

## Penurunan Kadar Glutamat pada Cedera Otak Traumatik Pascapemberian Agonis Adrenoseptor Alpha-2 Dexmedetomidin sebagai Indikator Proteksi Otak

MM Rudi Prihatno\*), M. Sofyan Harahap\*\*), Ieva B Akbar\*\*\*), Tatang Bisri\*\*\*\*)

\*)Lab. Anestesiologi & Terapi Intensif FKIK Unsoed-RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto,

\*\*\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Undip-RSUP Dr. Kariadi Semarang

\*\*\*\*)Departemen Ilmu Faal dan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, \*\*\*\*\*)Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin

### Abstrak

**Latar Belakang dan Tujuan:** Dexmedetomidin untuk kasus-kasus neurotrauma masih kontroversi, antara yang setuju dan menolak. Dexmedetomidin sebagai agonis adrenoseptor  $\alpha_2$  memiliki beberapa keuntungan dalam kaitannya dengan kemampuannya sebagai neuroprotektan. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek neuroproteksi dari dexmedetomidin yang dilihat dari pengaruhnya terhadap penurunan kadar glutamat.

**Subjek dan Metode** Penelitian *single blind randomized controlled trial* dilakukan pada 16 orang yang datang ke IGD RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dengan cedera otak traumatik dengan GCS  $\leq 8$  pada Mei-Desember 2013. Subjek dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok dexmedetomidin dan NaCl 0,9%. Pembedahan dilakukan dalam rentang waktu 9 jam pascatrauma. Pemeriksaan kadar glutamat dengan menggunakan metode ELISA. Analisis data menggunakan uji-t dan uji Mann-Whitney.

**Hasil:** Kelompok yang mendapatkan dexmedetomidin menunjukkan bahwa pemberian dexmedetomidin 0,4  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$  secara kontinyu, menunjukkan penurunan kadar glutamat yang diukur mulai dari awal perlakuan hingga jam ke-24 sebanyak 27,9% ( $p=0,025$ ), dari jam ke-24 hingga jam-72 sebanyak 9,6% ( $p=0,208$ ), serta dari awal perlakuan hingga jam ke-72 sebanyak 57,1% ( $p=0,036$ ). Kelompok yang tidak mendapatkan dexmedetomidin mengalami peningkatan kadar glutamat.

**Simpulan:** Pemberian dexmedetomidin 0,4  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$  dapat menurunkan kadar glutamat pada pasien cedera otak traumatik dengan GCS  $\leq 8$ .

**Kata kunci:** dexmedetomidin, glutamat, neuroproteksi, cedera otak traumatik

JNI 2014;3 (2): 69-79

## Decreased Level of Glutamate after Administration of Dexmedetomidine (Alpha-2 Adrenoreceptor Agonist) as Neuroprotective Indicator in Traumatic Brain Injury

### Abstract

**Background and Objective:** The usage of Dexmedetomidine in neurotrauma cases is still controversial, between the pros and cons. Dexmedetomidine as  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist has several benefits in concomitant with its properties as neuroprotector. This study aims to evaluate the neuroprotection effect of dexmedetomidine based on the decline in glutamate level.

**Subject and Method:** This single blind randomized controlled trial was done in 16 TBI patients with GCS  $\leq 8$ , recruited from May-December 2013. Subjects were equally divided into 2 groups: dexmedetomidine and 0.9% NaCl group. Surgery was performed within 9 hours post TBI. Glutamate level was examined using ELISA method. Data were analyzed using t-test and Mann-Whitney test.

**Result:** This study showed that glutamate levels in patient who received continuous intravenous dexmedetomidine 0.4 mcg / kg / h were decreased, starting from baseline to 24 h (27.9%,  $p=0.025$ ), 24 to 72 h (9.6%,  $p=0.208$ ) and baseline to 72 h (57.1%,  $p=0.036$ ). All patients in NaCl 0.9% group experienced an increase in glutamate level.

**Conclusion:** Administration of dexmedetomidine 0.4 mcg/kg/h in TBI patient with GCS  $\leq 8$  could decrease glutamate level.

**Key words:** dexmedetomidine, glutamate, neuroprotective, traumatic brain injury

JNI 2014;3 (2): 69-79

## I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik (COT) berdasarkan penelitian *World Health Organisation* (WHO) yang dilakukan di negara maju, didapatkan data antara 150–250 kejadian per 100.000 penduduk. Data tersebut didasarkan pada pasien yang mendapatkan penatalaksanaan di rumah sakit. Data WHO yang diambil dari tahun 1994–2006 mengenai kecelakaan lalu lintas yang berakibat fatal berupa kematian di beberapa negara Asia-Pasifik per 100.000 penduduk, menunjukkan bahwa kejadian di Malaysia (25–35 kasus), Brunei Darussalam (40–60 kasus), Australia (5–30 kasus), Singapura (4–6 kasus), dan Jepang (5–20 kasus). Data tersebut menunjukkan angka kematian yang cenderung menurun per tahunnya. Berdasarkan jenis kelamin maka laki-laki lebih tinggi (75–85%) dibandingkan wanita (15–25%), dengan umur terbanyak adalah dibawah 45 tahun.<sup>1</sup> Proses - proses spesifik yang terjadi di dalam sel saraf pascatrauma dapat bermacam-macam, diantaranya terjadi pelepasan neurotransmitter dan terjadi aliran ion yang cepat. Perubahan aliran elektrik pada jaringan saraf di otak berhubungan dengan komponen kimiawi serta berpengaruh terhadap membran yang akhirnya akan mempengaruhi potensinya, yaitu ikatan transmisi eksitatorik, seperti glutamat, ke N-methyl D-aspartat (NMDA) yang mengakibatkan depolarisasi neuronal dengan efluks K dan influks kalsium.<sup>2</sup> Pergeseran ionik tersebut, mengakibatkan perubahan akut dan subakut terhadap fisiologi seluler. Pompa Na-K bekerja sepanjang waktu sebagai upaya untuk mempertahankan potensial membran. Pompa Na-K memerlukan adenosine triphosphate (ATP) dalam jumlah yang besar, mengakibatkan peningkatan kadar glukosa.<sup>2</sup>

Kejadian cedera otak traumatik akan mengakibatkan terjadinya iskemik, depleksi ATP, kemudian mengakibatkan produksi glutamat yang berlebihan dan berkaitan dengan tingginya influks  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler dan akan menjadi suatu *circulus vitiosus* bila tidak tertatalaksana dengan baik. Kainat dan AMPA berkaitan dengan saluran ion  $\text{Na}^+$  dan ketika glutamat berikatan dengan reseptor ini akan menghasilkan potensial

eksitatorik pascasinap. NMDA berikatan dengan yang permeabel antara  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Na}^+$ . Sinap glutamat NMDA dibentuk untuk mendeteksi adanya aktifitas yang diluar perkiraan pada dua jalur neural, respon ketika dipasangkan akan mempengaruhi kekuatan sambungan sinaptiknya.<sup>3</sup>

Glutamat dirilis terus-menerus ke dalam ruang ekstraselular melalui eksositosis terstimulasi dan spontan vesikel sinaptik, dan dengan pembawa yang dimediasi oleh pertukaran dengan asam amino lainnya. Karena tidak ada enzim dalam cairan ekstraselular untuk menurunkan glutamat, konsentrasi sinaptik glutamat diturunkan oleh difusi yang jauh dari sinaps dan melalui penyerapan glutamat. Karena difusi glutamat dibatasi oleh anatomi extrasinap, serapan glutamat merupakan mekanisme yang utama untuk menjaga konsentrasi glutamat ekstraseluler. Dalam susunan saraf pusat, hampir semua klirens glutamat dicapai oleh *exitatoric aminoacid transporters* (EAATs), glutamat-aspartat transporter (GLAST) dan glutamat transporter (GLT)-1, sebagian besar terdapat didalam glia.<sup>4</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya telah melaporkan peningkatan beberapa kali lipat konsentrasi ekstraseluler glutamat yang dipicu oleh COT, yang berkurang dalam waktu 2 jam.<sup>4</sup> Pengaturan sinyal glutamat sangat penting untuk eksitasi saraf yang tepat dalam sistem saraf pusat. Tanpa regulasi yang tepat, peningkatan glutamat ekstraseluler dapat memberikan kontribusi pada patofisiologi dan disfungsi neurologis yang terlihat pada kasus COT. Cedera otak sedang, meningkatkan kadar tonik glutamat ekstraseluler secara signifikan hingga 256% pada gyrus dentatus dan 178% di striatum dorsal. Dalam striatum dorsal, pasien dengan cedera otak ringan meningkatkan secara signifikan kadar tonik glutamat hingga 200%. Kadar tonik glutamat secara signifikan berkorelasi dengan keparahan cedera dalam *gyrus dentatus* dan striatum.<sup>4</sup> Overaktivasi reseptor glutamat menyebabkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  melalui N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptor (NMDARs), tegangan-jembatan kanal  $\text{Ca}^{2+}$  dan konduktansi kation non-spesifik.  $\text{Ca}^{2+}$  masuk melalui NMDARs yang mengaktifkan kaskade sinyal neurotoksik.<sup>5</sup>

Glutamat merupakan neurotransmiter eksitatorik yang utama di otak dan terdapat di tulang belakang. Ada 4 tipe reseptor pascasinap glutamat yang teridentifikasi, dimana ketiga diantaranya bersifat ionotropik yang berhubungan dengan saluran ionik (Kainat, AMPA, dan NMDA), sedangkan tipe yang lain bersifat metabotropik.<sup>3</sup> Transmitter glutamat bila berikatan dengan tipe metabotropik, maka inositol 1,4,5 triphosphate (IP<sub>3</sub>) dan *diacylglycerol* (DAG) akan dilepaskan, yang akan menaikkan kadar Ca<sup>2+</sup> intrasel dan mempengaruhi fungsi dan struktur neuronal.<sup>3</sup> Aktivasi sinap glutamatergik dalam jumlah yang sangat besar dapat mengakibatkan influks Ca<sup>2+</sup> ke dalam neuron dan mengakibatkan kerusakan sel saraf. Dikarenakan glutamat merupakan transmitter eksitatorik, pelepasan glutamat yang berlebihan kemungkinan mengarahkan eksitasi sirkuit saraf lebih lanjut oleh umpan balik positif, mengakibatkan kerusakan depolarisasi yang besar dan influks kalsium ke dalam neuron.<sup>3</sup>

Peningkatan konsentrasi glutamat setelah cedera otak traumatik berhubungan dengan *outcome* neurologik yang buruk.<sup>17</sup> Setelah cedera otak, transporter glutamat didalam sel endotel kapiler otak berperan penting dalam pengaturan redistribusi glutamat dari otak ke dalam darah. Pada hewan coba (tikus), menunjukkan bahwa efluks glutamat dari otak ke darah dapat diakselerasi oleh peningkatan gradien konsentrasi antara cairan cerebrospinal dan plasma.<sup>6</sup> Penurunan konsentrasi glutamat darah, melalui bersihan glutamat darah seperti piruvat dan oksaloasetat, meningkatkan efluks otak ke darah dan meningkatkan *outcome* neurologik setelah cedera otak traumatik.<sup>7</sup> Piruvat dan oksaloasetat masing-masing merupakan kosubstrat untuk *enzim glutamate-pyruvate transaminase* (GPT) dan *glutamate-oxaloacetate transaminase* (GOT), yang mengkonversi glutamat menjadi 2-ketoglutarat. Peningkatan konsentrasi glutamat plasma juga menunjukkan peningkatan konsentrasi glutamat pada cairan serebrospinalis.<sup>6</sup> Aktifasi yang berlebihan reseptor glutamat menyebabkan masuknya Ca<sup>2+</sup> melalui reseptor NMDA (NMDARs), tegangan-jembatan kanal Ca<sup>2+</sup> dan konduktansi kation non-spesifik. Ca<sup>2+</sup> masuk melalui NMDARs yang mengaktifkan

kaskade sinyal neurotoksik. Selama cedera saraf akut, oksida nitrat yang berlebihan dapat mengakibatkan pembentukan peroksinitrit, radikal bebas beracun yang menyebabkan kerusakan langsung pada struktur selular, mengaktifkan konduktansi kation lebih jauh dan merangsang pembentukan dan pelepasan protein pro-apoptosis [PARP-1 poli (ADP-ribosa) polimerase].<sup>8</sup>

Efek neuroproteksi dexmedetomidin dapat terjadi melalui beberapa jalur, salah satunya adalah dengan mempengaruhi produksi glutamat. Proses yang berhubungan dengan glutamat pada hewan coba dapat diamati dengan menilai kadar glutamat yang diambil dari dialisa sel-sel saraf otak.<sup>9</sup> Berkenaan dengan produksi glutamat pada cedera otak traumatik, norepinefrin mengalami peningkatan yang cukup signifikan. Pemberian dexmedetomidin efektif mencegah kematian neuron, bila telah diberikan 30 menit sebelum iskemi dan dilanjutkan 48 jam setelah reperfusi. Iskemi dapat dicegah karena dexmedetomidin mengurangi pelepasan norepinefrin, mekanisme ini berhubungan dengan kemampuan proteksi otak dari dexmedetomidin.<sup>7</sup> Kerja utama reseptor agonis- $\alpha_2$  adalah menghambat pelepasan norepinefrin yang menyebabkan berkurangnya eksitasi pada sistem saraf pusat.<sup>7</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji apakah dexmedetomidin dapat menurunkan peningkatan glutamat akibat cedera otak traumatik.

## II. Subjek dan Metode

Subjek penelitian adalah pasien cedera kepala berat dengan GCS  $\leq 8$ , umur 18–60 tahun, yang datang ke Instalasi Rawat Darurat RSUD Prof. Margono Soekarjo (RSMS) Purwokerto, kurang dari 9 jam pascatrauma serta direncanakan untuk dilakukan tindakan operatif. Penelitian dilakukan setelah mendapat izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang. Sampel dibagi dalam 2 kelompok masing-masing 8 pasien.

Kelompok 1 sebagai kelompok perlakuan diberikan dexmedetomidin 0,4ug/kgBB/jam

dengan lama pemberian tidak lebih dari 72 jam dan kelompok 2 sebagai kelompok kontrol diberikan NaCl 0,9% dengan jumlah yang sama dengan menggunakan *syringe pump*. Bahan penelitian diambil dari sampel darah vena jugularis interna, untuk dilakukan pemeriksaan Hb, leukosit, hematokrit, trombosit, ureum, kreatinin, natrium, kalium, klorida, kalsium, gula darah sewaktu, glutamat. Pemeriksaan kadar glutamat menggunakan *assay kit* dengan metode ELISA. Darah diambil sebelum pemberian dexmedetomidin, 24 jam dan 72 jam setelah pemberian dexmedetomidin. Induksi anestesi dengan propofol 1–3mg/kg, rocuronium 0,5 mg/kg, fentanyl 2 ug/kg, rumatan anestesi dengan isofluran 0,6–0,8%, oksigen, air, vekuronium 0,4 ug/kg/jam. Data hasil penelitian diuji dengan uji-t dan uji Mann-Whitney.

### III. Hasil

Berdasarkan tabel dibawah tampak gambaran karakteristik kedua kelompok perlakuan dari segi umur, jenis kelamin, dan berat badan tidak menunjukkan ada perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ); sehingga karakteristik umur dan jenis kelamin tidak akan diperhitungkan sebagai variabel perancu.

Pemeriksaan darah rutin sebelum perlakuan pada subjek dengan dexmedetomidin, menunjukkan

rerata peningkatan lekosit yang lebih tinggi (20.172,5 $\mu$ L) dibandingkan yang tidak mendapatkan dexmedetomidin (18.403,7 $\mu$ L). Rerata peningkatan kadar gula darah sewaktu pada pasien pasca neurotrauma (<6 jam) yang tidak mendapatkan dexmedetomidin lebih tinggi (150,2 mg/dL) dibandingkan yang mendapatkan dexmedetomidin (132,6 mg/dL). Semua hasil pengukuran darah rutin di atas secara statistik tidak menunjukkan ada perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok perlakuan (tabel 2). Semua subjek penelitian, sebagaimana terlihat dalam tabel 3, dilakukan pemeriksaan laboratorium 24 jam perlakuan. Pemeriksaan darah rutin subjek yang tidak diberikan dexmedetomidin menunjukkan rerata hemoglobin cenderung lebih baik (10,5 gr/dL), dibandingkan yang mendapatkan dexmedetomidin.

Peningkatan kadar gula darah sewaktu (GDS), pada subjek yang tidak mendapatkan dexmedetomidin tetap lebih tinggi dibandingkan yang mendapatkan dexmedetomidin. Secara keseluruhan, hasil pemeriksaan tersebut dilakukan analisa secara statistik dan menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna ( $p>0,05$ ) antara kedua kelompok tersebut. Pemeriksaan darah rutin 72 jam pada kedua kelompok perlakuan dalam tabel 4, menunjukkan bahwa rerata kadar hemoglobin pada kelompok yang mendapatkan dexmedetomidin lebih rendah (9,8 gr/dL) dibandingkan

**Tabel 1. Karakteristik Subjek pada Pasien Cedera Kepala Berat**

Karakteristik	Perlakuan		Nilai p
	Dexmedetomidin (n=8)	NaCl 0,9% (n=8)	
1. Umur (tahun) :			0,315
< 40	5	2	
$\geq$ 40	3	6	
2. Jenis kelamin			1,0
Laki-laki	6	6	
Perempuan	2	2	
3. Berat badan (kg)			0,412
Rerata (SD)	51,9(5,0)	54,9(8,4)	
Rentang	45-60	45-70	

Keterangan: Nilai p untuk umur dan jenis kelamin dihitung berdasarkan uji eksak Fisher; untuk berat badan dengan uji t

**Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium pada Kedua sebelum Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		Nilai p <sup>**</sup> )
	Dexmedetomidin (n=8)	NaCl 0,9% (n=8)	
Hb (g/dL)	12,9(2,4)*)	13,1(1,4)	0,883
Leukosit (µL)	20172,5(8945,2)	18403,7(9269,7)	0,704
Hematokrit (%)	38,0(5,8)	38,9(3,4)	0,705
Trombosit (x1000/ µL)	290,6 (71,6)	267,8(131,8)	0,673
Ureum (mg/dL)	24,16(7,92)	30,72(18,57)	0,573
Kreatinin (mg/dL)	0,83(0,15)	0,88(0,14)	0,556
Natrium (mmol/L)	141,4(2,4)	142,4(2,7)	0,452
Kalium (mmol/L)	3,99(0,44)	4,09(0,28)	0,596
Klorida (mmol/L)	99,7(3,4)	100,2(3,2)	0,768
Kalsium (mmol/L)	8,77(0,47)	8,73(0,51)	0,872
GDS (mg/dL)	132,6(36,8)	150,2(24,7)	0,279

Keterangan:\*) Nilai rerata dan standar deviasi; \*\*) dihitung berdasarkan uji t kecuali untuk Ureum diuji dengan Mann-Whitney.

**Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Laboratorium 24 Jam pada Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		Nilai p <sup>**</sup> )
	Dexmedetomidin (n=8)	NaCl 0,9% (n=8)	
Hb (g/dL)	9,2(1,8)*)	10,5(1,9)	0,193
Leukosit (µL)	12671,2(4053,7)	14611,2(4519,5)	0,381
Hematokrit (%)	27,37(5,90)	31,75(5,95)	0,162
Trombosit (x1000/ µL)	188,0(44,2)	172,6(66,2)	0,594
Ureum (mg/dL)	20,71(5,02)	28,46(21,23)	0,333
Kreatinin (mg/dL)	0,89(0,38)	0,84(0,29)	0,813
Natrium (mmol/L)	141,0(6,12)	143,8(3,15)	0,277
Kalium (mmol/L)	4,16 (0,84)	4,56(0,55)	0,309
Klorida (mmol/L)	105,25(4,43)	106,2(4,65)	0,667
Kalsium (mmol/L)	7,97(0,64)	8,15(0,80)	0,644
GDS (mg/dL)	150,1(21,2)	154,6(23,0)	0,715

Keterangan:\*) Nilai rerata dan standar deviasi ; \*\*) dihitung berdasarkan uji t.

dengan kelompok kontrol (10,2gr/dL). Kadar lekosit pada kelompok yang tidak mendapatkan dexmedetomidin lebih tinggi (12.511,4) dibandingkan yang mendapatkan dexmedetomidin (10.606,2). Pemeriksaan kadar elektrolit 72 jam perlakuan, kadar kalsium pada kelompok yang mendapatkan dexmedetomidin memiliki rerata lebih rendah (7,74mmol/L)

dibandingkan yang tidak mendapatkan dexmedetomidin (8,36). Kadar kalsium pada kedua kelompok, dilakukan analisa statistik dengan menggunakan uji t, menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna dimana p=0,029 (p<0,05). Perbedaan kadar kalsium yang muncul pada 72 jam perlakuan, dimungkinkan terjadi karena adanya efek dari dexmedetomidin yang

**Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Laboratorium 72 Jam pada Kedua Kelompok Perlakuan**

Variabel	Kelompok		Nilai p <sup>**</sup> )
	Dexmedetomidin (n=8)	NaCl 0,9% (n=8)	
Hb (g/dL)	9,8(1,5)*	10,2(1,3)	0,557
Leukosit ( $\mu$ L)	10606,2(2502,1)	12511,4(2963,4)	0,200
Hematokrit (%)	29,5(4,96)	32,8(1,83)	0,146
Trombosit ( $\times 1000/ \mu$ L)	188,2(42,5)	211,4(119,8)	0,616
Ureum (mg/dL)	16,1(7,4)	21,0(11,1)	0,517
Kreatinin (mg/dL)	0,76(0,19)	0,72(0,23)	0,770
Natrium (mmol/L)	141,2(6,4)	139,0(3,2)	0,417
Kalium (mmol/L)	3,72(0,62)	4,24(0,79)	0,181
Klorida (mmol/L)	104,9(8,4)	100,6(3,4)	0,230
Kalsium (mmol/L)	7,74(0,43)	8,36(0,50)	0,029
GDS (mg/dL)	141,8(22,2)	143,6(20,5)	0,883

Keterangan:\*) Nilai rerata dan standar deviasi ; \*\*) dihitung berdasarkan uji t

**Tabel 5. Perbandingan Kadar Glutamat pada Kedua Kelompok Perlakuan**

Kadar Glutamat ( $\mu$ M/L) (Normal:5-100 $\mu$ M/L)	Kelompok		Nilai p <sup>**</sup> )
	Dexmedetomidin (n=8)	NaCl 0,9% (n=8)	
Sebelum perlakuan	16,78*) (8,13-45,7)	(2,82-23,77)	
Sesudah perlakuan (jam ke 24)	12,76 (5,22-36,76)	19,49 (6,68-38,12)	0,195
Sesudah perlakuan (jam ke 72)	9,09 (4,84-38,71)	21,04 (6,11-31,70)	0,281
Perbandingan (nilai p <sup>***</sup> )			
Sebelum vs jam ke 24	0,025	0,123	
- Sebelum vs jam ke 72	0,036	0,176	
- Jam ke 24 vs jam ke 72	0,208	0,398	

Keterangan:\*) Nilai median dan rentang; \*\*) berdasarkan uji Mann-Whitney; \*\*\*) berdasarkan uji Wilcoxon.

**Tabel 6. Perbandingan Persentase Penurunan Kadar Glutamat**

	Dexmedetomidin	NaCl 0,9%*	Nilai p
Sebelum ke jam 24	27,9 %	-49,0 %	0,038
Sebelum ke jam 72	57,1 %	-94,1 %	0,029
Jam 24 ke jam 72	9,6 %	15,0 %	0,152

Keterangan: \*)menggambarkan kenaikan kadar

dapat mempengaruhi kadar kalsium.

Penilaian kadar glutamat dalam plasma darah, sebagaimana terlihat dalam tabel 5, yang dilakukan sebelum perlakuan hingga 72 jam perlakuan, menunjukkan tidak adanya perbedaan antara dua kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ) yang diuji dengan menggunakan uji Mann-Whitney. Nilai normal kadar glutamat berkisar antara 5-100  $\mu\text{M/liter}$ .

Perbandingan kadar glutamat berdasarkan waktu yang diuji dengan menggunakan uji Wilcoxon terhadap kedua kelompok berpasangan dengan distribusi yang tidak normal, menunjukkan adanya berbagai interpretasi. Pada kelompok subjek yang mendapatkan dexmedetomidin, ada perbedaan yang bermakna antara sebelum perlakuan dibandingkan dengan jam ke-24 ( $p = 0,025$ ) perlakuan dan jam ke-72 perlakuan ( $p = 0,036$ ), akan tetapi perbedaan tidak terjadi pada perbandingan antara jam ke-24 dan jam ke-72 ( $p = 0,208$ ). Penelitian ini menunjukkan besaran persentase penurunan kadar glutamat pada kedua kelompok perlakuan. Angka negatif dalam persentase, menunjukkan adanya besaran persentase kenaikan kadar. Persentase penurunan di masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan hasil yang bermakna antara kelompok yang mendapatkan dexmedetomidin dan yang tidak.

Penilaian nilai p terhadap persentase penurunan diuji dengan Mann-Whitney, menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara kedua kelompok pada awal perlakuan hingga jam ke-24, antara awal perlakuan hingga jam ke-72, sedangkan pada 24 ke jam ke-72 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

#### IV. Pembahasan

Penelitian ini belum pernah dilakukan terhadap manusia ataupun hewan coba sebelumnya, akan tetapi penelitian yang sering dilakukan adalah menilai salah satu komponen dalam penelitian ini yaitu glutamat. Pemanfaatan dexmedetomidin di Indonesia sudah banyak dilakukan bukan hanya untuk kepentingan operasi bedah saraf saja, akan tetapi pemanfaatannya juga digunakan untuk

operasi bedah yang lain. Selain itu, pemanfaatan dexmedetomidin di ruang perawatan intensif untuk sedasi juga sudah sering dilakukan.<sup>4,7,10</sup> Pemanfaatan dexmedetomidin di RSMS dimulai tahun 2010 yang awal mulanya spesifik hanya untuk kasus-kasus operasi bedah saraf dengan tumor otak, kemudian pemanfaatan tersebut mulai dilakukan di ruang perawatan intensif hanya untuk kasus pascaoperasi bedah saraf. Perkembangannya kemudian, penggunaan dexmedetomidin tidak saja pada kasus tumor otak, tapi juga untuk kasus-kasus tindakan operasi tulang belakang, operasi digestif, operasi vitreoretina. Hingga saat ini belum ditemukan adanya kejadian yang tidak diharapkan akibat penggunaan dexmedetomidin untuk berbagai kasus yang ada di RSMS. Pemanfaatan dexmedetomidin untuk operasi bedah saraf pada kasus cedera kepala, mulai dilakukan pada tahun 2012 dengan tetap mempertimbangkan derajat kesadaran pasien ( $\text{GCS} > 8$ ) dan setelah itu dilanjutkan di ruang perawatan intensif. Kasus yang terjadi di RSMS untuk kepentingan penelitian ini, memiliki variasi lokasi cedera, perbedaan banyaknya darah yang tertampung berdasarkan pemeriksaan CT-scan, serta jenis trauma dan penyebabnya. Kepentingan penelitian ini tidak hanya terbatas bagaimana melindungi otak dari kerusakan sekunder dengan menggunakan obat, tetapi diperlukan informasi yang mengenai patofisiologi dari COT. Patofisiologi COT terdiri dari dua tahap utama, primer (mekanik) fase kerusakan dan sekunder (tertunda) kerusakan. Kerusakan primer terjadi pada saat cedera dan termasuk memar dan lecet, cedera aksonal yang menyebar, dan perdarahan intrakranial. Kerusakan sekunder mencakup proses yang dimulai pada saat cedera, tapi tidak muncul secara klinis selama berjam-jam atau bahkan berhari-hari setelah cedera. Proses tersebut meliputi kerusakan otak akibat iskemia, pembengkakan (edema), perubahan mekanisme neurokimia, dan aktivasi enzim degradatif. Keseluruhan kegiatan yang merupakan kerusakan sel sekunder atau tertunda setelah COT bersifat kompleks.<sup>3,11-13</sup> Berbagai macam mekanisme berkontribusi terhadap kerusakan sekunder setelah trauma. Iskemia, disebabkan oleh penurunan aliran darah

serebral, merupakan mekanisme yang mendasari kerusakan otak sekunder yang penting, terutama pada individu yang terluka parah. Penurunan aliran darah otak merusak mitokondria, yang diikuti dengan pergeseran metabolisme dari aerobik menjadi anaerobik dalam neuron. Selain itu, homeostasis ion menjadi terganggu dan terjadi peningkatan  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , dan  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler yang menyebabkan pembengkakan sel dan reduksi aliran darah serebral yang lebih besar. Kerusakan mitokondria menyebabkan pelepasan *reactive oxygen species* (ROS), seperti superoksida dan hidrosil radikal. Oksigen radikal bebas ini dapat merusak membran sel dengan menyebabkan peroksidasi lipid, dapat menyebabkan kerusakan DNA dan kerusakan purin dan basa pirimidin, dan juga umpan balik dan kerusakan membran mitokondria yang lebih lanjut menyebabkan perubahan fungsi. Peradangan berperan penting pada kerusakan otak sekunder setelah COT. Neuron dan glia mensintesis dan melepaskan sitokin seperti *tumor necrotizing factor* (TNF) dan interleukin, yang dapat menyebabkan respon kekebalan setelah COT. Peningkatan inflamasi akibat pelepasan sitokin dan akumulasi sel kekebalan bisa mengakibatkan penurunan lebih lanjut aliran darah otak karena pembengkakan otak.<sup>14</sup> Tingkat ekstraselular glutamat, yang merupakan neurotransmiter eksitatorik utama dalam sistem saraf mamalia, diketahui meningkat secara dramatis setelah COT *in vivo*. Glutamat mengaktifkan berbagai reseptor pada neuron termasuk saluran ion permeabel  $\text{Ca}^{2+}$ . Pelepasan glutamat yang berlebihan dan stimulasi yang berlebihan reseptor eksitatorik asam amino, dikenal dengan “eksitotoksisitas”, diyakini berperan utama dalam cedera sekunder dan kematian sel-sel dari SSP setelah luka trauma. Selain itu, aktivasi *voltage-gated calcium channel* (VGCCs) atau kebocoran melalui membran sel yang rusak, dapat menyebabkan elevasi  $\text{Ca}^{2+}$  dalam sel setelah cedera. Masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel akan menyebabkan elevasi kalsium bebas intraseluler, yang dapat mengaktifkan berbagai enzim, pengaturan pergerakan kaskade kejadian yang akhirnya menyebabkan sel cedera dan kematian. Perubahan dalam homeostasis  $\text{Ca}^{2+}$  seluler mungkin salah satu

mekanisme kunci yang berkontribusi pada kerusakan saraf sekunder dan perubahan fisiologi yang mengikuti cedera otak traumatik.<sup>14</sup> Perubahan metabolik yang terjadi pascacedera otak traumatik melibatkan banyak faktor yang saling berkaitan dan mengarah kepada terjadinya kerusakan sel saraf yang permanen. Glutamat, sebuah neurotransmiter eksitatorik yang dikenal dalam Susunan Saraf pusat (SSP), merupakan asam amino non-esensial, dan merupakan yang paling berlimpah asam amino bebas dalam SSP, terhitung sekitar 60 persen dari total aktivitas neurotransmiter di otak. Glutamat memiliki beberapa peran penting dalam pengembangan dan fungsi dari kegiatan otak normal, diantaranya: regulasi dari proses komunikasi antara neuron, pengembangan plastisitas dalam SSP, dan berfungsi sebagai cadangan energi.<sup>15-16</sup>

Aktivasi *reseptor N-Methyl D-aspartate* (NMDA) oleh glutamat sangat penting untuk fungsi otak. Mereka adalah pusat untuk banyak perubahan kegiatan-tergantung dalam kekuatan sinaptik dan konektivitas yang dianggap mendasari pembentukan memori dan belajar. Ada bukti yang berkembang bahwa kadar fisiologis aktivasi reseptor NMDA sinaptik memacu kelangsungan hidup berbagai jenis neuron atau membuat mereka lebih tahan terhadap trauma. Efek menguntungkan dari glutamat sangat tergantung pada homeostasis yang ketat, mempertahankan konsentrasi glutamat pada cairan ekstraselular otak (CES) di bawah kisaran toksiknya. Konsentrasi rendah ( $0,3\text{--}2\mu\text{M/L}$ ) glutamat dalam CES otak dipertahankan oleh mekanisme tetap kompartementalisasi glutamat. Glutamat dilepaskan dari neuron sebagai neurotransmiter yang merangsang reseptor glutaminergik (reseptor ionotropik NMDA dan AMPA atau reseptor glutamat metabotropik). Aktivasi berlebihan dari reseptor ionotropik mengarah ke pembukaan reseptor ionofor-berpasangan, termasuk saluran kalsium, yang sangat penting. Efluks kalsium ke dalam neuron, yang mengaktifkan enzim proteolitik plasma, mengakibatkan kematian sel neuronal melalui apoptosis atau nekrosis. Penelitian dengan menggunakan hewan coba dan studi klinis pada manusia mengungkapkan

hubungan patologis kadar glutamat CES yang tinggi dan beberapa gangguan neurodegeneratif akut dan kronis, termasuk stroke, cedera otak traumatis, perdarahan intraserebral, meningitis, hipoksia otak, amyotropik lateral sklerosis (ALS), glaukoma, demensia HIV, glioma dan banyak lainnya. Bagian-bagian tersebut ditandai dengan elevasi beberapa ratus kali lipat dari konsentrasi glutamat dalam CES otak difasilitasi oleh kerusakan sawar darah otak, yang memungkinkan gerakan bebas glutamat antara plasma dan CES, sepanjang gradien konsentrasi.<sup>16</sup> Modalitas pengobatan alternatif yang berfokus pada eliminasi glutamat beracun yang berlebihan, daripada antagonis reseptor yang telah dikembangkan. Dinyatakan bahwa kelebihan kadar glutamat dalam CES otak mungkin aman dan efektif dipindahkan ke plasma melalui sistem transporter endotel.

Kondisi normal, konsentrasi plasma glutamat adalah 5–100  $\mu\text{M/L}$ , konsentrasi darah keseluruhan adalah 150–300  $\mu\text{M/L}$ , sementara di CES otak hanya 0,3–2  $\mu\text{M/L}$ . Pembuangan kelebihan glutamat di otak ke dalam darah melibatkan gradien konsentrasi yang signifikan. Penurunan konsentrasi glutamat plasma/darah mengurangi gradien yang tidak menguntungkan ini, dan memfasilitasi efluks glutamat dari otak ke dalam darah, yang disebut "neuroproteksi oleh scavenger glutamat darah". Komponen yang mampu mengurangi kadar glutamat darah yang ditunjuk "scavenger glutamat darah". Aktivitas buangan glutamat darah dalam merangsang efluks pembuangan glutamat otak ke darah bersifat *self-limiting*, dimana proses akan melambat dan berhenti ketika kelebihan kadar glutamat menurun di bawah ambang aktivasi transporter glutamat pembuluh darah otak yang memediasi efluks glutamat ke dalam darah. Hal ini berarti *scavenger glutamat darah* harus menjaga efek fisiologis dari glutamat dalam mengatur metabolisme dan keseimbangan elektrolit, menjaga fungsi saraf.<sup>16</sup> Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa para subjek yang mendapatkan dexmedetomidin menunjukkan rerata penurunan kadar glutamat plasma dan masih dalam rentang normal glutamat plasma (5–100  $\mu\text{M/L}$ ). Pada saat terjadi trauma sebelum diberikan dexmedetomidin, rerata

kadar glutamat 16,78  $\mu\text{M/L}$ , sedangkan subjek tanpa dexmedetomidin rerata kadar glutamat 14,76  $\mu\text{M/L}$ . Peningkatan glutamat sangat tinggi sekali hanya terjadi pada awal-awal trauma, kemudian mengalami penyesuaian.<sup>3,14</sup> Penelitian yang pernah dilakukan pada kasus-kasus neurotrauma dengan menggunakan mikro dialisis, menunjukkan hasil kadar glutamat rerata dalam 24 jam pertama dari monitoring adalah <10  $\mu\text{M/L}$  pada 31 pasien (18,8%), antara 10 dan 20  $\mu\text{M/L}$  pada 58 pasien (35,1%), dan >20  $\mu\text{M/L}$  pada 76 pasien (46,1%). Ada kecenderungan yang jelas dari tingkat kematian lebih tinggi di antara pasien dengan tingkat glutamat rata-rata >20  $\mu\text{M/L}$  (30%) dibandingkan dengan 18% untuk  $\leq 20$   $\mu\text{M/L}$ . Namun, perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ( $p=0,08$ ). Tidak ada korelasi yang ditemukan antara tingkat awal glutamat dan usia, hasil CT-scan, atau ISS. Kadar glutamat cenderung kembali normal dari waktu ke waktu (diamati pada 71% pasien dalam penelitian ini), tingkat mortalitas adalah 17,1%. Sedangkan 41,2% dari mereka yang selamat pada akhirnya mencapai hasil fungsional yang baik. Ketika kadar glutamat cenderung meningkat dari waktu ke waktu atau tetap abnormal (diamati pada 29% pasien dalam penelitian ini), tingkat mortalitas adalah 39,6%. Sedangkan 20,7% dari mereka yang selamat memiliki hasil fungsional yang baik.<sup>17</sup> Tingkat glutamat per jam tidak akan terpengaruh oleh hemodinamik atau tekanan intrakranial perubahan sementara karena tidak ada korelasi antara glutamat dan parameter per jam diukur lain seperti rerata tekanan darah, tekanan intrakranial,  $\text{PO}_2$  jaringan otak, atau  $\text{SjvO}_2$ . Namun, elevasi terus-menerus dalam tekanan intrakranial atau oksigenasi yang sangat sedikit dan persisten jaringan otak terkait erat dengan peningkatan kadar glutamat. Penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan kadar glutamat terjadi pada subjek yang mendapatkan dexmedetomidin. Pengamatan 24 jam setelah mendapatkan dexmedetomidin, rerata kadar glutamat menurun menjadi 12,76  $\mu\text{M/L}$  (27,9%) dibandingkan pemeriksaan awal. Evaluasi kadar glutamat pada jam ke-72 pasca pemberian dexmedetomidin, menunjukkan rerata kadar glutamat 9,09  $\mu\text{M/L}$  atau menurun 57,1% dibandingkan dengan pemeriksaan awal

atau turun 9,6% dibandingkan pemeriksaan jam ke-24. Rerata kadar glutamat pada subjek yang tidak mendapatkan dexmedetomidin mengalami peningkatan secara bertahap, dimana rerata kadar jam ke-24 menjadi 19,49  $\mu\text{M/L}$  dan meningkat lebih tinggi pada jam ke-72 menjadi 21,06  $\mu\text{M/L}$ .

Penurunan kadar glutamat karena pemberian dexmedetomidin pada penelitian ini menunjukkan kemampuan dexmedetomidin mengurangi rangsang pelepasan neurotransmitter, mengurangi penekanan konsentrasi norepinefrin, tidak menekan peningkatan konsentrasi glutamat sentral.<sup>12</sup> Peningkatan kadar glutamat pada kedua kelompok penelitian merupakan suatu hal yang berbeda dengan penelitian-penelitian pada hewan coba. Banyak faktor yang mempengaruhi kondisi subyek, sehingga didapatkan rerata hasil yang meningkat akan tetapi masih dalam rentang normal. Kecenderungan peningkatan kadar glutamat pada penelitian ini diperlihatkan pada kelompok yang tidak mendapatkan dexmedetomidin, sehingga perlu dilakukan evaluasi lebih jauh lagi untuk mengetahui seberapa tinggi peningkatan kadar glutamat tersebut berlangsung dan berapa lama peningkatannya bertahan sebelum kadarnya turun kembali dalam rentang normal.

## V. Simpulan

Pemberian dexmedetomidin, menurunkan kadar glutamat pada pasien cedera otak traumatik dengan GCS  $\leq 8$ . Dexmedetomidin dengan dosis 0,4  $\mu\text{g/kgBB/jam}$  yang diberikan secara kontinyu dengan menggunakan syringe pump pada pasien cedera otak traumatik berat (GCS  $\leq 8$ ), menurunkan kadar glutamat sebanyak 57,1% yang dievaluasi dari awal pasien datang hingga jam ke-72.

## Daftar Pustaka

- World Health Organisation. Injuries. Country profile on road traffic injuries. Tersedia dari: UR : <http://www.wpro.who.int/mnh/data>
- Hovda DA, Giza CC. The neurometabolic cascade of concussion. *Journal of Athletic Training*. 2001; 36(3): 228–35
- Tagliaferri F, Compagnone C, Gennarelli TA. Head trauma. Dalam: Torbey MT, ed. *Neurocritical care*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010, 209–19.
- Hinzman JM, Thomas TC, Burmeister JJ, Quintero JE, Huettl P, Pomerleau F, et al. Diffuse brain injury elevates tonic glutamate levels and potassium-evoked glutamate release in discrete brain regions at two days post-injury: an enzyme-based microelectrode array study. *J Neurotrauma*. 2010;27:889–99.
- Saatman KE, Creed J, Raghupathi R. Calpain as a therapeutic target in traumatic brain injury. *J Neurotherapeutics*. 2010;7(1):31–42.
- Zlotnik A, Ohayon S, Gruenbaum BF, Gruenbaum SE, Mohar B, Boyko M, dkk. Determination of factors affecting glutamate concentrations in the whole blood of healthy human volunteers. *JNSA*. 2011;23:45–9
- Nakano T, Okamoto H. Dexmedetomidine-induced cerebral hypoperfusion exacerbates ischemic brain injury in rats. *J Anesth*. 2009; 23:378–84.
- Aarts MM, Tymianski M. TRPMs and neuronal cell death. *Eur J Physiol*. 2005;451:243–49
- Gurbet A, Mogal EB. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirement. *Can J Anesth*. 2006; 53(7):646–52
- Gertler R, Brown HC, Mitchel DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *BUMC Proceedings*. 2001;14:13–21
- McAllister TW. Neurobiological consequences of traumatic brain injury. *J Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13:287–300.

12. Kass IS. Brain metabolism and mechanisms of cerebral ischemia. Dalam: Schwartz AJ, Butterworth JF, Gross JB, editor. American Society of Anesthesiologist. Pennsylvania: Lippincott Williams-Wilkins; 2006, 83–93
13. Hawkins AR. The blood-brain barrier and glutamate. *Am J Clin Nut.* 2009;90: 867–74
14. Leibowitz A, Boyko M, Shapira Y, Zlotnik A. Blood glutamate scavenging: insight into neuroprotection. *Int JMol Sci.* 2012;13:10041–66
15. Alves JL, Pinto AM. Glutamate and post-traumatic cerebral excitotoxicity as possible therapeutic targets. *Arq Bras Neurocir.* 2013;32(2):80–5
16. Mellergard P, Sjorgen F, Hillman J. The cerebral extracellular release of glycerol, glutamate, and FGF2 is increased in older patients following severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2012;29:112–18
17. Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, Goodman JC, Robertson C. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2010;113:564–70.