

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera otak traumatika (COT) adalah salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia.(1) Penyebab tertinggi kematian akibat cedera kepala meningkat pada usia produktif yaitu usia 15-44 tahun (2). Menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, prevalensi cedera kepala di Indonesia mencapai angka 11.9% dan menempati posisi ketiga setelah cedera anggota gerak bawah dan anggota gerak atas.(3) Cedera otak primer dapat berkembang menjadi cedera otak sekunder yang ditandai dengan adanya edema serebri. Apabila edema serebri pada cedera otak tidak ditangani dengan baik dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan intrakranial (TIK) yang kemudian mengakibatkan iskemia pada sel otak hingga kematian. Edema serebri merupakan bertambahnya volume otak karena adanya peningkatan kadar air dan natrium.(4)

Edema serebri masih merupakan masalah klinis yang memerlukan atensi khusus dalam tatalaksananya. Proses edema ditengarai selalu menyertai kejadian iskemik maupun kejadian perdarahan pada COT yang dapat meningkatkan angka kematian hingga hampir 80%.(5) Aquaporin (AQP) adalah kelompok protein hidrofilik yang diketahui perannya dalam transportasi air dalam kondisi fisiologis dan patologis. Telah di temukan setidaknya 13 Kelompok AQP. AQP berperan mengangkut gliserol yang disebut aquagliceroporin.(6;7) AQP pada tipe AQP4 merupakan aquaporin dominan yang mengatur keseimbangan cairan di dalam tubuh dan juga berperan sebagai transport cairan masuk ke dalam sistem saraf pusat (SSP). AQP4 adalah pembentuk transport membran hidrofilk yang paling banyak di temukan pada SSP dan secara dominan diekspresikan pada astrosit yang mengelilingi kapiler serta proses astrosit yang terdiri dari membran pembatas glial dan sel ependimal. Berperan juga dalam proses dan penyembuhan dari suatu edema serebri. AQP juga berperan dalam memelihara keseimbangan cairan pada SSP dan juga berperan pada transduksi signal, neurogenesis dan neuroinflamasi.(6;7;8)

AQP4 juga menunjukkan efek biologis lainnya selain efeknya pada edema otak. Dengan demikian, efek AQP4 pada penyakit serebrovaskular masih harus diteliti, yang mungkin menjadi dasar teoritis regulasi AQP4. AQP mempunyai peran dalam proses patomekanisme terjadinya edema serebri dan juga proses penyembuhannya.(6) AQP berperan penting dalam proses terjadinya edema otak pada COT, yang bersifat edema sitotoksik ataupun edema vasogenik. AQP dapat sangat berperan terhadap kerusakan yang terjadi pada otak.(7) AQP4 memainkan peran signifikan dalam perkembangan edema sitotoksik dan penyerapan kelebihan cairan yang diakibatkan oleh edema vasogenik, meskipun memiliki peran yang berlawanan. Pada edema sitotoksik, kerusakan AQP4 memperlambat laju masuknya air ke otak, sedangkan pada edema vasogenik, kerusakan AQP4 mengurangi laju keluarnya air dari parenkim otak.(7)

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbedaan kadar AQP-4 dipengaruhi oleh derajat COT, letak lesi pada parenkim otak, dan derajat edema serebri.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketuinya perbedaan kadar AQP-4 serum pasien COT pada 3 serial pengukuran berdasarkan derajat COT, letak lesi pada parenkim otak, dan derajat edema serebri..

1.3.2 Tujuan khusus

- 1 Diketuinya kadar AQP-4 hari 1, hari 3, dan hari 7 pada derajat COT ringan, sedang, dan berat.
- 2 Diketuinya kadar AQP-4 hari 1, hari 3, dan hari 7 pada lesi intraparenkimal dan ekstraparenkimal.
- 3 Diketuinya kadar AQP-4 hari 1, hari 3, dan hari 7 berdasarkan derajat edema serebri.
- 4 Diketuinya hubungan letak lesi terhadap derajat COT.

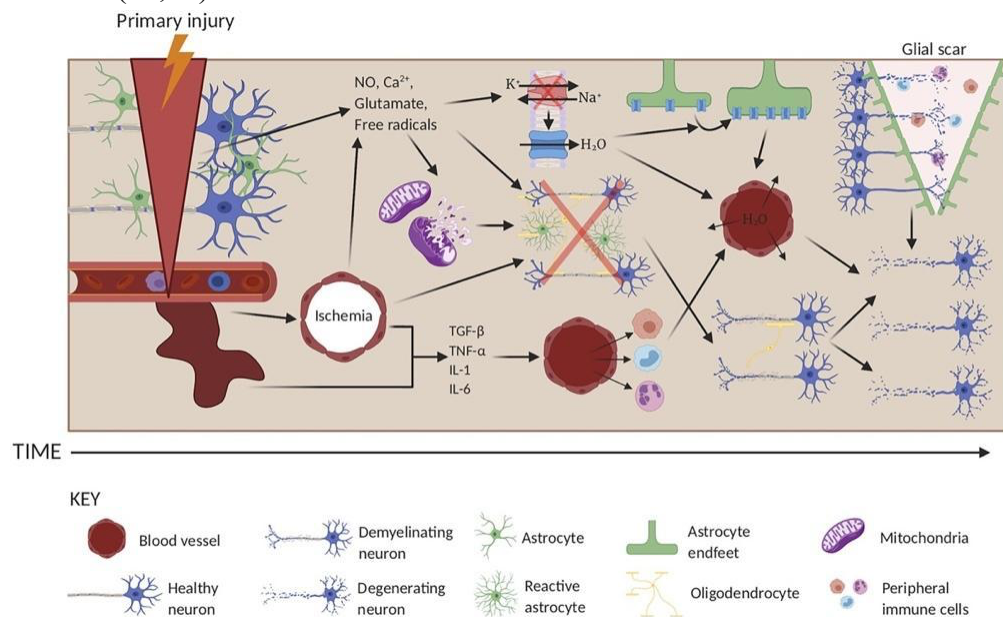
- 5 Diketuinya hubungan letak lesi terhadap edema serebri.
- 6 Diketuinya hubungan edema serebri terhadap derajat COT.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan tambahan referensi mengenai dinamika kadar AQP-4 dalam perjalanan klinis pasien cedera otak traumatika
2. Memberikan data pendukung untuk menggunakan AQP-4 sebagai target terapi dalam tatalaksana COT.
3. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi dasar penelitian lebih lanjut mengenai peranan AQP-4 khususnya pada pasien COT

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Cedera otak traumatika (COT) merupakan cedera oleh kekuatan mekanik yang menyebabkan terjadinya kerusakan fokal dan kerusakan axon menyeluruh akibat mekanisme *shearing*, *tearing* dan *stretching* dari jaringan otak. (9;10) Cedera tunggal ataupun akumulasi dari cedera yang ringan dapat menimbulkan terjadinya kerusakan dan kebocoran dari sawar darah otak, kemudian diikuti dengan terjadinya ekstrasvasi dari sel-sel imun atau terjadinya peningkatan neuroinflamasi, gangguan molekul, ion, asam amino, dan protein yang semuanya akan berkontribusi pada terjadinya cedera otak sekunder.(11,12)



Gambar 2.1 Fisiologi Cedera Otak Primer

Setelah cedera primer traumatis pada otak atau sumsum tulang belakang, terjadi serangkaian kaskade molekuler yang mengakibatkan kematian sel saraf dan sel glia akibat neuroinflamasi, perubahan metabolisme energi jaringan otak dan kejadian iskemia atau hipoksia yang disebut sebagai cedera atau kerusakan sekunder.(13) Perubahan molekuler ini mempunyai konsekuensi struktural dan fungsional, termasuk berkembangnya edema, pembentukan glial scar, dan hilangnya sel saraf.(14) Tidak ada gambaran patologis tunggal yang terjadi dan dapat dijelaskan secara terpisah dalam proses kompleks ini. Diketahui bahwa air mengalir masuk ke jaringan SSP melalui AQP4, namun sumber air

apakah pasti berasal dari pembuluh darah, atau CSS ruang perivaskular masih dilakukan studi lanjutan hingga saat ini.(15)

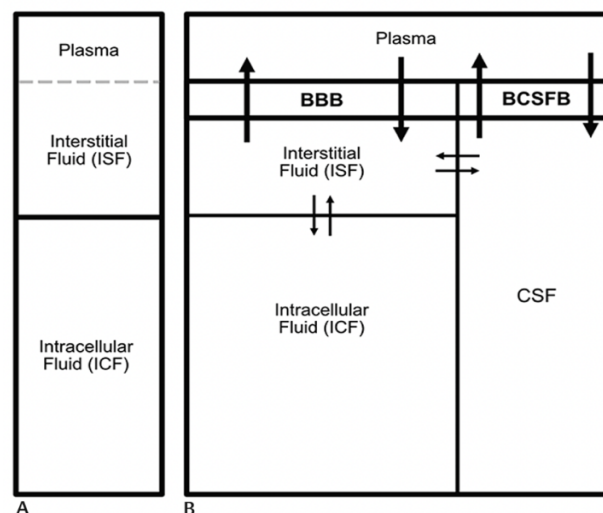
Pada fase cedera primer, jaringan otak atau sumsum tulang belakang langsung mengalami kerusakan akibat adanya pengaruh eksternal. Cedera primer ini mengakibatkan kerusakan mekanis pada neuron, astrosit, oligodendrosit, dan pembuluh darah. Serangkaian kaskade cedera sekunder kemudian terjadi yang memperkuat cedera primer. Pada tahap awal pasca cedera, pembuluh darah yang rusak dapat mengalami pendarahan, mengakibatkan iskemia dan pelepasan sitokin inflamasi (misalnya TGF- β , TNF- α , IL-1, dan IL-6). Sitokin ini menarik sel-sel inflamasi yang ditularkan melalui darah seperti neutrofil, makrofag, dan leukosit, yang bertindak dan bertujuan baik untuk membersihkan sisa-sisa sel, namun juga sekaligus akan menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada sel-sel sehat dengan meningkatkan peradangan lokal, yang pada akhirnya menyebabkan hilangnya neuron akibat kerusakan inflamasi dan melalui degenerasi Wallerian setelah kematian oligodendrosit dan teradinya demielinasi. Neuron yang rusak dapat mengeluarkan radikal bebas, oksida nitrat (NO), glutamat, dan Ca^{2+} , yang selanjutnya meningkatkan potensi kerusakan sel dengan menyebabkan disfungsi mitokondria yang menyebabkan hilangnya ATP, dan menyebabkan eksitotoksitas lokal. Secara kolektif, kedua peristiwa ini mengakibatkan hilangnya aktivitas Na^+/K^+ -ATPase dan hilangnya tekanan oksigen pada astrosit, yang mengakibatkan edema sitotoksik melalui peningkatan penyerapan air melalui AQP4. Hal ini diikuti oleh disregulasi ionik, yang akhirnya menyebabkan pembengkakan melalui edema vasogenik dan pembentukan kavitas yang dibatasi oleh pembentukan glial scar, yang menghambat pertumbuhan kembali neuron dan memperparah kerusakan sel.(15)

2.1 Keseimbangan Cairan di SSP

Kandungan air dalam jaringan otak mencapai 78%. Meskipun sebagian besar cairan otak bersifat intraseluler, namun cairan juga terdistribusi pada ruang ekstraseluler dan kompartemen CSS rongga ventrikel dan ruang subarachnoid. Air masuk ke jaringan otak melalui SDO atau melintasi pleksus koroid. Dalam kondisi fisiologis normal, cairan ekstraseluler mengalir bergerak ke sistem ventrikel atau ruang subarachnoid dan keluar dari jaringan otak melalui granulasi arachnoid ke dalam sistem vena (16). Pengaturan

keseimbangan cairan di jaringan otak merupakan hal yang krusial. Transpor cairan diatur untuk menjaga keseimbangan homeostatis antara pembuluh darah otak, jaringan otak, dan kompartemen cairan serebrospinal (CSS). Gangguan pada keseimbangan ini menyebabkan peningkatan kandungan cairan otak sebagaimana yang terjadi pada patomekanisme COT.(35)

Kompartemen cairan otak memiliki komposisi, regulasi, dan interaksi yang berbeda dibandingkan dengan cairan tubuh lainnya. Berbeda dengan tiga kompartemen cairan secara umum yaitu intraseluler (ICF), interstitial (ISF), dan intravaskular dalam sirkulasi sistemik, terdapat kompartemen tambahan dalam sirkulasi otak yaitu cairan serebrospinal (CSF). Di antara kompartemen ini, ICF merupakan yang terbesar yang mencakup sekitar 70% volume, diikuti oleh kompartemen CSF dan intravaskular. Komposisi dan volume ICF bergantung pada proses yang metabolisme pembentukan energi. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase sangat penting untuk mempertahankan gradien elektrokimia transmembran yang berguna untuk transporter cairan, dan mempertahankan volume sel. Edema serebri terjadi ketika terdapat ketidakseimbangan ICF dan/atau ISF, yang disebabkan oleh disfungsi transporter ion atau gangguan membran barrier. Secara umum luaran pasien cedera otak traumatika (morbiditas dan mortalitas) dari edema serebral disebabkan oleh kombinasi berbagai mekanisme, termasuk gangguan transmisi neuronal, gangguan elektrolit, kematian sel, dan iskemia akibat sindrom kompartemen serebral. (18)



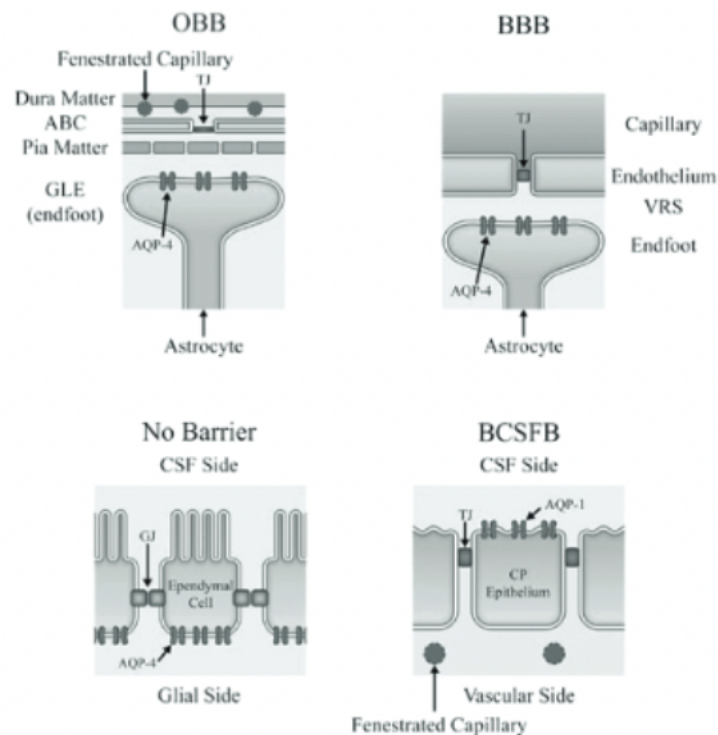
Gambar 2.2 Skematik Kompartemen Cairan Serebral

Kompartemen cairan di otak umumnya dipisahkan dari sirkulasi sistemik oleh barier fisik dan kimiawi. Hal ini mempertahankan kondisi internal yang konstan dan optimal untuk fungsi saraf. Barrier tersebut meliputi sawar darah-otak (BBB), sawar darah CSF, dan sawar otak luar (OBB). Integritas BBB, yang mengisolasi parenkim otak dari sirkulasi vaskular sistemik, merupakan faktor kunci yang terlibat dalam terjadinya edema serebral (19). BCSFB dan OBB mengisolasi CSF dari sirkulasi sistemik dan utamanya dibentuk oleh sambungan rapat epitel pleksus koroid, dan sel penghalang arachnoid. Fungsi penghalang BBB dicapai melalui serangkaian penghambat difusi molekuler, yang berinteraksi secara dinamis untuk mengatur lingkungan internal di dalam SSP. (19)

Lapisan permukaan endotel, yang terdiri dari protein plasma dan glikokaliks, merupakan komponen pertama BBB pada sisi lumen vaskular. Glikokaliks merupakan lapisan seperti gel pada lumen endotel yang bergantung pada suplai aliran darah yang konstan, oleh karena itu suplai darah sangat penting untuk mempertahankan BBB. Penemuan glikokaliks telah mengubah pemahaman tentang *Starling forces* yang mendorong difusi melintasi dinding endotel vaskular secara *in vivo* (20). Subglikokaliks memiliki tekanan onkotik yang jauh lebih rendah dibandingkan plasma, dan ketika disubstitusikan ke dalam *Starling equation*, aliran yang dibutuhkan dengan glikokaliks jauh lebih sedikit. Glikokaliks otak lebih padat di otak dibandingkan di jaringan lain seperti jantung atau paru-paru, menunjukkan adanya fungsi penghalang penting di SSP (21;22). Namun, ia juga sangat rapuh dan dapat rusak karena iskemia, reperfusi, hiperglikemia, sepsis, inflamasi, dan syok (23). Oleh karena itu, glikokaliks terlibat dalam patogenesis edema serebral diberbagai etiologi. (23)

Fluks cairan dari lumen pembuluh darah terjadi saat melintasi sambungan sel interendotel kapiler (20). Sel-sel endotel kapiler merupakan komponen utama dari barier fisik karena kurangnya fenestrasi dan adanya sambungan yang rapat dan sambungan yang melekat (19). Protein kunci yang diidentifikasi dalam pembentukan sambungan ini meliputi claudin, okludin, dan molekul adhesi sambungan (24). Membran basal kapiler serebral yang kontinyu dan tidak berfenestrasi memberikan penghalang lain yang harus dilewati cairan untuk masuk ke otak. Dengan demikian, sel-sel endotel berfungsi sebagai barier fisik utama dalam menjaga integritas SSP. (19)

Astrosit terlibat dalam pembentukan SSP dari BBB dan juga menyediakan mekanisme pembersihan seperti limfatik di dalam otak (25). Setiap astrosit memanjang setidaknya satu prosesus kaki untuk menghubungkan dan menyelubungi permukaan kapiler (25). Kaki ujung ini mengandung saluran transportasi yang mengatur masuknya nutrisi ke dalam SSP. Saluran air aquaporin 4 (AQP4) diekspresikan secara padat di ujung kaki, secara efektif melapisi BBB dan BCSFB (22). AQP4 memiliki peran penting dalam pengaturan air, nutrisi, dan proses sinyal ke otak. Pergerakan cairan melalui otak melalui astrosit dan khususnya AQP4 telah digambarkan sebagai sistem mirip limfatik, atau sistem “glymphatic”. Sistem ini penting tidak hanya dalam proses terjadinya tetapi juga resolusi edema serebral (19;22;28) .

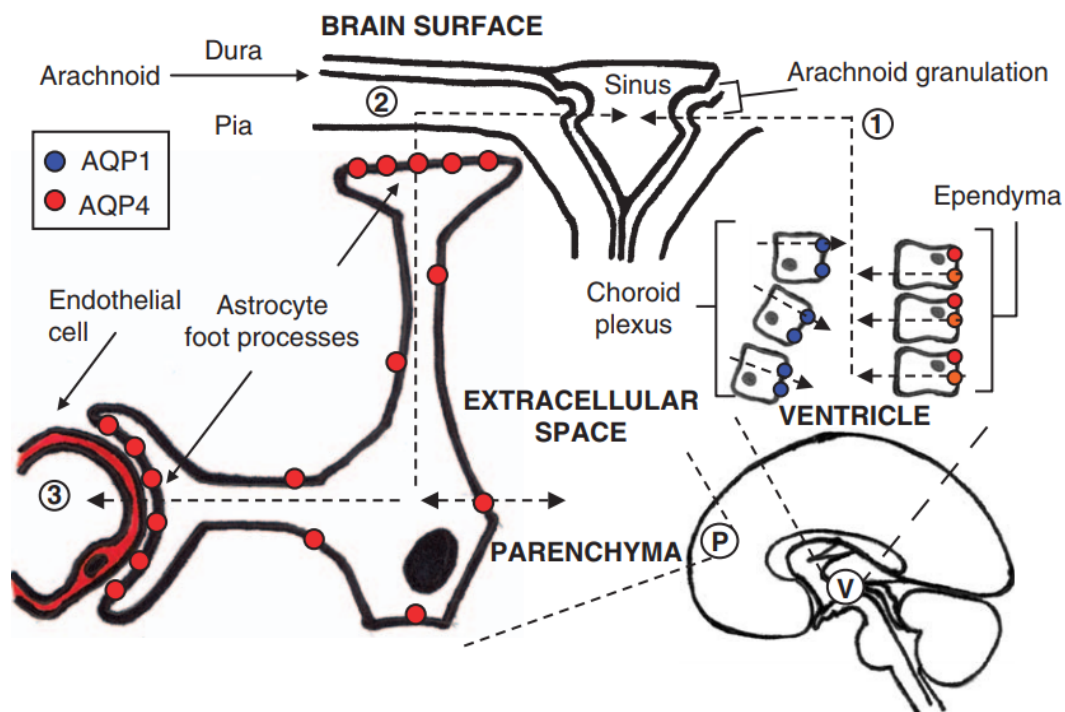


Gambar 2.3 Hambatan Kompartemen Cairan dalam Sistem Saraf Pusat

Edema serebri berperan sentral dalam patomekanisme berbagai gangguan pada sistem saraf pusat (SSP) selain trauma juga termasuk iskemia, tumor, peradangan, dan gangguan metabolisme. Hasil dari terjadinya edema serebri adalah peningkatan kadar air dalam jaringan otak dan pembengkakan jaringan otak, dimana apabila tidak dikendalikan akan menyebabkan peningkatan tekanan tinggi intrakranial (TTIK). Selama proses

pembentukan edema serebri, *water channel glia aquaporin-4* (AQP4) terbukti memfasilitasi pembengkakan sel astrosit atau edema sitotoksik. AQP4 juga bertanggung jawab atas reabsorpsi cairan edema ekstraseluler pada edema vasogenik. (26)

Aquaporin yang diekspresikan di jaringan otak dan jaringan spinal adalah AQP1 dan AQP4 untuk keseimbangan cairan otak. AQP1 diekspresikan pada membran apikal epitel pleksus koroid (27), sedangkan AQP4 diekspresikan pada membran basolateral sel endotelial yang melapisi rongga ventrikel dan ekspresi lainnya ditemukan pada *endfeet* astrosit yang berhubungan langsung dengan pembuluh darah yang menyusun sawar darah otak. Ekspresi AQP4 yang tinggi ditemukan di sel astrosit itu sendiri yang membentuk *glia limitans*, suatu struktur yang berdekatan ke ruang subarachnoid yang berisi CSS (28).



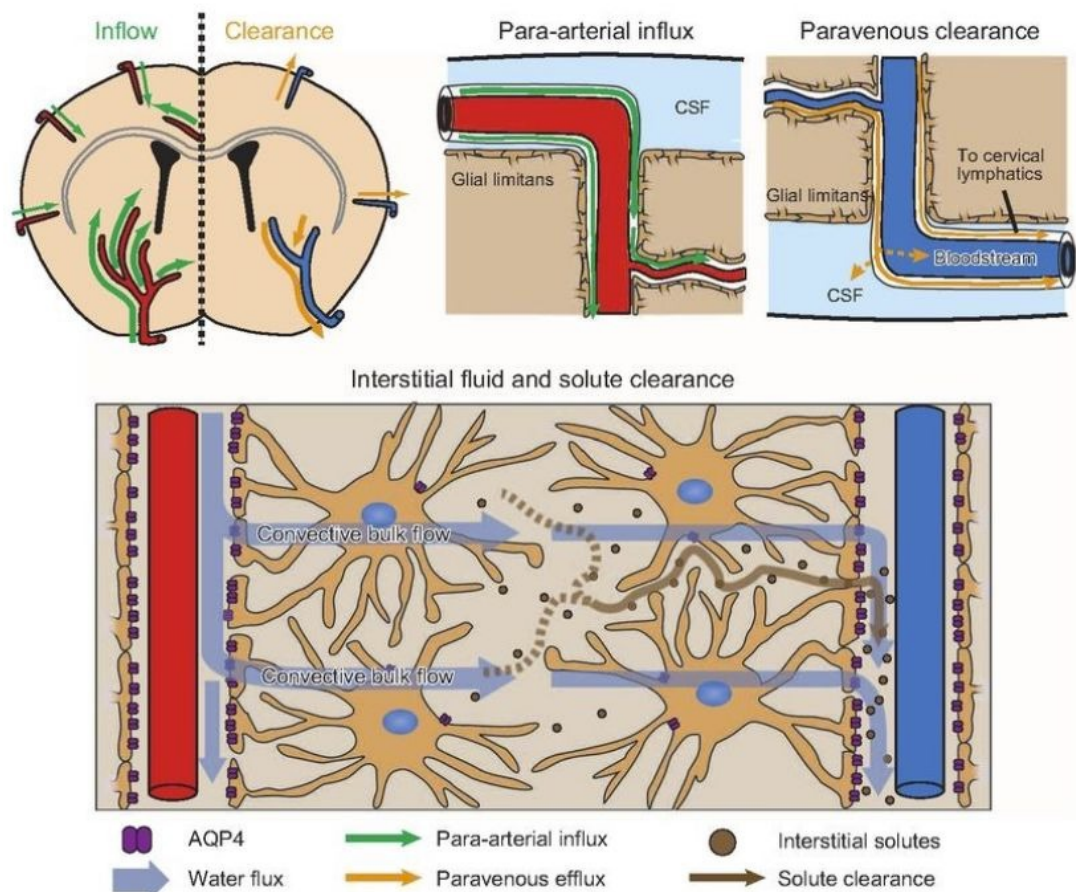
Gambar 2.4 Skematik Aquaporin dan keseimbangan cairan di otak.

- (1) Transportasi cairan dari pembuluh darah ke dalam ventrikel difasilitasi oleh AQP4 di lapisan endotelial dan juga AQP1 di membran apikal pleksus koroid.
- (2) Jalur lain aliran cairan ke dalam ruang subarachnoid melalui proses *foot* astrosit yang melapisi membran pial (penuh dengan AQP4). Cairan dari ruang subarachnoid dialirkan melalui granulasi arachnoid ke dalam vena menuju sinus.

(3) Cairan ekstraseluler juga dapat melewati perivaskular astrosit untuk mengalirkan cairan ke dalam kompartemen vaskular.

Proses terjadinya edema serebri juga diperantarai oleh beberapa mediator seperti AQP dan sitokin. AQP adalah kunci utama terjadinya edema serebri. Beberapa studi menemukan adanya peningkatan kadar AQP pada pasien pasca cedera kepala dan peranannya pada terjadinya edema serebri sehingga penggunaan agen penghambat AQP diduga berperan dalam penanganan edema serebri.(7,8) Ditemukan bahwa hambatan ekspresi AQP ini berhubungan dengan penurunan tingkat edema dan luas area infark, serta peningkatan status fungsional pada penelitian hewan coba dengan iskemia serebral. Penurunan gejala edema dan perbaikan status fungsional berhubungan dengan kembalinya AQP4 ke dalam keadaan normal.(6)

Mekanisme pengeluaran cairan dari SSP masih belum sepenuhnya dipahami. Pengeluaran cairan penting untuk melindungi terhadap perkembangan edema serebral dan terjadinya resolusi edema (29). Air yang berlebih dapat meninggalkan SSP melalui aliran gradien tekanan yang menurun melalui perivaskuler atau melalui sistem astral-glia atau glimfatik. Salah satu jalur penting untuk menghilangkan kelebihan ISF dari otak adalah melalui aliran membran basal di dinding kapiler hingga ke kelenjar getah bening servikal (30). Sistem glimfatik merupakan struktur dinamis mirip limfatik AQP4 yang mengekspresikan astrosit yang terlibat dalam pengeluaran cairan (29). Aliran glymphatic memiliki variasi diurnal, dengan aliran tertinggi saat tidur. Pada penelitian terhadap AQP4 telah menunjukkan keterlibatan AQP4 dalam pembentukan edema dan resolusi antara otak dan sumsum tulang belakang (30). Pada model hewan, edema yang disebabkan oleh proses peradangan, peningkatan kadar AQP4 dikaitkan dengan edema yang lebih buruk pada fase akut; Namun, peningkatan regulasi juga mendorong resolusi edema pada fase subakut dengan meningkatkan pengeluaran dan penghambatan aktivasi microglial (31). Pengeluaran cairan melalui sistem glimfatik mungkin merupakan faktor penting yang dapat dimodifikasi dalam penatalaksanaan edema serebral (32).



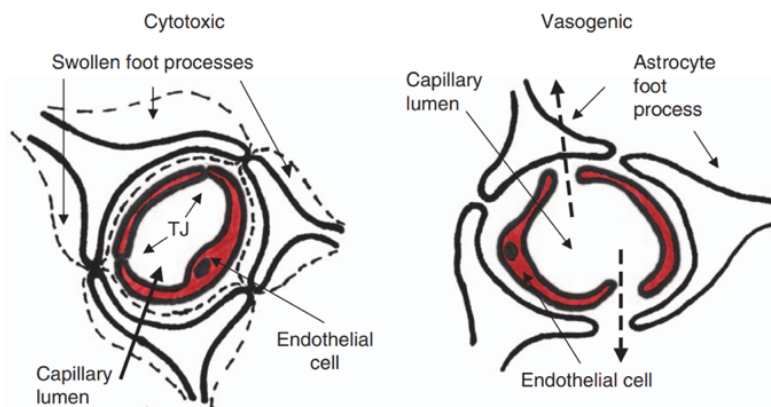
Gambar 2.5 Mekanisme pengeluaran cairan di Sistem Saraf Pusat

2.2 Edema Otak Traumatika

COT dapat memicu terjadinya cedera otak sekunder yaitu edema serebri. Edema serebri merupakan peningkatan akumulasi cairan otak intraselular dan atau ekstraselular. Pada edema serebri ini terjadi pembengkakan jaringan otak akibat peningkatan yang progresif kadar cairan otak yang dapat terjadi karena adanya iskemia, trauma, tumor, dan inflamasi.(33;34).

Edema serebri didefinisikan sebagai peningkatan abnormal kadar air dalam jaringan otak. Ada 2 bentuk yang berbeda berdasarkan patomekanismenya, vasogenik / ekstraseluler dan sitotoksik / intraseluler. (34) Pada kebanyakan kondisi patologis, kedua bentuk edema tersebut bisa ditemukan, namun biasanya salah satu jenis mendominasi tergantung pada kelainan yang mendasari. Melalui studi model eksperimental bisa

diketahui mekanisme molekuler yang terlibat dalam didalamnya. Edema vasogenik ekstraseluler terjadi akibat ekstrasvasasi cairan, terjadi sekunder sebagai akibat defek pada SDO dan terbukti dalam eksperimental model peradangan SSP atau infeksi, tumor dan cedera akibat suhu dingin. Mekanisme lain dari edema ekstraseluler adalah akumulasi yang didorong oleh tekanan CSS di intersisiel jaringan otak pada parenkim periventrikular seperti yang terjadi pada hidrosefalus obstruktif. Edema sitotoksik ditandai dengan pembengkakan sel secara akut pada kondisi SDO yang intak. Contoh klasik dari tipe edema sitotoksik ini dimodelkan dengan intoksikasi air. Dimana dalam studi model ini, infus air intraperitoneal yang cepat menyebabkan kondisi hiponatremia dalam serum yang menciptakan perbedaan gradien osmotik sehingga air bergerak masuk ke jaringan otak, menghasilkan suatu sitotoksik murni. Mengingat ekspresi AQP4 yang sangat terpolarisasi di SDO, dimungkinkan AQP4 berperan dalam mekanisme molekuler dari kedua jenis edema.(35)



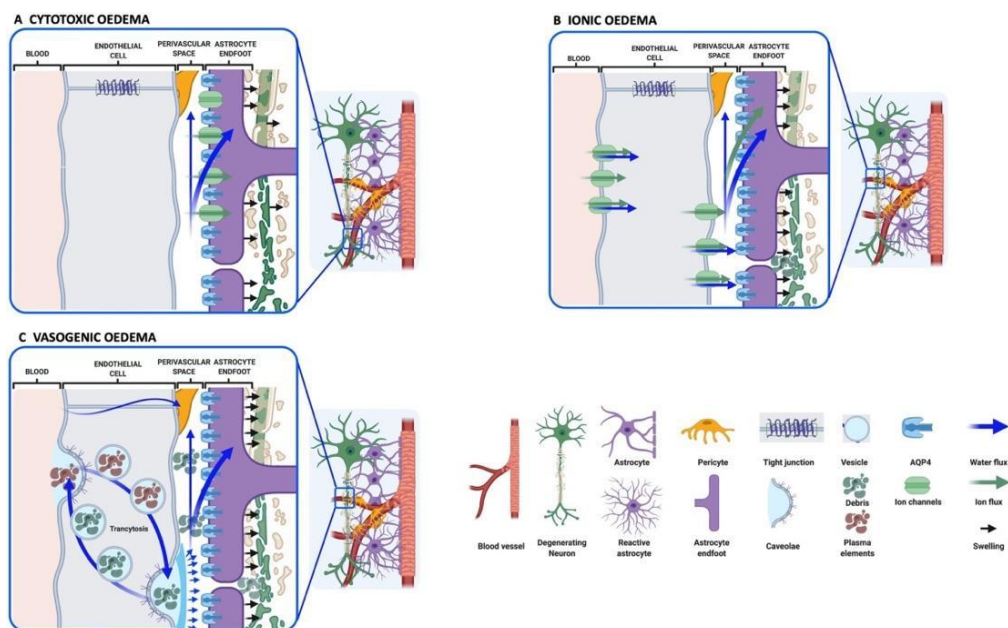
Gambar 2.6 Perbedaan Edema pada Cedera Otak Primer Berdasarkan Keutuhan Sawar Darah Otak

Edema adalah masalah khusus pada SSP yang cedera karena terbatasnya ruang di rongga kranium dan tulang belakang. Hal ini relevan tidak hanya pada keadian cedera traumatis, tetapi juga terjadi pada stroke dan tumor. Dalam dekade terakhir, klasifikasi ulang edema menjadi sitotoksik, ionik, atau vasogenik berdasarkan perubahan yang diamati di otak telah diadopsi secara luas.(36) Edema sitotoksik didefinisikan sebagai akumulasi air intraseluler tanpa gangguan SDO, biasanya sebagai akibat dari hilangnya

tekanan oksigen. Secara morfologi, hal ini ditandai dengan pembengkakan astrosit dan pembengkakan fokal dendrit sel saraf. (37)

Edema ionik terjadi akibat masuknya ion air dan natrium ke dalam parenkim otak sebelum terjadi disfungsi tight junction, dan biasanya berhubungan dengan edema sitotoksik. Edema vasogenik disebabkan oleh disfungsi SDO. Sumber air yang mendorong terbentuknya edema otak masih menjadi topik perdebatan. Kemajuan metodologi selama beberapa dekade terakhir, termasuk mikroskop dua foton dan MRI, telah menghasilkan wawasan baru mengenai peran cairan dalam ruang perivaskular dan sistem glimfatik. Dalam penelitian terbaru yang menggunakan model stroke iskemik tikus, penggunaan $^{22}\text{Na}^+$ menunjukkan bukan darah yang merupakan sumber ion natrium melainkan dari cairan serebrospinal (CSS) sendiri.(38)

CSS juga diidentifikasi sebagai sumber utama air yang menyebabkan edema yang bergantung pada AQP4. Karena CSS tidak dapat dikompresi, peningkatan masuknya CSS ke dalam parenkim harus diimbangi dengan peningkatan sekresi CSS di pleksus koroid, peningkatan drainase CSS, atau perubahan volume total ventrikel dan ruang perivaskular. Membatasi sekresi CSS untuk sementara dengan menargetkan aquaporin atau pompa ion di membran pleksus koroid mungkin membatasi pembentukan edema dalam jangka pendek.(15)



Gambar 2.7 Klasifikasi Edema yang dapat terjadi pada SSP(15)

(A) Edema sitotoksik ditandai dengan pembengkakan astrosit (panah hitam) diikuti pembengkakan dendrit saraf. Masuknya air (panah biru), kemungkinan besar dari ruang perivaskular, disebabkan oleh gangguan homeostasis ion seluler (panah hijau) setelah hipoksia.

(B) Edema ionik ditandai dengan fluks ion natrium dan anion transkapiler yang berhubungan dengan pengambilan ion seluler dari CSF perivaskular, dan masuknya air ke dalam parenkim otak. Astrosit terus membengkak (panah hitam) oleh air dari ruang perivaskular dan kompartemen vaskular. Kematian neuron menghasilkan debris seluler di ruang ekstraseluler (ECS).

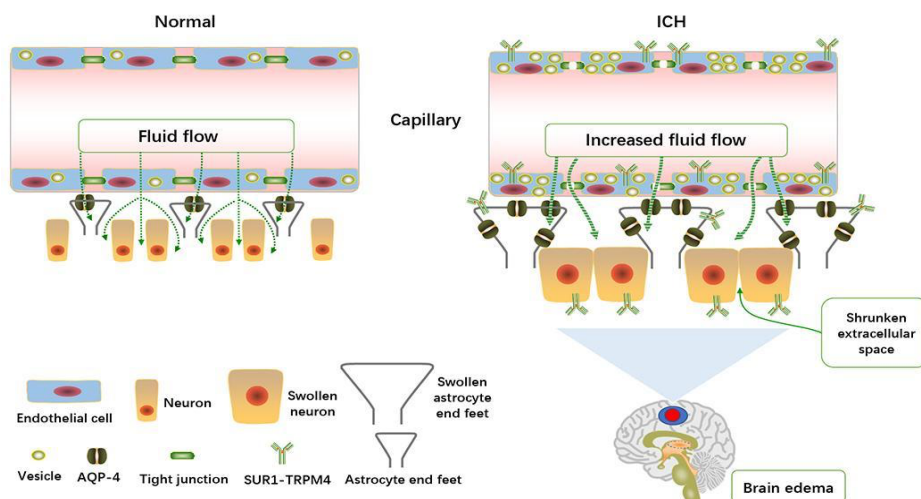
(C) Edema vasogenik disebabkan oleh disfungsi SDO, kemungkinan terjadi setelah edema ionik. Peningkatan *transcytosis* dapat menyebabkan masuknya unsur plasma (coklat), diikuti oleh air. Pembersihan sisa-sisa dari ECS yang dihasilkan oleh kematian sel saraf juga dapat terjadi melalui *transcytosis* (hijau). Dalam beberapa kasus yang berat, ikatan erat antara sel-sel endotel melemah sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah otak terhadap komponen plasma.

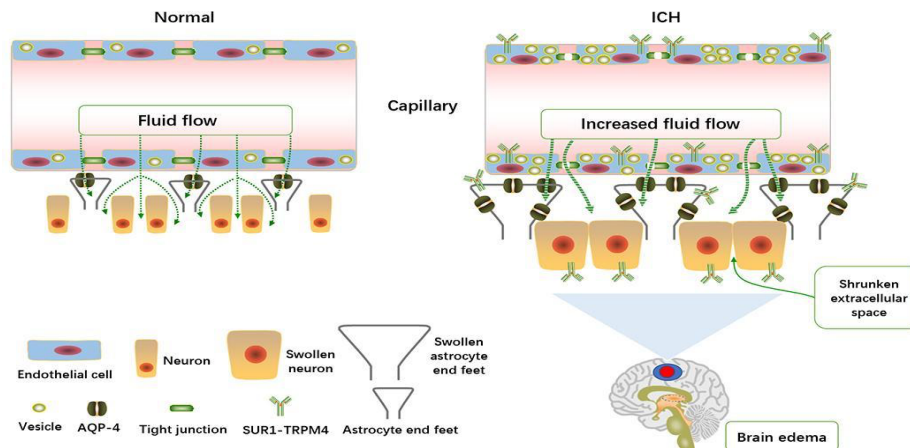
Pada COT maupun cedera sumsum tulang belakang dimana SDO dapat rusak langsung oleh cedera primer, sumber air dan ion natrium kemungkinan besar berasal dari campuran CSS dan darah dengan perbandingan pastinya tergantung pada tingkat kerusakan SDO. Disfungsi endotel lebih lanjut, akibat kerusakan primer, menyebabkan edema vasogenik. Selama ini disepakati rusaknya SDO diperlukan untuk memfasilitasi masuknya protein plasma ke ruang ekstraseluler. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa edema vasogenik dapat terjadi tanpa rusaknya sel endotel. Meskipun transportasi transeeluler atau transitis di SDO adalah proses aktif yang mempertahankan barrier fungsional, peningkatan transitis pada sel endotel kapiler yang rusak berkontribusi terhadap masuknya protein plasma, sehingga memperburuk pembengkakan otak.(39) Transitis juga terlibat pada hilangnya beberapa protein dari ruang perivaskular kembali ke aliran darah. Relokalisasi AQP4 ke membran astrosit perivaskular memfasilitasi edema sitotoksik, dan juga dapat meningkatkan laju terjadinya edema ionik, baik dengan meningkatkan permeabilitas air membran astrosit dan atau dengan mengatur lokalisasi saluran ion pada membran *endfoot* melalui interaksi langsung.(40)

2.3 Sawar Darah Otak (SDO)

SDO adalah struktur penting untuk mempertahankan homeostasis di otak. Kebocoran protein plasma melalui SDO merupakan faktor kunci dalam akumulasi cairan di ruang ekstraseluler.(42) Berbagai mekanisme dapat menyebabkan gangguan pada SDO, salah satunya adalah peradangan jaringan otak.(43)

SDO secara selektif memisahkan jaringan otak dari aliran darah. Struktur terpenting dari SDO adalah sel endotel kapiler yang saling berhubungan melalui *tight junction*. Tidak seperti kapiler ekstraserebral, sel endotel serebral tidak berinti, mengandung lebih sedikit vesikula pinositik, memiliki banyak mitokondria, dan ditutupi oleh astrosit. Terbukanya *tight junction* adalah mekanisme utama dalam pembentukan edema vasogenik. Akumulasi cairan pada edema dapat mencapai 14-78 mL/hari.(43) Sebelum memasuki aliran darah mikrovaskuler, cairan edema memasuki ventrikel otak melalui aliran *transependymal*. Protein ekstraseluler seperti *occludin*, *claudin*, dan molekul sambungan *adhesi* adalah komposisi molekul dari sambungan yang rapat. Ketika protein ekstraseluler ini berlebihan, mereka akan dikeluarkan melalui mekanisme fagositosis oleh astrosit dan mikroglia. Protein ekstraseluler ini juga dikenal sebagai protein transmembran yang berikatan dengan protein intraseluler seperti ZO-1 dan ZO-2. Ikatan ini membentuk perlekatan antara persimpangan yang ketat dan sitoskeleton sel endotel. Penurunan ekspresi dan/atau fungsi protein *tight junction* ini akan menyebabkan *tight junction* terbuka dan menyebabkan terbentuknya edema.(44)





Gambar 2.8 ICH menginduksi pembukaan saluran AQP4 yang lebih besar pada kaki akhir astrosit dan ekspresi SUR1-TRPM4 pada sel endotel SDO, astrosit dan neuron.

Pembengkakan neuron dan kaki akhir astrosit diamati setelah ICH. Dapat dilihat bahwa gangguan *tight junction* dan ruang ekstraseluler yang menyusut setelah ICH, peningkatan aliran cairan ke dalam parenkim otak dan lebih banyak vesikula yang ditemukan pada sel endotel.(33;45) Dikenal 2 golongan utama pada edema otak traumatika, vasogenik akibat kerusakan SDO yang mengakibatkan akumulasi cairan ekstraseluler dan sitotoksik akibat akumulasi cairan intraseluler.(33;34;46) Ada tipe lain yang disebut edema otak osmotik yang disebabkan adanya ketidakseimbangan tekanan osmotik antara darah dan jaringan. Istilah yang paling jarang dalam COT yaitu adanya edema hidrosefalik yaitu edema otak yang berhubungan dengan obstruksi aliran liquor serebrospinal.(7,33,34,46)

2.4 Perubahan Patologis Edema Serebri Akibat COT

Edema vasogenik pertama kali terjadi pada tahap awal COT dalam kurun waktu <24 jam.(47) Pewarnaan imunohistokimia dan analisis semi kuantitatif bagian otak mengungkapkan bahwa cedera pada SDO adalah faktor kunci dalam edema COT. Pada tahap awal trauma, sisi otak yang mengalami trauma primer sebagian besar mengalami edema sitotoksik dan daerah sekitarnya didominasi edema vasogenik (48)

Evaluasi COT pada studi model dilakukan berdasarkan perjalanan klinis : tahap awal (<24 jam), tahap peralihan (24-72 jam) dan tahap akhir (72-168 jam). Perubahan patologi pada sisi yang rusak dan kontralateral sisi otak yang tidak rusak dievaluasi pada

tahapan tersebut. Pada tahap awal (<24 jam), edema vasogenik dengan SDO yang rusak terdapat pada area yang rusak, diikuti oleh edema intraseluler. Pada tahap peralihan (24-72 jam), edema komposit dengan edema intraseluler dominan. Pada tahap akhir (72-168 jam), edema intraseluler sangat nyata berkurang, namun edema vasogenik tetap ada. Puncak edema didapatkan pada 24 jam dan 72 jam.(49)

Pada 1 jam pasca trauma tampak adanya bercak perdarahan di sekitar pembuluh darah di area otak yang rusak, disertai pelebaran ruang interstitial, sel eosinofilik gelap dan gambaran edema vasogenik dengan rusaknya SDO dengan pengamatan mikroskop elektron. Pada 6 jam pasca trauma, sel glia mulai membengkak, dan warna sitoplasma menjadi terang setelah pewarnaan, memperlihatkan tampilan seperti balon. Tanda-tanda edema intraseluler, termasuk pembengkakan inti glial dan organel terlihat menggunakan mikroskop elektron, dan terdapat edema vasogenik. Pada 24 jam, terjadi edema intraseluler yang lebih parah dan disertai dengan infiltrasi sel inflamasi dan proliferasi mikroglia. Puncak edema muncul teradi pada titik waktu 24 jam. Setelah 48 jam, komposit edema berkurang, dibandingkan dengan penampakkannya dalam 24 jam sebelumnya. Pada 72 jam, edema intraseluler semakin parah dan puncak edema kedua muncul, sedangkan edema vasogenik mulai berkurang. Pada 168 jam, edema intraseluler berkurang, sementara itu edema vasogenik masih ada dan disertai dengan jaringan nekrosis, infiltrasi sel inflamasi dan perubahan *glial scar*.(50)

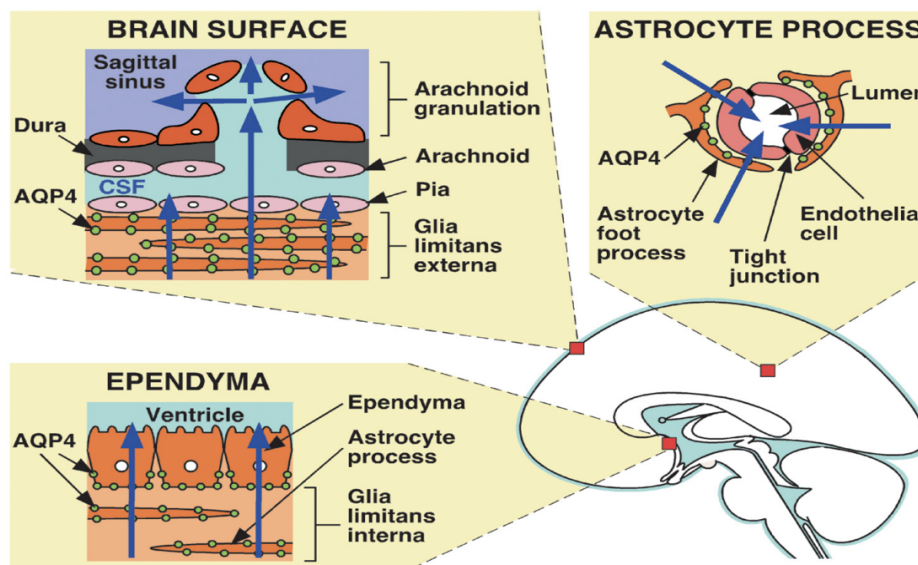
Pada area kontralateral yang tidak rusak, tidak ada kelainan patologis yang terdeteksi di otak setelah 1 jam; edema intraseluler terjadi setelah 6 jam; edema komposit terjadi setelah 24 jam; Dan edema intraseluler bertahan dalam 48 jam, bersamaan edema vasogenik mulai berkurang. Edema intraseluler tetap ada di area kontralateral yang tidak rusak setelah 72 jam, namun membaik setelah 168 jam. Dibandingkan dengan area yang rusak, edema di area kontralateral yang tidak mengalami kerusakan tidak terlalu parah; tidak ditemukan puncak edema yang khas, dan pengurangan edema vasogenik terjadi lebih awal dibandingkan dengan edema intraseluler. Oleh karena itu, dihipotesiskan bahwa setelah terjadi COT pada satu sisi otak, sisi kontralateral yang tidak terkena menunjukkan perubahan patologis yang sama namun hanya tertunda onsetnya dibandingkan dengan sisi yang terkena trauma langsung dan juga mengalami tidak hanya satu jenis edema saja.(50)

2.5 Aquaporin 4

Aquaporin adalah protein membran integral kecil dengan berat molekul kurang dari 30.000 kDa. Protein ini memiliki permeabilitas yang tinggi dan berperan dalam transportasi cairan melintasi membran plasma sel. Mereka banyak ditemukan di berbagai jaringan tubuh.(51) Molekul aquaporin terdiri atas enam heliks protein transmembran yang membentuk saluran selektif yang dapat ditembus air, tersusun sebagai tetramer di bagian tengah molekul. Secara keseluruhan, ada 13 jenis aquaporin. Dua jenis utama aquaporin, yaitu AQP1 dan AQP4, terdapat di ventrikel otak dan ruang subarachnoid. Kedua aquaporin ini terutama berperan dalam homeostasis cairan dalam sistem saraf pusat (SSP).(52)

Secara struktural, aspek terpenting dari AQP4 adalah bentuk tetramernya yang besar (100 nm) yang dikenal sebagai partikel susunan ortogonal (OAP), yang dapat divisualisasikan dengan menggunakan mikroskop elektron.(33) AQP4 terlibat dalam transpor cairan di berbagai kompartemen jaringan otak, termasuk cairan serebrospinal atau ventrikel otak, ruang subaraknoid, parenkim otak yang terdiri dari ruang intraselular dan ekstraselular, dan kompartemen intravaskular.(53) Aquaporin AQP4 terdistribusi secara luas di berbagai kompartemen dan berperan dalam mengatur homeostasis cairan otak di sistem saraf pusat. Ekspresi AQP terbatas pada astrosit yang didistribusikan secara luas di jaringan otak dan medula spinalis, serta sel endotel yang melapisi ventrikel otak.(53)

Ekspresi AQP4 diketahui berperan dalam perkembangan cedera otak. Penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa ekspresi AQP4 meningkat di lokasi cedera otak.(54) Penekanan gen AQP4 telah ditemukan untuk mengurangi gejala edema 24 jam setelah iskemia otak. Studi otopsi pada jaringan otak manusia telah mengungkapkan peningkatan imunoreaktivitas AQP4 setelah infark otak.(55) Cao S dkk menemukan bahwa kadar AQP4 meningkat dari 15 jam hingga delapan hari setelah cedera otak.(56) Terdapat korelasi yang signifikan antara peningkatan ekspresi AQP4 dan kerusakan sawar darah otak (SDO).(57)



Gambar 2.9 Ekspresi AQP4. (58;59)

Aquaporin 4 ditemukan di sekitar pembuluh darah mikro di otak. Zhang dkk menemukan bahwa ekspresi AQP4 meningkat pada pasien setelah cedera kepala. Peningkatan ini berlanjut hingga 15 jam setelah trauma kepala, dengan peningkatan tertinggi pada delapan jam pasca trauma.(60) Hal ini sejalan dengan percobaan pada model hewan, di mana ekspresi AQP4 meningkat empat jam setelah trauma dan mulai menurun pada 24 jam pasca trauma. Regulasi ekspresi AQP4 adalah penentu utama volume cairan otak secara keseluruhan dan resolusi edema. Tingkat keparahan cedera dikaitkan dengan peningkatan regulasi AQP4 dan edema interstitial.(61)

Penelitian pada model hewan menunjukkan bahwa penghambat AQP memiliki potensi klinis sebagai diuretik untuk mengatasi edema serebral.(62) Sejalan dengan hal ini, penghapusan AQP4 diketahui bersifat protektif terhadap edema serebral

vasogenik.(63) Studi lain menunjukkan bahwa AQP4 memainkan peran dua arah dalam transportasi cairan otak, mengatur masuk dan keluar.(64) Meskipun hasil yang berbeda telah diperoleh untuk dua jenis edema, beberapa penelitian menunjukkan bahwa AQP4 dapat ditargetkan untuk mengelola edema serebral. Verkman dkk menemukan bahwa AQP4 tidak hanya terlibat dalam pembentukan edema tetapi juga dalam penyerapan cairan yang berlebihan. Penghambat AQP4 dapat mengurangi edema sitotoksik jika diberikan lebih awal untuk memperlambat masuknya cairan edema ke dalam parenkim otak. Pemberian inhibitor AQP4 yang terlambat pada edema sitotoksik diduga dapat memperburuk edema serebral.(53,65) Mengingat peran AQP4 dalam memodulasi cairan otak, beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan ekspresi AQP4 dapat menjadi pilihan terapi baru untuk edema serebral.(66) Terapi terbaru yang ditawarkan salah satunya adalah CAPE (caffeic acid phenethyl ester) yang terbukti menurunkan edema serebri pada model penelitian hewan coba. (67)

2.5.1 AQP-4 dan Edema Sitotoksik

Pertama kali studi yang membuktikan AQP-4 berperan utama dalam edema otak sitotoksik adalah menggunakan AQP-4 *null mice*. Dilakukan perlakuan injeksi air intraperitoneal yang menyebabkan hiponatremia berat hingga 105 mmol/L dalam 5 menit dan diobservasi 5 menit berikutnya adanya kematian hewan coba akibat edema otak dan peningkatan TIK. Mortalitas pasca hiponatremia didapatkan menurun pada AQP-4 *null mice*. Spesimen otak dari hewan coba menunjukkan adanya penurunan permeabilitas air pada penilaian jaringan yang diisolasi dari vesikel membran, irisan jaringan otak, dan jaringan otak utuh.(68)

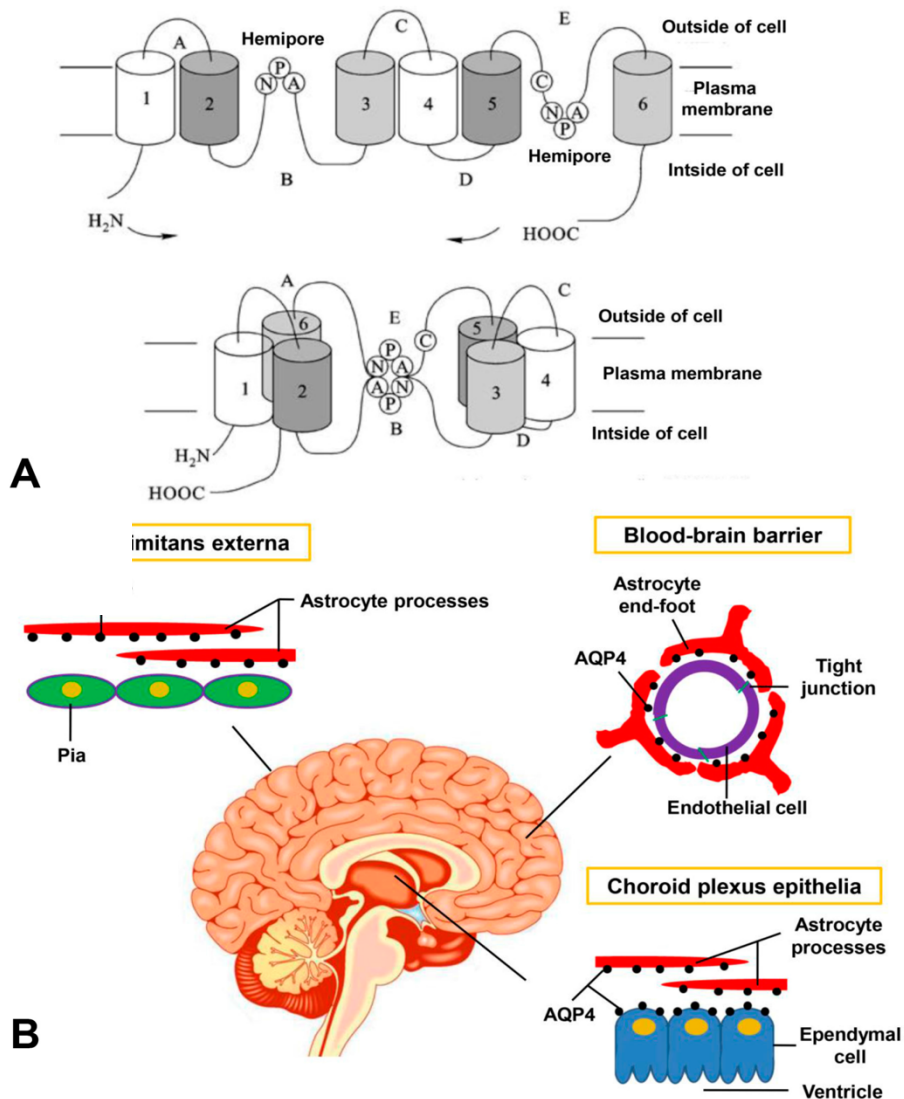
Permeabilitas air berkurang 7 kali lipat pada kultur sel astrosit primer dari AQP-4 *null mice* yang diukur menggunakan metode fluoresensi kalsein, mengindikasikan bahwa AQP-4 menyediakan jalur dominan untuk pergerakan air dalam astrosit. Delesi AQP-4 pada hewan coba memberikan perlindungan terhadap edema otak sitotoksik.(7)

2.5.2 AQP-4 dan Edema Vasogenik

Karena memungkinkan perpindahan air 2 arah, AQP-4 juga memfasilitasi pembuangan kelebihan air di jaringan otak pada edema otak vasogenik. Hipotesa ini didukung oleh 3 model edema vasogenik pada AQP-4 *null mice*.(59)

TIK dan *brain water content* pada AQP-4 *null mice* diketahui meningkat setelah dilakukan pemberian infus cairan serebrospinal buatan ke intraparenkimal secara perlahan dan kontinu. AQP-4 *null mice* memiliki edema otak yang lebih berat dibandingkan dengan *wild-type mice* setelah diberikan perlakuan *cortical freeze injury* dan implantasi tumor. Pada model edema otak vasogenik dan abses otak, didapatkan luaran klinis yang lebih berat pada AQP-4 *null mice* dengan peningkatan TIK yang lebih tinggi dan akumulasi *brain water content*.(58) Studi tersebut mendukung peran AQP-4 dalam resolusi edema otak vasogenik melalui jalur transeluler. Pada semua tipe edema otak, air yang berlebih meninggalkan parenkim otak melalui 3 jalur yang berbeda : melewati SDO langsung ke aliran darah, melewati ependimal ke dalam ventrikel, dan melewati membran pembatas glia masuk ke cairan serebrospinal di ruang subarahnoid kemudian masuk granulasio arachnoid berlanjut ke sinus vena sagitalis superior. Edema vasogenik diyakini bisa dihilangkan oleh *bulk flow* cairan melalui ruang ekstraseluler dan pembatas glia masuk ke dalam ventrikel dan ruang subarachnoid. Astrosit yang penuh dengan AQP-4 pada pembatas glia membentuk lapisan padat di perbatasan antara jaringan otak dan CSS, dimana diketahui lapisan panjang astrositik ini dipisahkan oleh ruang antar sel sempit < 20 nm yang saling dihubungkan oleh *gap junction*.(69)

AQP-4 menyediakan jalur transeluler dengan resistensi rendah yang memungkinkan eliminasi kelebihan air di jaringan otak sekaligus mempercepat pembuangan zat terlarutnya dengan menciptakan gradien konsentrasi zat terlarut antara parenkim otak dan CSS. Sehingga pada edema sitotoksik memungkinkan kelebihan air yang awalnya berada pada kompartemen intraseluler menjadi berpindah ke ekstraseluler karena kematian sel.(7)



Gambar 2.10 AQP4 terpolarisasi pada proses astrostit yang berhadapan dengan cairan serebrospinal (CSF) - otak dan sawar darah otak. Sel endipimal memiliki ekspresi basolateral AQP4.(6)

2.5.3 Kadar AQP4 Pada Manusia

Berdasarkan hipotesa AQP4 berkontribusi dalam bertambahnya ukuran astrostit selama pembentukan edema serebri dan di fase resolusi meningkatkan reabsorpsi cairan ekstraseluler.(70) Sebuah studi di Mesir telah dilakukan untuk mengetahui kadar AQP4 dalam darah pasien neonatus dengan ensefalopati iskemik hipoksia. AQP4 bayi usia 2 hari pada populasi kontrol sebanyak 30 orang adalah $135,51 \pm 28,32$ pg/ml dan pada bayi umur 7 hari adalah $349,72 \pm 110,25$ pg/ml. Sampel diambil dari darah tepi sebanyak 2 ml,

dikumpulkan dalam tabung lalu disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Kemudian serum dipisahkan dan disimpan pada suhu -20 °C sampai dilakukan pengukuran menggunakan kit ELISA secara *double-antibody sandwich* untuk mengukur kadar AQP4 di sampel serum.(71)