

# REAKTIF OKSIGEN SPESIES PADA CEDERA OTAK TRAUMATIK

## REACTIVE OXYGEN SPECIES IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

I Putu Pramana Suarjaya<sup>\*</sup>, Tatang Bisri<sup>\*\*</sup>), Himendra Wargahadibrata<sup>\*\*</sup>)

<sup>\*</sup>)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif  
RSUP Sanglah/ Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

<sup>\*\*</sup>)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif  
RSUP dr. Hasan Sadikin / Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

### Abstract

*Traumatic Brain Injury (TBI) morbidity and mortality are due to primary and secondary injury. Primary injury is due to mechanical forces during the trauma process and secondary injury is subsequent process following the primary impact. This secondary injury processes involving increased excitatory amino acids, ionic imbalance, decreased ATP level, unusual proteolytic enzyme activity, and oxidative stress which contribute to delayed neuronal dysfunction and neuronal death. The mammalian brain is vulnerable to oxidative stress because of the high oxygen consumption needed for maintaining neuronal ion homeostasis during the propagation of action potentials. There is a close relationship between degree of oxidative stress and severity of brain insults, which results from a perturbation of calcium homeostasis, energy metabolism, and increased lipid peroxidation. In this review we discuss oxidative stress during traumatic brain injury, and its implication on pathology of traumatic brain injury.*

*Keywords : Traumatic Brain Injury, Reactive Oxygen Species*

*JNI 2012;1(2):144-150*

### Abstrak

Cedera otak traumatik menyebabkan mortalitas dan morbiditas karena terjadinya cedera primer yang diikuti oleh cedera sekunder. Cedera sekunder yang terjadi meliputi peningkatan asam amino eksitatif, ketidakseimbangan ion, penurunan kadar ATP, aktivasi enzim proteolitik dan stres oksidatif yang akan menyebabkan terjadinya disfungsi neuron sampai kematian neuron. Terdapat kaitan erat antara beratnya stres oksidatif yang terjadi dengan beratnya cedera otak yang terjadi, sebagai akibat terganggunya hemostasis kalsium, gangguan pembentukan energi dan meningkatnya proses peroksidasi lipid.

Pada telaah ini didiskusikan bagaimana stres oksidatif yang terjadi pada cedera otak traumatik, dan pengaruhnya pada proses patologis cedera otak traumatik.

Kata kunci : Cedera Otak Traumatik, Reaktif Oksigen Spesies

JNI 2012;1(2):144-150

### I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik dimulai dengan benturan mekanis primer yang diikuti oleh serangkaian kaskade respon molekuler dan seluler. Proses kematian sel primer ini berlangsung relatif cepat, diikuti dengan proses degenerasi pada sel neuron yang berdekatan yang selamat dari kematian dari cedera primer ini. Kematian sel akibat cedera primer ini juga mengakibatkan adanya akumulasi dari glutamat, reaktif oksigen spesies (ROS) dan sitokin proinflamasi, mengakibatkan terjadinya situasi lingkungan yang berbahaya terhadap sel dan defisit fungsional neuron.

Otak adalah jaringan yang sangat rentan terhadap stres oksidatif karena menggunakan oksigen relatif besar dibanding massanya, memiliki kapasitas

perbaikan sel yang rendah dan sifat jaringan otak yang tidak replikatif. Dengan berat yang hanya 2 % dari berat tubuh total, otak mengkonsumsi sekitar 20 % dari kebutuhan total oksigen tubuh. Jaringan otak terutama terbentuk dari lipoprotein, dengan konsentrasi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) tinggi yang mudah mengalami peroksidasi lipid. Jaringan otak juga memiliki kadar ion-ion logam yang tinggi, dengan kapasitas antioksidasi endogen yang relatif rendah bila dibandingkan dengan organ-organ lain.<sup>1</sup>

Seperti jaringan tubuh lainnya, ROS yang terutama terbentuk pada jaringan otak adalah anion radikal superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Pertahanan jaringan otak untuk melawan anion radikal superoksida adalah superoksid dismutase (SOD) yang merupakan

katalisator proses dismutasi  $O_2^-$  menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), selanjutnya enzim katalase dan glutathion peroksidase (GPx) akan mengubah  $H_2O_2$  yang bersifat sitotoksik menjadi  $H_2O$  dan  $O_2$ .<sup>2,3</sup>

## II. Cedera Otak Traumatik

Cedera otak traumatik adalah sebuah entitas yang kompleks dengan spektrum patologi yang luas, dari cedera fokal sampai difus dan terjadinya berbagai kaskade neurofisiologis. Cedera primer yang terjadi akibat trauma langsung pada saat cedera otak, akan segera diikuti oleh cedera sekunder dimana terjadi berbagai proses seperti gangguan metabolisme dan produksi energi, cedera iskemia-reperfusion, stres oksidatif yang apabila berlanjut akan menyebabkan kerusakan lebih lanjut sampai pada kematian sel. Pasien yang selamat dari cedera otak traumatik dapat menderita berbagai defisit neurologis termasuk gangguan kognitif, perilaku maupun emosi tergantung pada derajat cedera otak traumatik yang dialami.<sup>4</sup>

Cedera otak primer adalah cedera akibat trauma langsung pada jaringan otak serta akibat gaya akselerasi, deselerasi ataupun rotasi yang menyertai trauma langsung tersebut ataupun independen dari trauma langsungnya. Komponen utama pada cedera otak primer adanya kerusakan korteks, cedera neuron, cedera vaskular, perdarahan dan berbagai bentuk cedera jaringan primer.

Secara klinis sejumlah aspek dari cedera primer inilah yang dinilai pada saat CT scan ataupun MRI kepala segera pasca cedera otak traumatik. Kerusakan korteks yang terjadi segera setelah cedera otak traumatik, menunjukkan adanya cedera primer yang tidak akan tertolong oleh upaya resusitasi yang dilakukan. Pada saat terjadi kerusakan korteks akibat cedera langsung pada cedera otak traumatik, dapat disertai adanya kerusakan akson dan pembuluh darah. Karena adanya hubungan anatomis antara akson dan pembuluh darah, cedera primer seringkali menghasilkan cedera simultan pada kedua struktur ini, seringkali tampak secara klinis sebagai perdarahan petechiae pada substansia alba yang menggambarkan *diffuse axonal injury* (DAI). Aspek lain yang penting dari cedera otak primer adalah depolarisasi yang terjadi akibat benturan. Pada saat terjadinya cedera otak traumatik yang berat, terjadi depolarisasi akibat benturan trauma, ditandai dengan peningkatan ion kalium ekstraseluler dan memicu pelepasan neurotransmitter eksitatorif glutamat.<sup>5</sup>

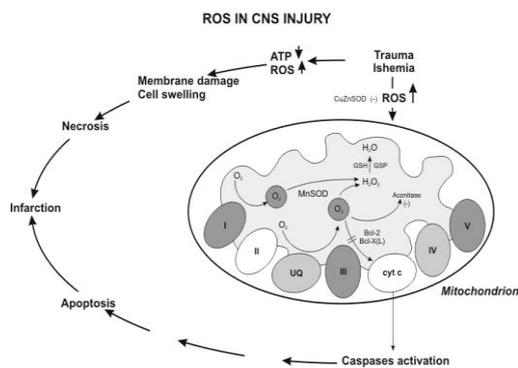
Dibanding cedera otak primer, cedera otak sekunder bersifat progresif dan menjadi faktor yang menentukan dalam pemulihan cedera otak traumatik. Pada penderita yang selamat saat cedera

primer, morbiditas dan mortalitas akan ditentukan oleh proses cedera sekunder ini.

Cedera otak sekunder meliputi evolusi endogen dari cedera otak yang terjadi dan pengaruh ekstra serebral yang terjadi akibat cedera seperti hipotensi dan hipoksemia. Empat kelompok mekanisme terjadinya cedera otak sekunder telah diidentifikasi, yakni yang berkaitan dengan iskemia, eksotoksitas, kegagalan energi dan mengakibatkan kaskade kematian sel; edema otak sekunder; cedera akson; serta proses inflamasi dan regenerasi. Dalam setiap proses cedera sekunder ini, terdapat serangkaian mediator cedera sekunder, proses neuroproteksi endogen dan regenerasi. Kontribusi kuantitatif dari masing-masing mediator ini terhadap hasil akhir cedera otak sekunder ini dan kaitannya dengan mediator cedera otak sekunder lainnya sedang menjadi sasaran penelitian saat ini.<sup>5</sup>

Kaskade cedera otak sekunder ini telah diketahui terjadi baik di daerah kontusio maupun perikontusio, setelah terjadinya cedera fokal maupun cedera di beberapa tempat, ataupun cedera yang lebih luas yang berkaitan dengan *diffuse axonal injury* (DAI). Faktor molekuler yang bertanggung jawab adalah multipel, termasuk perubahan mekanik pada sel membran yang mengakibatkan adanya gangguan hemostasis ion, adanya influks kalsium (yang dapat mengakibatkan terjadinya kelebihan kalsium, yang diantaranya akan memicu gangguan mitokondria), pembentukan ROS dan radikal oksigen, dan gangguan mekanisme hemostasis kalsium yang akan mengakibatkan kematian sel melalui aktivasi jalur enzim proteolitik seperti calpains dan caspase.

Dapat diamati, proses cedera sekunder ini berkaitan dengan respons inflamasi yang hebat yang tidak hanya memodifikasi proses ini lebih lanjut dan sebagian melindungi jaringan otak yang mengalami cedera ini, tetapi juga mengakibatkan cedera lebih lanjut terhadap otak.<sup>4,6,7</sup>



Gambar 1. ROS pada Cedera Otak  
Dikutip dari: Lewen, Matz, dan Chan <sup>17</sup>

Pada metabolisme normal di mitokondria, siklus *tricarboxylic acid* (TCA) akan menghasilkan  $H^+$ , NADH dan  $FADH_2$  yang akan digunakan untuk menghasilkan ATP pada sekuens elektron transport dan fosforilasi oksidatif. Rantai transport elektron terjadi akibat serangkaian transportasi elektron oleh protein membran bagian dalam atau enzim yang mengatur reduksi empat elektron  $O_2$  menjadi  $H_2O$ . Elektron didonorkan oleh NADH atau suksinat ke kompleks I dan II. Ubiquinone (UQ) menerima elektron dari kompleks I (NADH dehidrogenase) dan II (succinate dehidrogenase) dan mengalami proses reduksi satu elektron dua tahap menjadi ubisemiquinon dan ubiquinol, yang akhirnya akan mentransfer reduksi ini ke rantai transport elektron selanjutnya yakni kompleks III (UQ-sitokrom c reduktase), sitokrom c, kompleks IV (sitokrom c oksidase) dan akhirnya ke kompleks V (ATP sintetase). Secara umum 1-2% dari oksigen yang direduksi oleh mitokondria dikonversi menjadi  $O_2^-$  pada level kompleks I atau pada level UQ (gambar 1)

Tetapi, komponen enzimatis ini berikatan secara longgar dengan membran dalam mitokondria dan selama beberapa proses patofisiologi pembuangan, pelepasan dan inaktivasi membran dalam ini akan menurunkan kapasitas rantai transport elektron dan elektronnya akan didonasikan ke  $O_2$  yang mengakibatkan peningkatan produksi  $O_2^-$  yang reaktif.

Sumber lain yang penting dari  $O_2^-$  adalah influks  $Ca^{2+}$ . Influks  $Ca^{2+}$  akan mengakibatkan terjadinya perubahan struktur membran dalam mitokondria, yang akan meningkatkan ROS karena terjadi disorganisasi rantai transport elektron.

### III. Stres Oksidatif pada Cedera Otak Traumatik

Stres oksidatif adalah proses sitotoksik yang terjadi pada sel saat mekanisme antioksidan dikalahkan oleh ROS, karenanya stres oksidatif adalah fenomena ambang yang ditandai oleh meningkatnya kadar komponen sel yang teroksidasi. Sumber utama ROS adalah rantai respirasi mitokondria. ROS terutama terbentuk sebagai produk sampingan rantai transport elektron mitokondria, ketika elektron terlepas ke molekul  $O_2$  menghasilkan  $O_2^-$ , dan dikonversi menjadi  $H_2O_2$  oleh SOD. Dalam keadaan normal  $H_2O_2$  juga diproduksi oleh beberapa enzim-enzim pada rantai respirasi mitokondria, xanthine oksidase, myeloperoksidase, sitokrom P450 pada sitoplasma, COX, LOX, nitric oxide sintetase dan NADPH oksidase memanfaatkan molekul oksigen untuk menghasilkan  $H_2O_2$ .<sup>8,9</sup>

$H_2O_2$  adalah ROS yang tergolong istimewa, karena  $H_2O_2$  tidak memiliki elektron yang tidak berpasangan (tidak radikal) dan tidak memiliki muatan (bukan ion), sehingga dapat dengan mudah menembus membran dan mempengaruhi struktur sel jauh dari tempatnya dihasilkan. Neuron merupakan sel yang sensitif terhadap toksisitas akibat  $H_2O_2$ .  $H_2O_2$  Bila tidak dikonversi menjadi  $H_2O$  oleh sistem glutathion dan katalase, dapat membentuk radikal hidroksil melalui reaksi Fenton, yang merupakan bentuk ROS yang paling merusak, yang akan secara langsung merusak membran lipid, protein dan asam nukleat yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kematian sel.

Peningkatan produksi ROS telah diidentifikasi sebagai mekanisme penting yang menyebabkan menurunnya plastisitas neuron pada cedera otak traumatik. Proses fisiologis dan kognitif yang terjadi pada saraf tergantung pada tersedianya energi untuk menjaga fungsi sinaps dan eksitabilitas saraf. Peningkatan ROS akan menurunkan plastisitas sinaps yang dimediasi oleh *brain derived neurotropic factor* (BDNF).

### IV. Sistem Antioksidan Otak

Sistem antioksidan otak akan menghambat dan menetralkan ROS sehingga memberikan efek proteksi terhadap jaringan otak. Pada tingkat sel, astroglia sangat penting dalam upaya mempertahankan jaringan otak dari serangan ROS seperti  $H_2O_2$ . Astroglia bahkan menyokong sel-sel otak yang lain dari serangan ROS. Pada penelitian menggunakan kultur jaringan, didapatkan kultur sel astroglia juga melindungi oligodendrosit dan sel neuron dari toksisitas  $H_2O_2$ . Kultur sel neuron lebih rentan terhadap ROS, seperti terhadap  $H_2O_2$  dan peroksinitrit, dari pada kultur sel astroglia. Salah satu penyebab kerentanan sel neuron

terhadap ROS ini adalah sel neuron memiliki kadar glutation lebih rendah dari kadar glutation sel astroglia.<sup>10</sup>

ROS yang terutama terbentuk pada jaringan otak adalah anion radikal superoksida ( $O_2^-$ ) yang terbentuk akibat proses transport elektron di mitokondria. Jaringan saraf mengekspresi dua enzim superoksida dismutase (SOD) yakni Mn-SOD yang terletak di mitokondria dan Cu/Zn-SOD yang terutama terdapat pada sitoplasma, yang akan mengkonversi  $O_2^-$  menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Selanjutnya dua enzim bertanggungjawab terhadap proses detoksifikasi  $H_2O_2$  lebih lanjut pada jaringan, yakni glutation peroksidase (GPx) dan katalase (CAT). Glutation peroksidase dan katalase yang terdapat di sitosol dan peroksisom, memecah  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  dan mengakhiri siklus netralisasi superoksida.<sup>11-13</sup>

Glutation peroksidase (GPx) adalah glikoprotein yang mengandung residu selenosistein pada pusat aktif dari setiap sub-unitnya. Pada reaksi yang dikatalisa oleh GPx, tripeptida GSH ( $\gamma$ -glutamilsisteinil-glisin) bertindak selaku donor elektron untuk mereduksi  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$ . Selain mengkonversi  $H_2O_2$ , GPx juga mereduksi hidroperoksida organik menjadi alkohol. Isoform sitosolik GPx (GPx1) sangat penting untuk pertahanan anti oksidatif otak, karena hasil beberapa percobaan menunjukkan tikus yang dibuat defisiensi GPx1 mengalami cedera otak yang lebih berat dibanding dengan tikus liar.<sup>12, 14, 15</sup>

Katalase merupakan enzim peroksisomal yang berkontribusi besar terhadap detoksifikasi  $H_2O_2$ . Katalase merupakan salah satu enzim yang paling efisien dan dapat melakukan dekomposisi jutaan molekul  $H_2O_2$  perdetik. Selain  $H_2O_2$ , katalase juga mampu memetabolisme berbagai substrat lain seperti etanol, metanol, fenol dan nitrit. Katalase memiliki empat sub unit, masing-masing memiliki kelompok heme yang memungkinkan enzim ini bereaksi. Karenanya, aktifitas enzim katalase tidak hanya akan tergantung pada kemampuan sel menghasilkan kerangka proteinnya, tetapi juga produksi kelompok heme ini, yang sebagian dibuat di mitokondria. Katalase adalah enzim yang dikendalikan oleh difusi dan karenanya secara khusus sangat aktif bila terdapat konsentrasi  $H_2O_2$  yang tinggi di dalam sel.<sup>11, 16</sup>

Walaupun aktifitas spesifik katalase di jaringan otak lebih rendah dari pada di hati dan ginjal, enzim ini sangat penting dalam metabolisme  $H_2O_2$  di otak. Faktanya didapatkan ekspresi katalase pada semua tipe sel otak, baik in vitro maupun in vivo. Pada penelitian eksperimental menggunakan kultur neuron tikus yang dilakukan transfer gen sehingga

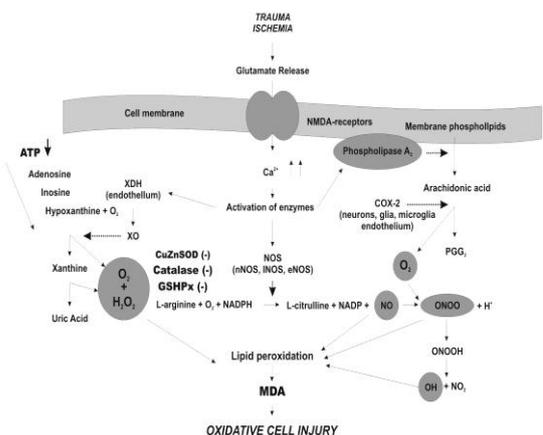
terjadi ekspresi katalase yang berlebih, didapatkan adanya proteksi yang bersifat *dose-dependent* oleh katalase pada neuron.<sup>16</sup>

**V. Peroksidasi Lipid**

Reaksi antara ROS dan polyunsaturated fatty acid (PUFA) mengakibatkan terjadinya peroksidasi lipid. Kaskade ini menghasilkan formasi radikal peroksil dan perubahan sifat asam lemak, yang mengakibatkan hilangnya integritas fungsional membran sel. 4-hydroxynoneal, produk aldehyd dari peroksidasi lipid membran, memberikan kontribusi pada kaskade injuri dengan meghambat ambilan glutamat dan fungsi mitokondria.<sup>17</sup>

Peroksidasi lipid dapat diukur dengan beberapa tehnik. Pengukuran kadar malondialdehyd (MDA) yang merupakan penanda peroksidasi lipid melalui reaksi thiobarbiturat sehingga terbentuk chromogen yang dapat diukur dengan spektrofotometri flourescen adalah teknik yang umum digunakan.

Peningkatan kadar MDA terjadi dalam 1-24 pasca cedera otak traumatik difus dan sampai 36 jam pada marmut dengan cedera otak traumatik akibat dijatuhkan beban (*weight drop injury*). Dengan pemeriksaan resonansi elektron spin (*electron spin resonance*) terbentuknya radikal hidroksil ini berkorelasi kuat dengan terjadinya edema dan peroksidasi lipid pada 6 jam pasca cedera otak traumatik.



Gambar 2. Jalur Utama ROS dan Sistem Oksidan pada Cedera Otak Traumatik  
Dikutip dari: Lewen, Matz, dan Chan<sup>17</sup>

**VI. Aktifitas Enzim sebagai Penanda Stres Oksidatif**

Konversi *xantine dehidrogenase* (XDH) menjadi *xantine oxydase* (XO) akan berkontribusi pada

pembentukan radikal superoksida. Karenanya pengukuran XDH dan XO dapat digunakan sebagai penanda tidak langsung terjadinya radikal bebas. Kadar XO pada keadaan normal umumnya rendah pada perenkim otak, sedangkan baik kadar XDH dan XO pada sel endotel. Pada penelitian cedera otak traumatik didapatkan inhibisi XO akan menyebabkan menurunnya pembentukan radikal hidroksil pasca cedera otak traumatik.<sup>17</sup>

Aktifitas enzimatis glutamin sintetase mudah mengalami inaktivasi oksidatif akibat adanya radikal bebas, sehingga aktifitasnya dapat digunakan sebagai indikator kerusakan akibat radikal bebas. Walau imunoreaktifitas glutamin sintetase meningkat sampai 2 kali lipat, pada cedera otak traumatik aktifitasnya akan menurun sampai 50 % pada hari 3-18 pasca cedera otak.

Aktifitas glutathion peroksidase dan katalase akan meningkat dan mencapai puncaknya pada korteks serebri pada hari ke 3-7 pasca cedera otak traumatik kontusio kortikal pada tikus. Ekspresi kedua enzim ini meningkat secara bersamaan, tetapi peningkatan katalase berlangsung lebih awal dan mencapai puncaknya pada hari ke 3 pasca cedera otak traumatik.

Aconitase, suatu enzim mitokondria yang sangat sensitif terhadap radikal superoksida juga telah digunakan sebagai penanda radikal superoksida pada neuron. Tikus coba yang mengalami defisiensi MnSOD mitokondria juga menunjukkan penurunan aktifitas aconitase pada jaringan otak.

## VII. Penanda Morfologis Stres Oksidatif

Menggunakan bagian nitroblue tetrazolium yang dapat diinhibisi oleh SOD, anion radikal superoksida dapat dideteksi pada ruang ekstraseluler otak segera pascacedera otak traumatik, yakni 1 jam pascacedera otak. Imunokimia nitrotirosin sekarang ini juga digunakan sebagai indikator adanya peroksi nitrit dan zat nitrosilasi lainnya. Pada model cedera kontusio kortikal sel yang imuno positif terhadap nitrotirosin sudah dapat terdeteksi pada 24 jam pasca cedera otak.

Teknik lain untuk mendeteksi adanya peroksidasi lipid in vivo adalah pemeriksaan imunohistokimia untuk produk peroksidasi yakni protein 4-hidroksinoneal, hidroetidin untuk superoksida dan dihidrorodamin 1,2,3 untuk peroksi nitrit.

## VIII. Apoptis akibat ROS pada Cedera Otak Traumatik

Nekrosis dan apoptosis adalah dua jenis fundamental kematian sel. Sangat penting untuk

mengetahui jalur kematian mana yang dilalui oleh sel, sehingga kita dapat menghentikan proses ini. Nekrosis adalah kejadian kematian sel yang pasif, terutama terjadi karena tidak tersedianya ATP yang akan menyebabkan kegagalan pompa ion Na/K, pembengkakan sel, lisis dan bocornya komponen intrasel ke jaringan di sekitarnya. Proses nekrosis ini akan diikuti oleh respon inflamasi dan edema.

Apoptosis, atau kematian sel yang terprogram secara klasik adalah proses bunuh diri sel yang terjadi pada masa pertumbuhan untuk mengeliminasi kelebihan sel tanpa mengakibatkan adanya reaksi inflamasi. Apoptosis dapat dilihat secara biokimia dan morfologis. Secara biokimia apoptosis menunjukkan adanya pelepasan sitokrom-c mitokondria, aktivasi caspase dan nuklease yang akan mengakibatkan terjadinya fragmentasi DNA. Apoptosis secara morfologis akan menunjukkan adanya pengkerutan sel, kondensasi inti sel, pembentukan badan apoptosis dan dis-integrasi sel.

Proses apoptosis ini memerlukan sejumlah ATP, dan bila tidak tersedia ATP proses ini bisa terhenti dan mengakibatkan kematian sel yang terjadi merupakan kombinasi dari proses apoptosis dan nekrosis. Diketahui pula bahwa ATP merupakan faktor kunci dalam menentukan jalur kematian sel. Bila ATP yang tersedia sedikit (dibawah 15 % dari normal) akan mengakibatkan terjadinya nekrosis, sedangkan bila jumlah ATP antara 25-70 % dari jumlah normal akan terjadi apoptosis.

Terdapat hubungan yang jelas antara apoptosis, nekrosis dan stres oksidatif. Paparan terhadap H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam jumlah besar akan mengakibatkan terjadinya nekrosis, sedangkan paparan dalam jumlah sedang akan menimbulkan terjadinya apoptosis. Langkah signifikan yang memulai kaskade apoptosis adalah terjadinya pelepasan sitokrom-c dari mitokondria. Sitokrom-c adalah protein dari ruang intermembran mitokondria yang larut dalam air, adalah komponen esensial rantai respirasi. Sekali terlepas dari mitokondria, sitokrom-c berinteraksi dengan faktor-faktor sitosol lainnya seperti dengan Apaf-1, d-ATP dan caspase-9 dan mengaktifasi caspase-3, yang akan mengakibatkan terjadinya fragmentasi DNA dan proses apoptosis selanjutnya dengan bantuan enzim nuklease.

Proses translokasi sitokrom-c ini diketahui terjadi setelah adanya fokal serebral iskemia, transien global iskemia dan pada akson setelah cedera otak traumatik. Translokasi ini tampaknya dimodulasi oleh ROS, karena pada penelitian dengan tikus coba yang SOD<sub>2</sub> nya di lumpuhkan, didapatkan adanya peningkatan pelepasan sitokrom-c oleh mitokondria dan terjadinya fragmentasi DNA.

Sedangkan pada binatang yang memiliki ekspresi berlebih (*over-expressing*) SOD<sub>1</sub> menunjukkan pelepasan sitokrom-c yang rendah.

Pelepasan sitokrom-c ini lebih lanjut akan meningkatkan produksi ROS karena terjadi inhibisi rantai respirasi. Kejadian ini mengakibatkan terjadinya lingkaran setan (*vicious cycle*) peningkatan pelepasan sitokrom-c akan mengakibatkan peningkatan produksi ROS oleh mitokondria dan seterusnya yang akan mengakibatkan terjadinya aktivasi kaskade apoptosis.

### IX. Simpulan

Cedera otak mengakibatkan cedera primer, diikuti cedera sekunder. Akibat cedera sekunder terjadi gangguan metabolik yang mengakibatkan produksi ROS yang berlebihan, sehingga terjadi ketidakseimbangan dengan sistem antioksidan yang tersedia sehingga akan terjadi stres oksidatif. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Bila tidak dikonversi menjadi H<sub>2</sub>O oleh sistem glutathion dan katalase, dapat membentuk radikal hidroksil melalui reaksi Fenton, yang merupakan bentuk ROS yang paling merusak, yang akan secara langsung merusak membran lipid, protein dan asam nukleat yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan kematian sel melalui jalur nekrosis maupun apoptosis.

### Daftar Pustaka

1. Homi HIM, Freitas JJS, Curi R, Velasco IT, Junior BAS. Changes in superoxide dismutase and catalase activities of rat brain regions during early global transient ischemia/reperfusion. *Neurosci Lett*. 2002;333:37-40.
2. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antiox Redox Signal* 2010;12(1):125-69.
3. Chan Ph, Epstein J, Li Y, Huang TT, Carlson E, Kinouchi H, et al. Transgenic mice and knockout mutants in the study of oxidative stress in brain injury. *J Neurotrauma*. 1995;12(5):815-24.
4. Greve MW, Zink BJ. Pathophysiology of traumatic brain injury. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2009;76:97-104.
5. Kochanek PM, Clark RSB, Jenkins LW. TBI: Pathobiology. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD, editors. *Brain injury medicine : principles and practice*. New York: Demos Medical Publishing; 2007, 81-96.
6. Zitnay GA, Zitnay KM, Povlishock JT, Hall ED, Marion DW, Trudel T, et al. Traumatic brain injury research priorities: The conemaugh international brain injury symposium. *J Neurotrauma*. 2008;25:1135-52.
7. Demaurex N, Scorrano L. Reactive oxygen species are Noxious for neurons. *Nature neurosci*. 2009;12(7):819-20.
8. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stress and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *J Free Radicals Biol and Med*. 2008;45:443-52.
9. Fiskum G, Danilov CA, Mehrabian Z, Bambrick LL, Kristian T, McKenna MC, et al. Postischemic oxidative stress promotes mitochondrial metabolic failure in neurons and astrocytes. *Ann NY Acad Sci*. 2008;129-38.
10. Miyamoto S, Arai H, Terao J. Enzymatic antioxidant defenses. Dalam: Aldini G, Yeum K-J, Niki E, Russell RM, editors. *Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: Principles and practical applications*. Danvers, MA: Blackwell Publishing; 2010, 21-34.
11. Dringen R, Hamprecht B. Involvement of glutathione peroxidase and catalase in the disposal of exogenous hydrogen peroxide by cultured astroglial cells. *Brain Res*. 1997;759:67-75.
12. Liddell JR, Robinson SR, Dringen R. Endogenous glutathione and catalase protect cultured rat astrocytes from the iron-mediated toxicity of hydrogen peroxide. *Neurosci Lett*. 2004;364 164-7.
13. Mattson MP. Free radical-mediated disruption of cellular ion homeostasis, mitochondrial dysfunction, and neuronal degeneration in sporadic and inherited alzheimer's disease. Dalam: Poli G, Cadenas E, Packer L, editors. *Free radicals in brain pathophysiology*. New York: Marcel Dekker; 2000, 323-81.
14. Dringen R, Pawlowski PG, Hirrlinger J. Peroxide detoxification by brain cells. *J Neurosci Res*. 2005;79:157-65.
15. Goss JR, Taffe KM, Kochanek PM, DeKosky ST. The antioxidant enzymes glutathione peroxidase and catalase increase following traumatic brain injury in the rat. *Exp Neurol*. 1997;146:291-4

16. Gaspar T, Domoki F, Lenti L, Institoris Á, Snipes JA, Bari F, et al. Neuroprotective effect of adenoviral catalase gene transfer in cortical neuronal cultures. *Brain Res.* 2009;1270:1-9.
17. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma.* 2000;17(10):871-90.