

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN MINOSIKLIN TERHADAP KADAR MATRIX  
METALLOPROTEINASE 9 (MMP-9) PADA KASUS CEDERA KEPALA  
TRAUMATIKA PADA TIKUS RATTUS WISTAR**

**THE EFFECT OF MINOCYCLINE ON MATRIX METALLOPROTEINASE  
(MMP-9) LEVEL IN TRAUMATIC BRAIN INJURY IN WISTAR RATS**



**Nama : Darren Perdana  
NIM : C045172007**

**Pembimbing:  
Dr. dr. Andi Ihwan, Sp. BS(K)  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM.**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2022**

**KARYA AKHIR**

**Hubungan Minosiklin Terhadap Kadar Matrix Metalloproteinase 9  
(MMP – 9) Pada Kasus Cedera Otak Traumatika:  
Studi Experimental Pada Tikus Wistar**

**The Effect of Minocycline on Matrix Metalloproteinase 9 (MMP – 9) level in  
Traumatic Brain Injury :  
An Experimental Study in Wistar Rats**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah  
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**DARREN PERDANA  
C045172007**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS**

**HUBUNGAN MINOSIKLIN TERHADAP TINGKAT MMP-9 (MATRIKS METALLOPROTEINASE 9) PADA CEDERA OTAK TRAUMATIKA: STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR**

Disusun dan diajukan oleh

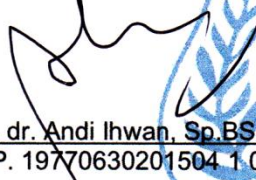
**Darren Perdana**  
C045172007

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


Pembimbing Pendamping


  
Dr. dr. Andi Ihwan, Sp.BS(K)  
NIP. 19770630201504 1 002

  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM.  
NIP. 19830727 20091 2 100

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Dr. dr. Sachraswaty R. L., Sp. B, Sp.BP-RE(K)  
NIP. 19760112 200604 2 001

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : DARREN PERDANA

Nomor Induk Mahasiswa : C045172007

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 07 September 2022  
yang menyatakan,



DARREN PERDANA

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, Alm. Dr. dr. Andi Ihwan, Sp. BS (K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM. serta kepada para penguji Dr. dr. Nasrullah Mustamir, Sp.BS (K), Dr. dr. Willy Adhimarta, Sp.BS (K), dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muhammad Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM selaku Manajer PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M. Clin.Med., Ph.D., Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) dan Prof. dr. Budu, Ph-D, SP.M(K), M. MedEd saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, SpB Sp. BP-RE selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD saat menjabat sebagai Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan 1 Januari 2018. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina) dan Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Residen Bedah Periode 1 Januari 2018 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih untuk dr. Rendra Budi Dharma, Sp.B, dr. Robert Christeven yang sudah berkerja sama dan memberikan dukungan dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini

dapat berjalan dengan lancar. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk istri tercinta dr. Anastasia Marcella, Ibu saya Like Scorpireno, Ayah saya Chandra Saputra, mertua saya Winarti dan Joseph Franslika serta keluarga besar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini. Amin

Makassar, 07 September 2022  
Yang menyatakan,

Darren Perdana



## ABSTRAK

DARREN PERDANA. *Pengaruh Minosiklin terhadap Tingkat MMP-9 pada Cedera Otak Traumatika: Studi Eksperimental pada Tikus Wistar* (dibimbing oleh Andi Ihwan dan Andi Alfian).

Edema serebral pada cedera otak traumatis (TBI) disebabkan oleh hiperpermeabilitas sawar darah otak (BBB). Salah satu penyebab gangguan permeabilitas BBB adalah aktivasi matriks *metaloproteinase 9* (MMP-9) yang dapat dihambat oleh antibiotik minosiklin. Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar MMP-9 dan pengaruh pemberian minosiklin kepada tikus model wistar di cedera otak traumatis. Model cedera otak Marmarou yang dimodifikasi pada tikus digunakan dalam penelitian ini. Desain kelompok kontrol pascauji terdiri dari kelompok kontrol yang tidak diobati (kelompok 1), kelompok dengan cedera otak traumatis (kelompok 2), dan cedera otak yang menerima minosiklin (kelompok 3). *Sandwich ELISA* digunakan untuk mengevaluasi kadar MMP-9. Hasil penelitian menunjukkan tingkat rata-rata MMP-9 pada kelompok 2 adalah 0,610 ng/ml dibandingkan dengan 0,519 ng/ml di kelompok kontrol dan 0,552 ng/ml di kelompok 3. Hasil analisis statistik menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara pemberian minosiklin dan penurunan kadar MMP-9 pada tikus wistar dengan cedera otak traumatis ( $p=0,001$ ). Simpulan penelitian ini bahwa pemberian minosiklin pada tikus wistar dengan cedera otak traumatis menghasilkan tingkat MMP-9 yang jauh lebih rendah. Hasil ini menunjukkan bahwa minosiklin berpotensi menghambat peningkatan kadar MMP-9 pada cedera otak traumatis.

Kata kunci: cedera otak traumatis, minosiklin, MMP-9, studi eksperimental



## ABSTRACT

DARREN PERDANA. *The Effect of Minocycline on MMP-9 Level in Traumatic Brain Injury: An Experimental Study in Winter Rats* (supervised by Andi Thwan and Andi Alfian)

Cerebral edema in a traumatic brain injury (TBI) is caused by hyperpermeability of the blood-brain barrier (BRB). One of the causes of impaired BBB permeability is the activation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), which can be inhibited by antibiotic minocycline. This study aims to investigate MMP-9 level and the effect of minocycline administration in a Wistar rat model of traumatic brain injury. A modified Marmarou model of brain injury in rats was used in this study. The post-test control group design consisted of an untreated control group (group 1), a group with traumatic brain injury (group 2), and an injury group that received minocycline (group 3). Sandwich ELISA was used to evaluate MMP-9 level. The results show that the mean level of MMP-9 in group 2 is 0.610 ng/ml compared with 0.519 ng/ml in controls, and 0.552 mg/ml in group 3. Statistical analysis shows a statistically significant relationship between the administration of minocycline and the decrease in MMP9 levels in Wistar rats with traumatic brain injury ( $p = 0.001$ ). Administration of minocycline to Wistar rats with traumatic brain injury results in significantly lower level of MMP-9. This result shows that minocycline has potential to inhibit the increase of MMP-9 level in traumatic brain injury.

Keywords: traumatic brain injury, minocycline, MMP-9, experimental study





## DAFTAR ISI

Halaman Sampul .....	i
Lembar Pengesahan Karya Tesis.....	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir .....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak .....	vii
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.....	8
II.1 Telaah Pustaka .....	8
II.1.1 Edema Serebri pada Cedera Otak Traumatika.....	8
II.1.1.1 Klasifikasi Edema Serebri .....	9
II.1.2 Matrix Metalloproteinase (MMP).....	15
II.1.2.1 MMP dalam Edema Vasogenik .....	16

II.1.3 Minosiklin .....	18
II.1.3.1 Mekanisme Aksi.....	19
II.1.3.2 Farmakokinetik & Farmakodinamik .....	20
II.1.3.3 Dosis dan Administrasi.....	21
II.1.4 Mekanisme Minosiklin dalam Menghambat MMP .....	21
II.1.5 Dosis dan Administrasi Minosiklin terhadap Perubahan MMP .....	23
II.1.6 Cedera Otak Traumatika pada Hewan Coba .....	23
II.1.6.1 Model Cortical Impact Injury (CCI) .....	24
II.1.7 Perbedaan Fisiologis .....	25
II.2 Kerangka Teori.....	26
II.3 Kerangka Konseptual .....	27
II.4 Hipotesis Penelitian.....	28
Bab 3. Metode Penelitian .....	29
III.1 Rancangan Penelitian .....	29
III.2 Lokasi dan Waktu.....	29
III.3 Populasi dan sampel .....	29
III.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
III.5 Definisi operasional .....	31
III.6 Kriteria Objektif.....	32
III.7 Instrumen Pengumpulan Data .....	32
III.8 Metode pemeriksaan .....	33
III.9 Alur penelitian .....	35
III.10 Analisis Data .....	35

III.11 Pertimbangan Etika .....	36
Bab 4. Hasil dan Pembahasan .....	37
IV.1 Hasil .....	37
IV.2 Pembahasan.....	39
Bab 5. Kesimpulan dan Saran .....	43
V.1 Kesimpulan.....	43
V.2 Saran.....	43
Daftar Pustaka.....	44
Lampiran	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Patofisiologi edema sitotoksik dan edema vasogenik.....	11
Gambar 2.	Mekanisme yang berkontribusi terhadap edema serebri vasogenik setelah cedera otak traumatika/TBI .....	12
Gambar 3.	Mekanisme edema osmotik.....	13
Gambar 4.	Mekanisme pengaliran CSF dan hambatan yang dapat menimbulkan hidrosefalus .....	14
Gambar 5.	Struktur kimia Minosiklin.....	18
Gambar 6.	Langkah regulasi matriks metalloproteinase dan efek tetrasiklin pada regulasi MMP .....	23

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perbandingan kadar matriks metalloproteinase-9 .....	37
Table 2.	Uji ANOVA.....	38
Table 3.	Uji <i>Post Hoc Test</i> dengan metode LSD MMP-9.....	39



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang Masalah**

Cedera otak traumatika merupakan gangguan kompleks akibat terjadinya perubahan fungsi otak atau patologi otak yang disebabkan oleh kekuatan eksternal.<sup>[1]</sup> Sebanyak 1,7 juta orang setiap tahun mengalami cedera otak traumatika di Amerika Serikat.<sup>[2]</sup> Sebuah penelitian berbasis survei besar di 8 negara berpenghasilan rendah dan menengah (LMIC) mengidentifikasi bahwa prevalensi cedera otak traumatika <1% (Cina) hingga hampir 15% (Meksiko dan Venezuela) dari populasi yang diteliti.<sup>[3]</sup> Sedangkan di Indonesia, prevalensi cedera otak traumatika 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.<sup>[4]</sup>

Komplikasi utama dari cedera otak traumatika ialah terjadinya edema serebri.<sup>[5]</sup> Edema serebri merupakan keadaan patologis dengan peningkatan volume otak akibat akumulasi cairan yang abnormal di dalam parenkim serebral.<sup>[6]</sup> Edema serebri diklasifikasikan ke dalam dua kategori utama, yaitu edema sitotoksik (juga dikenal sebagai seluler) dan edema vasogenik.<sup>[7]</sup> 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. <sup>[7]</sup>

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa ekspresi *matriks metalloproteinase* (MMP-9) sebagai mekanisme molekuler yang berlebihan terjadi pada edema serebri dan kerusakan BBB pada cedera otak traumatika. <sup>[5,8]</sup> 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 serebri. Oleh karena itu, penghambatan MMP-9 menjadi target yang penting dalam perawatan cedera otak traumatika. <sup>[5]</sup>

Saat ini, modalitas perawatan edema serebri hanya mengatasi gejala dan belum ada terapi medis yang efektif dalam memodulasi patofisiologi yang berperan pada kebocoran mikrovaskuler yang diinduksi oleh cedera otak traumatika. <sup>[9]</sup> Tetrasiklin merupakan antibiotik spektrum luas yang mampu melawan berbagai mikroorganisme. Penelitian pada tetrasiklin menemukan sifat farmakologis penting yang berfokus pada pengaturan sistem kekebalan tubuh dan jalur peradangan. Spektrum luas dari efek anti-inflamasi pada tetrasiklin disebabkan karena kemampuannya dalam menghambat sintesis atau aktivitas dari beberapa mediator peradangan

<sup>[10]</sup>, seperti MMPs, prostaglandin (PGE), dan sitokin (*tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin-(IL-) 1 $\beta$ , IL-6).<sup>[11]</sup>

Minosiklin merupakan inhibitor MMP non spesifik terkuat dalam derivat tetrasiklin yang mampu menghambat MMP-2 dan MMP-9, mengurangi invasi dan migrasi dalam sel kanker, dan memunculkan efek anti inflamasi pada jaringan normal.<sup>[12,13]</sup> Oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengetahui efek pemberian minosiklin terhadap MMP pada edema cerebri setelah cedera otak traumatika.

## **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 serebri setelah cedera traumatika otak?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Diketuinya perubahan kadar MMP-9 pada tikus albino galur wistar yang mengalami edema serebri setelah cedera traumatika otak

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Diketuinya kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami edema serebri
2. Diketuinya kadar MMP-9 pada tikus coba yang mengalami edema serebri akibat cedera traumatika otak

3. Diketuainya kadar MMP-9 pada tikus coba yang diberikan minosiklin setelah mengalami edema serebri akibat cedera traumatika otak
4. Diketuainya perbandingan kadar MMP-9 pada tikus coba yang tidak mengalami edema serebri, yang mengalami edema serebri akibat cedera traumatika otak yang diberikan minosiklin, dan yang tidak diberikan minosiklin

#### **I.4 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan pemberian minosiklin sebagai terapi pada edema serebri setelah cedera otak traumatika
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah tentang pengaruh minosiklin terhadap kadar MMP-9 pada edema cerebri setelah cedera otak traumatika
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai hubungan minosiklin dan edema cerebri setelah cedera otak traumatika

#### **I.5 Keaslian Penelitian**

Peneliti belum pernah menemukan penulisan karya ilmiah atau penelitian yang sejenis tentang efek minosiklin terhadap kadar MMP-9 dalam edema serebri setelah cedera otak traumatika pada tikus coba. Peneliti melakukan penelusuran pada PubMed dan perpustakaan Fakultas Kedokteran Unhas dengan kata kunci **The Effect of Minocycline at**

**MMP-9 in Cerebri 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 Intracerebral Spontan Supratentorial (PISS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tigesiklin tidak menurunkan kadar MMP-9 dan derajat edema serebri. <sup>[14]</sup>

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 traumatika 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. <sup>[15]</sup>

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. <sup>[16]</sup>

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. <sup>[17]</sup>

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. <sup>[18]</sup>

6. *Minocycline is More Potent Than Tetracycline and Doxycycline in Inhibiting MMP-9 In Vitro.*

Penelitian ini mengevaluasi perbandingan tentang efek Minosiklin yang lebih ampuh daripada Tetrasiklin dan Doxycycline dalam menghambat MMP-9 secara In Vitro. Hasil penelitian menunjukkan hasil bahwa minosiklin

memberikan penghambatan yang lebih potent dibandingkan dengan Tetrasiklin maupun Doksisiklin dalam penghambatan MMP-9 secara in vitro.<sup>[9]</sup>

7. *Minocycline Improves Functional Outcomes, Memory Deficits, and Histopathology after Endovascular Perforation-Induced Subarachnoid Hemorrhage in Rats.* Penelitian ini mengevaluasi efek pemberian Minocycline dalam hasil fungsional, defisit memori, dan histopatologi pada kasus pendarahan Subarachnoid yang diinduksi pada Tikus. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pengobatan dini dengan minosiklin setelah SAH memberikan manfaat jangka panjang dalam hal fungsi kognitif dan peningkatan histopatologi.<sup>[19]</sup>

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 Telaah Pustaka**

##### **II.1.1 Edema Serebri pada Cedera Otak Traumatika**

Cedera otak traumatika adalah perlukaan jaringan otak bukan karena proses degeneratif atau bawaan lahir melainkan akibat tekanan eksternal yang dapat mengakibatkan penurunan ataupun perubahan status kesadaran. <sup>[1]</sup> Cedera otak traumatika oleh karena iskemia ialah keadaan lanjutan dari kerusakan jaringan otak dengan defisit neurologik yang timbul setara dengan kerusakan otak tersebut. <sup>[20]</sup>

Cedera otak traumatika terbagi menjadi dua fase yaitu cedera primer dan sekunder. Cedera primer disebabkan oleh kekuatan mekanik eksternal secara langsung. <sup>[22]</sup> Hal ini mencakup cedera fokal, seperti lesi yang disebabkan oleh kontusio atau perdarahan, <sup>[23]</sup> sedangkan cedera sekunder mengacu pada peristiwa fisiologis yang mencakup berbagai proses neuropatologik, termasuk eksitotoksisitas, neuroinflamasi, stres oksidatif dan apoptosis. <sup>[23]</sup> Proses sekunder ini terjadi dalam beberapa menit setelah cedera otak traumatika, 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. <sup>[21]</sup>

Cedera sekunder memainkan peran utama dalam morbiditas dan mortalitas yang dihasilkan dari cedera otak traumatika yang ditandai oleh terjadinya iskemia *blood brain barrier*, dan edema serebri. <sup>[23]</sup> Edema serebri merupakan keadaan patologis dengan peningkatan volume otak sebagai akibat akumulasi cairan di parenkim serebral yang abnormal dan dapat menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial. <sup>[24]</sup> Peningkatan tekanan intrakranial di otak akan menginduksi kondisi yang merugikan. Edema serebri telah diamati pada trauma kepala, iskemia serebral, perdarahan dan keterlambatan pemulihan setelah kerusakan otak. <sup>[25]</sup>

#### **II.1.1.1 Klasifikasi Edema Serebri**

Edema serebri dibagi atas dua bagian besar, yaitu:

1. Berdasarkan lokalisasi cairan dalam jaringan otak
  - a. edema serebri ekstraseluler, bila kelebihan air terutama dalam substansia alba
  - b. edema serebri intraseluler, bila kelebihan air terutama dalam substansia grisea
2. Berdasarkan patogenesisnya
  - 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. <sup>[6]</sup>

Pada iskemia serebral, suplai glukosa untuk sel-sel otak sangat berkurang akibat kerusakan aliran darah otak. Hal ini menyebabkan penurunan produksi ATP intraseluler. <sup>[26]</sup> Penurunan produksi ATP menyebabkan kegagalan transportasi intra-ekstraseluler  $\text{Na}^+$  dan kelebihan akumulasi  $\text{Na}^+$  intraseluler. Peningkatan  $\text{Na}^+$  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. <sup>[27]</sup>

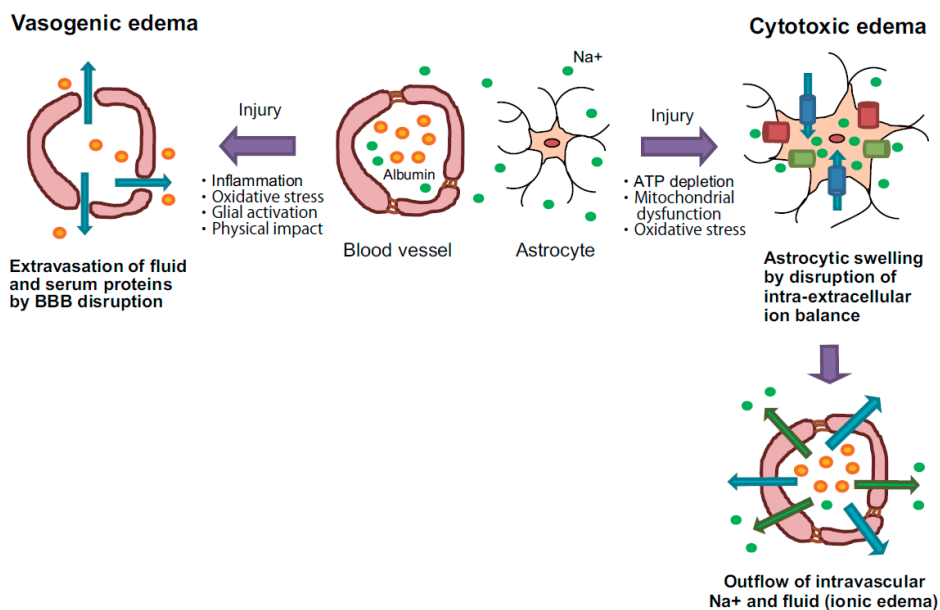
Setelah pembentukan edema sitotoksik, aliran  $\text{Na}^+$  dari pembuluh darah akan semakin cepat karena tubuh mencoba untuk meningkatkan penurunan cairan dan  $\text{Na}^+$  ekstraseluler. <sup>[26]</sup> Aliran keluar  $\text{Na}^+$  intravaskuler menginduksi ekstravasasi cairan tanpa mengganggu 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. <sup>[6]</sup>

#### b. Edema Vasogenik

Edema vasogenik diakibatkan oleh gangguan pada BBB sehingga terjadi ekstravasasi cairan dan intravaskuler protein seperti albumin ke



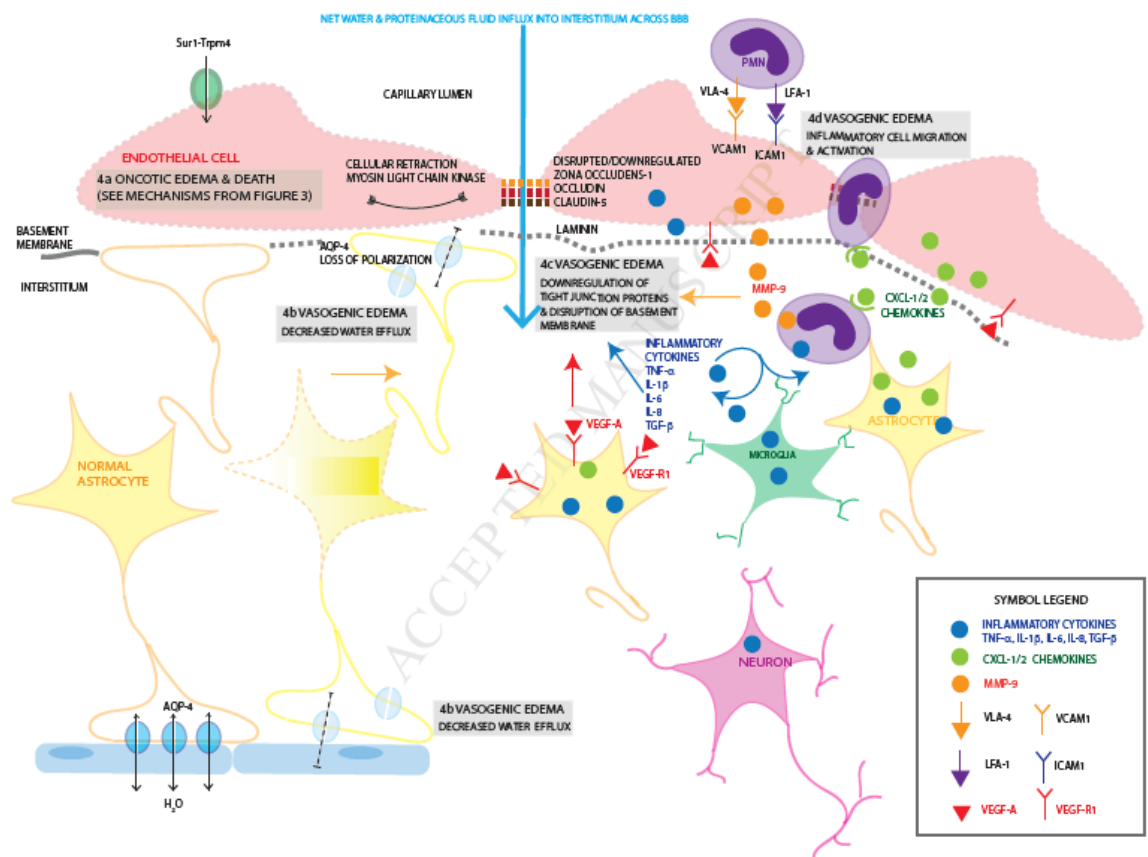
parenkim serebral (gambar 1). Cairan extravasasi menumpuk di luar sel, dan akumulasi cairan ekstraseluler yang berlebihan tersebut menyebabkan peningkatan volume otak dan ICP. [6] Setelah cedera otak traumatika, reperfusi iskemia sementara menyebabkan eksitotoksisitas dan menekan proses oksidasi melalui disfungsi mitokondria. Peristiwa ini menyebabkan rusaknya BBB, sehingga terjadi gangguan BBB yang ireversibel. Selain itu, reperfusi iskemia menginduksi migrasi leukosit [28] dan aktivasi sel-sel glial seperti mikroglia dan astrosit. [28] Sel-sel ini secara berlebihan akan melepaskan faktor permeabilitas vaskular yaitu sitokin



dan kemokin, yang menyebabkan hiperpermeabilitas BBB. [29] 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. [29]

**Gambar 1.** Patofisiologi edema sitotoksik dan edema vasogenik [6]

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 disrupsi membran dan kematian onkotik, berkurangnya efluks (penghabisan) cairan, degradasi ikatan yang kuat dari protein dan aktivasi sel-sel inflamasi.



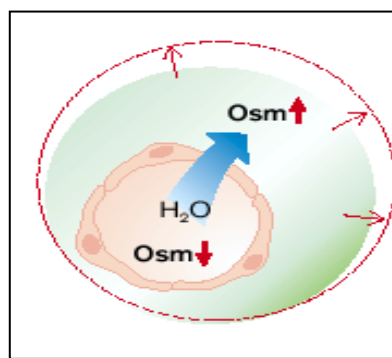
**Gambar 2.** Mekanisme yang berkontribusi terhadap edema serebri vasogenik setelah TBI/cedera otak traumatika [30]

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. [30]

Disrupsi membran basalis terjadi melalui beberapa mekanisme termasuk MMP-9 yang diproduksi oleh neutrofil dan sel endotel, sitokin inflamasi (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TGF- $\beta$ ) 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. [30]

### c. Edema serebri 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 serebri dan peningkatan tekanan intrakranial. Hal ini dapat dibuktikan pada binatang



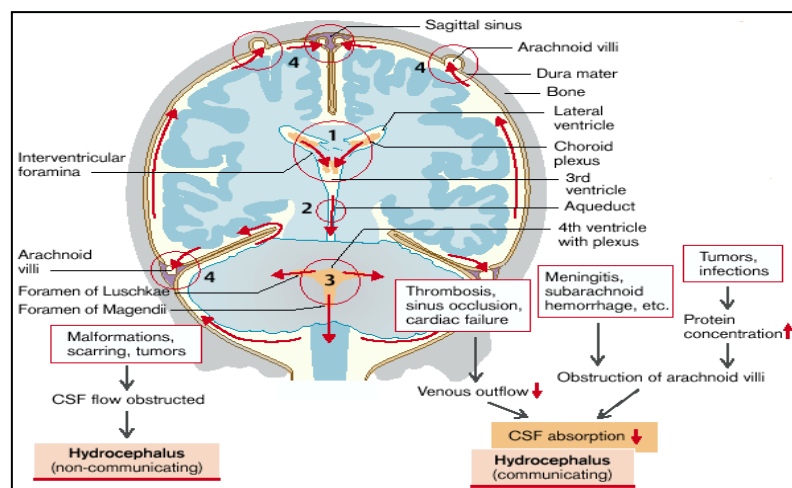
percobaan dengan infus air suling, yang menunjukkan kenaikan volume air. Pada edema serebri osmotik tidak ada kelainan pada pembuluh darah dan membran sel.

Gambar 3. mekanisme edema osmotik <sup>[31]</sup>

Edema dapat timbul pada keadaan di mana 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. <sup>[31]</sup>

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 <sup>[31]</sup>

Edema hidrostatik merupakan penjelasan atas pembengkakan otak dan peningkatan tekanan intrakranial yang parah dan kadang tampak setelah dekompresi 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 endotelium dari serebrospinal ke substansi putih periventrikular. <sup>[31]</sup>

**II.1.2. Matrix Metalloproteinase (MMP)**

*Matrix metalloproteinase* merupakan enzim endopeptidase *zinc-dependent* yang berperan dalam perbaikan jaringan pada berbagai keadaan patologis. <sup>[8]</sup> Regulasi MMP sangat kompleks dan terkontrol. Hilangnya kontrol regulasi sangat berperan dalam patofisiologi kerusakan sinaps dan BBB pada cedera kepala, *stroke*, dan neurodegenerasi. <sup>[5]</sup> Cedera otak traumatika 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 traumatika. <sup>[16]</sup>



MMP memiliki peran dalam terjadinya edema serebri yaitu kemampuannya dalam memecah berbagai jenis protein matriks ekstraselular termasuk protein lamina basal neurovaskular dan protein ikatan kuat dari BBB.<sup>[32]</sup> Kadar MMP terutama MMP2, MMP3, dan MMP9 meningkat pada keadaan cedera kepala.<sup>[16,33]</sup> 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.<sup>[34]</sup> Defisiensi gen MMP-9 ini menurunkan kebocoran BBB dan pembentukan edema, menurunkan respons inflamasi, serta meningkatkan integritas membran sel dan status fungsional.<sup>[35]</sup>

#### **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 traumatik 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 aktivator plasminogen /plasmin.

Matriks metalloproteinase merupakan keluarga gen 26 *zinc-dependent protease* yang bertindak pada matriks ekstraseluler selama cedera.<sup>[36]</sup> Biasanya, matriks ini berkontribusi dalam renovasi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan neurogenesis.<sup>[37]</sup> MMPs diproduksi dalam bentuk laten dan diaktifkan oleh protease atau radikal lain.<sup>[38,39]</sup> Selama respon peradangan sebagai bagian dari cedera, induksi MMPs dengan AP-1 dan NF- $\kappa$ B sites pada daerah promotor gen, disebabkan oleh sitokin, seperti tumor necrosis factor- $\alpha$ ' (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).<sup>[40]</sup> MMPs akan memecah lamina basal dan ikatan kuat protein, sehingga membuka BBB dan menyebabkan perdarahan.<sup>[41]</sup>

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, fibronectin, dan proteoglikan.<sup>[40]</sup> Degradasi komponen lamina basal oleh MMP dapat membahayakan integritas struktural kapiler. Pelemahan proteolitik dinding pembuluh darah juga dapat meningkatkan risiko ruptur.<sup>[42]</sup> Selain itu, ikatan kuat dari protein dalam sel endotel rentan terhadap proteolisis MMP.<sup>[42]</sup>

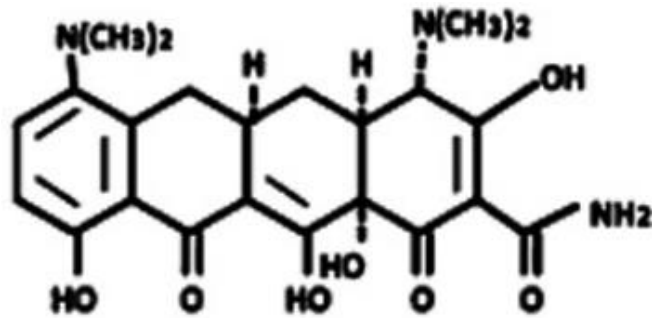
Blokade farmakologis MMP menggunakan inhibitor spektrum luas secara signifikan dapat mengurangi edema otak setelah perdarahan intra serebral, dampak cedera kortikal dan bakteri meningitis.<sup>[42]</sup> Beberapa penelitian terdahulu telah mengkaji bahan yang digunakan dalam

menghambat MMP pada cedera otak traumatika. 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. [43] Selain itu, minocycline juga dapat menghambat MMP dengan sepenuhnya memblokir efek merugikan cedera otak traumatika pada kehilangan sinapsis yang ditentukan oleh ekspresi synaptophysin. [44]

### **II.1.3 Minosiklin**

Minosiklin (7-dimethylamino-6-dimethyl-6-deoxytetracycline) merupakan obat antibakteri golongan kedua dari tetrasiklin yang bersifat semisintetik dan sudah digunakan sebagai terapi lebih dari 30 tahun karena antibiotik ini dapat melawan baik bakteri gram positif maupun gram negatif. Akhir-akhir ini, telah dilaporkan bahwa golongan tetrasiklin memiliki berbagai aksi biologis selain anti mikroba, yakni dapat berupa anti-inflamasi, dan anti-apoptosis, penghambatan proteolysis, angiogenesis dan tumor metastase. [10]

Dari penelitian yang ada, minosiklin juga telah muncul sebagai turunan tetrasiklin yang paling efektif dalam memberikan perlindungan terhadap saraf. Efek ini telah dikonfirmasi dalam model eksperimental iskemia, cedera otak traumatis dan nyeri neuropatik dan beberapa neurodegeneratif. [10]



**Gambar 5.** Struktur Kimia Minosiklin <sup>[10]</sup>

### II.1.3.1 Mekanisme Aksi

Mekanisme minosiklin menyerupai tetrasiklin yakni dengan cara menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat subunit ribosom 30S secara reversibel dan mencegah penggabungan aminoacyl-tRNA dengan ribosom bakteri. Inhibisi sintesis protein terjadi di mitokondria melalui pengikatan ribosom 70S. Oleh karena itu, obat ini bersifat bakteriostatik. <sup>[10]</sup>

Efek biologis utama minosiklin dalam beberapa gangguan neurologis diantaranya penghambatan aktivasi atau proliferasi mikroglia, anti-apoptosis, dan antioksidan. <sup>[45]</sup> <sup>[46]</sup> Efek dari penghambatan aktivasi mikroglia akan menyebabkan penghambatan dari sitokin selanjutnya seperti interleukin 1 $\beta$  dan interleukin 6 serta tumor nekrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Selain daripada itu, dapat pula terjadi pengurangan ekspresi kemokin susunan saraf pusat (CNS) dan reseptornya seperti *macrophage inflammatory protein 1* (MIP-1), *interferon-inducible protein 10* (IIP-10), *Chemokine receptor type 5* (CCR5), dan *chemokine CXC reseptor 3* (CXCR3), serta menekan pelepasan lipid dan matrix metalloproteases

yang mengganggu BBB. Minosiklin juga berperan dalam penghambatan migrasi T sel ke CNS.<sup>[46]</sup>

Tetrasiklin dan golongannya (doksisisiklin dan minosiklin) dapat menghambat matriks metalloproteinase (MMPs) dengan potensi yang berbeda-beda.<sup>[47]</sup> Berdasarkan penelitian yang telah ada, minosiklin memberikan penghambatan yang paling kuat terhadap MMP-9, sementara tetrasiklin ditemukan lebih kuat daripada doksisisiklin dalam menghambat MMP-9.<sup>[9]</sup>

### **II.1.3.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamik**

Minosiklin menunjukkan profil farmakokinetik yang lebih baik jika dibandingkan dengan golongan tetrasiklin generasi pertama bila digunakan secara oral.<sup>[48]</sup> Obat ini dapat dengan cepat dan diserap 95%-100% bahkan pada populasi lansia. Minosiklin terutama diserap melalui lambung, duodenum dan jejunum. Minosiklin akan mencapai konsentrasi maksimal dalam waktu 2-3 jam setelah dikonsumsi dan waktu paruh yang lebih lama dibanding dengan generasi pertama tetrasiklin yakni sekitar 12-18 jam.<sup>[49]</sup>

Konsentrasi maksimum minosiklin secara oral meningkat menjadi 0,65 mg/L setelah pemberian dosis 50 mg, 2,2 mg/L setelah pemberian dosis 150 mg, dan 3-3,6 mg/L setelah dosis 200 mg. Setelah pemberian intravena, konsentrasi maksimal adalah 3-8,75 mg/L setelah dosis 200

mg. konsentrasi maksimal ini dicapai setelah 2 jam pemberian obat. Minosiklin juga memiliki catatan keamanan yang baik jika dipergunakan untuk jangka waktu yang panjang. <sup>[49]</sup>

Minosiklin memiliki molekul yang sangat lipofilik sehingga dapat dengan mudah melewati *blood brain barrier* (BBB). Hal ini yang memudahkan obat ini untuk berakumulasi pada susunan saraf pusat dan cairan cerebrospinal. Berdasarkan pada kemampuan inilah maka minosiklin banyak dipergunakan untuk penyakit-penyakit pada susunan saraf pusat. <sup>[48]</sup>

Berdasarkan pada jaringan perserum konsentrasi, didapatkan lebih dari 10% pada hati dan saluran empedu, 5-10% pada duodenum, kandung empedu, dan tiroid, kurang dari 2% pada kolon, kandung kemih, prostat, uterus, kulit, kelenjar getah bening dan pembuluh vena. Tidak ada kadar minosiklin pada saliva. Sementara kadar konsentrasi tertinggi didapatkan pada CNS dengan persentasi kurang dari 40%. <sup>[49]</sup> Minosiklin di eksresikan baik melalui ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sisanya dieliminasi bersama fecal sebanyak 20-35%. <sup>[49]</sup>

### **II.1.3.3 Dosis dan Administrasi**

Banyak peneliti menyarankan dosis 100 mg-200 mg setiap hari merupakan dosis yang ideal bagi manusia tanpa menimbulkan efek samping. <sup>[46]</sup> Namun sebagian peneliti lain merasa dosis ini terlalu kecil. Hal ini dibandingkan dengan dosis pada hewan dimana rangenya berkisar

10-100 mg/kg/hari, yang secara teoritis sebanding dengan 3-7 gram/hari pada manusia. <sup>[46]</sup>

Obat ini dapat diberikan secara oral maupun intravena. <sup>[50]</sup> Pada kasus perdarahan intraserebral, pemberian dosis awal 400 mg secara intravena dan kemudian dilanjutkan 400 mg secara oral selama 4 hari dinyatakan aman dan dapat memberikan efek neuroprotektif. <sup>[51]</sup>

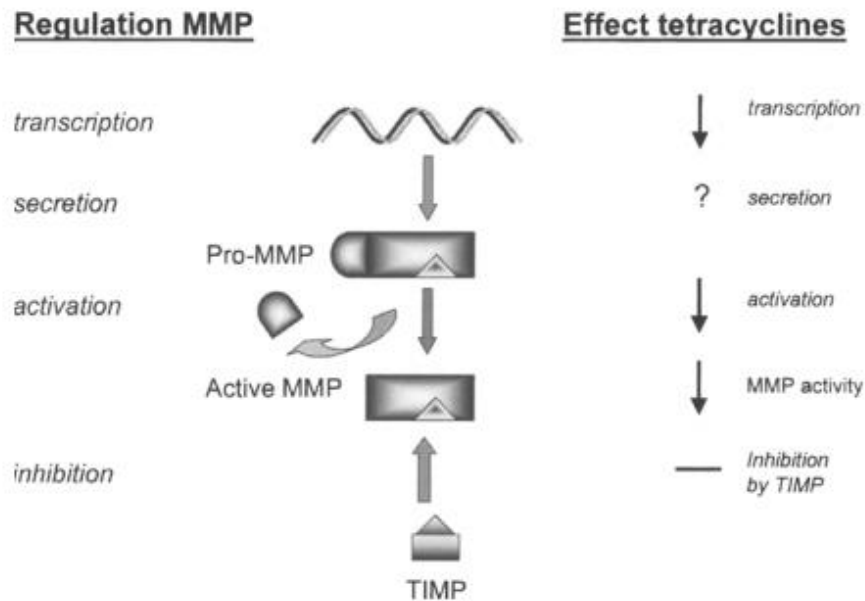
#### **II.1.4. Mekanisme Minosiklin dalam Menghambat MMP**

Remodeling matriks adalah proses kompleks di mana matriks metalloproteinases (MMPs) memainkan peran utama. Aktivitas MMP muncul melalui multi-proses. Ekspresi berlebih dan aktivasi MMPs berkorelasi dengan sejumlah kelainan patologi. <sup>[52]</sup> Tetrasiklin dan turunan tetrasiklin mampu menghambat aktivitas MMP, terlepas dari aksi anti-mikroba.

MMP terdiri dari keluarga *zinc metallo-endopeptidase* yang terkait secara struktural, dengan kekhususan substrat yang berbeda, secara kolektif mampu mendegradasi konstituen protein dari matriks ekstra-seluler. Anggota pertama dari keluarga MMP, suatu kolagenase, ditemukan pada tahun 1962 dan sekarang disebut sebagai MMP-I atau kolagenase I / kolagenase tipe fibroblast. Aktivitas MMP merupakan proses yang diatur secara teratur yang terdiri dari transkripsi, sekresi pro-enzim dan aktivasi; aktivitas lebih lanjut dikendalikan oleh seperangkat inhibitor spesifik (inhibitor jaringan metalloproteinases: TIMPs) yang sering diekspresikan bersama dengan protease masing-masing (Gambar 3).



Transkripsi MMP dikendalikan oleh berbagai sitokin, mediator proinflamasi, faktor pertumbuhan dan hormon. <sup>[52]</sup>



**Gambar 6.** Langkah regulasi matrix metalloproteinases dan efek tetrasiklin pada regulasi MMP. Efek tetrasiklin diberikan di sebelah kanan: ↓ = penghambatan; ? = tidak dikenal; - = tidak ada efek. <sup>[52]</sup>

### II.1.5 Dosis dan Administrasi Minosiklin terhadap Perubahan MMP

Dosis pemberian minosiklin pada hewan coba berkisar 10-100 mg/kg/hari. <sup>[46]</sup> Namun berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya yang menghubungkan dosis minosiklin dengan MMP, khususnya MMP-9, banyak dari peneliti menggunakan dosis 10mg/kg/hari. Dosis ini dianggap sudah dapat memberikan efek penghambatan MMP. <sup>[46,53,55]</sup> Pada penelitian lainnya, disebutkan pula minosiklin dapat memberikan perubahan MMP pada dosis 1mg/kg/hari. <sup>[53]</sup>

### II.1.6 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 pengerat sebagian besar digunakan dalam penelitian cedera otak traumatika karena biaya lebih murah, ukuran kecil dan pengukuran hasil yang standar. Di antaranya, 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* [57,58,59]

#### **II.1.6.1 Model Cortical Impact Injury (CCI)**

Model CCI menggunakan perangkat pneumatik atau elektromagnetik untuk menggerakkan rigid impactor ke duramater intak yang terbuka, dan menghasilkan kehilangan jaringan kortikal, hematoma subdural akut, cedera aksonal, konkusio, disfungsi BBB dan bahkan koma. Ini telah diterapkan pada musang, tikus, mencit, babi dan monyet. [59]

Tekanan yang terkontrol diberikan ke dura yang intak melalui kraniotomi unilateral antara bregma dan lambda, sehingga terjadi deformitas pada korteks. Hall et al. melakukan evaluasi neuropatologis yang komprehensif dari model cedera otak traumatika CCI dan melaporkan bahwa kerusakan terkait dapat meluas, termasuk degenerasi kortikal akut, hipokampus, dan thalamus. [59]

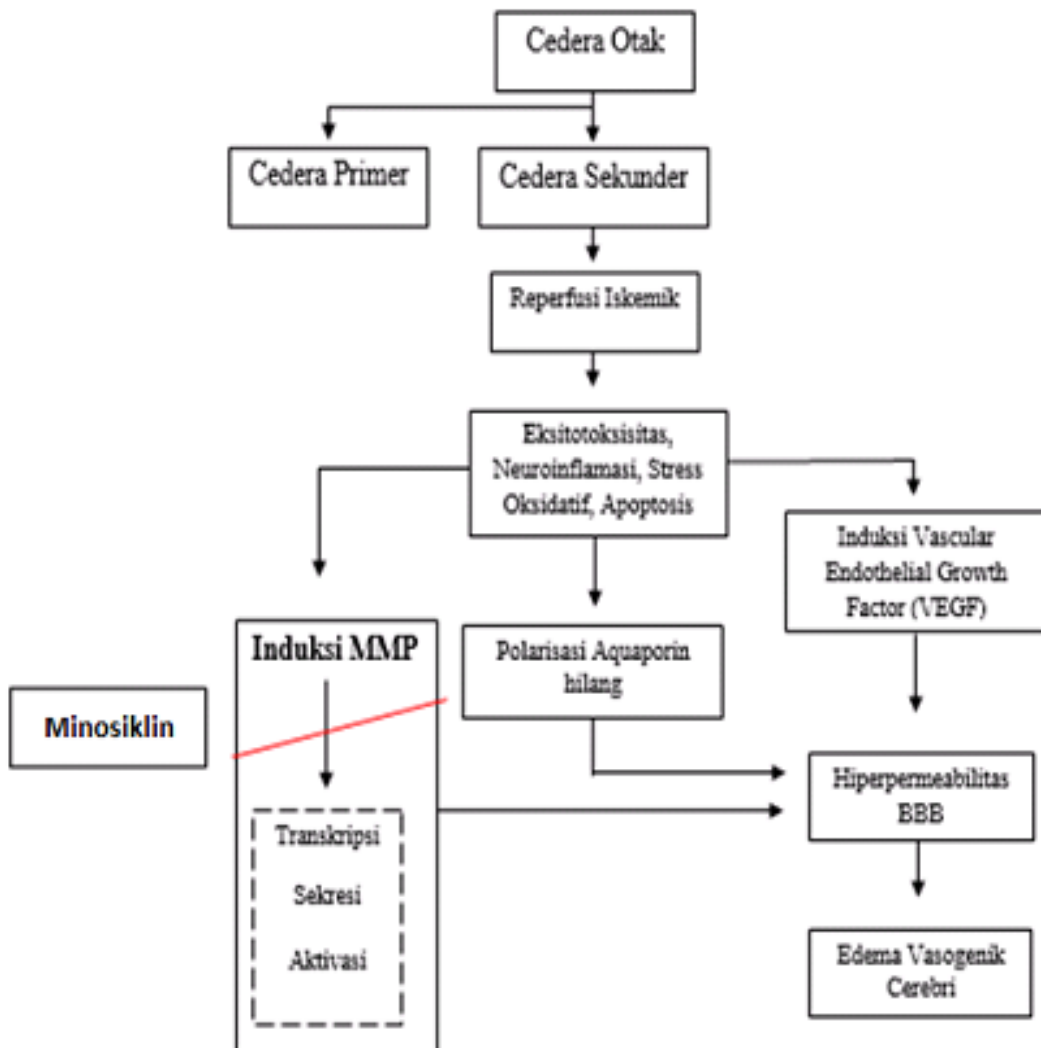
Keuntungan dari model cedera ini dibandingkan model cedera otak traumatika lainnya adalah kemudahan di mana faktor mekanik, seperti waktu, kecepatan dan kedalaman tumbukan, dapat dikendalikan. Dengan demikian, mungkin lebih berguna daripada model FPI untuk studi biomekanik dari cedera otak traumatika. Keuntungan tambahan dari model CCI, jika dibandingkan dengan model yang melibatkan perangkat yang digerakkan gravitasi, adalah kurangnya risiko cedera pantulan. Tingkat keparahan histopatologis CCI meningkat dengan meningkatnya deformasi kortikal dan kecepatan tumbukan, memungkinkan penyesuaian keparahan cedera yang sesuai untuk persyaratan eksperimental spesifik. Defisit fungsional seperti gangguan kognitif yang diukur dalam uji labirin air Morris sangat terkait dengan kedalaman deformasi dan kecepatan dampak pada tikus. Defisit kognitif bertahan hingga satu tahun setelah CCI dan dapat dikaitkan dengan atrofi otak dan penurunan progresif dalam aliran darah otak. CCI juga menyebabkan defisit dalam perilaku emosional. Defisit kognitif meningkat dalam kaitannya dengan keparahan cedera, tetapi defisit emosional tidak, menunjukkan bahwa ambang batas untuk perubahan emosional setelah cedera otak traumatika eksperimental rendah. <sup>[58,59]</sup>

### **II.1.7 Perbedaan Fisiologis**

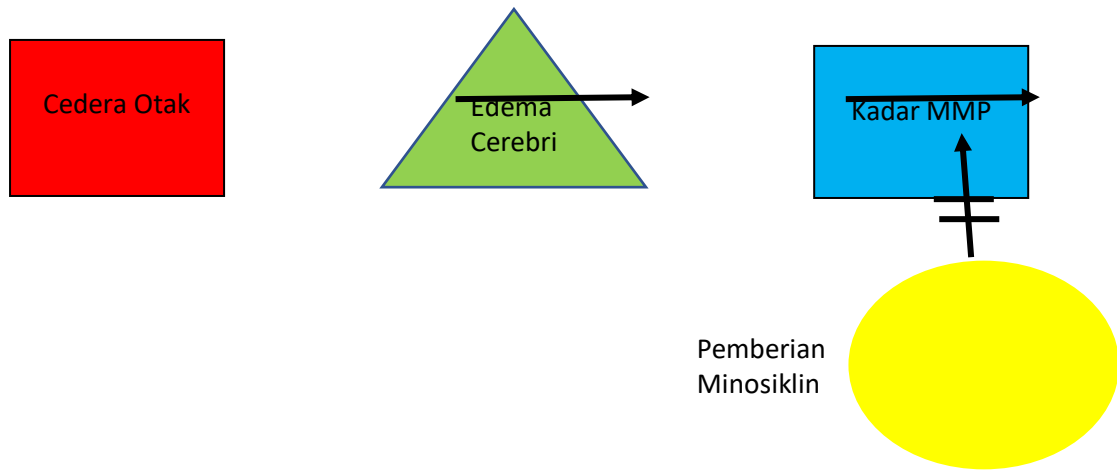
Meskipun ada persamaan substansial dalam fisiologi antara otak pada mamalia non-manusia (khususnya hewan pengerat) dan otak manusia, jelas ada perbedaan penting antara kelompok-kelompok ini

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. <sup>[58]</sup>





## **II.2 Kerangka Teori**



### II.3 Kerangka Konseptual



Keterangan:

-  = variabel antara
-  = Variabel bebas
-  = Variabel tergantung
-  = Variabel kendali

#### II.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat peningkatan kadar MMP-9 pada tikus rattus galur wistar yang mengalami edema serebri akibat cedera otak traumatika
2. Terdapat penurunan kadar MMP-9 pada tikus rattus galur wistar yang mengalami edema serebri akibat cedera otak traumatika setelah diberikan minosiklin

### **BAB III**