

Pemberian Ekstrak Bayam
Merah (*Amarantus Tricolor* linn)
Memperbaiki Ekspresi BDNF dan
GLUR1 pada Area Hipokampus
Tikus Muda yang Terpapar
Anestesi Inhalasi Halothane dan
Sevoflurane

by Lilik Herawati

Submission date: 27-Jul-2020 04:21PM (UTC+0800)

Submission ID: 1362749834

File name: Bukti_C.12.pdf (1.71M)

Word count: 4635

Character count: 28711

pISSN 0126-074X
eISSN 2338-6223

Majalah Kedokteran Bandung

MKB

Bandung Medical Journal

3

**Volume 48 Nomor
September 2016**

Editorial Team

Editor in Chief

Ahmad Faried, Department of Neurosurgery Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Managing Editor

Reni Ghrhani, Department of Child Health Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Editorial Board

Budi Setiabudiawan, Department of Child Health Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Badrul Hisham Yahaya, Associate Professor, Advanced Medical and Dental Institute, Universiti Sains Malaysia, Malaysia

Berry Julianti, Department of Biology, Bogor Agricultural University, Indonesia

Danny Halim, Oncology and Stem Cell Working Group Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Ferry Sandra, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Dentistry, Trisakti University Jakarta, Indonesia

Henni Djuhaeni, Department of Public Health, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran Bandung, Indonesia

Herry Gama, Department of Child Health Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran Bandung, Universitas Islam Bandung, Indonesia

Irma Ruslina Defi, Department of Physical and Rehabilitation Science Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Kiki Lukman, Department of Surgery Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Muhamad Sahlan, Faculty & Biosafety Board, Department of Chemical Engineering, Universitas Indonesia, Indonesia

Robert Hofstra, Department of Clinical Genetics Erasmus MC Rotterdam, Netherlands

Rovina Ruslami, Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Sharon Gondodiputro, Department of Public Health, Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran Bandung, Indonesia

Sri Endah Rahayuningsih, Department of Child Health Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia

Yunia Sribudiani, Department of Biomedical Sciences Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Indonesia

Copyeditors

Herry Gama, Department of Child Health Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran Bandung, Universitas Islam Bandung, Indonesia

Diba Artsiyanti Ediyana Putri Basar, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

Layout Editor

Devi Fabiola Syahfitri, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Editorial Assistants

Widiastuti Widiastuti, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Ati Sulastri, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Erlan Aditya Ardiansyah, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Indonesia

Elza Purwita, Scientific Publication and Intellectual Property Rights Unit, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran, Indonesia, Indonesia

This Journal indexed by



MKB is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

000389836

[View My Stats](#)

Table of Contents

Articles

Korelasi antara Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) dan Cystatin C Serum pada Usia 40-70 Tahun <i>Jason Jus, Ronald Irwanto, Pusparini Pusparini</i>	PDF 129-134
3 Pengaruh Transplantasi Allograf Pancreatic Stem Cell terhadap Kadar Insulin dan C-Peptide Tikus Putih Penderita Diabetes Melitus Tipe I <i>Boedi Setiawan, Hani Plumeriastuti</i>	PDF 135-139
Pemberian Ekstrak Bayam Merah (<i>Amarantus Tricolor</i> linn) Memperbaiki Ekspresi BDNF dan GLUR1 pada Area Hipokampus Tikus Muda yang Terpapar Anestesi Inhalasi Halothane dan Sevoflurane <i>Raden Argarini, Kristanti Wanito Wifati, Lilik Herawati, Wibi Riawan, Nancy M. Rehatta</i>	PDF 148-154
Kualitas Spermatozoa Mencit Balb /C Jantan Setelah Pemberian Ekstrak Buah Kepel (<i>Stelechocarpus Burahol</i>) <i>Dina Fatmawati, Israhanto Isradji, Iwang Yusuf, Suparmi Suparmi</i>	PDF 155-159
23 Perbandingan Kadar Interleukin-17 Serum Pasien Akne Vulgaris Tipe Papulopustular dengan Komedonal <i>Shinta Maulinda, Reti Hindritiani, Kartika Ruchiatan, Oki Suwarsa</i>	PDF 160-163
16 Prevalensi Sarkopenia pada Lansia di Komunitas (Community Dwelling) berdasarkan Dua Nilai Cut-off Parameter Diagnosis <i>Vitriana Vitriana, Irma Ruslina Defi, Gaga Nugraha Irawan, Budi Setiabudiawan</i>	PDF 164-170
Indeks Massa Tubuh Awal Kehamilan Ibu sebagai Indikator yang Paling Berperan terhadap Kenaikan Berat Badan Ibu Selama Hamil <i>Yenni Zuhairini, Hendro Kasmanto, Gaga Irawan Nugraha</i>	PDF 171-175
Comparison of Knowledge, Attitude, Motivation-to-Breastfeed Exclusively between Allied Health Students and Students of Other Fields at Universitas Padjadjaran <i>Sri Astuti, Tina Dewi Judistiani, Lina Rahmiati, Ari Indra Susanti</i>	PDF 176-180
6 Imunitas Bawaan pada Kusta: Hubungan Ekspresi Kaspase-1 dengan Interleukin-18 pada Lesi Kulit Pasien Kusta <i>Oki Suwarsa, Hendra Gunawan, Pati Aji Achdiat</i>	PDF 181-186
22 Ekspresi CD3 dan CD26 pada Limfosit T sebagai Biomarker Potensial Penyakit Systemic Lupus Erythematosus <i>Yuliana Heri Suselo, Balgis Balgis, Dono Indarto</i>	PDF 140-147

This Journal indexed by



14 MKB is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



000389834

[View My Stats](#)

Pemberian Ekstrak Bayam Merah (*Amarantus Tricolor linn*) Memperbaiki Ekspresi BDNF dan GLUR1 pada Area Hipokampus Tikus Muda yang Terpapar Anestesi Inhalasi *Halothane* dan *Sevoflurane*

Raden Argarini,¹ Kristanti Wanito Wigati,¹ Lilik Herawati,¹ Wibi Riawan,² Nancy M. Rehatta³

¹Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, ²Laboratorium Biokimia Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, ³Departemen Anestesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Abstrak

Otak dalam tahap perkembangan memiliki tingkat kerentanan lebih tinggi terhadap zat anestesi dibanding dengan otak orang dewasa. Penelitian ini bertujuan mengamati pengaruh pemberian ekstrak bayam merah terhadap penanda biologis fungsi kognitif dan neuroplastisitas, yaitu *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) dan *AMPA glutamate receptor* subunit 1 (Glur1) pada area hipokampus tikus yang terpapar anestesi inhalasi *halothane* dan *sevoflurane*. Rancangan penelitian adalah *randomized posttest only control group*. Penelitian ini dilakukan di Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan prosedur anestesi dilakukan di Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga pada bulan Mei–Oktober 2014. Subjek penelitian adalah 23 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*, umur 1–1,5 bulan, bobot kurang lebih 60–100 gram dengan kondisi sehat fisik. Subjek dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu K (kontrol); K1 (*halothane* 1 MAC); K2 (bayam merah 800 mg/kgBB+*Halothane* 1 MAC); K3 (*sevoflurane* 1MAC) dan K4 (bayam merah 800 mg/kgBB+*sevoflurane* 1 MAC). Hasil penelitian menunjukkan penurunan ekspresi BDNF pada pemberian *halothane* dan *sevoflurane* serta peningkatan kembali ke normal pada kelompok yang sebelumnya telah diberikan bayam merah sebelum terpapar gas anestesi ($p=0,000$). Ekspresi GLUR1 meningkat pada pemberian *halothane* dan *sevoflurane* dan penurunan kembali ke normal pada kelompok yang sebelumnya telah diberikan bayam merah sebelum terpapar gas anestesi ($p=0,000$). Simpulan penelitian ini adalah pemberian ekstrak bayam merah memiliki potensi untuk mencegah neurotoksisitas pada fungsi kognitif tikus yang terpapar gas anestesi. [MKB. 2016;48(3):148–54]

Kata kunci: *AMPA Glutamate Receptor* subunit 1 (GLUR1), *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), ekstrak bayam merah, *halothane*, *sevoflurane*

Red Spinach Extract Administration (*Amarantus Tricolor linn*) in Young Rats Exposed to Inhalation Anesthetic *Halothane* and *Sevoflurane* Improves BDNF and GLUR1 Expressions in Hippocampus Area

Abstract

In the development stage, brain has a higher level of vulnerability than the adult brain to anesthetic agents. The aim of this study was to investigate the effects of red amaranth extract to brain derived neurotrophic factor (BDNF) and AMPA glutamate receptor subunit 1 (Glur1) expressions as biomarkers of cognitive and neuroplasticity in rat hippocampus areas exposed to inhaled anesthetics *halothane* and *sevoflurane*. The design of this study was a randomized posttest only control group. This study was conducted at the Department of Biochemistry Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, and the anesthetic procedures were performed at the Veterinary Hospital, Faculty of Veterinary Medicine Universitas Airlangga during the period of May–October 2014. The subjects of this study were 23 white male rats (*Rattus norvegicus*) wistar strain, aged 1–1.5 months, weighted approximately 60–100 grams in a healthy physical condition. The subjects were divided into 5 groups, K (control); K1 (1 MAC *halothane*); K2 (red amaranth 800 mg/kgBW + 1 MAC *halothane*); K3 (1 MAC *sevoflurane*); and K4 (red amaranth 800mg/kgBW+1 MAC *sevoflurane*). The results of this study showed a decrease in the expression of BDNF when *halothane* and *sevoflurane* were administered. Red amaranth treatment prior to anesthetic gases exposure preserved and increased BDNF expression ($p=0.000$) while GLUR1 expression increased in the group that received *halothane* and *sevoflurane* administration and decreased back to normal in the group that received red amaranth treatment prior to exposure to anesthetic gases ($p=0.000$). In conclusion, red amaranth extract has the potential effect to prevent cognitive neurotoxicity on the cognitive function in rats exposed to anesthetic gases. [MKB. 2016;48(3):148–54]

Key words: AMPA glutamate receptor subunit 1 (GLUR1), brain derived neurotrophic factor(BDNF), *halothane*, *sevoflurane*, red amaranth extract

Korespondensi: Raden Argarini, dr., M.Kes, Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Jalan. Prof. Dr. Moestopo No.47 Surabaya 61256, *mobile* 08562163745, *e-mail* raden-a@fkg.unair.ac.id

Pendahuluan

10

Hampir semua tindakan pembedahan dilakukan di bawah pengaruh anestesi dan sering kali dilakukan memakai anestesi umum. Anestesi umum adalah suatu keadaan reversibel yang mengubah status fisiologis tubuh, dan ditandai dengan kehilangan kesadaran (sedasi), persepsi nyeri (analgesi), memori (amnesi), serta relaksasi.¹ Penelitian mengenai bahaya anestesi yang dilakukan menggunakan data 2.600 anak yang lahir di Australia antara tahun 1989 dan 1992, sebanyak 321 anak mendapatkan anestesi setidaknya satu kali sebelum mereka berusia tiga tahun. Di usia 10 tahun, seluruh responden tersebut dilakukan tes untuk dapat mengukur kemampuan berpikir, bahasa, serta keterampilan motorik dan juga perilaku. Hasilnya tidak ada perbedaan pada gangguan perilaku atau fungsi motorik berdasarkan pernah tidaknya mereka mendapat anestesi di usia bayi atau balita. Meski begitu, anak yang mendapat anestesi dua kali, menunjukkan gejala kesulitan berbahasa dan sekitar 70% memiliki masalah dalam penalaran dibanding dengan kelompok nonanestesi. Para peneliti mengelompokkan “kesulitan berbahasa” sebagai di bawah standar nilai. Anak dan bayi yang mendapatkan anestesi atau pembiusan untuk operasi berisiko mengalami gangguan kemampuan berkomunikasi. Pada penelitian ternyata gangguan itu tampak di usia 10 tahun. Kendati begitu, belum dapat dipastikan apakah penyebabnya adalah prosedur anestesi. Sampai dengan saat ini belum ada penelitian prospektif mengenai efek paparan *halothane* dan *sevoflurane* pada masa anak-anak terhadap struktur neuron dan neurokognitif. Namun, sudah dilaporkan terdapat abnormalitas perilaku yang bersifat sementara seperti ketakutan terhadap orang asing, pemarah, mencari perhatian, kesulitan tidur, dan juga kecemasan setelah terpapar gas anestesi *halothane*. *Sevoflurane* menyebabkan abnormalitas pada EEG dan bangkitan terutama jika prosedur anestesi dilakukan tanpa sedasi preoperasi dan juga pengaturan ventilasi serta perubahan perilaku seperti pemarah, gangguan tidur dan hilangnya nafsu makan.²

Otak dalam tahap perkembangan memiliki beberapa perbedaan yang nyata dari pada otak orang dewasa yang memberikan dasar fisiologis peningkatan kerentanan terhadap zat anestesi.³ Pada otak dalam tahap perkembangan, reseptor zat hantar saraf δ -aminobutyric acid (GABA) dan glutamat dengan tipe yang berbeda harus diekspresikan pada keadaan tertentu untuk menghasilkan struktur dan fungsi otak normal.⁴

Anestesi umum memiliki target terutama pada beberapa kanal ion bergantung pada zat hantar sarafnya serta beberapa sistem sinyal sel yang meliputi kanal ion-terikat ligan yang bersifat inhibisi terutama reseptor δ -Aminobutyric acid (GABA), glisin, dan yang bersifat eksitasi seperti reseptor glutamat tipe *N-methyl D-aspartate* (NMDA) serta AMPA pada celah sinaps dan ekstrasinaps; kanal ion tersebut yang mengatur eksitabilitas dan transmisi kimia seperti kanal Na, Ca dan K, serta jalur sinyal interseluler pleiotropik sehingga anestesi umum juga mempunyai efek nonanestesi yang bervariasi mulai dari yang menguntungkan hingga yang merugikan.³

Sevoflurane dan *halothane* merupakan dua jenis obat anestesi inhalasi yang sering digunakan sebagai *maintenance* anestesi umum selama operasi selain *enflurane* dan *isoflurane*.⁵ Paparan gas anestesi *sevoflurane* dan *halothane* dapat menyebabkan stres oksidatif akibat pelepasan radikal bebas dan produk peroksidasi lipid seperti *malondialdehyde* (MDA)⁵ dan juga peningkatan enzim terkait metabolisme radikal bebas seperti *catalase*, *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GSH-Px), dan *glutathione-s-transferase* (GST).⁶

Inhalasi dengan *sevoflurane* dan *isoflurane* dalam banyak hal mempunyai efek farmakologi yang lebih baik bila dibanding dengan *enflurane* dan *halothane*. Demikian juga dalam hal efek samping, *sevoflurane* dan *isoflurane* mempunyai efek samping yang lebih minimal. Dengan alasan keamanan ini *sevoflurane* dan *isoflurane* lebih sering digunakan walaupun memakan biaya yang lebih tinggi. *Halothane* pada konsentrasi yang rendah (<1%) tidak mengubah sensitivitas neuron terhadap glutamat, namun pada dosis yang lebih tinggi (>1%) menyebabkan depresi sensitivitas neuron terhadap *glutamate*. *Sevoflurane* memiliki koefisien partisi gas darah yang rendah (0,69) apabila dibanding dengan *halothane*.^{7,8}

Negara kita yang beriklim tropis sangat kaya dengan bermacam tanaman yang berkhasiat bagi kesehatan manusia. Salah satunya adalah bayam merah atau *Amaranthus tricolor linn*. Bayam merah diketahui menjadi salah satu dari banyak sayuran yang kaya akan komponen antioksidan.⁹ Warna merah ini ditimbulkan oleh pigmen merah betalain (*betaxanthine*) yang ada pada daun dan batangnya. Bayam merah juga mengandung flavonoid, yaitu golongan polifenol yang juga memiliki properti antioksidan. Potensi antioksidannya jauh melampaui seledri dan daun rosela. Umumnya bayam merah dikonsumsi

dengan dimasak terlebih dahulu sehingga menyebabkan hilangnya komponen antioksidan di dalamnya.¹⁰

Penelitian ini bertujuan mengungkap efek pemberian bayam merah terhadap fungsi kognitif melalui petanda biologis (*biomarker*) neuroplastisitas otak yang terpapar anestesi inhalasi *halothane* dan *sevoflurane*. Keadaan ini penting untuk memelihara fungsi kognitif pasca-anestesi dan keamanan pasien secara umum.

36 Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan menggunakan rancangan *randomized posttest only control group*. Pemeliharaan hewan coba dilakukan di unit hewan coba Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, sedangkan prosedur anestesi dilakukan di ruang operasi Rumah Sakit Hewan Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga dan sudah dinyatakan laik etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga (Unair) (Sertifikat No. 367-KE). Penelitian ini dilakukan periode Mei–Oktober 2014.

Unit eksperimen menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* jenis kelamin jantan, umur 1–1,5 bulan (sebelum pubertas), bobot kurang lebih 60–100 gram dengan kondisi sehat fisik. Jumlah subjek adalah 23 ekor yaitu 4 kelompok kontrol (K), 4 *halothane* (K1), 5 bayam merah dan *halothane* (K2), 5 *sevoflurane* (K3), serta 5 bayam merah dan *sevoflurane* (K4). Tikus dikelompokkan dalam kandang, diberikan makanan dan minuman secara *ad libitum* serta siklus terang gelap masing-masing 12 jam. Sebelum diberikan perlakuan, dilakukan proses aklimatisasi selama 2 minggu.

Pada prosedur anestesi, tikus ditempatkan di dalam kotak kaca dengan ukuran 30x25x25 cm yang terhubung dengan mesin anestesi AEONMED dengan *vaporizer halothane* dan juga *sevoflurane* dengan VP 300 (*Beijing Aeonmed Co., Ltd.*). Anestesi inhalasi *halothane* (*dexa medica®*) dilakukan menggunakan dosis 1 MAC dengan dosis induksi 5%, kemudian diturunkan menjadi 1% setelah refleksi nyeri dan postur

hilang. Pemberian paparan udara *halothane* dilakukan menggunakan alat *vaporizer halothane* dan *sevoflurane* dengan VP 300 (*Beijing Aeonmed Co., Ltd.*). Hal ini memungkinkan pengeluaran *halothane* dengan konsentrasi sesuai keinginan, pada suhu 20–35°C, dengan kecepatan alir 2–10 L/menit.¹¹ Pemberian anestesi dilakukan selama 60 menit. Pemberian *sevoflurane* (*dexa medica®*) dilakukan memakai alat yang sama dengan dosis awal 5% dan diturunkan menjadi 2,98%¹¹ setelah refleksi nyeri dan postur hilang.

Ekstrak bayam merah diberikan dengan dosis 800 mg/kgBB/hari¹² pada pagi hari selama 7 hari. Daun segar dikeringkan dengan udara, dibuat menjadi bubuk, kemudian diekstraksi dengan *etanol*. Sebelum dipergunakan, ekstrak dilarutkan dengan CMC-Na. Suspensi bayam merah diberikan per sonde.

Dua puluh empat (24) jam pascaanestesi, dilakukan terminasi pada tikus dengan cara dekapitasi, lalu jaringan otak dipindahkan ke dalam tabung yang berisi paraformaldehid 10% untuk selanjutnya dilakukan parafinisasi. Setiap subjek jaringan dibuat sediaan irisan dengan ketebalan 4 µm, kemudian menggunakan metode imunohistokimia terhadap ekspresi BDNF dan GLUR1 mempergunakan antibodi monoklonal terhadap protein BDNF dan GLUR1 (*Bioss®*) dan kit imunohistokimia (*Novocastra leica®*). Pemeriksaan dan penghitungan ekspresi dengan menghitung jumlah sel yang reaktif (berwarna coklat) pada sel terhadap protein BDNF dan GLUR1 pada area hipokampus pada 20 lapang pandang¹³ yang dimodifikasi dengan pembesaran 400x dipergunakan mikroskop Olympus CX21, kemudian diambil gambar berupa foto format JPEG dengan kamera *Panasonic Lumix*.

Data hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis dengan memakai program SPSS 16.0 dengan uji statistik ANOVA. Apabila ditemukan perbedaan yang nyata antar kelompok maka dilanjutkan uji *least significant difference* (LSD) dengan tingkat kemaknaan ($p < 0,05$).

Hasil

Bobot badan praperlakuan seperti terlihat pada Tabel 1 adalah homogen dan berdistribusi normal.

Tabel 1 Karakteristik Bobot Badan Hewan Coba Praperlakuan

	K n=4	K1 n=4	K2 n=5	K3 n=5	K4 n=5	F	*p
Bobot badan (gram)	87,50±4,65	79,50±6,81	78,60±5,46	85,80±5,36	78,80±6,87	2,348	0,093

Keterangan: data adalah $X \pm SD$. *ANOVA dan LSD

Tabel 2 Ekspresi BDNF pada Area Hipokampus

	K n=4	K1 n=4	K2 n=5	K3 n=5	K4 n=5	F	*p
BDNF	5,00±1,41	4,00±1,41 ^a	14,80±3,20 ^b	3,60±0,89 ^c	15,40±2,51 ^b	37,83	0,000

Keterangan: a=p<0,05 dari kelompok kontrol, BM+halothane, sevoflurane, BM+sevoflurane (lebih rendah) b=p<0,05 dari kelompok kontrol, halothane dan sevoflurane (lebih tinggi). c= p<0,05 dari kelompok kontrol, halothane, BM+halothane, BM+sevoflurane (lebih rendah). Data adalah X±SD. *ANOVA dan LSD

Berdasarkan uji homogenitas varian didapatkan nilai p=0,916 (p>0,05) dan hasil tes 1-sampel KS p=0,697 (p>0,05). Pada saat pemberian bayam merah maupun plasebo terdapat 2 hewan yang mati, yaitu pada kelompok kontrol (-) dan halothane (K1) ⁴⁷

Esprasi BDNF dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 1, terlihat bahwa pemberian gas anestesi halothane dan sevoflurane menurunkan ekspresi BDNF pada area hipokampus. Pada kelompok dengan pemberian bayam merah, ekspresi BDNF lebih tinggi dibanding dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan halothane serta sevoflurane saja. ⁴⁶

Eksprasi GLUR1 dapat dilihat pada Tabel 3 dan Gambar 3, terlihat bahwa ekspresi GLUR1 lebih tinggi pada kelompok pemberian gas anestesi halothane dan sevoflurane pada area hipokampus. Pada kelompok dengan pemberian bayam merah, ekspresi GLUR1 menjadi lebih rendah bila dibanding dengan kelompok kontrol serta kelompok yang diberikan halothane dan sevoflurane saja.

Pembahasan

Anestesi umum kini diketahui sebagai salah satu zat agen yang memiliki potensi kerusakan atau gangguan performa kognitif pada usia yang ekstrem, yaitu terlalu muda atau terlalu tua. Sejumlah penelitian preklinis dan studi retrospektif menyatakan bahwa anestesi umum dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada usia muda terutama pada proses belajar dan memori, serta kemungkinan juga mempercepat proses penurunan kognitif pada usia lanjut.

Namun, data klinis yang ada hingga kini masih kurang dipahami.¹⁴

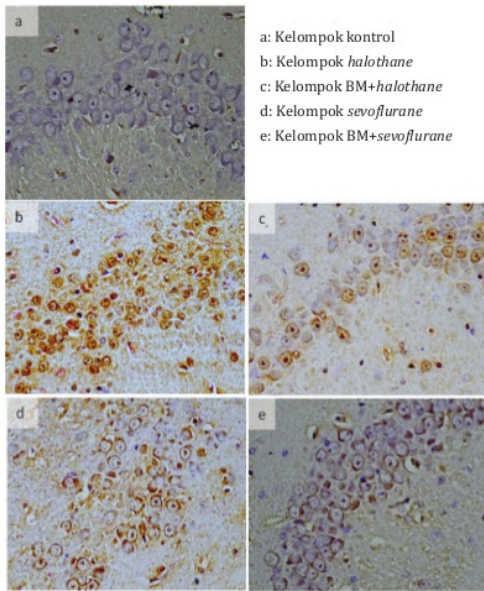
Terdapat 2 faktor penting yang menentukan neurotoksisitas anestesi, yaitu pada tahapan perkembangan otak pada saat terpapar dan derajat paparan gas anestesi yang meliputi frekuensi paparan dan dosis anestesi kumulatif. Faktor lain yang berpengaruh adalah gas anestesi lain yang dipergunakan, status kesehatan, dan prosedur spesifik lainnya.¹⁴ Pada hasil penelitian ini dapat dilihat bahwa terdapat penurunan ekspresi BDNF pada kelompok yang diberikan halothane dan sevoflurane terhadap kelompok kontrol serta peningkatan ekspresi GLUR1 pada hipokampus tikus yang terpapar halothane dan sevoflurane dibanding dengan kelompok kontrol.

Pada hewan rodensia dewasa, paparan antagonis reseptor glutamat pada tipe NMDA atau modulator positif reseptor GABA dapat meningkatkan apoptosis. Terdapat bukti bahwa semakin sering menggunakan anestesi umum dapat menyebabkan neurodegenerasi pada neonatal. Keadaan ini dibuktikan pada studi yang dirancang untuk model anak, paparan zat anestesi diberikan pada bayi tikus pascakelahiran (P7) yang diberikan gabungan isoflurane dan midazolam serta nitrous oxide dengan dosis yang cukup untuk mempertahankan operasi selama enam jam. Segera setelah paparan, anak tikus mengalami apoptosis neuronal berlebihan pada seluruh otak, termasuk hipokampus dan korteks otak. Efek apoptosis ini adalah signifikan baik fisiologis, dengan penurunan potensiasi jangka panjang hipokampus (model *in vitro* plastisitas sinaptik yang relevan untuk belajar dan memori). Secara perilaku terdapat gangguan memori spasial setelah remaja yang menetap

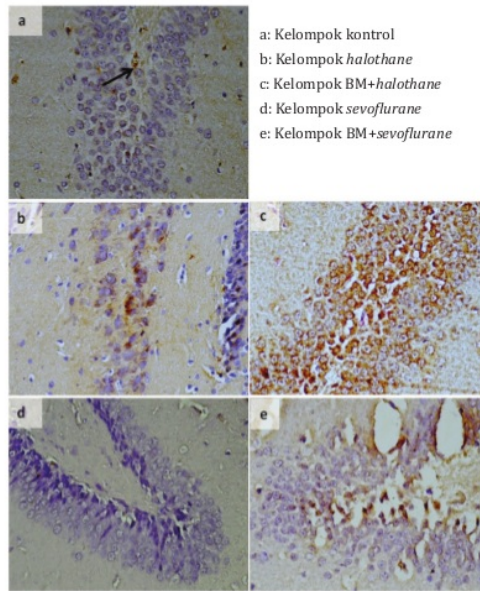
Tabel 3 Ekspresi GLUR1 pada Area Hipokampus

	K n=4	K1 n=4	K2 n=5	K3 n=5	K4 n=5	F	*p
GLUR1	3,00±0,82	14,25±2,22 ^a	3,20±1,30	13,80±2,49 ^b	5,00±0,71	52,156	0,000

Keterangan: a= p<0,05 dari kelompok kontrol, BM+halothane, sevoflurane, BM+sevoflurane (lebih tinggi). b= p<0,05 dari kelompok kontrol negatif, halothane, BM+halothane, BM+sevoflurane. Data adalah X±SD. *ANOVA dan LSD



Gambar 1 Perbandingan Sel yang Positif Mengekspresikan BDNF pada area Hipokampus
 Sel yang reaktif (berwarna coklat) pada sel terhadap protein BDNF. Pembesaran 400x



Gambar 2 Perbandingan Ekspresi GLUR1 pada Area Hipokampus.
 Sel yang reaktif (berwarna coklat) pada sel terhadap protein GLUR1. Pembesaran 400x

hingga dewasa. Paparan terhadap *isoflurane* (zat anestesi tunggal) saja menyebabkan apoptosis yang signifikan sehingga penambahan agen lain sebagai campuran secara substansial lebih meningkatkan tingkat apoptosis. Paparan tikus neonatal terhadap *desflurane*, *isoflurane*, dan *sevoflurane* menghasilkan peningkatan serupa dalam apoptosis sel. Secara kolektif, penelitian-penelitian ini telah menggambarkan pentingnya eksperimental yang lebih rinci seperti dosis, durasi, waktu, dan spesies, serta hasil belajar. Penekanan anestesi pada aktivitas neuronal spontan dapat mengakibatkan sekresi faktor neurotropik tidak cukup seperti BDNF pada perkembangan sistem saraf.¹⁴

Faktor pertumbuhan otak pada umumnya, dan BDNF pada khususnya kemungkinan besar berperan pada gangguan kognitif pascaanestesi. Penelitian menggunakan *isoflurane* dan propofol terdapat penurunan yang nyata pada spina dendrit. Hal ini bersamaan dengan aktivasi RhoA dan faktor reseptor p75^{NTR} sebagai bagian jalur kaskade yang dapat mengganggu depolimerasi aktin pada mikrotubul dan juga selanjutnya transport akson. Gangguan pada mikrotubul ini

menyebabkan gangguan proses transpor BDNF.¹⁵

BDNF ini berperan sebagai modulator pada platisitas sinaps di area hipokampus. Terdapat inhibisi atau gen *BDNF* yang berkurang akan menyebabkan defisiensi *long-term potentiation* (LTP) yang berperan pada perubahan memori jangka pendek menjadi jangka panjang. Defisiensi fungsi sinaps ini dapat diperbaiki dengan aplikasi eksogen atau overekspresi BDNF.¹⁶

Untuk pembentukan memori jangka panjang dari memori jangka pendek diperlukan proses yang dinamakan *long term potentiation*. Efek yang penting aktivasi reseptor muskarinik adalah fasilitasi LTP sehingga terjadi plastisitas sinaps pada neuron hipokampus dan neokorteks. Pada membran presinaps, reseptor nikotinik (nAChRs) akan meningkatkan pelepasan glutamat. Aktivasi kolinergik pada korteks serebri berkontribusi terhadap konsolidasi memori pada suatu pengalaman yang merupakan stimulus dan juga bersifat emosional.¹⁶ Anestesi umum mempunyai target terutama pada kanal ion bergantung pada neurotransmitter, terutama pada reseptor δ -Aminobutyric acid (GABA), *glutamate* serta *N-methyl D-aspartate* pada celah sinaps dan

ekstrasinaps.³ GLUR1 yang merupakan reseptor tipe 1 dari glutamat terlihat akan mengalami *up-regulation* sebagai mekanisme kompensasi dari kadar glutamat yang rendah sehingga mencegah apoptosis yang berlebihan pada sel neuron.

Setelah pemberian ekstrak bayam merah dengan dosis 800 mg/kgBB selama tujuh hari sebelum dipaparkan dengan gas anestesi, pada hasil dapat dilihat bahwa terdapat perbaikan ekspresi BDNF dan GLUR1 mendekati atau menuju ke normal. Pada bayam merah selain mengandung provitamin A (b karotene) juga mengandung mineral seperti kalsium dan juga besi, serta sumber skualen.¹² Bayam merah mempunyai kandungan β -karoten, folat, vitamin C (asamaskorbat), pigmen *betacyaninamaranthin* dan *isoamaranthin* yang memiliki peran sebagai antioksidan.¹⁷ Kandungan antioksidan tersebut dapat mencegah stres oksidatif terutama proses peroksidasi lipid yang ditimbulkan oleh paparan gas anestesi. Selain itu, kandungan folat pada bayam merah dapat meningkatkan neurogenesis pada hipokampus.^{5,6} Folat dapat meningkatkan proliferasi sel dan ekspresi *Notch1* dan *Hes 1* serta penurunan *Mash 1* pada stem sel saraf. Selain itu, folat juga dapat mengaktifkan *notch signaling*.¹⁸ Defisiensi folat akan menimbulkan level homosistein yang dapat mengganggu sistem metabolisme *monoamine* pada otak sehingga terjadi gangguan pada proses neurogenesis girus dentatus hipokampus.^{19,20} Dengan demikian, pemberian jus bayam merah yang kaya akan folat dan antioksidan memungkinkan terjadinya peningkatan neurogenesis dan juga daya tahan neuron, ditandai dengan perbedaan ekspresi BDNF area hipokampus pada kelompok terpapar anestesi (*halothane* dan *sevoflurane*) dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberikan perlakuan bayam merah.

Penelitian lebih lanjut diperlukan dalam hal mekanisme stres oksidatif akibat gas anestesi maupun prosedur pemberiannya serta dosis optimal pemberian bayam merah. Simpulan, gas anestesi *halothane* dan *sevoflurane* dapat mengganggu homeostatis BDNF dan reseptor glutamat pada area hipokampus. Pemberian bayam merah juga dapat memperbaiki ekspresi BDNF dan GLUR1, yaitu protein yang terkait dengan fungsi kognitif dan neuroplastisitas otak sehingga mempunyai potensi untuk mencegah neurotoksisitas pada fungsi kognitif.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terimakasih yang sebesar-

besarnya kepada Direktorat Pendidikan Tinggi yang telah mendanai penelitian ini melalui program riset hibah unggulan.

Daftar Pustaka

1. Morgan GJ, Mikhail M, Murray M. Inhalational Anesthetic. Dalam: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, penyunting. *Clinical snesthesiology*. Edisi ke-4. New York: Lange Medical Books/McGraw- Hill; 2006. hlm. 155-78.
2. Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Pediatr Anesthesiol*. 2008;106(6):1681-707.
3. Hudson A, Hemming Jr H. Are anaesthetics toxic to the brain?. *Br J Anaesth*. 2011; 107(1):30-7.
4. Lujan R, Shigemoto R, Lopez-Bendito G. Glutamate and GABA receptor signaling in the developing brain. *Neuroscience*. 2005;130:567-80.
5. Arnaotoglou H, Vretzakis G, Souliotis D, Cambili M, Galaris D, Papadopoulos G. The effects of propofol or sevoflurane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesth Belg*. 2007;58:3-6.
6. Dikmen B, Unal Y, Pampal HK, Nurlu N, Kurtipek O, Canbolat O, dkk. Effects of repeated desflurane and sevoflurane anesthesia on enzymatic free radical scavenger system. *Mol Cell Biochem*. 2007; 294:31-6.
7. Austin V, Blamire A, Allers K, Sharp T. Confounding effects of anesthesia on functional activation in rodent brain: a study of halothane and α -chloralose anesthesia. *Neuroimage*. 2005;24:92-100.
8. Rörtgen D, Kloos J, Fries M, Grootke O, Rex S, Rossaint R, dkk. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010;104(2):167-74.
9. Amin I, Norazaidah Y, Hainida K. Antioxidant activity and phenolic content of raw and blanched *Amaranthus* species. *Food Chem* [Online journal]. 2006 [diunduh 28 Agustus 2014]. Tersedia dari: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814604008088>

10. Wong S, Leong L, Koh J. Antioxidant activities of aqueous extracts of selected plants. *Food Chem.* 2005;99(4):775-83.
11. Barbry T, Le Guen M, De Castro V, Coriat P, Riou B, Vivien B. Minimum alveolar concentration of halogenated volatile anaesthetics in left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in rats. *Br J Anaesth.* 2007;99(6):787-93.
12. Krishna A, Kumar A. Evaluation of radioprotective effects of Rajgira (*Amaranthus paniculatus*) extract in Swiss albino mice. *J Radiat Res.* 2005;46(2):233-9.
13. Nair-Roberts R, Chatelain-Badie S, Benson E, White-Cooper H, Bolam J, Ungless M. Stereological estimates of dopaminergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the ventral tegmental area, substantia nigra and retrorubral field in the rat. *Neuroscience.* 2008;152(4):1024-31.
14. Todorovic V, Absalom AR, Blomgren K, Brambrink A, Crosby G, Culley DJ, dkk. Anaesthetic neurotoxicity and neuroplasticity: an expert group report and statement based on the BJA Salzburg Seminar. *Br J Anaesth.* 2013;111(2):143-51.
15. Head BP, Patel HH, Niesman IR, Drummond JC, Roth DM, Patel PM. Inhibition of p75 neurotrophin receptor attenuates isoflurane-mediated neuronal apoptosis in the neonatal central nervous system. *Anesthesiology.* 2009;110(4):813-25.
16. Bennaroch E. Application, basic neurosciences with clinical application. Philadelphia: Elsevier; 2006.
17. Cai Y, Sun M, Corke H. Characterization and application of betalain pigments from plants of the Amaranthaceae. *Trends Food Sci Technol.* 2005;16(9):370-6.
18. Zhang X, Huang G, Liu H. Folic acid enhances notch signaling, hippocampal neurogenesis, and cognitive function in a rat model of cerebral ischemia. *Nutr Neurosci.* 2012;15(2):55-61.
19. Kronenberg G, Harms C, Sobol R, Cardozo PF, H-L, Winter B, dkk. Folate deficiency induces neurodegeneration and brain dysfunction in mice lacking uracil DNA. *J Neurosci.* 2008;28(28):7219-30.
20. Kruman I, Mouton P, Emokpae Jr R, Cutler R, Matsson M. Folate deficiency inhibits proliferation of adult hippocampal progenitors. *Neuroreport.* 2005;16(10):1055-9.

Pemberian Ekstrak Bayam Merah (Amarantus Tricolor linn) Memperbaiki Ekspresi BDNF dan GLUR1 pada Area Hipokampus Tikus Muda yang Terpapar Anestesi Inhalasi Halothane dan Sevoflurane

ORIGINALITY REPORT

24%

SIMILARITY INDEX

21%

INTERNET SOURCES

18%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

- 1** Vycke Yunivita, Sofiati Dian, Ahmad Rizal Ganiem, Ela Hayati et al. "Pharmacokinetics and safety/tolerability of higher oral and intravenous doses of rifampicin in adult tuberculous meningitis patients", International Journal of Antimicrobial Agents, 2016
Publication 1%
- 2** eprints.undip.ac.id
Internet Source 1%
- 3** repository.unair.ac.id
Internet Source 1%
- 4** "Poster Presentation - Interstitial Lung Disease", Respirology, 2014
Publication 1%
- 5** anesthpain.com
Internet Source 1%

6	Internet Source	1%
7	journals.lww.com Internet Source	1%
8	Phillip Vlisides, Zhongcong Xie. "Neurotoxicity of General Anesthetics: An Update", Current Pharmaceutical Design, 2012 Publication	1%
9	eprints.utas.edu.au Internet Source	1%
10	ejournal.unsrat.ac.id Internet Source	1%
11	Bukkar, Faisal, Novina Andriana, RM Fadil, and Ahmedz Widiasta. "Acute kidney injury as a severe complication of diabetic ketoacidosis in children: a case report", International Journal of Pediatric Endocrinology, 2013. Publication	1%
12	smj.psmmc.med.sa Internet Source	1%
13	Ivana Budic, Dusica Pavlovic, Dusanka Kitic, Gordana Kocic, Tatjana Cvetkovic, Dusica Simic, Tatjana Jevtovic-Stoimenov. "Tourniquet-induced ischemia-reperfusion injuries during extremity surgery at children's age: impact of	1%

anesthetic chemical structure", Redox Report, 2013

Publication

14

ejurnal.stainparepare.ac.id

Internet Source

1%

15

www.cms.gov

Internet Source

1%

16

worldwidescience.org

Internet Source

1%

17

Laszlo Vutskits. "Anesthetic-Related Neurotoxicity and the Developing Brain : Shall We Change Practice?", Pediatric Drugs, 02/2012

Publication

1%

18

Tono Djuwantono, Wiryawan Permadi, Leri Septiani, Ahmad Faried, Danny Halim, Ida Parwati. "Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review", BMC Research Notes, 2017

Publication

1%

19

stefan-koelsch.de

Internet Source

1%

20

&NA;. "Abstracts :", Pediatric Critical Care Medicine, 05/2011

Publication

1%

21	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	<1%
22	libmast.utm.my Internet Source	<1%
23	www.semanticscholar.org Internet Source	<1%
24	eprints.nottingham.ac.uk Internet Source	<1%
25	Mohammadreza Oladi, Ameneh Sazgarnia, Mohammad Reza Ghavam Nasiri, Mostafa Amrollahi, Hamideh Parhiz, Mohammad Ramezani. "In vivo Time-Dependent Radio-Protective Effect of Lycopene Against Whole-Body Gamma Radiation in Mice", Iranian Red Crescent Medical Journal, 2016 Publication	<1%
26	updatepublishing.com Internet Source	<1%
27	sintadev.ristekdikti.go.id Internet Source	<1%
28	digilib.dinamika.ac.id Internet Source	<1%
29	Golo Kronenberg. "Neuronal injury: folate to the rescue?", Journal of Clinical Investigation, 05/03/2010	<1%

30

Submitted to Universitas Airlangga

Student Paper

<1%

31

Henky, Jefri, Muneyoshi Yasuda, Muhammad Zafrullah Arifin, Masakazu Takayasu, and Ahmad Faried. "Trumpet Laminectomy Microdecompression for Lumbal Canal Stenosis", Asian Spine Journal, 2014.

Publication

<1%

32

smarttots.org

Internet Source

<1%

33

repository.unib.ac.id

Internet Source

<1%

34

repositori.uin-alauddin.ac.id

Internet Source

<1%

35

ijbms.mums.ac.ir

Internet Source

<1%

36

ejournal3.undip.ac.id

Internet Source

<1%

37

www.fiqhislam.com

Internet Source

<1%

38

jurnal.unitri.ac.id

Internet Source

<1%

39

umpir.ump.edu.my

Internet Source

<1%

40

Yaaser Almulaiky, Abudukadeer Kuerban, Faisal Aqlan, Saeed Alzahrani et al. "In vitro Antiglycation, Antioxidant Properties of Coleus forskohlii "Balady" Leaves and Stem and their Antioxidant Enzyme Activities", Annual Research & Review in Biology, 2017

Publication

<1%

41

journal.uny.ac.id

Internet Source

<1%

42

issuu.com

Internet Source

<1%

43

F Arjadi, W Siswandari, Y Wibowo, D Krisnansari, Alfi Muntafiah. " Purwoceng Roots Ethanol Extract Make no Improvement in Leydig Cells Activity to Male White Rats () Exposed by Paradoxical Sleep Deprivation (Psd) Stress Models ", IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 2019

Publication

<1%

44

Kilicaslan, Alper, Muaz Belviranli, Nilisel Okudan, and Esra Nurullahoglu Atalik. "Single and repeated sevoflurane or desflurane exposure does not impair spatial memory performance of young adult mice", Fundamental and Clinical Pharmacology, 2013.

Publication

<1%

45	id.scribd.com Internet Source	<1%
46	eprints.uny.ac.id Internet Source	<1%
47	docobook.com Internet Source	<1%
48	dergipark.ulakbim.gov.tr Internet Source	<1%
49	Dewi Nurdianti, Ade Kurniawati, Winda Windiyani. "The Application Design of Nifasku Based On Android for Postpartum Care and Newborn", <i>Journal of Physics: Conference Series</i> , 2020 Publication	<1%
50	Kosasih, Herman, Quirijn de Mast, Susana Widjaja, Primal Sudjana, Ungke Antonjaya, Chairin Ma'roef, Silvita Fitri Riswari, Kevin R. Porter, Timothy H. Burgess, Bacht Alisjahbana, Andre van der Ven, and Maya Williams. "Evidence for Endemic Chikungunya Virus Infections in Bandung, Indonesia", <i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i> , 2013. Publication	<1%
51	IB Tan, Ellen T. Chang, Chien-Jen Chen, Wan-Lun Hsu et al. "Proceedings of the 7th Biannual International Symposium on Nasopharyngeal	<1%

Carcinoma 2015", BMC Proceedings, 2016

Publication

52

www.medicinanet.com.br

Internet Source

<1%

53

Muhamad Sahlan, Andrea Devina, Diah Kartika Pratami, Herbert Situmorang et al. "Anti-inflammatory activity of Tetragronula species from Indonesia", Saudi Journal of Biological Sciences, 2019

Publication

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On

Pemberian Ekstrak Bayam Merah (Amarantus Tricolor linn) Memperbaiki Ekspresi BDNF dan GLUR1 pada Area Hipokampus Tikus Muda yang Terpapar Anestesi Inhalasi Halothane dan Sevoflurane

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/100

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10
