



Hiperglikemia Reaktif pada Kasus *Traumatic Brain Injury* (TBI)

Agustiawan,¹ M. Jailani Al-Fajri²

¹RSUD Muaradua, Kabupaten Ogan Komering Ulu Selatan, Sumatera Selatan

²RSUD Cut Meutia, Kota Lhokseumawe, Nanggroe Aceh Darussalam, Indonesia

ABSTRAK

Trauma kepala merupakan penyebab utama kematian pada dewasa. Kerusakan akibat *traumatic brain injury* (TBI) dibagi menjadi dua jenis, yaitu cedera otak primer dan sekunder. Hiperglikemia setelah trauma kepala merupakan komplikasi sekunder yang berhubungan dengan hasil klinis buruk dan peningkatan mortalitas disebabkan respons stres, inflamasi, diabetes, disfungsi hipofisis atau hipotalamus, operasi, dan anestesi. Hiperglikemi pada kondisi ini harus dikontrol karena meningkatkan risiko *outcome* buruk dan kematian.

Kata kunci: Hiperglikemia reaktif, *traumatic brain injury*

ABSTRACT

Traumatic brain injury (TBI) is the main cause of death in adults. Damage due TBI is divided into two types, primary and secondary brain injury. Hyperglycemia after head trauma is a secondary complication associated with poor clinical outcomes and increased mortality due to stress response, inflammation, diabetes, pituitary or hypothalamic dysfunction, surgery, and anesthesia. Hyperglycemia in this condition must be controlled because it increases the risk of adverse outcomes and death. **Agustiawan, M. Jailani Al-Fajri. Reactive Hyperglycemia in Traumatic Brain Injury (TBI)**

Keywords: Reactive hyperglycemia, traumatic brain injury

PENDAHULUAN

Traumatic brain injury (TBI) merupakan kejadian nondegeneratif dan nonkongenital pada otak yang disebabkan oleh kekuatan mekanik eksternal yang memungkinkan terjadinya kerusakan permanen atau sementara terhadap fungsi kognitif, fisik, dan psikososial dengan kondisi perubahan atau penurunan kesadaran.¹

Definisi cedera otak sebenarnya belum konsisten dan cenderung bervariasi sesuai spesialisasi dan keadaan.²

Kondisi ini merupakan penyebab utama kematian pada orang berusia <45 tahun.³

American Trauma Society (ATS) mencatat sekitar 500.000 orang Amerika dirawat di RS setiap tahun setelah trauma otak. Sebanyak 10% dari trauma ini berakibat fatal.⁴

Komplikasi kranial yang mungkin terjadi pada TBI, antara lain: edema serebral, hipertensi

intrakranial, infeksi, toksisitas ion kalsium, dan vasospasme.⁵

Komplikasi sistemik terutama iskemia termasuk hipoksemia, hipotensi, hipertensi, hiperglikemia, dan hipoglikemia.⁶

Hiperglikemia merupakan salah satu komplikasi yang paling umum pada pasien TBI dan berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera dan hasil klinis serta prognosis buruk.⁶

Hubungan antara hiperglikemia dan prognosis buruk juga diamati pada pasien *stroke* iskemik, perdarahan subarakhnoid, dan perdarahan intraserebral.⁷

MEKANISME CEDERA KEPALA

Mekanisme penyebab paling umum trauma kepala adalah kecelakaan (seperti tabrakan kendaraan, menabrak pejalan kaki, dan kecelakaan sepeda), jatuh, cedera terkait olahraga, dan trauma tembus.⁸

Tingkat keparahan trauma kepala paling sering diklasifikasikan menggunakan *Glasgow Coma Scale* (GCS) yang merupakan kombinasi skor respons mata, motorik, dan verbal. Cedera dikatakan ringan jika skor GCS 13-15, 9-12 cedera sedang, dan <9 digolongkan cedera berat.^{2,9}

Kerusakan otak akibat TBI dibagi menjadi dua jenis, yaitu cedera otak primer dan sekunder.^{5,10}

Cedera primer disebabkan trauma mekanis berupa benturan fisik kepala yang mengakibatkan kompresi dan cedera jaringan yang berdekatan, dengan atau tanpa kehilangan kesadaran. Sel otak di sekelilingnya akan mengalami gangguan fungsional, tetapi belum mati; dan jika keadaan menguntungkan sel akan sembuh dalam beberapa menit, jam, atau hari.^{10,11}

Proses selanjutnya disebut proses patologi sekunder. Cedera sekunder adalah proses kompleks mencakup komplikasi kranial dan

Alamat Korespondensi email: agustiawan.dr@gmail.com

ANALISIS



sistemik yang terjadi dalam beberapa jam dan beberapa hari setelah cedera primer.¹⁰

Proses biokimiawi dan struktur massa yang rusak akan menyebabkan kerusakan seluler luas pada sel yang cedera ataupun sel yang tidak cedera.⁴

KOMPLIKASI TBI

Komplikasi kranial yang mungkin terjadi pada pasien TBI, antara lain: edema serebral, hipertensi intrakranial, infeksi, toksisitas ion kalsium, dan vasospasme.⁵

Komplikasi sistemik terutama iskemia termasuk hipoksemia, hipotensi, hipertensi hiperglikemia, dan hipoglikemia.⁶

Hiperglikemia pada pasien TBI merupakan salah satu komplikasi yang paling umum dan berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera serta hasil klinis serta prognosis buruk.⁶

Hubungan antara hiperglikemia dan prognosis buruk juga diamati pada pasien *stroke* iskemik, perdarahan subaraknoid, dan perdarahan intraserebral.⁶

Kerusakan sekunder pada lokasi trauma dapat diperberat dengan kaskade kompleks dari respons inflamasi seluler.⁶

Inflamasi merupakan respons dasar terhadap trauma yang sangat berperan dalam terjadinya cedera sekunder. Proses inflamasi dimulai dari beberapa jam sampai dengan beberapa hari yang makin hari makin memberat.¹²

Respons inflamasi akibat trauma akut tidak hanya terbatas pada otak dan sering tampak sebagai disfungsi organ lain.¹²

Proses inflamasi terjadi segera setelah trauma yang ditandai dengan aktivasi substansi mediator yang menyebabkan dilatasi pembuluh darah, penurunan aliran darah, dan peningkatan permeabilitas kapiler.¹²

REGULASI GULA DARAH PADA OTAK

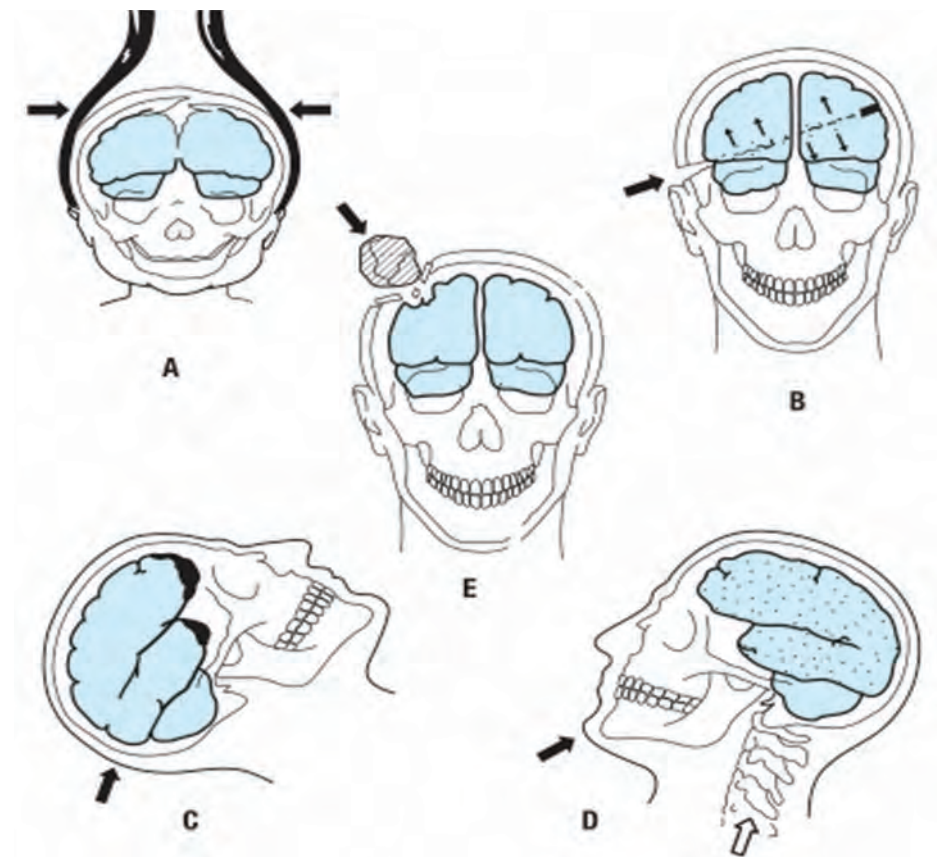
Sumber energi utama pada otak adalah glukosa yang masuk ke jaringan otak melalui sawar darah otak. Glukosa diperantarai oleh *Glucose Transporter* yang dikenal sebagai *GLUT-1* untuk bisa melewati sawar darah otak.¹³

Glukosa segera masuk ke astroglia dan neuron melalui perantara *GLUT-1* dan *GLUT-3*.¹³

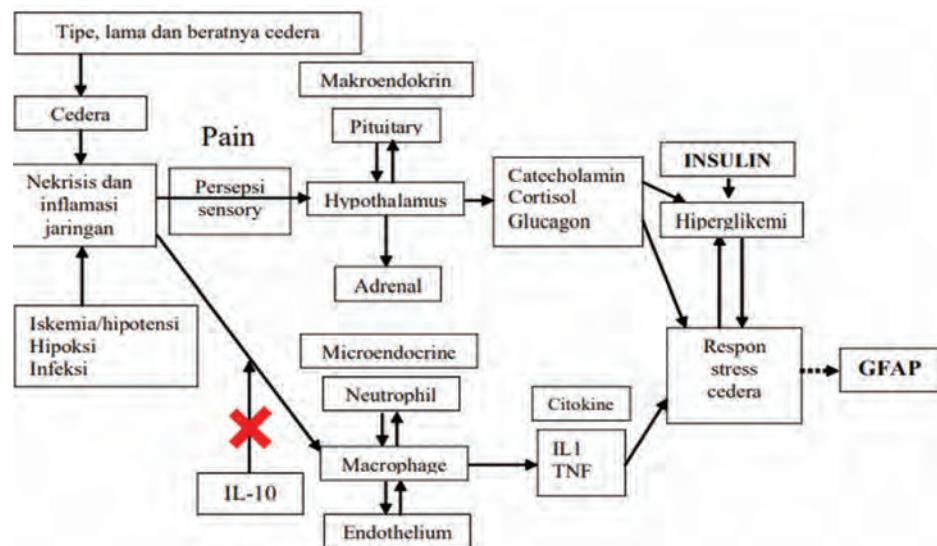
GLUT1 memediasi ambilan glukosa dari cairan ekstraseluler ke dalam astrosit, mikroglia, dan oligodendroglia, sedangkan transporter

GLUT3 berperan dalam pengambilan glukosa neuronal.¹³

Glukosa yang masuk ke astrosit juga digunakan untuk mensintesis glikogen. Glukosa di dalam otak mengalami oksidasi agar dapat



Gambar 1. Mekanisme cedera kranioserebral. A: kranium terdistorsi oleh forsep (cedera saat lahir). B: luka tembak otak. C: jatuh (juga kecelakaan lalu lintas). D: pukulan pada dagu. E: cedera akibat benda jatuh¹



Gambar 2. Respons tubuh terhadap trauma¹²



menghasilkan ATP atau untuk mensintesis glikogen.¹⁴

Terdapat 2 teori mengenai transpor glukosa ke sel otak, yaitu *astrocyte-neuron lactate shuttle* (ANLS) dan *neuron-astrocyte lactate shuttle* (NALS).¹⁴

Teori ANLS mengusulkan bahwa glukosa diangkut ke astrosit melalui transporter GLUT1 dan kemudian dimetabolisme menjadi laktat.¹⁵

Laktat diangkut ke luar astrosit dan diambil oleh neuron dan disajikan sebagai bahan bakar melalui transporter monokarboksilat (MCT).¹⁵

Teori NALS memprediksi bahwa neuron mengambil glukosa selama aktivasi dan kemudian mentransfer laktat ke astrosit.¹⁴

Transpor glukosa dapat dipengaruhi perubahan metabolisme glukosa otak, aktivasi saraf, dan perubahan kadar glukosa plasma.¹⁴

Kebutuhan ATP juga akan meningkat saat metabolisme lokal meningkat seperti pada saat aktivasi saraf, sehingga meningkatkan ambilan glukosa otak.¹⁴

Otak mempunyai sistem pengaturan yang kompleks untuk menjaga pasokannya agar dapat memastikan pengiriman

pasokan glukosa yang berkelanjutan untuk mempertahankan fungsi sel normal.¹⁴

Glucosensing neuron diduga memiliki peran penting dalam memulai respons untuk mempertahankan kadar glukosa otak yang konstan.¹⁴

REGULASI GULA DARAH PADA TBI

Batang otak merupakan pusat sistem saraf simpatis.⁹

Sistem ini menyebabkan pelepasan katekolamin (epinefrin) yang memiliki efek sangat kuat terhadap reaksi glikogenolisis dan glukoneogenesis dalam hati, sehingga akan meningkatkan pelepasan glukosa oleh hati masuk ke dalam sirkulasi, selain itu juga menghambat pemakaian glukosa di jaringan perifer.^{16,17}

Aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf otonom simpatis terjadi pada kasus TBI.¹⁸

Kondisi tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar katekolamin, kortisol, glukagon, dan hormon pertumbuhan yang dapat memacu proses glikogenolisis dan hipermetabolisme serta menyebabkan produksi glukosa yang berlebihan.^{18,19}

Katekolamin juga meningkatkan produksi glukagon dan menurunkan sekresi insulin.²⁰

Insulin resistance (IR) sementara adalah mekanisme lain memengaruhi metabolisme glukosa. Beberapa laporan telah menunjukkan bahwa TBI mengurangi sensitivitas dan sekresi insulin, berkontribusi pada gangguan homeostasis IR dan glukosa.²⁰

Katekolamin yang dilepaskan dapat menghambat transportasi glukosa melalui penghambatan pengikatan insulin, menyebabkan IR dengan hiperinsulinemia.²⁰

Aksis hipotalamus-hipofisis sangat penting dalam menjaga homeostasis glukosa dengan cara menurunkan glukoneogenesis hati dan meningkatkan sensitivitas insulin.²¹

Disfungsi hipofisis secara langsung dapat menyebabkan gangguan metabolisme glukosa dan berpotensi menyebabkan hiperglikemia.²²

Cedera hipofisis juga dapat mengganggu fungsi neuroendokrin; defisiensi hormon gonadotropik dan pertumbuhan biasanya diinduksi oleh TBI dan dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolisme glukosa.²³

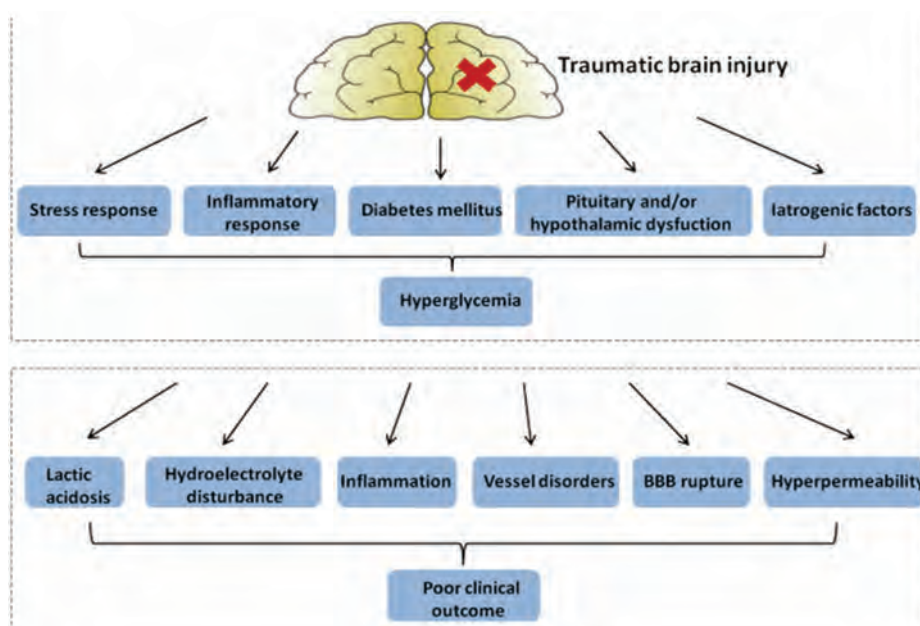
Pasien TBI mengalami inflamasi sistemik yang mengaktifkan beberapa sitokin, seperti TNF- α , IL-6, dan CD11d.²⁴

TNF- α mengatur kuantitas dan fungsi glukosa dengan menurunkan kadar *adipocyte-specific genes* dan meningkatkan kadar *preadipocyte-specific genes* yang berkontribusi terhadap resistensi insulin dan hiperglikemia.²⁵

Respons inflamasi juga dapat meningkatkan kadar *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dan merangsang pelepasan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dari hipofisis anterior yang dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.²⁶

Nitrit oksida (NO) yang diaktifkan dalam respons inflamasi juga ikut dalam jalur transduksi sinyal yang mengarah pada pelepasan kortikosteron dari kelenjar adrenal. yang akhirnya dapat menyebabkan hiperglikemia.²⁶

Pasien TBI yang sebelumnya sudah mengalami DM memiliki mortalitas lebih tinggi (14%) dibandingkan tanpa DM (8,2%), dan TBI dengan *insulin dependece diabetes*



Gambar 3. Penyebab dan akibat hiperglikemia pasca-trauma⁷



mellitus (IDDM) memiliki angka kematian yang lebih tinggi (17,1%) dibandingkan non-IDDM. Hal ini menunjukkan bahwa kekurangan insulin dapat berkontribusi pada peningkatan mortalitas setelah TBI, dan DM berpotensi menjadi prediktor independen dari hasil buruk dan mortalitas setelah TBI.^{27,28}

TATALAKSANA

Pasien TBI biasanya dalam keadaan katabolik dan hiperglikemik serta disfungsi gastrointestinal.²⁹

Kekurangan gizi dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi, sehingga dukungan nutrisi awal yang efektif dapat meningkatkan resistensi insulin.^{7,29}

Penelitian menunjukkan bahwa pemberian makanan enteral memiliki keuntungan lebih besar daripada parenteral karena pemberian makanan enteral relatif aman, murah, dan lebih fisiologis.²⁹

Pemberian makanan enteral merangsang semua fungsi saluran pencernaan, menjaga fungsi imunologis usus, dan mengurangi komplikasi sepsis.⁷

Insulin meningkatkan penggunaan glukosa dan mengurangi kerusakan hiperglikemia pada sel otak.⁷

Resistensi insulin setelah TBI ditatalaksana dengan insulin eksogen dan pantauan glukosa darah berkala.³⁰

Regulasi glukosa darah yang relatif cepat menggunakan terapi insulin intravena secara kontinu atau subkutan.³²

Kebutuhan insulin harian total didasarkan pada dosis insulin 0,5-1 unit/kgBB/hari. Terapi insulin pre-operatif terdiri dari regimen insulin basal dan prandial.³²

Sliding scale merupakan regimen pemberian insulin dengan cara menaikkan secara progresif dosis insulin sebelum makan atau malam hari berdasarkan kisaran sasaran glukosa darah yang telah ditentukan.³⁰

Kadar gula darah (KGD) dipertahankan <110-120 mg/dL karena KGD yang meningkat dapat menyebabkan atau memperburuk cedera otak sekunder.⁷

Hal ini dapat dilakukan menggunakan infus insulin.³¹

Penelitian lain menunjukkan bahwa mempertahankan KGD dengan target 81-108 mg/dL (4,5-6 mmol/L) terkait dengan peningkatan risiko mortalitas dan hipoglikemia yang disebabkan oleh efek homeostatis glukosa serebral post-TBI.^{7,30}

Satu penelitian retrospektif melibatkan 228 pasien cedera otak traumatik yang diobati dengan insulin menunjukkan bahwa target glukosa darah 90-144 mg/dL (5-8 mmol/L) pada minggu pertama (tahap akut) dikaitkan dengan penurunan tingkat

kematian dan penurunan tekanan intrakranial (TIK) dibandingkan 63-117 mg/dL (3,5-6,5 mmol/L).^{7,30}

Akan tetapi, pemantauan pada minggu kedua menunjukkan bahwa kelompok tersebut memiliki hasil sebaliknya, yaitu kelompok 3,5-6,5 mmol/L menunjukkan penurunan kejadian TIK dan mengurangi komplikasi infeksi dibandingkan kelompok 5-8 mmol/L.³²

Glukosa darah yang sedikit lebih tinggi (5-8 mmol/L) bermanfaat selama minggu pertama, sedangkan glukosa darah rendah lebih baik selama tahap pemulihan selanjutnya.³²

Penelitian lain menunjukkan bahwa glukosa darah <6-11 mmol/L dapat mengurangi angka kematian pada pasien TBI ringan. Target ideal glukosa darah pada pasien dengan TBI adalah 7,77-10,0 mmol/L.³²

SIMPULAN

Hiperglikemia pada pasien TBI merupakan salah satu komplikasi paling umum dan berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera dan hasil klinis serta prognosis buruk. Tatalaksana hiperglikemia pasca-TBI adalah dengan dukungan nutrisi parenteral dan kontrol glukosa. Kadar gula darah (KGD) dipertahankan <110-120 mg/dL dapat menggunakan infus insulin terus-menerus, karena KGD yang meningkat dapat menyebabkan atau memperburuk cedera otak sekunder.

DAFTAR PUSTAKA

- Ropper AH, Samuel MA. Adams and Victor's principles of neurology. 9th Ed. Boston: Mc Graw Hill Companies Inc; 2009.
- Faul M, Xu L, Wald MM, Coronado V. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations and deaths. Atlanta; 2010.
- Plata CM, Hart T, Hammond FM, Frol A, Hudak A, Harper CR, et al. Impact of age on long-term recovery from traumatic brain injury. Arch Phys Med Rehabil. 2008;89(5):896-903.
- Brain Injury Assoc. Brain injury. BIA [Internet]. 2018. Available from: <https://www.biausa.org/brain-injury/about-brain-injury>
- Kostic A, Stefanovic IC, Novak V, Veselinovic D, Ivanov G, Veselinovic A. Prognostic significance of intracranial pressure monitoring and intracranial hypertension in severe brain trauma patients. Med Pregl. 2011;64(9):461-5.
- Johnson U, Nilsson P, Ronne EE, Howells T, Enblad P. Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels. Neurosurg. 2011;168(3):714-21.
- Shi J, Dong B, Mao Y, Guan W, Chao J, Zhu R, et al. Review: Traumatic brain injury and hyperglycemia, a potentially modifiable risk factor. Oncotarget 2016;13(4):17-21.
- Emmett KP, Fabian TC, Dicocco JM, Zarza BL, Croce MA. Improving the screening criteria for blunt cerebrovascular injury: The appropriate role for computed tomography angiography. J Trauma 2011;70(5):1058-65.
- Louis ED, Mayer SA, Rowland LP. Merritt's neurology. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
- Sorrentino E, Diedler J, Kasprzewicz M, Budohoski KP, Haubrich C, Smielewski P, et al. Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. Neurocrit Care. 2012;16(2):258-66.
- Quintard H, Ichai C, Payen JP. The stress response after traumatic brain injury: Metabolic and hormonal aspects. Springer Int Publ Switz. 2016;12(3):78-83.
- Adhimarta W, Islam A. Inflammation process and gluconeogenesis process at severe head traumatic injury. Indones J Med Sci. 2009;1(6):368-79.



13. Gandhi GK, Cruz NF, Ball KK, Diemel GA. Astrocytes are poised for lactate trafficking and release from activated brain and for supply of glucose to neurons. *J Neurochem.* 2009;111:522–36.
14. Rao J, Oz G, Seaquist ER. Regulation of cerebral glucose metabolism. *Minerva Endocrinol.* 2006;31:149–58.
15. Pellerin L, Magistretti PJ. Sweet sixteen for ANLS. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1152–66.
16. Davis LM, Pauly JR, Readnower RD, Rho JM, Sullivan PG. Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J Neurosci Res.* 2008;86:1812–22.
17. Alvis-Miranda HR, Navas-Marrugo SZ, Velasquez-Loperena RA, Adie-Villafañe RJ, Velasquez-Loperena D, Castellar-Leones SM, et al. Effects of glycemic level on outcome of patients with traumatic brain injury: A retrospective cohort study. *Bull Emerg Trauma.* 2014;2(2):65–71.
18. Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW. 3rd Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg.* 2012;256:446–52.
19. Bosarge PL, Shoultz TH, Griffin RL, Kerby JD. Stress-induced hyperglycemia is associated with higher mortality in severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79:289–94.
20. Case M. Head trauma: Neuropathology. Vol. 3, *Encyclopedia of forensic and legal medicine: Second Ed.* Elsevier Ltd.; 2015 .p. 1-9.
21. Schwartz MW, Porte D. Diabetes, obesity, and the brain. *Science.* 2005;307:375–9.
22. Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, Pfeifer EA, Cusimano M. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2007;21:651–6.
23. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Endocrine society's clinical guidelines S. Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1621–34.
24. Weaver LC, Bao F, Dekaban GA, Hryciw T, Shultz SR, Cain DP, et al. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats. *Exp Neurol.* 2015;271:409–22.
25. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology.* Philadelphia: Garland Sci; 2016.
26. Gadek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013;65:1655–62.
27. Ley EJ, Srour MK, Clond MA, Barnajian M, Tillou A, Mirocha J, et al. Diabetic patients with traumatic brain injury: Insulin deficiency is associated with increased mortality. *J Trauma.* 2011;70:1141–4.
28. Liou DZ, Singer MB, Barmparas G, Harada MY, Mirocha J, Bukur M, et al. Insulin-dependent diabetes and serious trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42(4):491–6.
29. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Res Emerg Med.* 2012;20:12.
30. Beck NH. The role of glycogen synthase in the development of hyperglycemia in type 2 diabetes: To store or not to store glucose, that's the question. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(8):635–44.
31. Marion DW. Optimum serum glucose levels for patients with severe traumatic brain injury. *F1000 Med Rep.* 2009;1:42.
32. Darmawan A, Tugasworo D, Pemayun TG. Hiperglikemia dan aterosklerosis arteri karotis internapada penderita pasca stroke iskemik. *Media Med Indones.* 2011;45(1).