

ABSTRAK

Efek Pemberian Minosiklin, N-asetil sistein (NAC) dan kombinasi keduanya terhadap ekspresi HSP 70 pada sel pyramid, astrosit, oligodendroglia dan mikroglia tikus yang mendapatkan perlakuan cedera otak

Alfan Syah Putra Nasution, Agus Turchan

Bagian / SMF Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Latar Belakang : Cedera otak di Indonesia masih menjadi penyebab utama dari kecacatan, kematian dan memerlukan biaya yang tinggi dalam penanganannya sehingga perlu dilakukan usaha yang bersifat terus-menerus untuk mencari obat baru yang berguna dalam strategi pengobatan cedera otak.

Tujuan : Mengetahui pengaruh minosiklin, NAC dan kombinasi keduanya terhadap ekspresi HSP 70 pada sel pyramid, astrosit, oligodendroglia dan mikroglia pada penderita cedera otak traumatika.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain analitik eksperimental dengan rancangan faktorial. Dalam penelitian ini diteliti efek pemberian obat tunggal minosiklin, obat tunggal NAC dan kombinasi keduanya terhadap ekspresi HSP 70 sel pyramid, astrosit, oligodendroglia dan mikroglia pada hari ke 3,5,7 pasca cedera otak traumatik.

Hasil : Pemberian kombinasi minosiklin dan NAC secara bersamaan menunjukkan peningkatan hasil ekspresi HSP 70 pada sel pyramid, astrosit, oligodendroglia dan mikroglia yang signifikan dibandingkan pemberian NAC secara tunggal pada sebagian besar kelompok perlakuan. Peningkatan ekspresi HSP 70 ini hanya terjadi pada awal cedera, selanjutnya ekspresi HSP 70 menurun pada pemberian kombinasi keduanya atau NAC secara tunggal pada pemberian jangka panjang. Pemberian minosiklin secara tunggal tidak terbukti meningkatkan ekspresi HSP 70 secara signifikan pada sebagian besar kelompok perlakuan.

Kesimpulan : Pemberian kombinasi minosiklin dan NAC secara bersamaan lebih baik daripada pemberian NAC atau minosiklin secara tunggal dalam meningkatkan ekspresi HSP 70 pada sel pyramid, astrosit, oligodendroglia dan mikroglia hewan coba yang mengalami cedera otak hanya pada awal cedera, tidak pada pemberian kombinasi keduanya secara bersamaan dalam waktu jangka panjang.

Kata Kunci : Cedera otak, Minosiklin, NAC, HSP 70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	: Mekanisme Trauma	10
Tabel 2.2	: Glasgow Coma Scale	10
Tabel 2.3	: Derajat Cedera Otak	11
Tabel 2.4	: Morfologi Cedera Kepala	11
Tabel 2.5	: Klasifikasi cedera kepala difus berdasarkan CT scan	13
Tabel 2.6	: Cedera otak primer (neural dan atau vaskular)	14
Tabel 2.7	: Penyebab ekstrakranial dan intrakranial cedera otak sekunder	17
Tabel 5.1	: Tes normalitas dan homogenitas variansi masing-masing variabel dan kelompok perlakuan	63
Tabel 5.2	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel pyramid hari ketiga	65
Tabel 5.3	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel pyramid antar kelompok perlakuan hari ketiga	65
Tabel 5.4	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel astrosit hari ketiga	67
Tabel 5.5	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel astrosit antar kelompok perlakuan hari ketiga	67
Tabel 5.6	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel astrosit hari ketiga	69
Tabel 5.7	: Komparasi multipel <i>Games-Howell</i> rerata IHC HSP 70 sel oligodendroglia antar kelompok perlakuan hari ketiga	69
Tabel 5.8	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel mikroglia hari ketiga	71

Tabel 5.9	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel mikroglia antar kelompok perlakuan hari ketiga	71
Tabel 5.10	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel pyramid hari kelima	73
Tabel 5.11	: Komparasi multipel <i>Games-Howell</i> rerata IHC HSP 70 sel pyramid antar kelompok perlakuan hari kelima	73
Tabel 5.12	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel astrosit hari kelima	75
Tabel 5.13	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel astrosit antar kelompok perlakuan hari kelima	75
Tabel 5.14	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel oligodendroglia hari kelima	77
Tabel 5.15	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel mikroglia hari kelima ...	79
Tabel 5.16	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel mikroglia antar kelompok perlakuan hari kelima	79
Tabel 5.17	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel pyramid hari ketujuh	81
Tabel 5.18	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel pyramid antar kelompok perlakuan hari ketujuh	81
Tabel 5.19	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel astrosit hari ketujuh	83
Tabel 5.20	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel astrosit antar kelompok perlakuan hari ketujuh	83
Tabel 5.21	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel oligodendroglia hari Ketujuh	85

Tabel 5.22	: Komparasi multipel <i>Games-Howell</i> rerata IHC HSP 70 sel oligodendroglia antar kelompok perlakuan hari ketujuh	85
Tabel 5.23	: Deskripsi ekspresi IHC HSP 70 sel mikroglia hari ketujuh ...	87
Tabel 5.24	: Komparasi ANOVA rerata IHC HSP 70 sel mikroglia antar kelompok perlakuan hari ketujuh	87
Tabel 5.25	: Mean ekspresi HSP 70 sel pyramid berdasarkan jenis perlakuan dan waktu pengamatan	90
Tabel 5.26	: Mean ekspresi HSP 70 sel astrosit berdasarkan jenis perlakuan dan waktu pengamatan	92
Tabel 5.27	: Mean ekspresi HSP 70 sel oligodendroglia berdasarkan jenis perlakuan dan waktu pengamatan	94
Tabel 5.28	: Mean ekspresi HSP 70 sel mikroglia berdasarkan jenis perlakuan dan waktu pengamatan	96

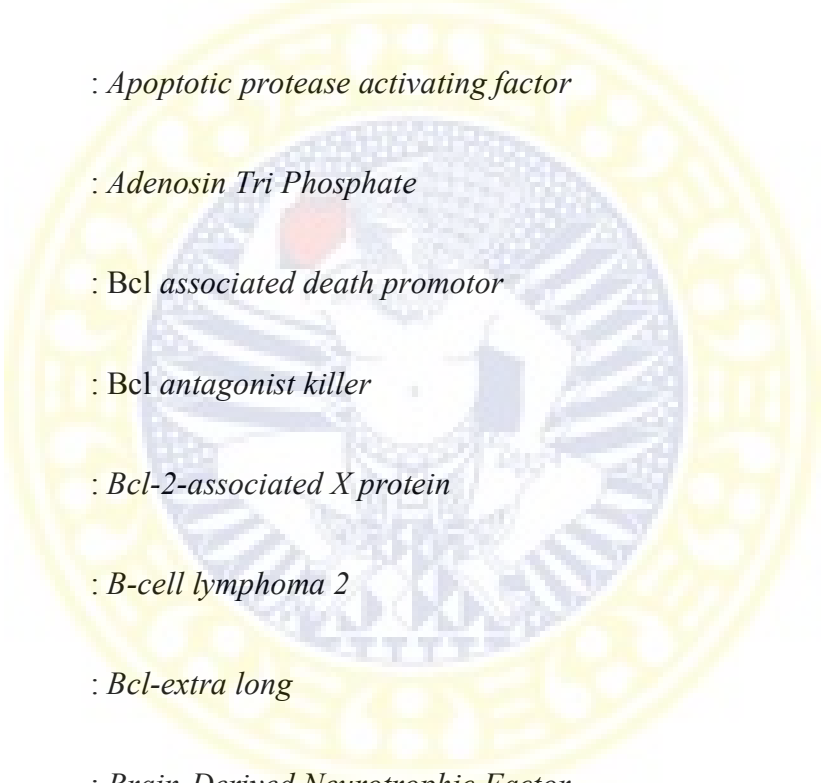
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Struktur kimia minosiklin	41
Gambar 2.2	: Skematik rumus bangun N-asetil sistein	45
Gambar 3.1	: Kerangka konseptual penelitian	49
Gambar 4.1	: Alur penelitian	56
Gambar 4.2	: Perlakuan cedera otak	60
Gambar 5.1	: Mean IHC HSP 70 sel pyramid hari ketiga	66
Gambar 5.2	: Mean IHC HSP 70 sel astrosit hari ketiga	68
Gambar 5.3	: Mean IHC HSP 70 sel oligodendroglia hari ketiga	70
Gambar 5.4	: Mean IHC HSP 70 sel mikroglia hari ketiga	72
Gambar 5.5	: Mean IHC HSP 70 sel pyramid hari kelima	74
Gambar 5.6	: Mean IHC HSP 70 sel astrosit hari kelima	76
Gambar 5.7	: Mean IHC HSP 70 sel oligodendroglia hari kelima	78
Gambar 5.8	: Mean IHC HSP 70 sel mikroglia hari kelima	80
Gambar 5.9	: Mean IHC HSP 70 sel pyramid hari ketujuh	82
Gambar 5.10	: Mean IHC HSP 70 sel astrosit hari ketujuh	84
Gambar 5.11	: Mean IHC HSP 70 sel oligodendroglia hari ketujuh	86
Gambar 5.12	: Mean IHC HSP 70 sel mikroglia hari ketujuh	88
Gambar 5.13	: Grafik mean ekspresi HSP 70 sel pyramid masing-masing hari ke 3,5,7	90

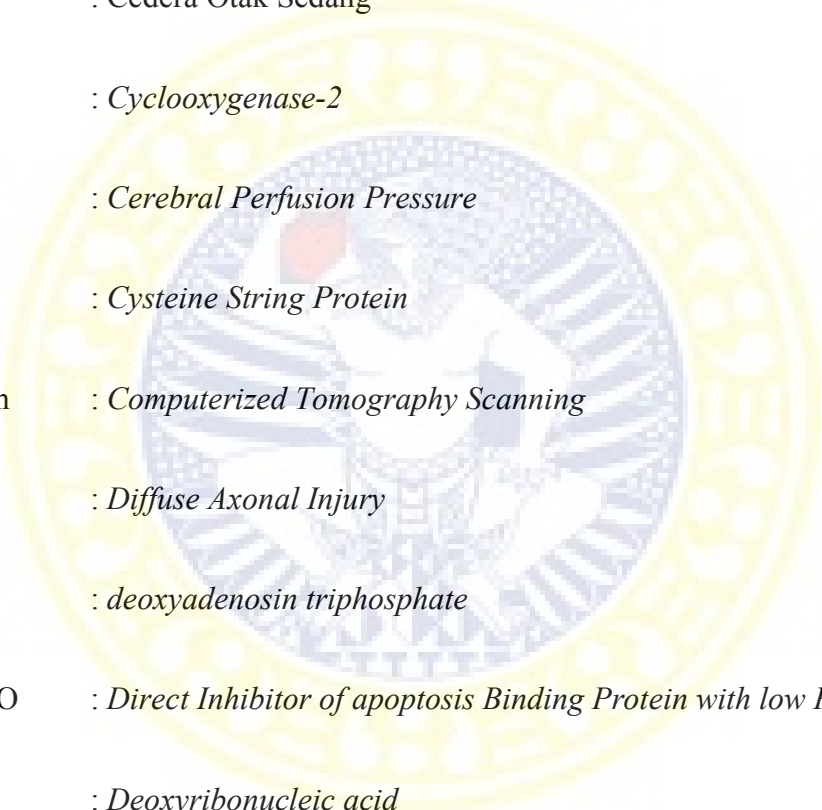
Gambar 5.14	: Grafik mean ekspresi HSP 70 sel astrosit masing-masing hari ke 3,5,7	92
Gambar 5.15	: Grafik mean ekspresi HSP 70 sel oligodendroglia masing-masing hari ke 3,5,7	94
Gambar 5.16	: Grafik mean ekspresi HSP 70 sel mikroglia masing-masing hari ke 3,5,7	96



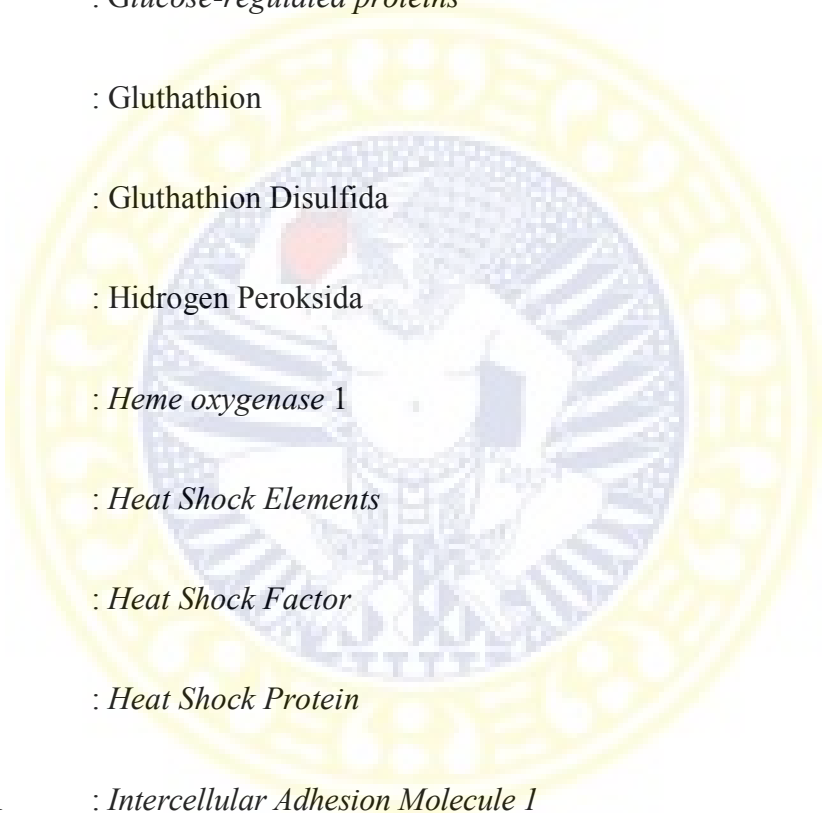
DAFTAR SINGKATAN




ADP	: <i>Adenosin Di Phosphate</i>
AIF	: <i>Apoptosis Inducing Factor</i>
AMPA	: <i>α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
APAF	: <i>Apoptotic protease activating factor</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phosphate</i>
Bad	: <i>Bcl associated death promotor</i>
Bak	: <i>Bcl antagonist killer</i>
Bax	: <i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
Bcl-xl	: <i>Bcl-extra long</i>
BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
Bid	: <i>BH3 interacting domain death agonist</i>
Bik	: <i>Bcl interacting killer</i>
Bok	: <i>Bcl ovarium killer</i>
CAD	: <i>Caspase Activated Deoxynucleotidase</i>



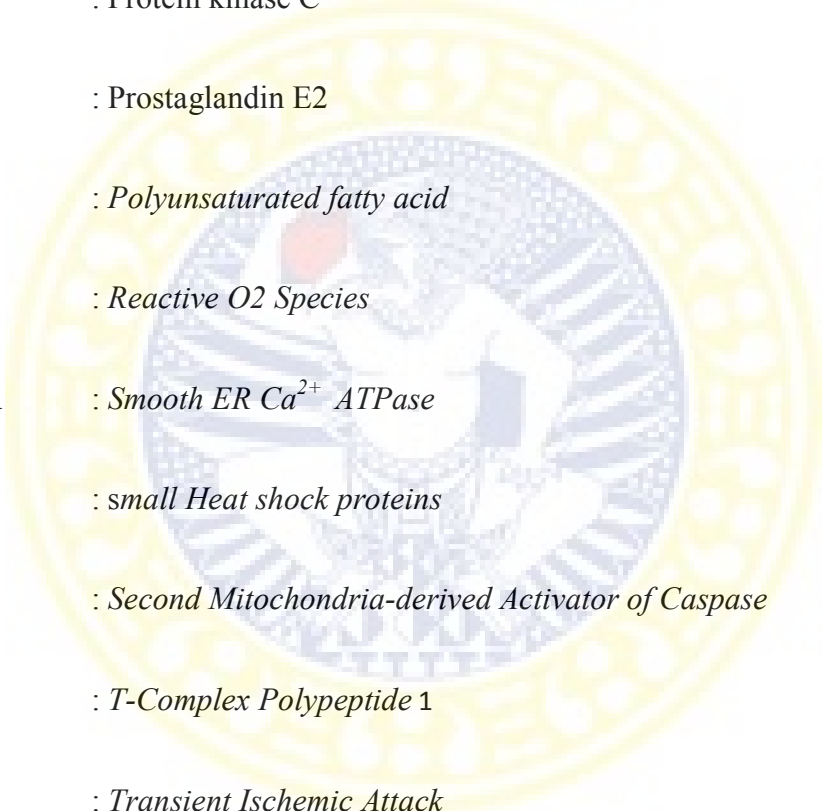
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
cNOS	: <i>constitutive Nitric oxide Synthase</i>
COB	: Cedera Otak Berat
COR	: Cedera Otak Ringan
COS	: Cedera Otak Sedang
COX 2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CPP	: <i>Cerebral Perfusion Pressure</i>
CSP	: <i>Cysteine String Protein</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scanning</i>
DAI	: <i>Diffuse Axonal Injury</i>
dATP	: <i>deoxyadenosin triphosphate</i>
DIABLO	: <i>Direct Inhibitor of apoptosis Binding Protein with low Pi</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DVI	: <i>Diffuse Vascular Injury</i>
EAA	: <i>Excitatory Amino Acid</i>
eNO	: <i>endothelial Nitric oxyde</i>
ER	: <i>Endoplasmic Reticulum</i>



FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
Glu	: <i>Asam L-glutamat</i>
Glu-R	: <i>Glutamate ionotropic receptor</i>
Grps	: <i>Glucose-regulated proteins</i>
GSH	: <i>Gluthathion</i>
GSSG	: <i>Gluthathion Disulfida</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen Peroksida</i>
HO-1	: <i>Heme oxygenase 1</i>
HSE	: <i>Heat Shock Elements</i>
HSF	: <i>Heat Shock Factor</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
ICAM 1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
ICE	: <i>Interleukin-1β-Converting Enzyme</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNO	: <i>inducible Nitric Oxyde</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxyde Synthase</i>



IP3	: <i>Inositol 1,4,5-triphosphate</i>
JNK	: <i>c-Jun. N-Terminal Kinase</i>
kDa	: kilo Dalton
LTP	: <i>Long-Term Potentiation</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
Mcl-1	: <i>Myeloid cell leukemia</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MPTP	: <i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>
mRNA	: <i>meseenger Ribonucleic acid</i>
NAC	: <i>N-Acetyl Cysteine</i>
NAD+	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NMDA	: <i>N-methyl-D-aspartic acid</i>
nNO	: <i>neuronal Nitric oxyde</i>
NO ₂	: Nitrogen dioksida
NO	: <i>Nitric oxyde</i>
O ₂ ⁻	: Ion superoksid
OH ⁻	: Radikal hidroksil



ONO ⁻	: Nitrogen dioksida anion
ONOO ⁻	: Peroksinitrat
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PCD	: <i>Programmed cell death</i>
PKC	: Protein kinase C
PGE 2	: Prostaglandin E2
PUFA	: <i>Polyunsaturated fatty acid</i>
ROS	: <i>Reactive O₂ Species</i>
SERCA	: <i>Smooth ER Ca²⁺ ATPase</i>
sHSPs	: <i>small Heat shock proteins</i>
SMAC	: <i>Second Mitochondria-derived Activator of Caspase</i>
TCP1	: <i>T-Complex Polypeptide 1</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrotic Factor-α</i>
VGCC	: <i>Voltage Gate Ca Channel</i>