelitian yang menggunakan hewan coba sebagai subjek penelitian berhasil membuktikan bahwa dengan menurunkan suhu tubuh di titik suhu tertentu akan menimbulkan efek proteksi sel saraf.<sup>6</sup> Hipotermia dapat menyebabkan penurunan metabolisme, penurunan radikal bebas, menghambat respon inflamasi, dan menghambat apoptosis sel neuron. Hipotermia juga dapat mengurangi edema otak yang dimana juga dapat menurunkan tekanan intrakranial serta dapat meminimalisir kejadian trombotik. Metode penurunan suhu tubuh agar mencapai kondisi hipotermia dapat dilakukan secara lokal maupun sistemik. Metode lokal dengan cara membuat hipotermia di lokasi yang mengalami masalah (*cooling helmet*) dan metode sistemik dengan cara memberikan terapi secara farmakologi (neurotensin) dan non-farmakologi (infus normosalin yang dingin).<sup>7,8</sup>

Sampai saat ini masih terbatas penelitian yang membahas tentang hubungan hipotermia dengan efek neuroprotektif khususnya pada pasien stroke iskemik. Masih sangat variatif suhu tubuh yang diajarkan, lama hipotermia, dan mekanisme peningkatan suhu ke suhu normal kembali untuk menimbulkan efek neuroprotektif.<sup>6</sup>

Tujuan dari tinjauan pustaka sistematis ini ingin mengumpulkan dan menarik kesimpulan dari penelitian-penelitian uji acak terkontrol/*randomized controlled trial* (RCT) yang menilai efek hipotermia sebagai neuroprotektif agar hipotermia terapeutik dapat diterapkan sebagai terapi adjuvan dalam penanganan kasus stroke iskemik sehingga dapat meningkatkan prognosis pasien stroke iskemik.

## PEMBAHASAN

### Hipotermia

Suhu tubuh normal manusia antara 36,5-37,7 °C. Pusat pengaturan suhu tubuh ada di bagian hipotalamus. Tubuh secara otomatis akan menjaga homeostasis suhu tubuh dalam rentang normal.<sup>9</sup> Hipotalamus mengatur *set point* suhu tubuh yang dideteksi dari kulit agar suhu inti tubuh tetap terjaga di kisaran normal. Semakin rendah suhu yang dideteksi oleh kulit, maka hipotalamus akan

mengubah *set point* ke arah yang lebih tinggi tetapi masih dalam kisaran suhu normal. Lalu tubuh akan mengalami proses menggigil untuk mencapai kisaran suhu normal.<sup>10</sup>

Hipotermia adalah suhu tubuh dibawah suhu tubuh normal. Hipotermia sudah dijadikan sebagai terapi sejak dahulu. Hipotermia terapeutik pertama yang didokumentasikan berlangsung di Mesir kuno sekitar 5000 tahun yang lalu. Hipotermia menyebabkan penurunan kebutuhan ATP sel sehingga tingkat metabolisme mengalami penurunan. Penurunan metabolisme sel akan memodulasi penurunan kejadian kematian sel. Hipotermia juga menyebabkan kerja pompa ion menjadi maksimal sehingga mencegah kematian sel akibat pembengkakan sel, aktivitas apoptosis dan aktivasi enzim autofagosit. Hal ini mendasari efek hipotermia sebagai neuroprotektif.<sup>11</sup> Hipotermia terapeutik digunakan pada pasien yang koma, henti jantung dan penyakit lainnya.<sup>7</sup> Pada tahun 1987 telah diteliti bahwa dengan penurunan suhu dapat mengurangi kematian sel neuron.<sup>12</sup>

### Efek Hipotermia terhadap Stroke Iskemik

Hipotermia terapeutik dapat dilakukan secara lokal maupun sistemik. Metode lokal dengan cara membuat hipotermia di lokasi yang mengalami masalah (*cooling helmet*) dan metode sistemik dengan cara memberikan terapi secara farmakologi yang akan mempengaruhi hipotalamus sebagai regulator suhu tubuh (sistem kanabinoid, *transient receptor potential vanilloid 1* receptor, reseptor opioid, neurotensin, derivat tiroksin, aktivasi reseptor dopamin, *gaseous hypothermia*, dan nukleotida adenosin/ adenin) dan non-farmakologi (infus normosaline yang dingin).<sup>7,11</sup> Sampai saat ini, belum ada penyetaraan metode yang digunakan pada hipotermia terapeutik. Variasi metode yang digunakan dalam hipotermia terapeutik menyebabkan variasi hasil yang dihasilkan oleh hipotermia terapeutik tersebut. Hipotermia terapeutik secara lokal dan sistemik dapat menimbulkan efek samping. Efek samping muncul berdasarkan proses hipotermia hingga menuju normotermia. Awal induksi hipotermia dapat menyebabkan menggigil dan takikardia/bradikardia. Fase pemeliharaan dapat

menyebabkan hipometabolisme, penurunan *cardiac output*, infeksi, gangguan elektrolit, dan koagulopati. Fase penghangatan dapat menyebabkan gangguan elektrolit dan peningkatan tekanan intrakranial. Metode lain dari terapeutik hipotermia adalah *selective endovascular brain cooling* (SEBC). SEBC menggunakan teknik kateterisasi arteri femoral menuju arteri karotis interna dan secara spesifik menyebabkan hipotermia pada lokasi terjadinya stroke iskemik. Metode SEBC masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dikarenakan masih sedikit penelitian yang menunjukkan SEBC lebih baik dibanding metode lainnya.<sup>13</sup> Selain metode yang bervariasi, onset dilakukan hipotermia terapeutik juga bervariasi dan menghasilkan prognosis yang berbeda. Hipotermia terapeutik yang dilakukan sebelum terapi trombolitik akan menghasilkan prognosis yang baik jika dibandingkan dengan terapi saat trombolitik dan setelah trombolitik.<sup>11</sup>

Metode endovaskular lebih cepat menginduksi hipotermia dibanding metode lokal (superfisial). Sedangkan dalam hal mempertahankan suhu tubuh agar tetap hipotermia, kedua metode tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Tingkat keamanan dari kedua kelompok juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Su dkk tahun 2015 dimana pada kelompok hipotermia secara endovaskular memiliki skor *modified Rankin Scale* (mRS) yang lebih baik dibandingkan kelompok normotermia disamping pada kedua kelompok tetap diberikan terapi *alteplase/tissue plasminogen activator*.<sup>8</sup> Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Ma dkk tahun 2017 membandingkan skor mRS pada pasien stroke iskemik yang diberikan intervensi hipotermia dengan normotermia. Pada kelompok hipotermia memiliki disabilitas (skor mRS) yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok normotermia ( $p=0,002$ ).<sup>15</sup> Hal ini menunjukkan bahwa hipotermia dapat menurunkan angka disabilitas yang disebabkan oleh stroke iskemik. Kondisi hipotermia pada tubuh dapat menyebabkan penurunan metabolisme otak, penurunan konsumsi oksigen di otak, mengurangi risiko trombosis, mengurangi risiko epilepsi, mengurangi insidensi

gangguan pada sawar darah otak, mengurangi edema otak, meredam respon inflamasi dan radikal bebas, mengurangi akumulasi neurotransmitter eksitotoksik, asidosis intraseluler, influks kalsium intraseluler, dan menghambat apoptosis sel otak.<sup>8,16</sup>

Terdapat penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap perbaikan skor mRS antara kelompok yang diberikan hipotermia terapeutik dengan kelompok kontrol. Hal ini disebabkan oleh jumlah sampel yang lebih sedikit jika dibandingkan jumlah sampel pada penelitian yang dilakukan oleh Su dkk dan Ma dkk.<sup>8,15,17</sup> Selain itu lamanya durasi hipotermia juga dapat mempengaruhi skor mRS. Durasi hipotermia yang disarankan untuk mencapai efek neuroprotektif pada pasien stroke iskemik selama 5 hari. Hal ini disebabkan oleh durasi hipotermia yang semakin lama dapat menurunkan tekanan intrakranial tanpa meningkatkan kejadian komplikasi hipotermia.<sup>15</sup>

Berdasarkan skor *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang menunjukkan tingkat keparahan stroke, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok hipotermia dengan normotermia yang menerima terapi trombolisis intravena.<sup>3,17</sup> Sedangkan terdapat perbedaan yang signifikan pada skor NIHSS pada kelompok hipotermia dengan trombolisis intravena dibandingkan kelompok yang mendapatkan terapi antiplatelet konvensional (aspirin/clopidogrel).<sup>10</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Jerman tahun 2019, pasien yang dilakukan hemikraniektomi dalam kurun waktu 48 jam dari kejadian stroke, tidak ada perbedaan prognosis dan morbiditas yang signifikan pada hari ke-14 dan bulan ke-12 setelah kejadian stroke pada kelompok hipotermia dan normotermia.<sup>16</sup> Skor BI *Barthel Index* (BI) juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok hipotermia dan normotermia ( $p=0,958$ ).<sup>10,18</sup>

Peningkatan tingkat kesadaran pada pasien stroke iskemik berdasarkan perhitungan *Glasgow Coma Scale* (GCS) pada kondisi hipotermia tidak lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok normotermia ( $p>0,05$ ).<sup>18</sup> Perbedaan hasil penelitian tersebut bisa disebabkan karena variasi kejadian

stroke terhadap insiasi hipotermia terapeutik. Harapan besar dilakukan penelitian yang dapat memberikan patokan waktu yang tepat untuk insiasi hipotermia terapeutik untuk mendapatkan prognosis yang baik bagi penderita stroke iskemik.

Berdasarkan penelitian RCT yang dikumpulkan 5 tahun terakhir, tidak didapatkan perbedaan tingkat mortalitas stroke iskemik yang menerima terapi trombolisis intravena pada kelompok hipotermia dan kelompok normotermia.<sup>3-7</sup> Perbandingan kelompok yang menerima terapi trombolisis intravena dan terapi konvensional (clopidogrel/aspirin) terhadap tingkat mortalitas juga tidak ditemukan perbedaan yang signifikan ( $p=0,433$ ).<sup>10</sup>

Pasien stroke iskemik yang mendapatkan terapi trombolisis endovaskular berisiko terjadinya pendarahan intraserebral. Pasien stroke iskemik yang mendapatkan trombolisis endovaskular dan memiliki suhu hipotermia memiliki kejadian perdarahan intraserebral yang lebih rendah ( $p=0,03$ ). Komplikasi yang juga dapat ditimbulkan oleh terapi trombolisis endovaskular yaitu aritmia, hernia serebral, trombosis vena, infeksi paru, dan pendarahan saluran pencernaan. Kejadian komplikasi tersebut tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok hipotermia dan normotermia ( $p>0,05$ ).<sup>15,17</sup>

Hipotermia dapat menurunkan tekanan intrakranial. Semakin panjang durasi hipotermia, semakin efektif dalam penurunan tekanan intrakranial. Durasi hipotermia yang dianjurkan yaitu selama 5 hari karena komplikasi hipotermia (bradikardia, infeksi paru, dan gangguan koagulasi<sup>2,3</sup>) tidak berat dan terdapat efek neuroprotektif.<sup>15</sup> Pasien yang menjalani hipotermia terapeutik juga dapat mengalami herniasi serebri. Kejadian herniasi meningkat ketika tekanan intrakranial lebih dari 20 mmHg. Hal ini disebabkan oleh proses *rewarming* (penghangatan) yang dapat meningkatkan tekanan intrakranial. Penelitian Su dkk, 2015 didapatkan tekanan intrakranial pada saat awal induksi hipotermia terapeutik  $18,7\pm 5,5$  mmHg,  $12,4\pm 6,0$  mmHg ketika target suhu tercapai, dan  $18,8\pm 7,4$  mmHg saat insiasi penghangatan. Terjadi peningkatan yang signifikan yaitu  $39,4\pm 9,6$  mmHg ketika akhir proses penghangatan. Kecepatan

penghangatan yang lambat diharapkan dapat mencegah kejadian herniasi serebri. Perbandingan kecepatan penghangatan antara 37,8 jam dengan 48 jam tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kejadian herniasi serebri ( $p=0,490$ ). Pemantauan tekanan intrakranial selama proses penghangatan sangat disarankan untuk mencegah herniasi serebri karena jika tekanan intrakranial lebih dari 20-25 mmHg, pertimbangkan tindakan kraniotomi dekompresi atau pemberian cairan hipertonik.<sup>8</sup>

Induksi hipotermia yang mempertahankan suhu hipotermia tersebut selama 24 jam, didapatkan hipotermia dapat menyebabkan bradikardia ( $p<0,001$ ).<sup>8</sup> Komplikasi lainnya seperti gangguan elektrolit, perdarahan saluran pencernaan, retensi gaster, dan stress hiperglikemia lebih banyak dialami pada pasien yang menjalani hipotermia terapeutik. Akan tetapi, komplikasi ini tidak mempengaruhi prognosis dari stroke iskemik.<sup>7</sup> Kelompok hipotermia dijumpai sebesar 35% yang mengalami pneumonia. Akan tetapi, jika dibandingkan dengan kelompok normotermia, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan. Peneliti menilai hal ini dapat terjadi karena imobilisasi, disfagia, dan depresi imun akibat stroke yang menyebabkan insidensi pneumonia meningkat.<sup>9</sup>

Penelitian yang dilakukan di Jerman pada tahun 2019 menunjukkan komplikasi hipotermia terhadap sistem kardiovaskular, sistem saraf, dan kejadian pneumonia tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok hipotermia dan normotermia.<sup>18</sup>

## KESIMPULAN

Hipotermia dapat dijadikan pilihan terapi tambahan stroke iskemik. Berbagai penelitian RCT menunjukkan hipotermia dapat dijadikan sebagai terapi adjuvan untuk menghasilkan prognosis yang lebih baik dan dapat menurunkan kejadian peningkatan tekanan intrakranial.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Czeisler BM, Mayer SA. Acute Stroke: The First Hour. Dalam: Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, editor. Merritt's Neurology 13<sup>th</sup> Edition, Washington: Wolters Kluwer; 2015. h. 118-128.
2. Bell RD, Dechant V. Epidemiology. Dalam: Bendok BR, Naidech AM, Walker MT, Batjer HH, editor. Hemorrhagic and Ischemic Stroke. Medical, Imaging,

- Surgical, and Interventional Approaches, Newyork: Thieme; 2011. h. 3-9.
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, dkk. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e229-e445.
4. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. [http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi\\_rakorpop\\_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf) – Diakses Agustus 2018.
5. Ackerson T, Adeoye OM, Brown M, Demaerschalk BM, Leslie-mazwi TM, Ovbiagele B, dkk. AHA / ASA Guideline Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. 2019;344–418.
6. Wood T, Osredkar D, Puchades M, Maes E, Mari F, Flatebø T, dkk. Treatment temperature and insult severity influence the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia. 2016;(October 2015):1–12.
7. Sun Y, Zhang Z, Fan B, Li G. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. 2019;13(June):1–11.
8. Su Y, Fan L, Zhang Y, Zhang Y, Ye H, Gao D, dkk. Improved Neurological Outcome With Mild Hypothermia in Surviving Patients With Massive Cerebral Hemispheric Infarction. *Stroke*. 2016;47:457–63.
9. Sherwood L. *Human Physiology. From Cells to Systems*. 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2016.
10. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
11. Lee H, Ding Y. Temporal limits of therapeutic hypothermia onset in clinical trials for acute ischemic stroke : How early is early enough ? *Brain Circ*. 2020;6(3):139–44.
12. Kurisu K, Yenari MA. Neuropharmacology Therapeutic hypothermia for ischemic stroke ; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017;1–8.
13. Choi JH, Poli S, Chen M, Nguyen TN, Saver JL, Matouk C, et al. Selective Brain Hypothermia in Acute Ischemic Stroke : Reperfusion Without Reperfusion Injury. *Front Neurol*. 2020;11(November):1–8.
14. Ovesen C, Brizzi M, Fc P, Hc T, Karlsson T. Feasibility of endovascular and surface cooling strategies in acute stroke. *Acta Neurol Scand*. 2013;127:399–405.
15. Ma L, Song L, Yu X, Yu T, Liang H, Qiu J. The clinical study on the treatment for acute cerebral infarction by intra-arterial thrombolysis combined with mild hypothermia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:1999–2006.
16. Wu L, Wu D, Yang T, Xu J, Chen J, Wang L, dkk. Hypothermic neuroprotection against acute ischemic stroke : The 2019 update. *JCBMFM*. 2019;(45):1–21.
17. Hong JM. Targeted temperature management for ischemic stroke. *J Neurocrit Care*. 2019;12(2):67–73.
18. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, Hobohm C, Poli S, Kollmar R, dkk. Outcomes of Hypothermia in Addition to Decompressive Hemicraniectomy in Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Stroke A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;1–9.