

KARYA AKHIR
KADAR MMP-9 PADA TIKUS
RATTUS WISTAR (*RATTUS NOVERGICUS*) SETELAH CEDERA
OTAK TRAUMATIKA

MMP-9 LEVEL IN RATTUS WISTAR (*RATTUS NOVERGICUS*)
AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY



Rendra Budi Dharma
C104216106

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**KADAR MMP-9 PADA TIKUS
RATTUS WISTAR (*RATTUS NOVERGICUS*) SETELAH CEDERA
OTAK TRAUMATIKA**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

**dr. Rendra Budi Dharma
C104216106**

KARYA AKHIR

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

KADAR MMP-9 PADA TIKUS
RATTUS WISTAR (RATTUS NOVERGICUS) SETELAH
CEDERA OTAK TRAUMATIKA

Disusun dan diajukan oleh

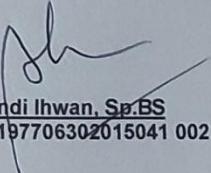
Rendra Budi Dharma

C104216106

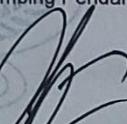
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 Mei 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui :

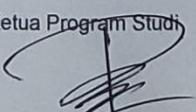
Pembimbing Utama


dr. Andi Ihwan, Sp.BS
NIP. 19770630 2015041 002

Pembimbing Pendamping

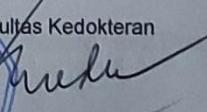

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM
NIP. 19830727 200912 100

Ketua Program Studi


Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001



Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Rendra Budi Dharma

NIM : C104216106

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis benar-benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 8 Mei 2021

Yang Menyatakan



dr. Rendra Budi Dharma

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada dosen pembimbing yaitu dr. Andi Ihwan Sp.BS, DR. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.kes, atas segala kesabaran, waktu, bantuan, bimbingan, nasihat, dan arahan yang diberikan selama ini kepada penulis.

Rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan pula kepada dosen-dosen penguji yang telah memberikan arahan, saran dan masukan demi perbaikan penelitian ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran, Ketua Departemen Ilmu Bedah, Ketua Program Studi Ilmu Bedah, Sekertaris Program Studi Ilmu Bedah, Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Terimakasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada ayahanda H.Bachruddin (alm) dan ibunda Hj. Normadiah (Alm), istri tercinta Vini Indri Hapsari Widayasi, ST. serta buah hati kami Carissa Shareen Putri D, kedua mertua H.Suharto SE, Hj Sukarsih, adikku Ranti, Ratih, keponakan Azka, Kia dan kedua mertua H.Suharto SE, Hj Sukarsih, kedua adik ipar Boy, Iik dan keluarga besar lainnya yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah mengerti, mendoakan, mendukung dan mencurahkan perhatian yang besar selama penulis menjalani pendidikan ini.

Terimakasih penulis ucapan untuk rekan angkatan "13 Bersaudara" Juli 2016 atas segala saran, dukungan dan bantuannya selama pendidikan. Terimakasih juga kepada seluruh staf pegawai bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama kepada ibu Andi Esse Tenri Uleng, kak Marlina Rajab, mbak Nunung Mujiwiyanti, rekan-rekan sejawat dan perawat serta staf kamar operasi bedah yang telah banyak membantu selama proses pendidikan penulis.

Terima kasih penulis ucapan kepada para Guru Besar dan seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Bedah atas segala bimbingan dan arahannya selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis bedah. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan ini dapat diamalkan dan manfaatkan sebaik baiknya untuk kepentingan masyarakat luas.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan karya akhir ini dan tidak menutup kemungkinan penulis mempunyai khilaf dan salah terhadap saudara - saudara yang turut serta dalam penyusunan karya akhir ini, untuk itu penulis mengucapkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih sebanyak-banyaknya kepada semua pihak yang turut berperan serta dalam penyelesaian karya akhir ini yang tidak bisa penulis sebutkan namanya satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Esa memberikan rahmat, kesehatan, dan berkat yang melimpah serta semoga karya ini dapat bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 8 Mei 2021

Yang Menyatakan,

dr. Rendra Budi Dharma

ABSTRAK

RENDRA B.D.. Kadar MMP-9 pada Tikus Rattus Wistar (*Rattus novergicus*) setelah Cedera Otak Traumatisa (dibimbing oleh Andi Ihwan dan Andi Alfian Zainuddin).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui kadar MMP-9 pada tikus yang tidak mengalami cedera otak traumatisa, perubahan kadar MMP-9 pada tikus Rattus wistar setelah 12 jam, 36 jam, dan 48 jam cedera otak traumatisa, dan membandingkan kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami cedera otak traumatisa dengan tikus coba setelah 12 jam, 36 jam, dan 48 jam cedera otak traumatisa.

Penelitian ini dilakukan dengan metode eksperimental laboratorium pada tikus dengan desain kelompok kontrol pascaujji yang terdiri atas tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok tikus yang mengalami cedera otak traumatisa terjadi peningkatan kadar MMP-9 secara signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak mengalami cedera otak. Peningkatan kadar MMP-9 mengalami peningkatan hingga kadar tertinggi ditemukan pada waktu 24 jam pascatrauma, kemudian mengalami penurunan pada 36 jam, tetapi masih memiliki nilai yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol.

Kata kunci: cedera otak traumatisa, MMP-9



ABSTRACT

RENDRA B. D. MMP-9 Level in Rattus Wistar (*Rattus Novaezelandiae*) after Traumatic Brain Injury (supervised by Andi Ihwan and Andi Alfian Zainuddin)

The aim of this study is to determine MMP-9 level in rats that do not have a traumatic brain injury and changes in MMP-9 level in Rattus wistar rats after 12 hours, 36 hours, 48 hours of traumatic brain injury and compare MMP-9 level in experimental mice that were not have had a traumatic brain injury with experimental mice after 12 hours, 36 hours, 48 hours of traumatic brain injury.

This research was conducted using laboratory experimental method on rats with a post test control group design consisting of 3 treatment groups and 1 control group.

The results show that there is a more significant increase in MMP-9 level in the group of mice with traumatic brain injury compared to the group of mice without brain injury. The increase in MMP-9 level increases until the highest level found at 24 hours of post-traumatic. Then it decreases at 36 hours, but it still has a higher value than that of the control group.

Keywords: traumatic brain injury, MMP-9



DAFTAR ISI

Halaman Isi	i
Lembar Pengesahan.....	iii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Daftar isi.....	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Bab I. Pendahuluan	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah	3
I.3 Tujuan Penelitian	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus	3
I.4 Manfaat Penelitian.....	4
I.5 Keaslian Penelitian.....	4
Bab II. Tinjauan Pustaka.....	7
II.1 Telaah Pustaka	7
II.1.1 Edema Serebri pada Cedera Otak Traumatika	7
II.1.1.1 Klasifikasi Edema Serebri.....	8
II.1.2 Matrix Metalloproteinase (MMP).....	15

II.1.2.1. MMP dalam Edema Vasogenik	16
II.1.3 Cedera Otak Traumatika pada Hewan Coba.....	18
II.1.3.1 Model Cortical Impact Injury (CCI).....	18
II.1.4 Perbedaan Fisiologis.....	18
II.2 Kerangka Teori.....	19
II.3 Kerangka Konseptual.....	20
II.4 Hipotesis Penelitian.....	21
Bab 3. Metode Penelitian	22
III.1 Rancangan Penelitian	22
III.2 Lokasi dan Waktu.....	22
III.3 Populasi dan sampel	22
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
III.5 Definisi operasional	24
III.6 Kriteria Objektif.....	25
III.7 Instrumen Pengumpulan Data.....	25
III.8 Metode pemeriksaan.....	26
III.9 Alur penelitian	28
III.10 Analisis Data	29
III.11 Pertimbangan Etika.....	29
Bab IV. Hasil dan Pembahasan	31
IV.1 Hasil.....	31
IV.2 Pembahasan.....	35
Bab V Kesimpulan dan saran.....	38
V.1. Kesimpulan	38

V.2. Saran	38
Daftar Pustaka	39
Daftrar Lampiran	46
Surat Keputusan Pembimbing Makalah Akhir.....	46
Surat Keputusan Penguji Makalah Akhir.....	47
Etik...	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi edema sitotoksik dan edema vasogenik	10
Gambar 2. Mekanisme yang berkontribusi terhadap edema serebral vasogenik setelah cedera otak traumatis/TBI.....	11
Gambar 3. Mekanisme edema osmotik.....	13
Gambar 4. Mekanisme pengaliran CSF dan hambatan yang dapat menimbulkan hidrosefalus.....	14
Gambar 5. Perbandingan Kadar MMP-9 pada Tiap Kelompok	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan Kadar Matriks Metalloproteinase 9.....	31
Tabel 2. Uji ANOVA	33
Tabel 3. Uji LSD untuk Membandingkan kadar MMP-9 pada Tiap Kelompok	34

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Cedera otak traumatis adalah perubahan fungsi otak yang bermanifestasi pada penurunan kesadaran, kejang, koma, atau defisit neurologis akibat benturan pada kepala.^[1] Cedera otak traumatis merupakan gangguan kompleks akibat terjadinya perubahan fungsi otak atau patologi otak yang disebabkan oleh kekuatan eksternal.^[2] Sebanyak 1,7 juta orang setiap tahun mengalami cedera otak traumatis di Amerika Serikat.^[3] Sekitar 14-30 per 100.000 orang mengalami cedera otak traumatis setiap tahunnya, dengan tingkat mortalitas sekitar 22 per 100.000 orang.^[4] Sebuah penelitian berbasis survei besar di 8 negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMIC) mengidentifikasi bahwa prevalensi cedera otak traumatis <1% (Cina) hingga hampir 15% (Meksiko dan Venezuela) dari populasi yang diteliti.^[5] Sedangkan di Indonesia, prevalensi cedera otak traumatis meningkat dari 14,5% di tahun 2007 menjadi 14,9% di tahun 2013. Terdapat peningkatan jumlah kematian dari 6 per 100.000 populasi di tahun 2009, menjadi 120 kasus jumlah kematian oleh karena kecelakaan lalu lintas di tahun 2014.^[6]

Komplikasi utama dari cedera otak traumatis ialah terjadinya edema serebral.^[7] Edema serebral merupakan keadaan patologis dengan peningkatan volume otak akibat akumulasi cairan yang abnormal di dalam parenkim serebral.^[8] Edema serebral diklasifikasikan ke dalam dua kategori utama, yaitu edema sitotoksik (juga dikenal sebagai seluler) dan edema vasogenik.^[9] Edema sitotoksik adalah akumulasi cairan di kompartemen intraselular neuron, mikroglia, dan astrosit, sedangkan edema vasogenik ialah peningkatan cairan ekstrasel yang terjadi karena kebocoran *blood brain barrier* (BBB). Akibatnya, terjadi peningkatan tekanan osmotik dan cairan ke luar dari pembuluh darah serta masuk ke dalam kompartemen ekstraselular.^[9]

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi matriks metalloproteinase (MMP-9) sebagai mekanisme molekuler yang berlebihan terjadi pada edema serebral dan kerusakan BBB pada cedera otak traumatis.^[7,10] MMP adalah enzim endopeptidase *zinc-dependent* yang berperan dalam perbaikan jaringan. Regulasi MMP sangat kompleks dan terkontrol. Hilangnya kontrol regulasi ini akan berperan dalam patofisiologi kerusakan BBB pada edema serebral. Oleh karena itu, kadar MMP-9 menjadi target yang penting dalam perawatan cedera otak traumatis.^[7]

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian yaitu bagaimana perubahan kadar MMP-9 pada tikus albino galur wistar yang mengalami edema serebral setelah cedera otak traumatis?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Diketahuinya perubahan kadar MMP-9 pada tikus Rattus wistar setelah cedera otak traumatis

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Diketahuinya kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami cedera otak traumatis
2. Diketahuinya kadar MMP-9 pada tikus coba setelah 12 jam cedera otak traumatis
3. Diketahuinya kadar MMP-9 pada tikus coba setelah 24 jam cedera otak traumatis
4. Diketahuinya kadar MMP-9 pada tikus coba setelah 36 jam cedera otak traumatis
5. Membandingkan kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami cedera otak traumatis dengan tikus coba setelah 12 jam, 24 jam, 36 jam cedera otak traumatis

I.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini untuk mengetahui peningkatan kadar MMP-9 setelah cedera otak traumatisa
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lanjut pada manusia dalam penatalaksanaan cedera otak traumatisa berdasarkan peningkatan kadar MMP-9 setelah cedera otak traumatic.

I.5 Keaslian Penelitian

Peneliti belum pernah menemukan penulisan karya ilmiah atau penelitian yang sejenis tentang membandingkan kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami edema serebral dengan kadar MMP-9 pada tikus coba yang mengalami edema serebral 12 jam, 24 jam, 36 jam setelah cedera otak traumatisa. Peneliti melakukan penelusuran pada PubMed dan perpustakaan Fakultas Kedokteran Unhas dengan kata kunci **MMP-9 in Cerebral Edema After Traumatic Injury of Rat** yang menghasilkan beberapa penelitian sebagai berikut:

1. *MMP-9, brain edema, and length of hospital stay of patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage after hematoma evacuation along with the administration of tigecycline.*

Penelitian ini membandingkan penurunan kadar MMP-9 pada pasien Perdarahan Intraserebral Spontan Supratentorial (PISS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tigesiklin tidak menurunkan kadar MMP-9 dan derajat edema serebral. [11]

2. *Matrix metalloproteinase-9 expression and protein levels after fluid percussion injury in rats: the effect of injury severity and brain temperature.* Penelitian ini membandingkan tingkat ekspresi MMP-9 dan protein setelah cedera otak traumatis sedang dan berat. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan yang signifikan tingkat mRNA MMP-9 dan protein setelah 24 dan 72 jam setelah cedera sesuai dengan keparahan cedera. [12]
3. *Quantitative analyses of matrix metalloproteinase activity after traumatic brain injury in adult rats.* Penelitian ini memperlihatkan analisis kuantitatif PCR otak pada tikus yang mengalami peningkatan ekspresi MMP-9 setelah 24 jam cedera kepala. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa MMP-9 meningkat segera setelah cedera kepala terjadi, sehingga dibutuhkan strategi perawatan untuk mempertahankan integritas MMP-9 yang diinisiasi pada fase akut cedera. [13]
4. *Selective inhibition of matrix metalloproteinase-9 attenuates secondary damage resulting from severe traumatic brain injury.* Penelitian ini mengevaluasi MMP-9 dan keefektifan SB-3CT yang merupakan inhibitor selektif gelatinase pada model tikus setelah cedera kepala. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MMP-9 menjadi target kunci untuk terapi pada cedera sekunder dan inhibitor gelatinase berpotensi sebagai perawatan farmakologi cedera kepala. [14]

5. *The profile of MMP-9, MMP-9 mRNA expression, -1562 C/T Polymorphism and outcome in High-risk Traumatic Brain Injury.*

Penelitian ini mengevaluasi efek perawatan hipotermia ringan (34°-36°) dan peningkatan MMP-9 pada 20 pasien dengan risiko cedera kepala berat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi hipotermia ringan menurunkan tingkat ekspresi mRNA MMP-9, protein MMP-9 dan meningkatkan skor FOUR dan GCS pada pasien dengan risiko cedera kepala berat dalam 72 jam.^[15]

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Telaah Pustaka

II.1.1. Edema Serebri pada Cedera Otak Traumatika

Cedera otak traumatis adalah perlukaan jaringan otak bukan karena proses degeneratif atau bawaan lahir melainkan akibat tekanan eksternal yang dapat mengakibatkan penurunan ataupun perubahan status kesadaran.^[2] Cedera otak traumatis oleh karena iskemia ialah keadaan lanjutan dari kerusakan jaringan otak dengan defisit neurologik yang timbul setara dengan kerusakan otak tersebut.^[16]

Cedera otak traumatis terbagi menjadi dua fase yaitu cedera primer dan sekunder. Cedera primer disebabkan oleh kekuatan mekanik eksternal secara langsung.^[18] Hal ini mencakup cedera fokal, seperti lesi yang disebabkan oleh kontusio atau perdarahan,^[19] sedangkan cedera sekunder mengacu pada peristiwa fisiologis yang mencakup berbagai proses neuropatologik, termasuk eksitosotoksisitas, neuroinflamasi, stres oksidatif dan apoptosis.^[19] Proses sekunder ini terjadi dalam beberapa menit setelah cedera otak traumatis, bisa bertahan selama berbulan-bulan sampai tahun dan berkontribusi dalam perluasan kerusakan jaringan. Manifestasi dan tingkat keparahan proses cedera sekunder ini berbeda tergantung pada jenis cedera, keparahan, dan faktor individu.^[17]

Cedera sekunder memainkan peran utama dalam morbiditas dan mortalitas yang dihasilkan dari cedera otak traumatis yang ditandai oleh terjadinya iskemia *blood brain barrier*, dan edema serebral.^[19] Edema serebral merupakan keadaan patologis dengan peningkatan volume otak sebagai akibat akumulasi cairan di parenkim serebral yang abnormal dan dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial.^[20] Peningkatan tekanan intrakranial di otak akan menginduksi kondisi yang merugikan. Edema serebral telah diamati pada trauma kepala, iskemia serebral, perdarahan dan keterlambatan pemulihan setelah kerusakan otak.^[21]

II.1.1.1 Klasifikasi Edema Serebral

Edema serebral dibagi atas dua bagian besar, yaitu:

1. Berdasarkan lokalisasi cairan dalam jaringan otak
 - edema serebral ekstraseluler, bila kelebihan air terutama dalam substansia alba
 - edema serebral intraseluler, bila kelebihan air terutama dalam substansia grisea
2. Berdasarkan patogenesismya
 - a. Edema Sitotoksik

Edema sitotoksik terjadi akibat akumulasi cairan yang abnormal di dalam sel-sel otak dan pembengkakan sel (gambar 1), yang sering diamati pada iskemia serebral.^[8]

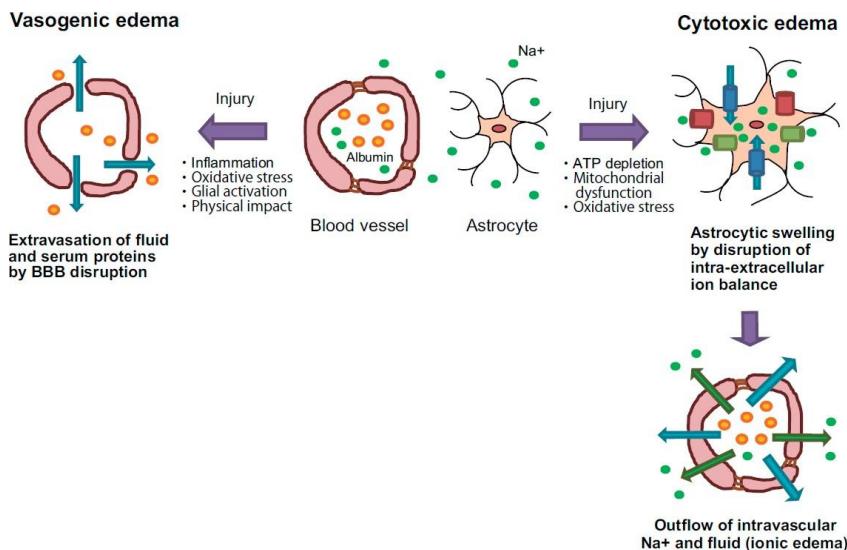
Pada iskemia serebral, suplai glukosa untuk sel-sel otak sangat berkurang akibat kerusakan aliran darah otak. Hal ini menyebabkan penurunan produksi ATP intraseluler.^[22] Penurunan produksi ATP menyebabkan kegagalan transportasi intra-ekstraseluler Na⁺ dan kelebihan akumulasi Na⁺ intraseluler. Peningkatan Na⁺ intraseluler mengakibatkan masuknya cairan ekstraseluler ke dalam sel yang abnormal, sehingga terjadi pembengkakan sel. Pada jaringan saraf, bagian dari produk ini akan diambil oleh astrosit dan menyebabkan stres oksidatif serta disfungsi mitokondria. Peristiwa ini mengakibatkan disfungsi astrositik dan edema.^[23]

Setelah pembentukan edema sitotoksik, aliran Na⁺ dari pembuluh darah akan semakin cepat karena tubuh mencoba untuk meningkatkan penurunan cairan dan Na⁺ ekstraseluler.^[22] Aliran keluar Na⁺ intravaskuler menginduksi ekstravasasi cairan tanpa mengganggu BBB, dan menyebabkan akumulasi cairan ekstraseluler yang dikenal sebagai edema ionik (gambar 1). Dengan demikian, edema sitotoksik juga menyebabkan peningkatan volume otak dan tekanan intrakranial.^[8]

b. Edema Vasogenik

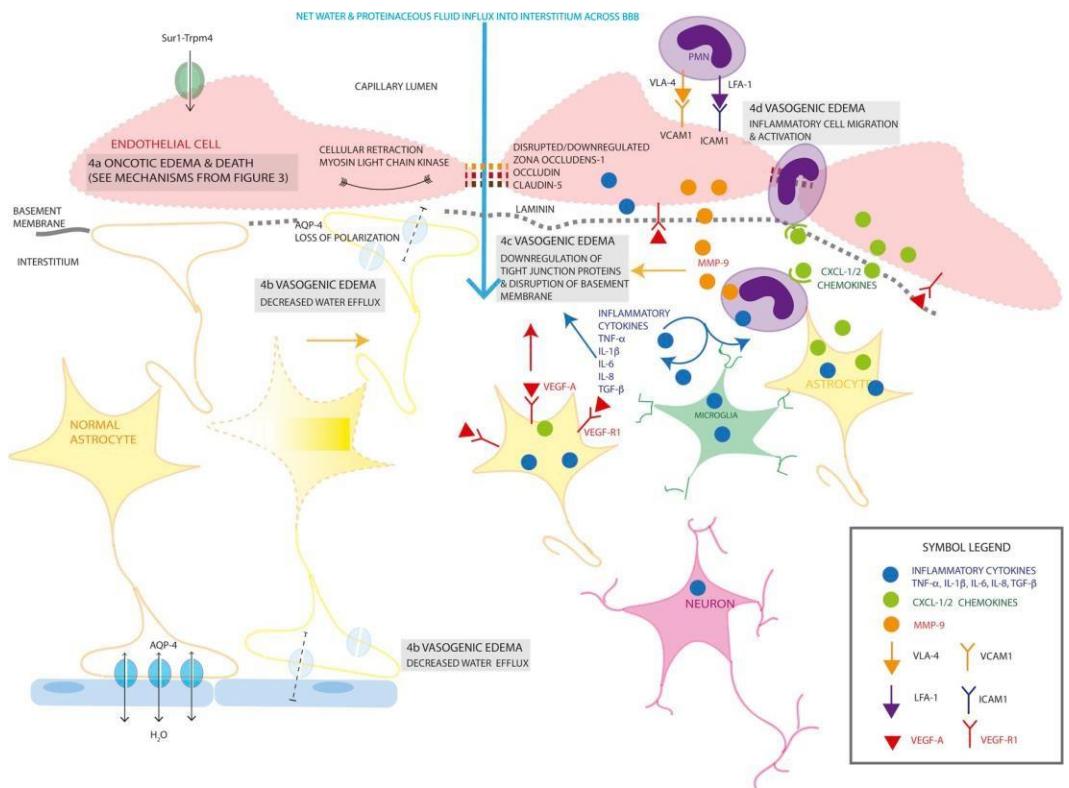
Edema vasogenik diakibatkan oleh gangguan pada BBB sehingga terjadi ekstravasasi cairan dan intravaskuler protein seperti albumin ke parenkim serebral (gambar 1). Cairan extravasasi menumpuk di luar sel, dan akumulasi cairan ekstraseluler yang berlebihan tersebut menyebabkan peningkatan volume otak dan ICP.^[8] Setelah cedera otak traumatis,

reperfusi iskemia sementara menyebabkan eksitotoksitas dan menekan proses oksidasi melalui disfungsi mitokondria. Peristiwa ini menyebabkan rusaknya BBB, sehingga terjadi gangguan BBB yang ireversibel. Selain itu, reperfusi iskemia menginduksi migrasi leukosit^[24] dan aktivasi sel-sel glial seperti mikroglia dan astrosit.^[24] Sel-sel ini secara berlebihan akan melepaskan faktor permeabilitas vaskuler yaitu sitokin dan kemokin, yang menyebabkan hiperpermeabilitas BBB.^[25] Oleh karena gangguan pada BBB yang reversibel, maka masih memungkinkan untuk dilakukan pemulihan menggunakan obat. Gangguan pada BBB dan edema vasogenik sering diamati pada trauma otak, perdarahan dan tahap sekunder dari iskemia. Selain itu, pemulihan gangguan BBB yang reversibel masih memungkinkan untuk jenis cedera ini.^[25]



Gambar 1. Patofisiologi edema sitotoksik dan edema vasogenik^[8]

Edema vasogenik (VasE) diakibatkan oleh gangguan pada BBB sehingga air dan cairan protein masuk ke dalam interstitial. Terdapat beberapa kontributor dalam proses ini seperti retraksi seluler (melalui kontraksi rantai kinase aktin dan myosin dari sitoskeleton), edema sitotoksik dalam sel endotel yang mengakibatkan disrupti membran dan kematian onkotik, berkurangnya efluks (penghabisan) cairan, degradasi ikatan yang kuat dari protein dan aktivasi sel-sel inflamasi.



Gambar 2.Mekanisme yang berkontribusi terhadap edema serebral vasogenik setelah TBI/cedera otak traumatiska^[26]

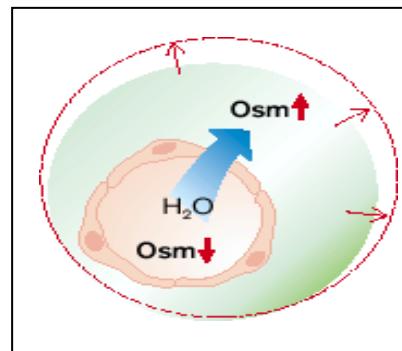
Berkurangnya refluks cairan juga berkontribusi terhadap terjadinya VasE; sebuah mekanisme potensial yang diilustrasikan di sini ialah

hilangnya polarisasi aquaporin-4(AQP-4) dalam perivaskuler dan *periependymal endfeet*. Selain itu, diakibatkan juga oleh astrosit yang mengalami pembelahan sel/ kematian sel onkotik, sehingga *endfeet* tidak lagi dapat berkontribusi untuk menutup BBB, sehingga terjadi VasE. Kontributor lain pada VasE adalah penurunan regulasi ikatan kuat protein dan gangguan pada membran basal. [26]

Disrupsi membran basalis terjadi melalui beberapa mekanisme termasuk MMP-9 yang diproduksi oleh neutrofil dan sel endotel, sitokin inflamasi (TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β) yang diproduksi oleh beberapa tipe sel yang diaktifkan oleh cedera termasuk neuron, mikroglia, astrosit, sel endotel dan migrasi leukosit, serta regulasi *Vascular Endothelial Growth Factor-A* (VEGF-A) dan VEGF-R1 oleh beberapa tipe sel seperti sel endotel dan astrosit. Aktivasi dan migrasi sel-sel inflamasi kemudian akan menimbulkan VasE. [26]

c. Edema serebral osmotik

Edema terjadi karena adanya perbedaan tekanan osmotik antara plasma darah (intravaskuler) dan jaringan otak (ekstra-vaskuler). Apabila tekanan osmotik plasma turun > 12%, akan terjadi edema serebral dan peningkatan tekanan intrakranial. Hal ini dapat dibuktikan pada binatang percobaan dengan infus air suling, yang menunjukkan kenaikan volume air. Pada edema serebriosmotik tidak ada kelainan pada pembuluh darah dan membran sel.

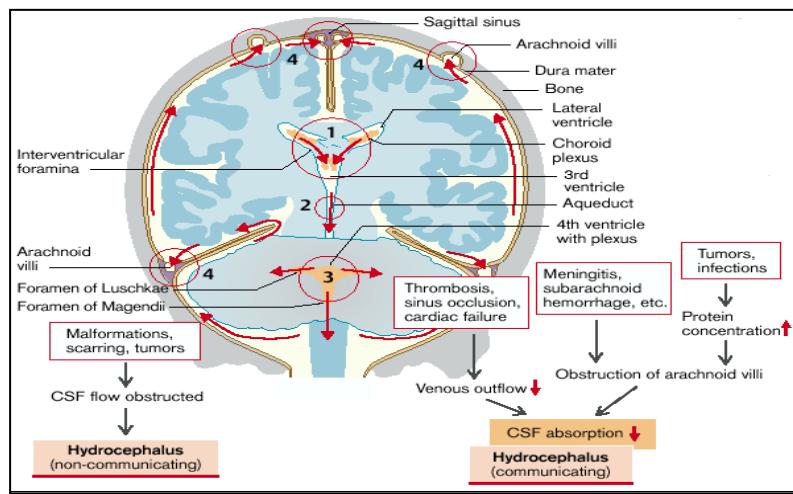


Gambar 3. mekanisme edema osmotik^[27]

Edema dapat timbul pada keadaan dimana kadar osmolalitas cairan jaringan otak lebih besar daripada plasma darah, misalnya pada koma hiperglikemik hiperosmolar nonketotik, *water intoxication*, infus dengan cairan hipotonis dan hipersekresi ADH.^[27]

d. Edema serebri hidrostatik/interstisial

Edema serebri hidrostatik adalah edema yang terjadi karena adanya perbedaan tekanan hidrostatik pada sistem ventrikel yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi dari cairan serebrospinal, cairan tersebut terletak di interstitial daerah periventrikular. Penyebabnya adalah obstruksi hidrosefalus.



Gambar 4. Mekanisme Pengaliran CSF dan Hambatan yang Dapat Menimbulkan Hidrosefalus^[27]

Edema hidrostatik merupakan penjelasan atas pembengkakan otak dan peningkatan tekanan intrakranial yang parah dan kadang tampak setelah dekompreksi hematoma intrakranial yang besar. Penambahan utama tekanan intravaskular intrakranial dihantarkan pada bed kapiler yang tidak terlindung, dan cairan merembes ke rongga ekstraselular. Bila terdapat hidrosefalus obstruktif, sering terdapat daerah radiolusen periventrikular pada CT scan Otak. Kadangkala ini disebut edema interstitial dimana menunjukkan peningkatan tekanan intrakranial yang mendorong air melintasi ependima dari serebrospinal ke substansi putih periventrikular.^[27]

II.1.2. Matrix Metalloproteinase (MMP)

Matriks metalloproteinase merupakan enzim endopeptidase zinc-dependent yang berperan dalam perbaikan jaringan pada berbagai keadaan patologis.^[10] Regulasi MMP sangat kompleks dan terkontrol. Hilangnya kontrol regulasi sangat berperan dalam patofisiologi kerusakan sinaps dan BBB pada cedera kepala, stroke, dan neurodegenerasi.^[7] Cedera otak traumatis pada tikus menunjukkan ekspresi MMP-9 yang meningkat secara signifikan pada 24 jam pasca-TBI, yang tetap diregulasi setidaknya hingga 48 jam setelah cedera. Analisis imunohistokimia juga mengungkapkan peningkatan imunoreaktivitas MMP-9 secara signifikan pada 24 dan 48 jam pasca-cedera otak traumatis.^[13]

MMP memiliki peran dalam terjadinya edema serebral yaitu kemampuannya dalam memecah berbagai jenis protein matriks ekstraselular termasuk protein lamina basal neurovaskular dan protein ikatan kuat dari BBB.^[28] Kadar MMP terutama MMP2, MMP3, dan MMP9 meningkat pada keadaan cedera kepala.^[13,29] Ketiganya menyebabkan kerusakan akut BBB, edema vasogenik, dan bahkan kematian sel. Peningkatan kadar MMP-9 yang terjadi secara temporer berhubungan dengan kebocoran BBB dan terbentuknya edema. Sejalan dengan ini, defisiensi MMP-9 pada hewan coba menunjukkan efek protektif pada cedera kepala.^[30] Defisiensi gen MMP-9 ini menurunkan kebocoran BBB

dan pembentukan edema, menurunkan respons inflamasi, serta meningkatkan integritas membran sel dan status fungsional.^[31]

II.1.2.1 MMP dalam Edema Vasogenik

Protease berperan dalam respon inflamasi terhadap cedera, membentuk jalur akhir yang mengarah pada kerusakan BBB, perdarahan dan kematian sel. Setelah cedera traumatis dan iskemik, terjadi penumpukan laktat yang meningkat seiring dengan terjadinya hiperglikemia. Asidosis mengakibatkan pelepasan asam hidrolase, yang merusak enzim dan menyerang komponen sel, termasuk membran, sehingga mengakibatkan nekrosis sel. Pada situasi pH tetap netral, peningkatan kalsium intraseluler dan sitokin menyebabkan induksi protease netral. Protease netral utama adalah matriks ekstraseluler-degrading MMPs dan aktuator plasminogen /plasmin.

Matriks metalloproteinase merupakan keluarga gen 26 *zinc-dependent protease* yang bertindak pada matriks ekstraseluler selama cedera.^[32] Biasanya, matriks ini berkontribusi dalam renovasi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan neurogenesis.^[33] MMPs diproduksi dalam bentuk laten dan diaktifkan oleh protease atau radikal lain.^[34,35] Selama respon peradangan sebagai bagian dari cedera, induksi MMPs dengan AP-1 dan NF-κB sites pada daerah promotor gen, disebabkan oleh sitokin, seperti tumor necrosis factor-α' (TNF-α) dan interleukin 1β (IL-1β).^[36]

MMPs akan memecah lamina basal dan ikatan kuat protein, sehingga membuka BBB dan menyebabkan perdarahan.^[37]

Sebagai bagian dari respons neuroinflamasi pada iskemia-hipoksia otak, MMP memediasi peningkatan permeabilitas BBB, yang mengarah pada edema vasogenik. MMP menyerang protein dari matriks ekstraseluler termasuk kolagen tipe IV, laminin, fibronektin, dan proteoglikan.^[36] Degradasi komponen lamina basal oleh MMP dapat membahayakan integritas struktural kapiler. Pelemahan proteolitik dinding pembuluh darah juga dapat meningkatkan risiko ruptur.^[38] Selain itu, ikatan kuat dari protein dalam sel endotel rentan terhadap proteolisis MMP.
^[38]

Blokade farmakologis MMP menggunakan inhibitor spektrum luas secara signifikan dapat mengurangi edema otak setelah perdarahan intraserebral, dampak cedera kortikal dan bakteri meningitis.^[38] Beberapa penelitian terdahulu telah mengkaji bahan yang digunakan dalam menghambat MMP pada cedera otak traumatis. Rhubarb (akar kering dan rizoma) melindungi BBB setelah TBI melalui signaling pathway oksidasi NADPH / ROS / ERK / MMP-9 / ZO-1. Rhubarb menghentikan efek ERK, yang kemudian mengurangi MMP-9 dan meningkatkan ZO-1.^[39] Selain itu, minocycline juga dapat menghambat MMP dengan sepenuhnya memblokir efek merugikan cedera otak traumatis pada kehilangan sinapsis yang ditentukan oleh ekspresi synaptophysin.^[40]

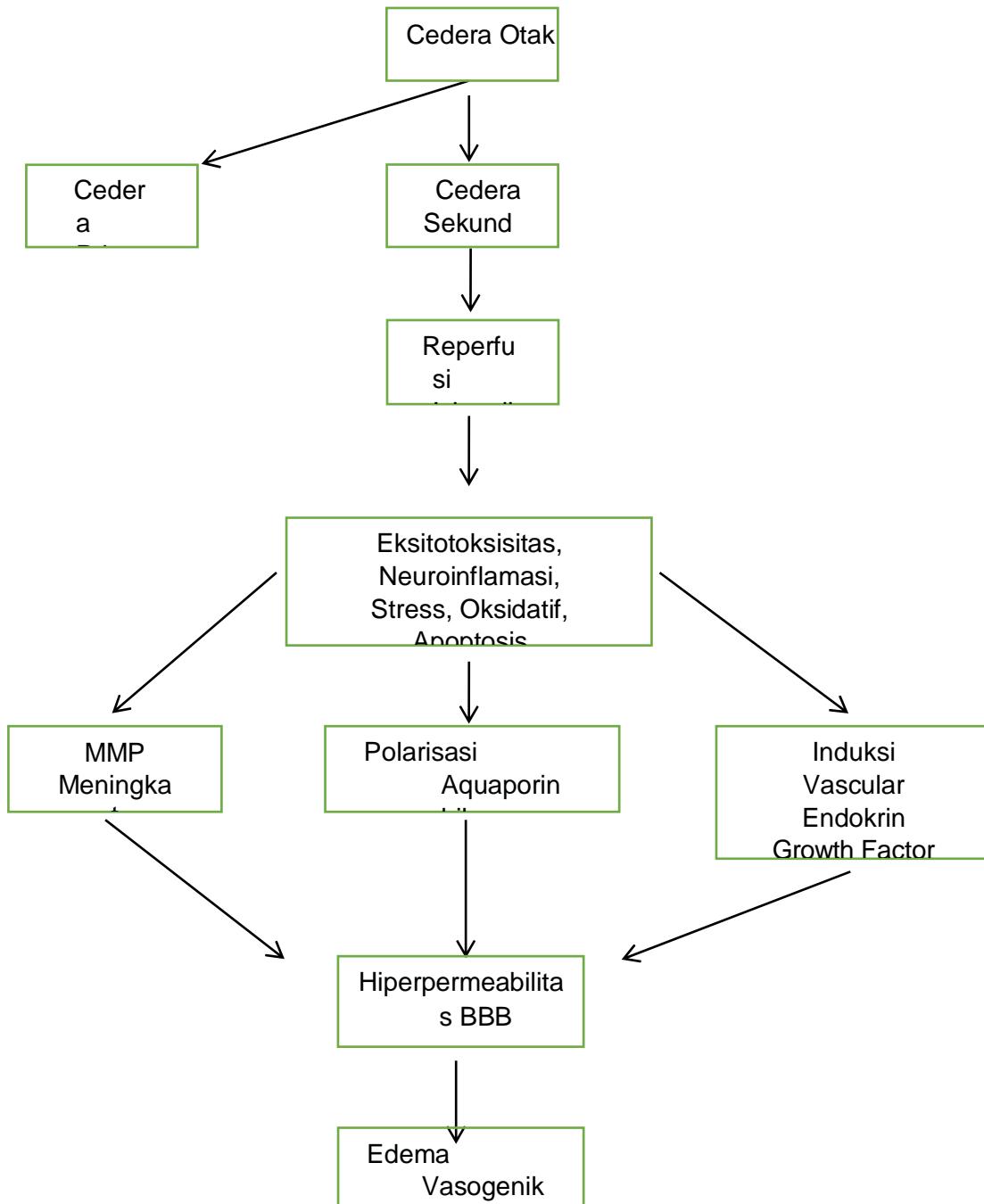
II.1.3 Cedera Otak Traumatika pada Hewan Coba

Melihat sifat heterogen dari situasi klinis pada cedera otak traumatika, beberapa metode mencederai otak pada hewan coba telah dikembangkan. Meskipun jenis hewan yang ukurannya lebih besar lebih mirip dalam ukuran dan fisiologi dengan manusia, hewan penggerat sebagian besar digunakan dalam penelitian cedera otak traumatika karena biaya lebih murah, ukuran kecil dan pengukuran hasil yang standar. Diantaranya, empat model spesifik yang banyak digunakan dalam penelitian yaitu: *Fluid percussion injury models*(FPI), *cortical impact injury* (CCI), *weight drop–impact acceleration injury*, dan *blast injury*^[41,42]

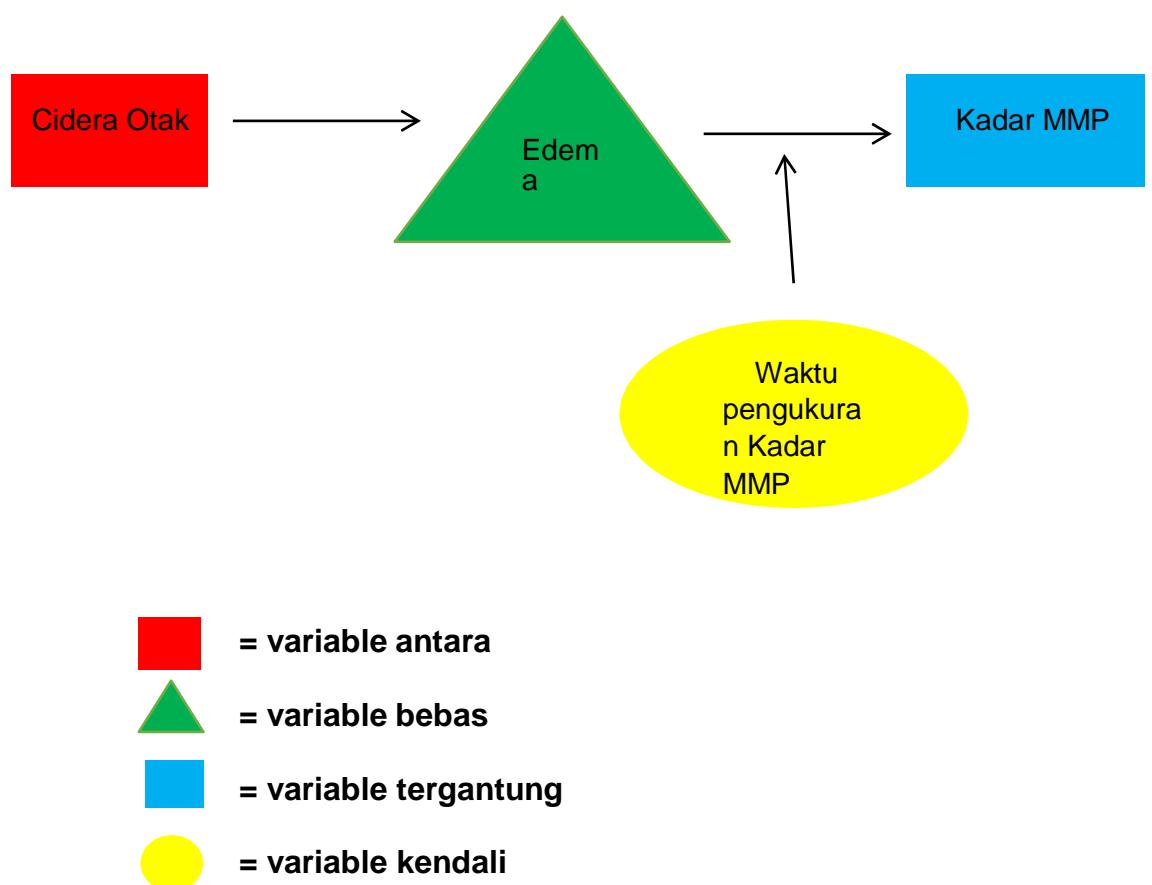
II.1.4 Perbedaan Fisiologis

Meskipun ada persamaan substansial dalam fisiologi antara otak pada mamalia non-manusia (khususnya hewan penggerat) dan otak manusia, jelas ada perbedaan penting antara kelompok-kelompok ini dalam hal struktur dan fungsi otak, termasuk geometri otak, sudut craniospinal, kompleksitas gyral, dan grey matter dan white matter. Karakteristik struktural ini dapat menyebabkan respon yang berbeda secara substansial terhadap trauma dengan tingkat keparahan atau jenis yang sebanding dari spesies ke spesies.^[41]

II.2 Kerangka Teori



II.3 Kerangka Konseptual



II.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan rata – rata kadar MMP-9 pada tikus coba 12 jam setelah cedera otak traumatis dibandingkan kontrol.
2. Terdapat perbedaan rata – rata kadar MMP-9 pada tikus coba 24 jam setelah cedera otak traumatis dibandingkan kontrol
3. Terdapat perbedaan rata – rata kadar MMP-9 pada tikus coba 36 jam setelah cedera otak traumatis dibandingkan kontrol
4. Terdapat peningkatan kadar MMP-9 pada tikus coba yang mengalami edema serebral pada 12 jam, 24 jam, 36 jam setelah cedera otak traumatis.