

Kadar Protein MMP-9 dan Skor CT Marshall pada Cedera Otak Akibat Trauma (COT) Risiko Tinggi: Efek Terapi Hipotermia Ringan (HPTr)

¹Halim Wijaya, ¹Hendra, ²Eko Prasetyo, ²Maximillian Ch. Oley

¹PPDS Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²KSM Ilmu Bedah Divisi Bedah Saraf RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Email: halim.wijaya.85@gmail.com

Abstract: This study was aimed to prove the effect of mild therapeutic hypothermia in patients with high-risk traumatic brain injury (TBI). Evaluation was based on classification of CT-scan result and serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) concentration. This was an experimental analytical study. Subjects were 20 patients with high-risk TBI, divided into two groups: control group and treatment group. CT Scan Marshall and serum MMP-9 examination were performed on both groups. The treatment group was treated with mild therapeutic hypothermia and showed a tendency of decreased serum MMP-9 concentration and improved CT Marshall score; albeit, they were not significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** In patients with high-risk traumatic brain injury, mild therapeutic hypothermia could decrease serum MMP-9 concentration, meanwhile its influence on anatomical imaging was limited and not significant. Moreover, there was no patient with worsened CT Marshall score found.

Keywords: mild therapeutic hypothermia, MMP-9, CT Marshall, TBI

Abstrak: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek terapi HPTr pada penderita cedera otak akibat trauma (COT) risiko tinggi yang dievaluasi berdasarkan penilaian klasifikasi hasil CT scan dan perubahan kadar *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) serum. Jenis penelitian ialah eksperimental analitik. Subyek penelitian ialah 20 orang penderita COT risiko tinggi yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan perlakuan hipotermia. Masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan *CT Scan* Marshall dan MMP-9. Hasil penelitian memperlihatkan pada kelompok perlakuan terdapat kecenderungan penurunan kadar MMP-9 serum dan perbaikan skor CT Marshall walaupun keduanya tidak bermakna ($P > 0,05$). **Simpulan:** Perlakuan HPTr pada penderita COT risiko tinggi dapat menghambat MMP-9 serum, sedangkan pengaruhnya pada gambaran anatomis dinilai kecil dan tidak bermakna, akan tetapi tidak ditemukan pasien dengan perburukan skor CT Marshall.

Kata kunci: hipotermia ringan, MMP-9, CT Marshall, COT

Cedera otak akibat trauma (COT) adalah perubahan fungsi otak yang bermanifestasi pada penurunan kesadaran, kejang, koma, atau defisit neurologis akibat benturan pada kepala.¹ Di Amerika, sekitar 14-30 per 100000 orang mengalami COT setiap tahunnya, dengan tingkat mortalitas sekitar 22 per 100.000 orang.² Di Indonesia, prevalensi cedera secara nasional sebesar 8,2% dengan rincian sebagai berikut: cedera pada kepala sebesar 14,9% disertai

gegar otak sebesar 0,4%, dengan korban pengendara sepeda motor 40,6% pada kelompok usia terbanyak 15-24 tahun (11,7%), serta prevalensi jenis kelamin laki-laki sebesar 10,1%.^{3,4}

CT scan merupakan prosedur pilihan untuk diagnosis, evaluasi terapi, serta perkiraan prognosis pasien dengan cedera otak. Pada tahun 1991, Marshall et al. mengusulkan CT klasifikasi untuk mengelompokkan penderita dengan cedera otak

menurut beberapa karakteristik yang disebut CT Marshall.⁵

Penanganan penderita COT pada prinsipnya mengupayakan pencegahan proses cedera otak sekunder. Perubahan biokimiawi dan metabolisme seluler menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intra kranial, kerusakan sawar darah otak (SDO), neuroinflamasi, edema otak, hipoksia otak, iskemia, dan neurodegenerasi.⁶

Salah satu penyebab utama kerusakan SDO ialah akibat mekanisme proteolisis berlebihan dari *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) yang berakibat degradasi lamina basalis endotel yakni: laminin, fibronektin, kolagen, proteoglikan, serta taut kedap. Degradasi ZO-1, *occludin*, dan *claudin* yang merupakan dua struktur fungsional utama dari SDO menyebabkan kerusakan sitoskeletal dan mengganggu homeostasis sel, iskemia, reaksi inflamasi, nekrosis jaringan, dan kematian sel (apoptosis).⁷

Salah satu upaya dalam penanganan cedera otak sekunder ialah memberikan neuroprotektor yang mampu melakukan inhibisi pada banyak kaskad yaitu dengan tindakan hipotermia ringan (HPTr).⁸ Dalam penelitian Pardamean et al.⁹ di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, disimpulkan bahwa terapi HPTr dapat meningkatkan keluaran neurologik pada penderita COT.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan keberhasilan tindakan HPTr pada penderita COT risiko tinggi yang dievaluasi berdasarkan penilaian anatomis dengan klasifikasi skor CT Marshall dan dengan penilaian perubahan kadar MMP-9 serum.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah eksperimental analitik. Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak September hingga Desember 2016. Subyek penelitian ialah penderita COT risiko tinggi yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan memenuhi kriteria inklusi, kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan

perlakuan. Pada masing-masing kelompok dilakukan pemeriksaan CT Scan Marshall dan MMP-9. Pada kelompok kontrol tidak dilakukan terapi HPTr. Pada kelompok perlakuan dilakukan terapi HPTr dan setelah 72 jam dilakukan pemeriksaan ulangan CT Scan Marshall dan MMP-9.

Tindakan HPTr terhadap penderita COT risiko tinggi dengan melakukan penurunan suhu tubuh normal menjadi 34-36°C menggunakan kompres es pada seluruh tubuh penderita (*surface cooling*). Tindakan HPTr terdiri atas tiga fase yakni: fase induksi, dilakukan dua jam pasca COT; pemeliharaan/*maintenance*; dan penghangatan/*rewarming* (0,5-1°C/jam) dengan total waktu keseluruhan 72 jam.^{10,11}

Data yang diperoleh dikumpulkan dan dianalisis melalui program SPSS secara univariat dan bivariat pada batas kemaknaan $\alpha=5\%$. Untuk menguji perbedaan perubahan CT Marshall digunakan *independent t-test* bila data terdistribusi normal atau uji Wilcoxon bila data tidak terdistribusi normal, sedangkan untuk perbedaan perubahan kadar protein MMP-9 serum digunakan *One-Way Anova test*.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado sejak bulan September hingga Desember 2016. Subyek penelitian ialah 20 orang penderita COT risiko tinggi yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dan memenuhi kriteria inklusi.

Pengaruh HPTr terhadap kadar MMP-9 serum

Pengaruh tindakan HPTr terhadap kadar protein MMP-9 serum pada saat tiba dan 72 jam setelah perlakuan dapat dilihat pada Tabel 1. Terjadi peningkatan MMP-9 yang bermakna sebesar 98,10 pg/mL pada kelompok kontrol ($P < 0,05$), sedangkan pada kelompok perlakuan HPTr terjadi perubahan MMP-9 yang tidak bermakna ($P > 0,05$), namun masih didapatkan kecenderungan penurunan kadar MMP-9 sebesar 150,59 pg/mL.

Pengaruh HPT_r terhadap skor CT Marshall

Pengaruh HPT_r terhadap gambaran perbaikan skor CT Marshall dapat dilihat pada rangkuman hasil analisis perubahan

skor CT Marshall pada Tabel 2. Perubahan perbaikan skor CT Marshall hanya sedikit dan tidak bermakna ($P > 0,05$), baik pada kelompok kontrol maupun perlakuan.

Tabel 1. Perubahan (Δ) kadar protein MMP-9 serum pada kedua kelompok

Kelompok	(Mean \pm SD) MMP-9 (pg/mL)			
	Tiba	Setelah 72 jam	Δ	<i>P</i>
Kontrol	455,27 \pm 74,76	553,37 \pm 198,87	98,10	0,037**
Hipotermia	460,57 \pm 62,00	309,98 \pm 226,84	-150,59	0,203**

**Wilcoxon test

Tabel 2. Perubahan (Δ) skor CT Marshall pada kedua kelompok

Kelompok	(Mean \pm SD) skor Marshall			
	Tiba	72 jam	Δ	<i>P</i>
Kontrol	2,7 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5	- 0,1	0,317**
Hipotermi	2,7 \pm 0,5	2,3 \pm 0,8	-0,4	0,102**

**Wilcoxon test

BAHASAN

Pengaruh HPT_r terhadap kadar MMP-9 serum ialah pada kelompok kontrol, terjadi peningkatan kadar MMP-9 yang bermakna sebesar 98,10 pg/mL ($P < 0,05$) sedangkan pada kelompok perlakuan HPT_r ditemukan perubahan yang tidak bermakna ($P > 0,05$), walaupun masih menunjukkan kecenderungan penurunan kadar MMP-9 sebesar 150,59 pg/mL (tidak terjadi peningkatan kadar MMP-9 serum seperti halnya pada kelompok kontrol). Hal tersebut sesuai dengan sifat enzim MMP-9 itu sendiri yaitu peka suhu. Dengan pemberian tindakan HPT_r akan terjadi penghambatan pada sintesis dan regulasi MMP-9.¹²

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pengaruh perlakuan HPT_r dan tanpa HPT_r terhadap perubahan perbaikan skor CT Marshall hanya sedikit dan tidak bermakna ($P > 0,05$). Hasil keluaran yang dievaluasi dari sisi anatomis radiologis menggunakan skor CT Marshall, menunjukkan bahwa perubahan perbaikan pada gambaran anatomis karena perlakuan HPT_r tersebut

dinilai kecil dan tidak bermakna. Hal ini dapat disebabkan karena perbaikan struktur secara patologi-anatomi yaitu antara lain: perdarahan, edema, dan iskemia memerlukan durasi tindakan HPT_r yang lebih panjang. Kemungkinan lain ialah diperlukan pengamatan lebih dari 72 jam untuk mengetahui perbaikan proses patologik pada gambaran *CT scan*. Hal tersebut disebabkan karena perubahan gambaran *CT scan* pada penderita COT terjadi setelah 3-5 hari.^{13,14} Pada hasil pemeriksaan *CT scan* penderita COT ditemukan sekitar 35-60% berupa gambaran kontusio otak. Kontusio otak merupakan campuran densitas yang terdiri dari gambaran nekrosis, perdarahan, infark, dan iskemia yang menentukan derajat berat ringan suatu trauma. Kontusio terbentuk dari daerah warna putih atau hiperdensitas yang menggambarkan area perdarahan pada gambaran *CT scan*. Hemoglobin dalam darah tersebut akan kehilangan oksigen dan menjadi deoksi-hemoglobin yang dalam waktu 10-15 hari akan larut menjadi methemoglobin.¹⁵

SIMPULAN

Perlakuan HPTr pada penderita COT risiko tinggi dapat menghambat peningkatan MMP-9 serum, sedangkan pengaruhnya pada gambaran anatomis dinilai kecil dan tidak bermakna, akan tetapi tidak ditemukan pasien dengan perburukan skor CT Marshall.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Bruns J, Hauser WA.** The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia.* 2003;44(S10):2-10.
2. **Evans RW.** *Neurology and Trauma* (2nd ed). New York: Oxford, 2006.
3. **Riyadina W, Sirait AM, Tuminah S, Suharyanto FX, Nantabah Z.** Cedera. In: *Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.* 2013;3(6):100-9.
4. **Iskandar J.** *Cedera Kepala.* Jakarta: Duta Prima, 2004.
5. **Zhu GW, Wang F, Liu WG.** Classification and prediction of outcome in traumatic brain injury based on computed tomographic imaging. *J Int Med Res.* 2009;37(4):983-95.
6. **Loane DJ, Faden AI.** Neuroprotection for traumatic brain injury: translation challenges and emerging therapeutic strategies. *Trend Pharmacol Sci.* 2010;31:596-604.
7. **Copin JC, Rebetz MML, Turck N, Robin X, Sanchez J-C, Schaller K, et al.** Matrix metalloproteinase 9 and cellular fibronectin plasma concentrations are predictors of the composite endpoint of length of stay and death in the intensive care unit after severe traumatic brain injury. *Scan J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:83.
8. **Suehiro E, Fujisawa H, Akimura T, Ishihara H, Kajiwara K, Kato S, et al.** Increased matrix metalloproteinase-9 in blood in association with activation of interleukin-6 after traumatic brain injury: influence of hypothermic therapy. *J Neurotrauma.* 2004;21(12):1706-11.
9. **Pardamean DT, Prasetyo E, Oley M.** Therapeutic mild hypothermia towards blood lactate levels and Glasgow coma score in severe traumatic brain injury. *Bali Med J.* 2015;4(2):82-5.
10. **Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez-Vega GM, et al.** Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies. *Crit Care Med.* 2011;39(5):1113-25.
11. **Yokobori S, Yokota H.** Targeted temperature management in traumatic brain injury. *Journal of Intensive Care.* 2016;4:28.
12. **Polderman KH.** Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37(7):S186-S202.
13. **Lipper MH, Kishore PR, Enas GG.** Computed tomography in the prediction of outcome in head injury. *Am J Roentgenol.* 1985;44:483-6.
14. **Muakassa FF, Marley RA, Paranjape C, Horattas E, Salvator A, Muakassa K.** Predictors of new findings on repeat head CT scan in blunt trauma patients with an initially negative head CT scan. *J Am Coll Surg.* 2012;214:965-72.
15. **Toyama Y, Kobayashi T, Nishiyama Y, Satoh K, Ohkawa M, Seki K.** CT for acute stage of closed head injury. *Radiation Med.* 2005;23(5):309-16.