



Original Case

## MANAJEMEN AGITASI PADA PASIEN *TRAUMATIC BRAIN INJURY* POST *CRANIECTOMY*

Rahmawati<sup>1\*</sup>, Haizah Nurdin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Program Study of Intensive Care Consultant, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia*

<sup>2</sup>*Departement of Anesthesiology and Reanimation Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia*

**Email Corresponding:**

*rahmanest1979@gmail.com*

**Page :** 74-86

**Kata Kunci :**

Agitasi; Traumatik Brain Injury (TBI); Antipsikotik atipikal

**Keywords:**

*Agitation; Traumatic Brain Injury (TBI); Antipsychotics atypical*

**Article History:**

*Received: 08-10-2022*

*Revised: 15-10-2022*

*Accepted: 16-10-2022*

**Published by:**

Tadulako University,  
Managed by Faculty of Medicine.

**Email:** *fk@untad.ac.id*

**Address:**

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of Palu, Central Sulawesi, Indonesia

**ABSTRAK**

Agitasi adalah masalah perilaku umum setelah *Traumatic Brain Injury* (TBI); meskipun pengetahuan kita tentang apa yang menyebabkan atau memprediksi agitasi terbatas, termasuk proporsi yang tepat dari pasien yang mengalami agitasi pada tahap awal pemulihan tidak diketahui. Agitasi dikaitkan dengan risiko bahaya bagi pasien dan pengasuh. Pedoman terbaru merekomendasikan bahwa agitasi dikelola menggunakan modifikasi lingkungan. Agitasi juga sering diobati secara farmakologis, dengan penggunaan antipsikotik. Pasien laki-laki, 54 tahun, di konsul perawatan ICU pasca *creaniectomy* evakuasi hematoma pasca cedera kepala berat GCS 7x (E2M5Vx). Pasien masuk dengan GCS 11 (E3M4V4) dengan 6ICH frontal bilateral. Dilakukan *craniectomy* evakuasi hematoma. Pasca operasi, pasien di transfer ke IGD resusitasi dalam keadaan terintubasi. Pasien dirawat di ruang resusitasi selama kurang lebih 30 jam. Dari evaluasi, ditemukan pasien sakit kritis dengan skor APACHE II sebesar 21 dengan mortalitas 38%. Selama periode observasi, didapatkan pasien mengalami agitasi sehingga terjadi instabilitas hemodinamik berupa peningkatan aktivitas simpatis, sehingga terjadi peningkatan Tekanan darah dan *Hart Rate*, selanjutnya dilakukan tata laksana secara farmakologis dengan memberikan obat antipsikotik atipikal, Beta bloker dan anti Hipertensi untuk mempertahankan perfusi otak.

**ABSTRACT**

*Agitation is a common behavioral problem after traumatic brain injury (TBI); although our knowledge of what causes or predicts agitation is limited, including the exact proportion of patients who experience agitation in the early stages of recovery is unknown. Agitation is associated with a risk of harm to the patient and caregiver. Recent guidelines recommend that agitation be managed using a modified environment. Agitation is also often treated pharmacologically, with the use of antipsychotics. Patient male, 54 years old, at the consul post- ICU care *creaniectomy* evacuation hematoma post injury head GCS 7x weight (E2M5Vx). Patient enter with GCS 11 (E3M4V4) with bilateral frontal 6ICH. Conducted *craniectomy* evacuation hematoma. Post surgery, the patient is transferred to the resuscitation ED in state intubated. Patient treated in room resuscitation During not enough more than 30 hours. From the evaluation, it was found patient sick critical with APACHE II score of 21 with 38% mortality. During period observation, got patient experience agitation so that occur instability hemodynamics in the form of enhancement activity sympathetic, so occur enhancement Pressure blood and Hart Rate, next conducted system like by pharmacology with give drug antipsychotic atypical, beta blocker and anti hypertension for maintain perfusion brain.*

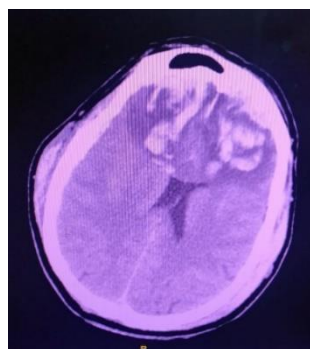
## PENDAHULUAN

*Traumatic brain injury* (TBI) terjadi ketika kekuatan eksternal terjadi pada kepala yang menyebabkan perubahan fungsi otak termasuk penurunan tingkat kesadaran, *amnesia pasca-trauma* (PTA) dan perubahan perilaku dan kognisi dapat bertahan dalam jangka panjang. Di AS saja, ~ 50.000 orang meninggal setiap tahun karena TBI dan >5 juta hidup dengan disabilitas terkait TBI.<sup>1</sup> Sementara TBI memiliki dampak besar pada biaya perawatan kesehatan langsung, biaya tidak langsung dari hilangnya produktivitas juga merupakan beban ekonomi yang signifikan.<sup>2</sup> Perilaku gelisah adalah masalah perilaku yang sering terjadi setelah TBI.<sup>3</sup> Mereka telah didefinisikan secara luas sebagai keadaan kebingungan yang mengikuti cedera awal dan ditandai dengan perilaku mengganggu. Konstelasi perilaku telah dikaitkan dengan istilah 'agitasi' pada pasien TBI, termasuk kegelisahan, kebingungan, agresi fisik dan verbal, impulsif, gangguan persepsi dan kurangnya perhatian menciptakan kelompok pasien yang sangat heterogen untuk dipelajari.<sup>4</sup> Agitasi telah dilaporkan di 20 %–41% pasien selama tahap awal pemulihan di unit perawatan akut dan hingga 70% pasien di unit rehabilitasi.<sup>5</sup> Ini dapat mengakibatkan kerugian bagi pasien dan perawat, mengganggu perawatan, menyebabkan penggunaan pengengkangan fisik dan farmakologis, meningkatkan lama tinggal di rumah sakit, menunda rehabilitasi dan menghambat kemandirian fungsional.<sup>6</sup> Pada pasien rawat jalan TBI, gejala neurobehavioral mungkin berbeda sifatnya. Perilaku agresif dan lekas marah, lebih dari agitasi fisik umumnya dilaporkan. Berbagai agen seperti antidepresan, antikonvulsan, stimulan dan antipsikotik telah digunakan untuk pengelolaan komplikasi neurobehavioral TBI.<sup>7</sup> Namun, studi praklinis telah menyarankan bahwa penggunaan berulang agen tertentu seperti haloperidol,

risperidone dan diazepam dapat mengurangi kognitif dan pemulihan fungsional.<sup>8</sup> Dengan demikian, masih belum jelas agen farmakologis mana yang paling efektif dan paling aman untuk pengelolaan perilaku gelisah pada pasien TBI. Sebuah Tinjauan Sistematis Cochrane yang diterbitkan pada tahun 2006 menunjukkan kurangnya bukti untuk mendukung agen mana pun.<sup>9</sup> Sejak itu, dua tinjauan sistematis tambahan menyimpulkan bahwa bukti tersebut tidak cukup dan terlalu lemah untuk merekomendasikan agen tertentu; namun, mereka hanya menyertakan studi Prancis dan Inggris yang diterbitkan sebelum Januari 2016, memiliki strategi pencarian yang tidak lengkap dan tidak menyertakan literatur.<sup>10</sup>

## DESKRIPSI KASUS

Pasien laki-laki, 54 tahun, dengan berat badan 70 kg, tinggi badan 160 cm, *predicted body weight* 52.4 kg di konsul perawatan ICU pasca craniectomy evakuasi hematoma pasca cedera kepala berat GCS 7x (E2M5Vx). Pasien merupakan rujukan dari Pinrang, akibat kecelakaan yang terjadi pada tanggal 1 September 2022. Pasien masuk ke RSUP. dr. Wahidin Sudirohusodo pada tanggal 3 September 2022 dengan GCS masuk GCS 11 (E3M4V4). Setelah dilakukan pemeriksaan di dapatkan terjadi ICH pada regio frontal bilateral dengan volume 18.83 ml dan dilakukan penilaian ulang didapatkan pasien dengan GCS 9 (E2M5V2)



**Gambar 1. CT Scan Trauma**

Dilakukan craniectomy evakuasi hematoma selama 5 jam dengan total perdarahan 3000 ml

(MABL 1.850ml). Resusitasi cairan intraoperasi dilakukan dengan 4500 ml NaCl 0.9%, Koloid 1000 ml, PRC 1000 ml. Intraoperasi hemodinamik pasien tidak stabil akibat perdarahan dan ditopang dengan norepinephrine 0.1 mcg/kgbb/menit. Pasca operasi, pasien di transfer ke IGD resusitasi dalam keadaan terintubasi sambil menunggu ketersediaan ruangan ICU. Di Ruang Resusitasi, support hemodinamik di turunkan bertahap sampai berhenti. Selama di ruang resusitasi, produksi urin pasien berkisar antara 5-10 ml/jam sampai pada saat pasien ditransfer ICU. Pasien dirawat di ruang resusitasi selama kurang lebih 30 jam. Pasien di transfer ke ruangan ICU tanggal 5 September 2022. Pada anamnesa lebih lanjut, Pasien merupakan pasien hipertensi lama dan tidak minum obat secara teratur. Riwayat laparoscopi cholecystectomy dan debridement regio femur dextra.

### Kondisi Awal Masuk ICU

- B 1: O<sub>2</sub> via ETT on ventilator mode VCV, TV 400 ml, F 14x/menit, Tinsp 1.25 detik, PEEP 5 FiO<sub>2</sub> 100% yang menghasilkan TV 423 ml, RR 14 x/menit, SpO<sub>2</sub> 100%, Gerakan dada kanan dan kiri simetris. Bunyi nafas vesikular, simetris kanan dan kiri. Ada ronkhi pada basal paru kanan. Tidak ada wheezing.
- B 2: TD 129/71 mmHg, MAP 84 mmHg, HR 70x/menit, nadi kuat, regular, CRT < 2 detik
- B 3: GCS tersedasi, pupil bulat isokor, diameter 2.5 mm, refleks cahaya baik, BPS 3, Suhu 36.5°C
- B 4: Produksi urin per kateter, warna kuning jernih, volume 10-20 ml/jam
- B 5: Perut datar, ikut gerakan nafas, NGT tidak terpasang, bising usus ada, kesan normal, perkusi timpanik, perut supel.

B 6: Edema seluruh ekstremitas, tidak ada *fracture*

### Tata Laksana awal di ICU:

#### 1. Ventilasi Mekanik

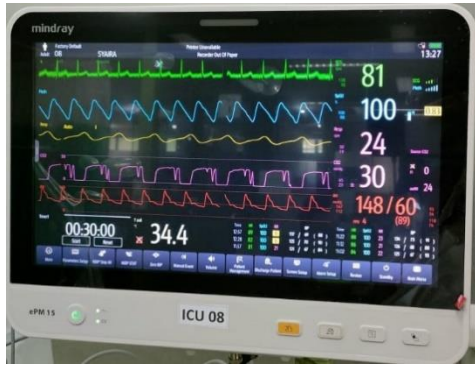
Pasca intubasi, Pasien menggunakan setting VCV, TV 400 ml, F 14x/menit, Tinsp 1.25 detik, PEEP 5 FiO<sub>2</sub> 100% yang menghasilkan TV 423 ml, RR 14 x/menit, SpO<sub>2</sub> 100%. Ketika di evaluasi, pasien dengan nafas spontan, sehingga kemudian setting ventilasi mekanik diubah menjadi SIMV-PC, Pinsp 15, Tinsp 1.3 detik, F 12 x/menit, Psupp 10, FiO<sub>2</sub> 40%, PEEP 5. Pengaturan ini menghasilkan TV 487 ml, RR 12 x/menit, MV 5.85 ml.



**Gambar 2. Setting Ventilasi Mekanik Awal**

#### 2. Pemasangan Caphnograph

Dilakukan pemasangan caphnograph untuk mengukur kadar ETCO<sub>2</sub>, di mana kadar ETCO<sub>2</sub> ditargetkan dalam rentang normocaphnia (35-45 mmHg)



**Gambar 3. Pemasangan Arterial Line dan End Tidal CO<sub>2</sub>**

3. Pemasangan akses dan monitor invasif  
 Pasien sudah terpasang akses vena sentral di vena brachiocephalica dextra. Di ICU, dilakukan pemasangan akses arterial line di arteri radialis sinistra dengan guide USG dan akses bulbus jugularis sinistra dengan guide USG.



**Gambar 4. Pemasangan Kateter Jugular Bulb**

**Tabel 1. Hasil pemeriksaan darah arterial dan jugular bulb awal**

|          |                   |       |
|----------|-------------------|-------|
| Arterial | pH                | 7.318 |
|          | PaCO <sub>2</sub> | 43.1  |
|          | PaO <sub>2</sub>  | 226.8 |
|          | SaO <sub>2</sub>  | 99.7  |
|          | HCO <sub>3</sub>  | 22.3  |
|          | Base Excess       | -2.8  |
|          | PF Ratio          | 453.5 |
| Vena     | Laktat            | 1.3   |
|          | pH                | 7.347 |
|          | PaCO <sub>2</sub> | 40    |
|          | PaO <sub>2</sub>  | 38    |
|          | SaO <sub>2</sub>  | 73.5  |
|          | HCO <sub>3</sub>  | 22.1  |
|          | Base Excess       | -2.5  |
|          | Laktat            | 1.4   |

4. Evaluasi Laboratorium dan Foto Thorax  
 Pasien dari IGD telah dilakukan pemeriksaan lab dengan hasil sebagai berikut, tetapi mengingat terjadi produksi

urin pasien semakin sedikit, maka di lakukan evaluasi lanjutan pada kondisi pasien.

**Tabel 2. Hasil pemeriksaan laboratorium**

| Parameter        | Tanggal | 04/09/2022 | 05/09/2022 |
|------------------|---------|------------|------------|
|                  | Jam     | 05.22      | 05.46      |
|                  | Hari ke | IGD Resus  | 0          |
| Hgb              |         | 10.6       | 7.9        |
| Hct              |         | 33         | 25         |
| WBC              |         | 19.5       | 14.9       |
| Trombosit        |         | 133        | 96         |
| PT               |         | 12.3       |            |
| aPTT             |         | 32.6       |            |
| INR              |         | 1.15       |            |
| SGOT             |         | 104        |            |
| SGPT             |         | 74         |            |
| Bilirubin Direct |         | 0.04       |            |
| Bilirubin Total  |         |            |            |
| Albumin          |         | 0.42       |            |
| Ureum            |         | 1.9        |            |
| Creatinin        |         | 79         | 94         |
| Na               |         | 2.17       | 3.22       |
| K                |         | 138        | 139        |
| Cl               |         | 6.5        | 6          |
| Procalcitonin    |         |            | 15.5       |

**Gambar 5. Hasil Foto Thorax Pre ICU – Post Operasi**



5. Koreksi Hiperglikemia  
Koreksi hiperglikemia dilakukan dengan pemberian Insulin 15 unit dalam D40% diberikan selama 20 menit.

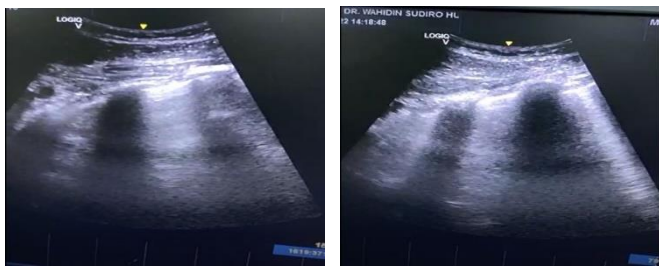
6. POCUS

Dilakukan pemeriksaan POCUS USG (IVC, Lung, Renal, Cardio dan ONSD) untuk menilai etiologi penurunan volume urin. Didapati hasil bahwa IVC pasien tidak kolaps dengan variasi minimal dalam siklus respirasi. Pada pemeriksaan jantung di dapatkan gerakan dinding-dinding jantung adekuat. Pada pemeriksaan paru-paru, di dapatkan adanya b-lines pada lapang paru kanan, tetapi temuannya tidak signifikan (< 3 lines per lapangan intip). Dari pemeriksaan USG renal di dapatin renal resistive index, dengan nilai > 0.7 untuk kedua belah ginjal, sehingga pasien ini di prediksi akan memilih *outcome* fungsi ginjal yang tidak terlalu baik.





Gambar 6. IVC awal masuk ICU



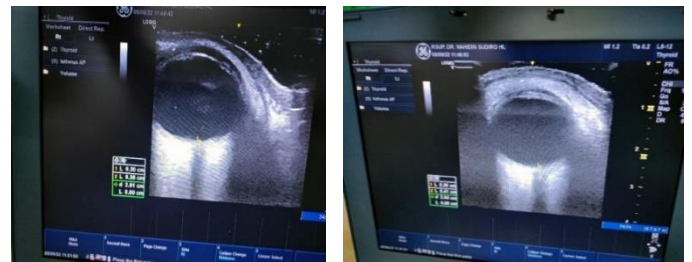
Gambar 7. POCUS Lung Kanan dan Kiri



Gambar 8. POCUS Cardio



Gambar 9. POCUS Renal Kanan (0.78) dan Kiri (0.76)



Gambar 10. POCUS ONSD Kanan (3.5 mm) dan Kiri (4.1 mm)

### Assesmen Awal

1. Gagal nafas ec penurunan kesadaran ec TBI Severe
2. CAP Dextra
3. Anemia ec Intraoperative Bleeding
4. TBI Severe GCS 9 (E2M5V2)
5. AKI KDIGO III dd/ Acute on CKD
6. Hiperkalemia

### Tata Laksana Awal

F: Clear Fluid 5 ml/jam/NGT

A: Fentanyl 30 mcg/jam/IV

S: Dexmedetomidine 0.4 mcg/kgbb/menit

T: -

H: Head up 30 derajat

U: Omeprazole 40 mg/12 jam/IV

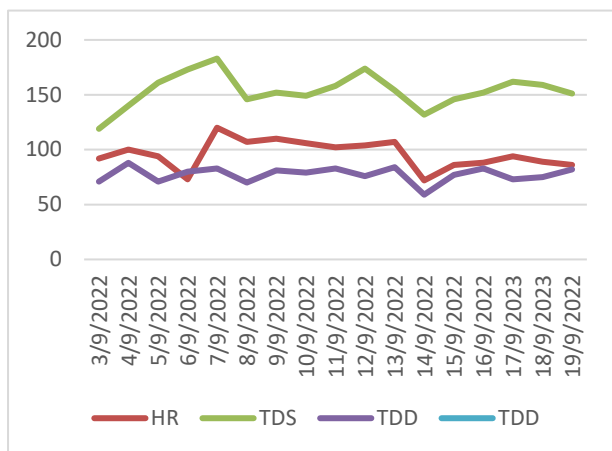
G: Monitor GDS per 6 jam selama puasa, target GDS 120-180 mg/dl

S: O2 via ETT on ventilator mekanik

A:

1. Ceftriaxone 2 gram/12 jam/IV
2. Levofloxacin 750 mg/24 jam/IV
3. Insulin 15 unit dalam D40% 50 ml -- Extra

**Grafik 1. Hemodinamic Harian selama perawatan di ICU**



**PEMBAHASAN**

Dari hasil pemeriksaan, ditemukan pasien sakit kritis dengan skor APACHE II sebesar 21 dengan mortalitas 38%. Setelah dilakukan evaluasi dan didapatkan hasil bahwa pasien hipervolemia dengan kontraktilitas cukup. Maka diputuskan untuk melakukan furosemide stress test dengan dosis 1.5 mg/kgbb. Setelah 2 jam di dapati produksi urin < 200 ml (total 80 ml). Mengingat pasien dengan riwayat perdarahan mayor yang mengakibatkan hemodinamik pasien tidak stabil dan pasien sedang dalam kondisi edema di seluruh ekstremitasnya, maka diperkirakan fungsi ginjal terganggu akibat adanya periode hipoksia dan edema ginjal. Selama periode observasi berikutnya, perlahan jumlah urin meningkat, sehingga diputuskan untuk melakukan tata laksana secara konservatif dengan menjaga MAP untuk mempertahankan perfusi ginjal, loop diuretic untuk membantu menstimulasi de-resusitasi dan membuang kalium yang berlebih.

Pada pemeriksaan USG paru didapati kesan hepatitisasi paru kanan yang merupakan gambaran dari pneumonia. Ini mendukung hasil pemeriksaan foto thorax di mana terdapat

infiltrate pada basal paru kanan. Kesan pneumonia pada pasien dengan edema yang luas, sehingga dipertimbangkan terjadinya peningkatan volume distribusi. Oleh karena itu dosis antibiotic ditingkatkan menjadi ceftriaxone 2 gram/12 jam/IV dan ditambahkan dengan levofloxacin 750 mg/24 jam/IV.

Mengingat pasien ini merupakan pasien cedera kepala berat. Maka delivery oksigen menjadi hal yang kritis yang perlu diperhatikan. Kadar hemoglobin yang rendah kemudian dikoreksi dengan transfuse darah dengan target kadar hemoglobin >10 gr/dl untuk optimalisasi hantaran oksigen.

Pada hari perawatan pertama, tidak ada residu NGT dari pemberian dextrose 5%. Pasien di-inisiasi pemberian nutrisi enteral berupa susu sebanyak 100 ml – 6x sehari. Tetapi residu NGT pasien mencapai 250 ml ketika dilakukan evaluasi sebelum pemberian intake ke 2. Sehingga ditambahkan agent gastroprokinetic berupa metoclopramide 10 mg/8 jam/IV dan ondansetron 8 mg/8 jam/IV.

Loop diuretik terus diberikan sebanyak 10 mg/jam/IV selama hari pertama dan produksi urin pasien perlahan meningkat dan mencapai > 0.5 ml/kgbb/jam. Kendati terjadi perbaikan produksi urin, kadar ureum dan kreatinin serum terus meningkat. Sehingga pasien diberikan N-Acetylsistein sebanyak 5000 mg/24 jam/IV. Selain itu ditambahkan Calcium polystyrene sulphonate untuk membantu membuang kalium yang berlebihan.

Selama periode observasi, pada perawatan hari ke-5, didapatkan pasien mengalami agitasi sehingga terjadi instabilitas hemodinamik berupa peningkatan aktivitas simpatis, sehingga terjadi peningkatan Tekanan darah dan *Hart Rate*, selanjutnya dilakukan tata laksana secara farmakologis dengan memberikan obat antipsikotik atipikal, Beta bloker dan anti Hipertensi untuk

mempertahankan stabilitas hemodinamik dan menjaga perfusi otak.

*Traumatic brain injury* (TBI) merupakan gangguan dari fungsi normal otak yang dapat disebabkan oleh benturan, pukulan atau guncangan pada kepala, atau penetrasi trauma pada kepala.<sup>1</sup> Cedera kepala yang menyebabkan trauma pada otak biasanya pada populasi usia muda yang menjadi penyebab mayor dari kejadian morbiditas dan mortalitas di dunia, terutama pada negara berkembang. Pria lebih banyak daripada wanita dengan penyebab utama adalah jatuh atau kecelakaan lalu lintas kendaraan bermotor. Cedera kepala diklasifikasikan menurut derajatnya dengan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) pasca resusitasi, yaitu cedera kepala ringan (GCS 13–15), cedera kepala sedang (GCS 9–12), dan cedera berat (GCS <8). Perkembangan penatalaksanaan pasien dengan cedera kepala di prehospital dan perawatan intensif telah meningkat dan penatalaksanaannya berbasis dari bukti kejadian yang ada.<sup>2</sup> Tatalaksana pada pasien dengan trauma kepala yang datang harus segera dilakukan penilaian dan manajemen untuk patensi jalan nafas, stabilisasi untuk kecurigaan pada trauma servikal dengan imobilisasi manual, manajemen pernafasan agar oksigenasi tetap adekuat dan memonitor saturasi oksigen, evaluasi sirkulasi dengan cara kontrol perdarahan, kemudian dilakukan pembatasan kecacatan dengan cara evaluasi status neurologis pasien, dan *exposure* atau kontrol pada lingkungan sekitar untuk mencegah hipotermi. Pada cedera kepala dengan perdarahan yang tidak dapat diserap sendiri, dilakukan tindakan operatif.<sup>3</sup>

Pencapaian utama dalam *neurosurgical* anestesi adalah untuk menjaga perfusi otak dan pengantaran oksigen (O<sub>2</sub>) ke sistem saraf pusat selama tindakan operatif berlangsung. Selama tindakan anestesi keseimbangan antara pasokan dan pengantaran oksigen merupakan hal yang cukup kompleks dan memerlukan pemahaman mengenai efek neurofisiologi dari

pemberian obat anestesi untuk mengontrol kesadaran, imobilitas dan efek analgesik.<sup>4</sup> Teknik anestesi yang *smooth* merupakan hal penting, mencegah peningkatan pada tekanan arteri dan vena dan perubahan mendadak pada konsentrasi *partial pressure of carbon dioxide* (PaCO<sub>2</sub>) yang pada saat bersamaan akan mencegah penurunan oksigenasi otak.<sup>5</sup>

Pasien dengan penurunan kesadaran, dimana GCS 9 pada periode preoperatif sebaiknya tidak segera dilakukan ekstubasi di ruang operatif, mengingat pada pasien ini dengan penurunan kesadaran dengan GCS 9 dengan ICH frontal masih memerlukan pemasangan *endotracheal tube* dan juga perawatan lebih lanjut. Postoperative di ruang resusitasi sambil menunggu ruangan perawatan intensif.<sup>16</sup>

Agitasi adalah masalah perilaku umum setelah *Traumatic Brain Injury* (TBI); meskipun pengetahuan kita tentang apa yang menyebabkan atau memprediksi agitasi terbatas, termasuk proporsi yang tepat dari pasien yang mengalami agitasi pada tahap awal pemulihan tidak diketahui. Pada pasien ini gejala agitasi muncul pada perawatan hari ke-5. Agitasi dikaitkan dengan risiko bahaya bagi pasien dan perawat.

Prevalensi agitasi-delirium di ICU secara umum 31% dan 82 % pada pasien yang dibantu dengan ventilator. Prevalensi 77% pada pasien luka bakar dengan ventilator<sup>3,5</sup>. Pada pasien-pasien tua lebih banyak yang tipe hipoaktif, dan mempunyai prognosis yang lebih buruk.<sup>6,7</sup>

Patofisiologi Ada 4 hipotesis untuk menerangkan patofisiologi terjadinya Delirium pada pasien-pasien kritis : 1. Delirium terjadi apabila ada gangguan struktural (anatomis) atau neurokimia pada pusat saraf yang bertanggung jawab pada kesadaran dan perhatian, pusat kesadaran yaitu *ascending reticular activating system* (RAS) dan proyeksi bilateral pada thalamus, sedang perhatian merupakan fungsi dari input neurocortical dan



limbic ke sistem tersebut. Neurotransmitter primer dalam RAS adalah asetilkolin, sehingga medikasi misalnya obat-obat yang berefek antikolinergik, atau kondisi yang mengganggu konsentrasi asetilkolin di pusat tersebut dapat menyebabkan munculnya delirium. Neurotransmitter lain (dopamine) merupakan fasilitator efek eksitasi neuron dalam system saraf pusat pada mekanisme terjadinya agitasi, yang mana pelepasan dopamine akan meningkat pada adanya gangguan metabolisme oksidatif (misalnya kondisi hipoksik pada neuron dopaminergik)<sup>3,4</sup>. Pada pasien dengan sepsis berat dan *shock* septik yang disertai delirium terjadi gangguan autoregulasi serebrovaskuler, ini dapat dideteksi dengan Doppler sonografi. Mediator inflamasi, mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan lain-lain sitokin dan kemokin mempunyai kontribusi dalam proses patologi kerusakan endothelial, pembentukan thrombin dan disfungsi mikrovaskuler dalam system saraf pusat dan berkontribusi untuk terjadinya delirium. Gangguan metabolisme oksidatif. Menurut hipotesis ini bahwa delirium diakibatkan oleh insufisiensi serebral yang terjadi secara sekunder dari gangguan oksidatif.<sup>4</sup> Tingginya asam amino netral. Peningkatan ambilan (*uptake*) triptofan dan tirosin oleh sel-sel otak maka akan meningkatkan kadar serotonin, dopamine dan norepinefrin dalam sistem saraf pusat. Perubahan ketersediaan asam-asam amino ini meningkatkan risiko terjadinya delirium<sup>3</sup>.

Faktor Risiko Ada tiga kelompok faktor risiko terjadinya delirium-agitasi pada pasien di ICU : 1. Sifat sakit (*acute physiologic of illness*) : hiper-hiponatremia, hiper-hipoglikemia, hiper-hipotiroidism, hiper-hipotermia, BUN/Creatinin ratio, gagal ginjal, patologi hepar, *shock* kardiogenik, hipoksia. 2. Kondisi yang ada sebelumnya (*chronic physiologic of illness*) : umur > 70 th, pindah

dari rawat rumah, riwayat-riwayat: depresi, dementia, stroke, kejang, pemabuk (alcohol), overdosis obat, gagal jantung, HIV, dan malnutrisi 3. Lingkungan (iatrogenic): Pemberian obat psikoaktif, nutrisi melalui pipa (NGT), terpasangnya kateter urin atau kateter rectal, kateter vena sentral, pengekangan fisik.

Kebanyakan pasien yang mengalami delirium merupakan tipe hipoaktif, meskipun demikian dapat dengan cepat atau tak terduga berkembang menjadi agitasi akut<sup>4</sup>. Diagnosis ditegakkan berdasar penampilan klinis (diagnosis klinis adanya agitasi-delirium, yaitu kondisi bangun gelisah dengan gerakangerakan non produktif yang berulang-ulang). Pada kasus yang meragukan EEG bisa membantu dengan data obyektif untuk mendiagnosis Delirium, tetapi akurasi diagnostik EEG hanya sebesar 75 %, ini berupa pelambatan gelombang delta-theta range, organisasi yang jelek dari irama background, dan hilangnya perubahan reaktif terhadap buka mata. Ada tiga tipe delirium di ICU yaitu hiperaktif, hipoaktif dan mixed/campuran. SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) merekomendasikan untuk secara rutin memonitor nyeri (pain), agitasi dan delirium pada pasien di ICU, banyak alat (tool), untuk melakukannya diantaranya adalah : skala Ramsay, Riker Sedation-Agitation Scale (SAS), The Motor Activity Assessment Scale (MAAS), the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS), the Adaption to Intensive Care Environment (ATICE) scale, the Minnesota

Sedation Assesment Tool (MSAT). Alat yang baru dikembangkan : the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU), the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), dan the Neelon and Champagne NEECHAM) Confusion Scale.<sup>3,4,6,10</sup>

Manajemen Delirium di ICU a. Farmakologis : - Untuk mencegah supaya nyeri

dan cemas tidak berkembang menjadi delirium dan agitasi, maka pasien=pasien kritis di ICU perlu diberi analgetika dan sedative<sup>11</sup>. - Bila delirium disebabkan oleh toksisitas antikolinergik, maka obatnya adalah flunitrazepam. Untuk kasus pada umumnya digunakan antagonis reseptor dopamine, yaitu neuroleptika haloperidol, droperidol fenotiazin, klorpromazin, flufenazin, tioridazin, mesoridazin, perfenazin dan trifluoroperazin. Dalam literatur disebutkan haloperidol dosis rendah (1 mg/8 jam) efektif untuk menghilangkan gejala delirium pada pasien kritis<sup>12</sup>. Perbaikan dalam manajemen sedasi dapat memperbaiki kualitas pengelolaan pasien-pasien dengan ventilator di ICU<sup>13</sup>. -Generasi dua neuroleptika: risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone dan aripiprazole. Dalam satu laporan kasus disebutkan bahwa quetiapine dapat menurunkan lamanya delirium pada kasus-kasus delirium hiperaktif yang membandel dan delirium tipe campuran pada pasien kritis. Loxapine juga dilaporkan aman dan efektif untuk menenangkan agitasi pada sekelompok kecil pasien-pasien dengan ventilator yang mengalami delirium. - Dexmedetomidin, sebagai agonis selektif reseptor  $\alpha_2$ -adrenergik yang digunakan untuk sedatif dan analgetik efektif dalam menurunkan insiden delirium di ICU dan mencegah terjadinya delirium pada pasien-pasien pasca operasi, bahkan lebih baik daripada haloperidol. b. Non Farmakologis : Disamping obat-obat sedative pasien tetap memerlukan perlakuan lain yang diperlukan untuk melindungi pasien sendiri dan staf ICU, yaitu dengan menggunakan alat-alat pengaman, pagar bed, kaki tangan diikat dengan pengikat lunak, atau badan diikat dengan pengikat lunak dengan bed<sup>3,4,6</sup>. Hal-hal yang mengganggu kenyamanan perlu diminimalkan, antara lain : suasana dibuat tenang, tidak bising, paparan cahaya dibuat natural seperti siang-malam, sesedikit mungkin paparan cahaya artifisial pada malam hari, gangguan tidur juga harus

diminimalkan<sup>18</sup>, optimalisasi suhu kamar, dan komunikasi yang baik dengan pasien<sup>4,6</sup>.

Prognosis Gelisah dan agitasi di ICU merupakan prediktor terjadinya autoekstubasi yang mengakibatkan trauma pada laring dan pilika vokalis, emesis, aspirasi, aritmia respiratory arrest dan kematian<sup>4</sup> Luaran pasien yang mengalami delirium di ICU menunjukkan peningkatan mortalitas 3,2 kali pada evaluasi mortalitas setelah 6 bulan, dan meningkatkan atau memperlama hari perawatan di rumah sakit (LOS, hospital length of stay) 2 kali, buruknya prognosis juga tergantung lamanya delirium yang dialami, ada dose response increase mortalitas dengan lamanya delirium. Pasien dengan delirium 1 hari mempunyai kemungkinan meninggal 14,5 kali, delirium 3 hari lebih kemungkinan meninggal 39 kali pada hari ke 30. Dan umumnya pada su(pasien yang selamat) diikuti dengan penurunan kognitif yang dinilai setelah satu tahun<sup>6, 19</sup>. Diberikannya intervensi psikologis (dan lain non farmakologis) dan farmakologis dapat menurunkan buruknya luaran pasien.<sup>20</sup> Nyeri pada pasien-pasien kritis dapat memicu terjadinya delirium dan agitasi yang banyak terjadi di ICU. Delirium merupakan penyebab paling sering terjadinya agitasi pasien-pasien di ICU, dan merupakan petanda beratnya gangguan sistemik yang dialami, serta mempunyai luaran yang buruk. Evaluasi yang cermat diperlukan untuk mencari kausanya yang mungkin. Dan kemudian dilakukan manajemen farmakologis dan non farmakologis yang tepat dan efisien, disamping tentunya dilakukan terapi dan support intensif bagi critical Ill nya.

Pedoman terbaru merekomendasikan bahwa agitasi dikelola menggunakan modifikasi lingkungan. Agitasi juga sering diobati secara farmakologis, dengan penggunaan antipsikotik. Pada pasien ini diberikan antipsikotik atipikal berupa Risperidone 2mg/24jam/oral.

Antipsikotik biasanya digunakan untuk mengelola agitasi setelah TBI meskipun bukti kemanjurannya terbatas. Agitasi harus dipantau secara formal di PTA untuk memastikan antipsikotik digunakan untuk mengelola agitasi yang lebih parah dan untuk mengevaluasi respons pengobatan.

Salah satu studi yang menggunakan olanzapine tidak melaporkan pengurangan kegelisahan tetapi menunjukkan pengurangan irritability.<sup>14</sup> Interpretasinya sangat terbatas mengingat deskripsi metode yang buruk dan kurangnya perbandingan statistik dengan kelompok plasebo. Keempat studi yang menilai keamanan semuanya mengevaluasi agen antipsikotik dan menyarankan potensi risiko PTA yang berkepanjangan dalam analisis yang tidak disesuaikan.<sup>14,15</sup> Tidak ada studi yang dikendalikan untuk pembaur potensial seperti tingkat keparahan TBI. Meskipun studi praklinis telah menyarankan pengurangan recovery kognitif dan motorik dengan pemberian berulang haloperidol dan risperidone, satu studi mengevaluasi skor kognitif dan motorik dilaporkan tidak ada hubungan yang signifikan dengan penggunaan antipsikotik.<sup>15,16</sup> Paradoksy, observational studi telah menyarankan antipsikotik sering digunakan untuk pengelolaan perilaku gelisah.<sup>14</sup>

Propranolol, methylphenidate, asam valproat dan olanzapine adalah satu-satunya agen yang menunjukkan manfaat potensial dalam mengurangi agitasi, kemarahan atau iritasi.<sup>3,6,15</sup> Studi yang mengevaluasi agen-agen ini memiliki ukuran sampel yang terbatas, populasi pasien yang heterogen dan risiko bias yang tidak jelas. Amantadine menunjukkan hasil yang beragam sedangkan sertraline, lisdexamfetamine dan

dextroamphetamine tidak menunjukkan manfaat.

Pedoman ABIKUS Kanada (Acquired Brain Injury Knowledge Uptake Strategy) telah merekomendasikan beta-blocker untuk pengobatan agresi setelah TBI.<sup>3</sup>

Penggunaan beta-blocker pada pasien dengan penyakit otak organik dan perilaku assaultive atau impulsivitas telah dipelajari sebelumnya dalam tiga uji coba crossover-randomised dengan beberapa kemanjuran tetapi TBI mewakili <50% dari total populasi pasien.<sup>3,5</sup> Dalam penelitian yang disajikan dalam review ini, propranolol mengurangi intensitas agitasi tetapi

Antikonvulsan secara klinis digunakan sebagai penstabil suasana hati dalam gangguan afektif bipolar dan juga telah digunakan dalam agitasi terkait TBI.<sup>16</sup> Seri kasus telah melaporkan pengurangan agitasi dan perilaku agresif dengan penggunaan asam valproat dan karbamazepin tetapi tidak dikontrol.<sup>3,15</sup> We mengidentifikasi satu studi yang tidak dipublikasikan tentang pasien TBI dengan labilitas afektif dan ketergantungan alkohol di mana asam valproat menunjukkan efektivitas dalam mengurangi ABS mingguan yang dinilai oleh pasangan atau orang penting lainnya. Unfortunately, abstract tidak memberikan informasi tentang timbulnya efek atau efek samping yang terkait dengan penggunaannya.

Amantadine meningkatkan neurotransmis dopaminergik-sion dan telah ditunjukkan untuk meningkatkan tingkat neurologis recovery di TBI parah. Dalam empat penelitian itu dievaluasi amantadine untuk irritability, agitasi atau aggressiveness, hasilnya bervariasi.<sup>17</sup> Meskipun satu penelitian menunjukkan pengurangan lekas

marah pada pasien rawat jalan, sebuah studi yang lebih besar oleh kelompok yang sama gagal mengkonfirmasi hasil ini. Sebuah studi observational baru-baru ini terhadap pasien yang terpapar amantadine di ICU melaporkan peningkatan risiko agitasi.<sup>17</sup> Meskipun efek ini tidak observed dalam uji coba multicentre yang dimulai amantadine setidaknya 4 minggu setelah TBI, penggunaan awal amantadine in ICU dapat menjelaskan temuan ini.<sup>17</sup> Namun, hasil ini tidak terkontrol dan membingungkan juga dapat menjelaskan perbedaan-perbedaan ini. Selain itu, penggunaan amantadine mungkin telah meningkatkan gairah dan agitasi yang diukur mungkin merupakan bagian dari recovery alami.

Risperidon adalah obat antipsikosis generasi ke 2 yang berkerja untuk mengobati gangguan mental psikosis atau skizofrenia. Berkerja dengan selektif membloke reseptor serotonin kortikal dan sistem dopamin limbik di otak sehingga mampu menekan timbulnya gejala gangguan mental dan halusinasi. Golongan obat antipsikosis lain adalah haloperidol yang menjadi obat generasi ke 1 tipikal antipsikosis yang menghambat reseptor dopamin, muskarinik kolinergik,  $\alpha$ -adrenergik, dan H1-histaminergik. Perbedaan keduanya terlihat pada efek ekstrapiramidal dimana obat generasi ke 1 biasanya memicu gangguan ekstrapiramidal seperti kekakuan akhinesia dan parkinsonisme. Proses kerja dopamin didalam otak adalah sebagai neurotransmitter yang diproduksi neclai hipofisis kelanjar endokrin ptuari, produksi dopamin yang tinggi di otak dapat memicu gangguan mental dan halusinasi. Pada pasien gangguan jiwa biasanya didapatkan banyak jumlah dopamin dan yang memicu gejala mental, dengan pemberian risperidon biasanya gejala gangguan mental akan membaik dan terkontrol.

## KESIMPULAN

Telah dilakukan penanganan Agitasi pada pasien TBI *post Craniectomy* dengan pemberian Respiredon (antipsikotok non atipik) dan Beta bloker (Propranolol), namun Ada data yang tidak cukup untuk merekomendasikan penggunaan obat apa pun untuk pengelolaan agitasi setelah TBI. Propranolol, methylphenidate, asam valproat dan olanzapine mungkin menawarkan beberapa manfaat; namun perlu dipelajari lebih lanjut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rubiano AM, Carney N, Chesnut R, et al. Global neurotrauma research challenges and opportunities. *Nature* 2015;527:S193–7.
2. Tuominen R, Joelsson P, Tenovuo O. Treatment costs and productivity losses caused by traumatic brain injuries. *Brain Inj* 2012;26:1697–701.
3. Williamson D, Frenette AJ, Burry LD, et al. Pharmacological interventions for agitated behaviours in patients with traumatic brain injury: a systematic review. *BMJ Open* 2019;9:e029604. doi:10.1136/bmjopen-2019-029604
4. Mehta S, McIntyre A, Janzen S, et al. Pharmacological management of agitation among individuals with moderate to severe acquired brain injury: A systematic review. *Brain Inj* 2018;32:287–96.
5. Plantier D, Luauté J, group S. Drugs for behavior disorders after traumatic brain injury: Systematic review and expert consensus leading to French recommendations for good practice. *Ann Phys Rehabil Med* 2016;59:42–57.
6. Phelps TI, Bondi CO, Ahmed RH, et al. Divergent long-term consequences of chronic treatment with haloperidol, risperidone, and bromocriptine on traumatic brain injury-induced cognitive deficits. *J Neurotrauma* 2015;32:590–7.



7. Singh R, Venkateshwara G, Nair KPS, et al. Agitation after traumatic brain injury and predictors of outcome. *Brain Inj* 2014;28:336–40.
8. Bogner J, Barrett RS, Hammond FM, et al. Predictors of agitated behavior during inpatient rehabilitation for traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:S274–81.e4.
9. Hammond FM, Barrett RS, Shea T, et al. Psychotropic Medication Use During Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:S256–S273.e14
10. CDC. Traumatic Brain Injury [Internet]. Prevention, Center for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/index.html>
11. Jellish WS, Edelstein S. Neuroanesthesia. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1623–33.
12. Thompson J, Moppett I, Wiles M. Smith and Aitkenhead's *Textbook of Anaesthesia*. 2019.
13. Bisri T. Penanganan neuroanestesia dan critical care: Cedera otak traumatik. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2012. 1–254 p.
14. Ruby K Phyland, Jennie L Ponsford, et al. Agitated Behaviors following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence by Post-Traumatic Amnesia Status, Hospital Setting, and Agitated Behavior Type, *Systemic Review*, 2022 (DOI: [10.1089/neu.2021.0257](https://doi.org/10.1089/neu.2021.0257))
15. Hammond FM, Malec JF, Zafonte RD, et al. Potential Impact of Amantadine on Aggression in Chronic Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil* 2017;32:308–18.
16. Perreault M, Talic J, Frenette A, et al. Agitation after mild to moderate traumatic brain injury in the intensive care unit. *Crit Care* 2017;21(Suppl 1):P219
17. Gramish JA, Kopp BJ, Patanwala AE. Effect of Amantadine on Agitation in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury. *Clin Neuropharmacol* 2017;40:212–6