

Peran Protease Calpains pada Neurotrauma

MM Rudi Prihatno*, Sudadi*

*Laboratorium Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Soedirman-Rumah Sakit Margono Soekarjo, **Laboratorium Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada-Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Cedera otak traumatik merupakan kejadian yang dapat berakibat fatal bila tidak mendapatkan penatalaksanaan yang adekuat. Penatalaksanaan tersebut dapat berupa terapi medikamentosa ataupun intervensional non-farmakologik seperti pemberian oksigen dengan ventilasi mekanik, tindakan pembedahan, dan lain sebagainya.

Hal terpenting yang paling baik dilakukan adalah penatalaksanaan awal pasca kejadian, dimana proses-proses metabolik di otak sangat mempengaruhi hasil akhir dari kondisi seluler otak. Salah satu yang menjadi pertimbangan adalah penatalaksanaan pencegahan pemburukan dampak cedera otak traumatik dengan intervensi yang memanfaatkan jalur-jalur iskemik yang sudah diketahui, salah satunya adalah protease calpain.

Kata kunci: Calpain, cedera otak

JNI 2013; 2 (2):115-122

The Role of Calpains Protease in Neurotrauma

Abstract

Traumatic brain injury is an event that can be fatal if not get an adequate management. Treatment may be either medical therapy or interventional non-pharmacological, such as providing oxygen with mechanical ventilation, surgery, and so forth.

The most important thing is best done early post-incident management, in which metabolic processes in the brain greatly affect the outcome of the condition of the brain cell. One of the consideration is the impact of deterioration prevention treatment of traumatic brain injury with interventions that harness ischemic pathways already known, one of which is the protease calpain.

Key words: Calpain, traumatic brain injury

JNI 2013; 2 (2):115-122

I. Pendahuluan

Neurotrauma merupakan proses yang berjenjang bila dikaitkan dengan dampak pascatrauma. Salah satunya adalah komponen kerusakan sel-sel saraf yang dapat berakibat pada gangguan fungsional. Ada beberapa mekanisme proses yang dapat menjelaskan kerusakan sel-sel saraf tersebut dan ada beberapa penjelasan spesifik yang berkaitan dengan tipe kerusakan selnya.

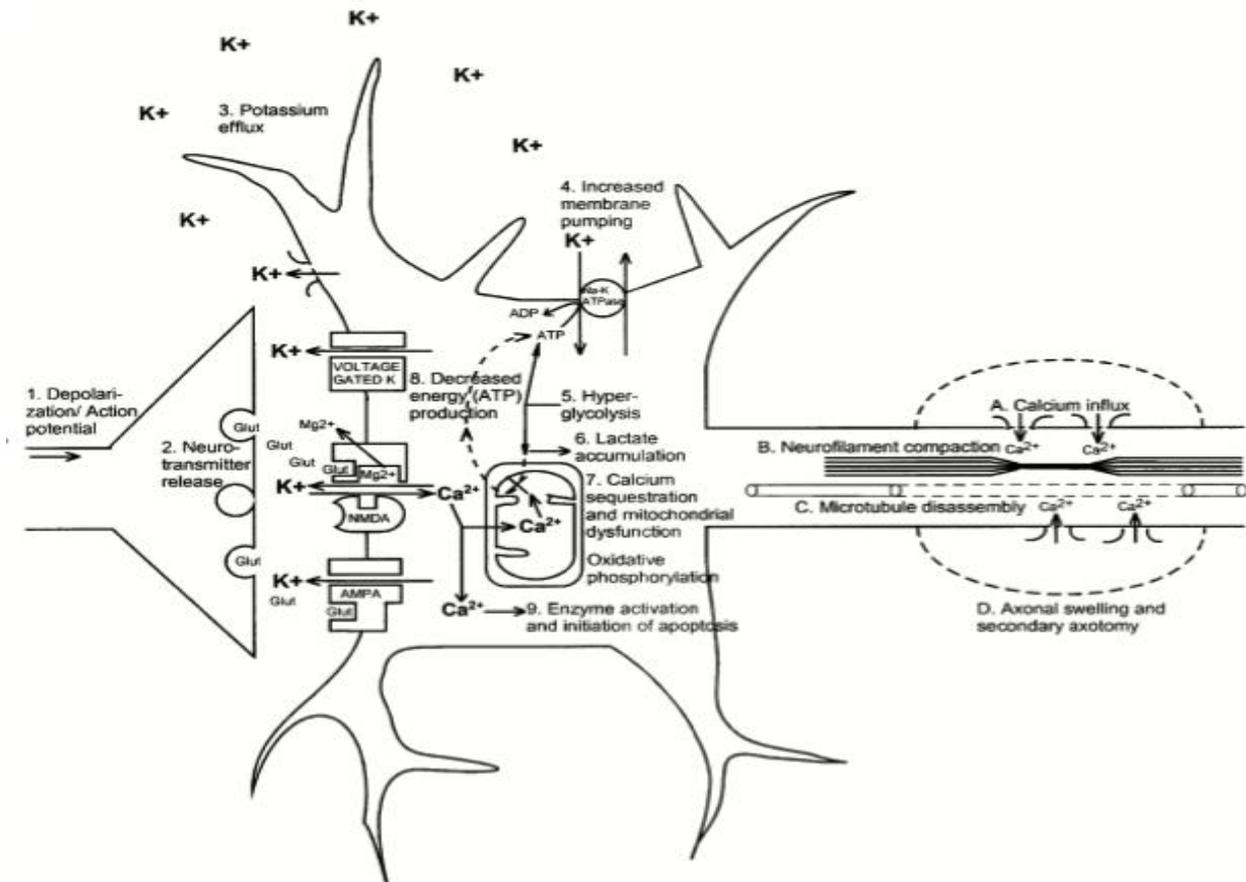
Kasus neurotrauma akan melibatkan beberapa komponen biokimiawi yang saling berpengaruh satu dengan yang lainnya. Proses terjadinya kerusakan sel yang berasal dari beberapa jalur, memungkinkan untuk dilakukannya beberapa usaha yang diharapkan dapat mengurangi terjadinya kerusakan sel.

Trauma kepala menyebabkan pelepasan glutamat yang berlebihan dari neuron dan glia, meningkatkan

konsentrasi glutamat dalam cairan serebrospinal (CSF). Perubahan biokimia yang terkait dengan pelepasan berlebihan glutamat dan aktivasi reseptor glutamate, berhubungan erat dengan peningkatan ion kalsium intraseluler, yang memicu sejumlah peristiwa yang menyebabkan berbagai kerusakan, termasuk aktivasi fosfolipase, protein kinase, protease, nitrat oksida sintase, dan enzim lainnya. Aktivasi enzim ini juga menghasilkan peroksidasi lipid, proteolitik, pembentukan radikal bebas, asam deoksiribonukleat (DNA), dan akhirnya kematian neuron.¹

Tiga rute telah diidentifikasi memicu kematian saraf dalam kondisi fisiologis dan patologis.

Kelebihan aktivasi reseptor glutamat ionotropik menyebabkan masuk dan terakumulasinya ion Ca^{2+} dan Na^+ yang akan menghasilkan pembengkakan dan kematian neuronal yang cepat dalam beberapa jam. Rute kedua disebabkan oleh stres oksidatif akibat akumulasi oksigen reaktif dan spesies nitrogen. Apoptosis atau kematian sel terprogram yang sering terjadi selama proses perkembangan telah diciptakan sebagai rute tambahan untuk kematian neuronal patologis di sistem saraf yang matur. Bukti-bukti adanya akumulasi yang menimbulkan eksitotoksitas, stres oksidatif, dan apoptosis menyebar melalui jalur sinyal yang berbeda dan transduksi yang eksklusif serta berkontribusi terhadap hilangnya neuron setelah cedera otak hipoksik-iskemik. Dengan demikian, intervensi terapi dari cedera saraf hipoksik-iskemik harus ditujukan untuk mencegah eksitotoksitas, stres oksidatif, dan apoptosis.²



Gambar 1 Kaskade neurometabolik. (1) depolarisasi non-spesifik dan inisiasi potensial aksi, (2) pelepasan neurotransmitter eksitatorik, (3) efluks masif K, (4) peningkatan aktivitas pompa ionic membrane untuk mempertahankan homeostasis, (5) hiperglikolisis untuk menghasilkan lebih banyak ATP, (6) akumulasi laktat, (7) influx Ca dan sequestrasi mitokondria yang mengganggu metabolisme oksidatif, (8) penurunan produksi energi (ATP), (9) aktivasi calpain dan inisiasi apoptosis.

A. disrupti axolemma dan influx Ca, B. penyusunan neurofilamen melalui fosforilasi C. pembongkaran mikrotubulus dan akumulasi aksonal yang mentranspor organel, D. pembengkakan aksonal dan akhirnya aksotomi.²

Perubahan Ionik Cedera Kepala

Normalnya, K ekstrasel yang berlebihan akan diambil oleh sel glia disekitarnya. Mekanisme ini akan membuat otak mempertahankan kadar K fisiologis setelah terjadi gangguan yang ringan.

Bagaimanapun juga paparan yang berat seperti cedera otak atau iskemia, mempengaruhi kompensasi tersebut. Segera setelah terjadi trauma pada otak, maka terjadi kerusakan membran neuronal, pemanjangan axonal, dan terbukanya saluran voltase K-dependent yang dapat menjadi petanda peningkatan K ekstrasel. Sebagai tambahan, depolarisasi non-spesifik mengakibatkan pelepasan asam amino eksitatorik (EAA) glutamat, yang mengeksaserbasi fluks K dengan cara mengaktifasi Kainat, NMDA, dan reseptor *D-amino 3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA). (lihat gambar 1).

Peningkatan K ekstrasel, akan memicu depolarisasi neuronal, mengakibatkan pelepasan EAA, pembukaan saluran reseptor EAA (NMDA, AMPA, kainate), dan fluks K. Eksitasi masif ini kemudian diikuti oleh supresi neuronal relatif yang dikenal dengan *spreading depression*. Usaha untuk mempertahankan homeostasis ionik, pompa membran memerlukan energi yang diaktifkan dan dipicu oleh peningkatan kadar glukosa (gambar 1, kejadian 4 dan 5).

Pada percobaan terhadap tikus peningkatan kadar glukosa terjadi hampir bersamaan setelah dilakukan trauma dan bertahan 30 menit di ipsilateral korteks dan hipokampus. Setelah beberapa injuri yang berat seperti kontusio korteks, peningkatan metabolisme mungkin bertahan hingga 4 jam di daerah yang jauh dari area kontusi. Karena metabolisme oksidatif serebral berjalan mendekati maksimal, peningkatan kebutuhan energi secara tiba-tiba paling besar dipenuhi oleh peningkatan glikolisis.

Glikolisis mempercepat terjadinya peningkatan produksi laktat dan muncul setelah iskemik dan injuri otak, metabolisme oksidatif juga berkurang pasca cedera otak. Kelemahan fungsi mitokondria ini dapat menurunkan produksi ATP, yang memberikan stimulus kedua untuk meningkatkan glikolisis. Jadi produksi laktat oleh peningkatan glikolisis terjadi bersamaan dengan penurunan metabolismenya yang berakibat pada akumulasi laktat (gambar 1, kejadian 6).

Peningkatan kadar laktat dapat berakibat pada disfungsi neuronal oleh pengaruh asidosis, kerusakan membran, perubahan permeabilitas sawar darah otak, dan edema serebri. Peningkatan kadar laktat intraseluler setelah cedera otak traumatik kemungkinan dapat mengakibatkan neuron mengalami iskemik sekunder, tetapi apakah pada kasus ini cedera traumatik terjadi berulang

masih belum diketahui. Hipotesis yang diambil adalah bahwa produksi laktat sel glia pascatrauma dan laktat yang berlebihan sebenarnya ditraspor ke neuron untuk digunakan sebagai bahan bakar cadangan atau substrat energi.³

Eksitotoksisitas Glutamat

Cedera otak traumatik yang utama dan sekunder berhubungan dengan pelepasan dalam jumlah besar neurotransmitter asam amino eksitatorik, terutama glutamat. Keberadaan glutamat ekstraseluler dalam jumlah besar akan mempengaruhi neuron dan astrostit dan mengakibatkan overstimulasi reseptor ionotropik dan metabotropik glutamat dengan berturut-turut Ca^{2+} , Na^+ , dan fluks K^+ . Meskipun peristiwa ini memicu proses katabolik termasuk kerusakan sawar darah otak, respon selular berusaha untuk mengimbangi kenaikan gradien aktifitas ion Na^+/K^+ -ATPase dan bergantian kebutuhan metaboliknya, yang menciptakan lingkaran setan aliran - metabolisme yang terlepas ke dalam sel.⁴

Stres oksidatif berhubungan dengan pembentukan *reactive oxygen species* (radikal bebas oksigen dan entitas yang berkaitan termasuk superoksida, hidrogen peroksida, oksida nitrat, dan peroksininitrit) sebagai respon cedera otak traumatik. Produksi berlebihan spesies oksigen reaktif terjadi karena eksitotoksisitas dan kelelahan dari sistem antioksidan endogen (misalnya superoksida dismutase, glutathion peroksidase, dan katalase) yang menginduksi peroksidasi struktur seluler dan vaskuler, oksidasi protein, pembelahan DNA, dan penghambatan dari rantai transport elektron mitokondrial. Meskipun mekanisme tersebut cukup berkontribusi terhadap kematian sel yang segera, proses inflamasi dan program apoptosis awal atau akhir yang diinduksi oleh stres oksidatif.⁴

Eksitotoksisitas yang terjadi pada cedera otak traumatik akan memicu terjadinya proses kerusakan sel melalui beberapa jalur, yang salah satunya adalah glutamat. Kerusakan tersebut akan semakin berat bila tidak ada upaya untuk proteksi otak.

Bentuk morfologi utama yang diambil oleh sel-sel mati atau pasca kejadian iskemik (gambar 1 kolom 5), menjelaskan tentang tahap akhir yang dicapai merupakan tujuan utama dari penelitian tentang kematian sel iskemik. Perubahan jangka panjang fungsional atau struktural (gambar 1 kolom 6), kecuali perubahan pada permeabilitas membran, diketahui terjadi sebagai akibat dari iskemia.

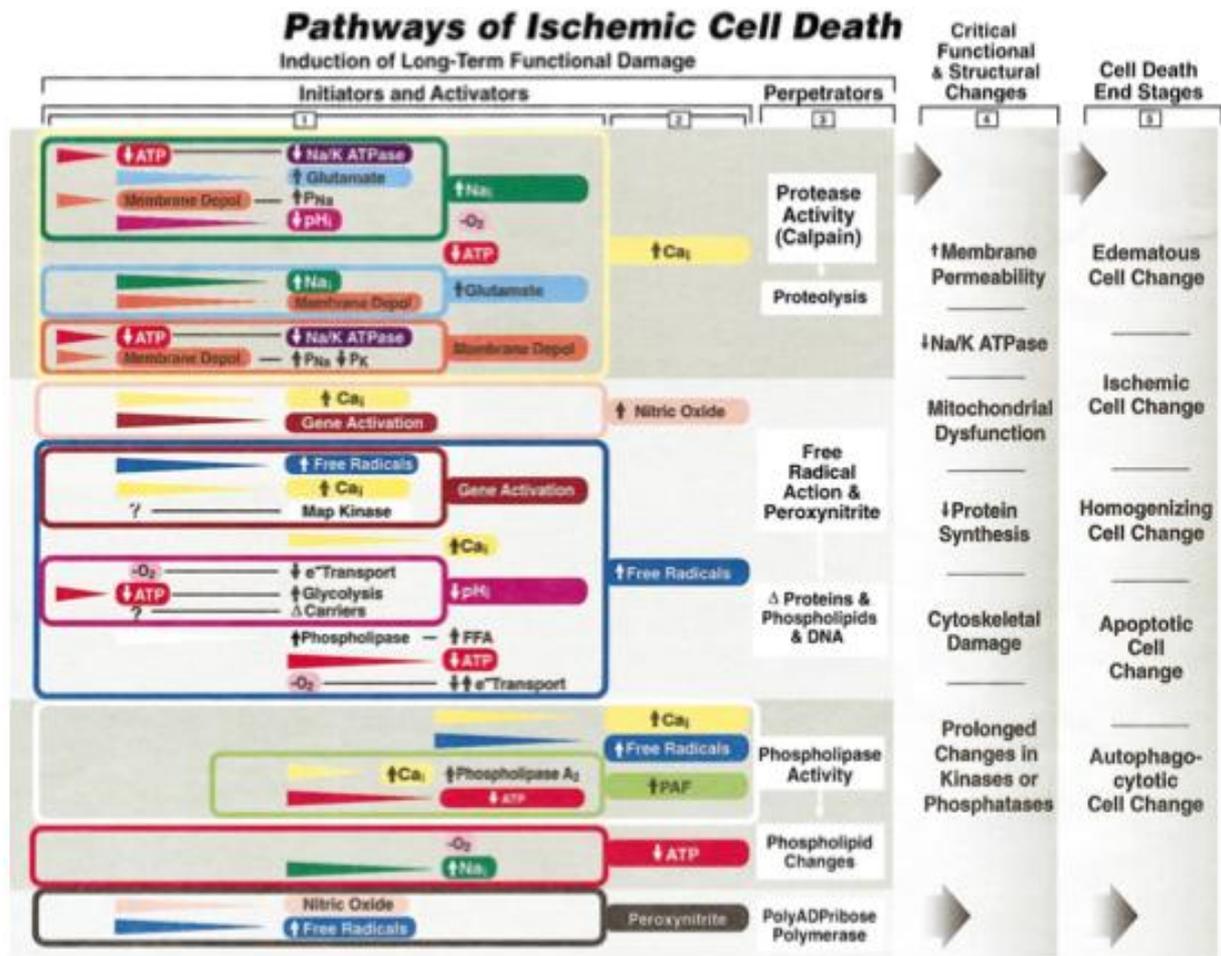
Hipotesis menyatakan bahwa satu atau lebih akun ini untuk satu atau lebih bentuk kematian sel iskemik.⁴ Beberapa kejadian cenderung

menyebabkan perubahan jangka panjang fungsional (gambar 1 kolom 4), disebut "pelaku" karena dianggap kunci utama yang mengganggu dalam kematian sel iskemik. Perubahan pada beberapa variabel (gambar 1 kolom 2 dan 1), yang diprakarsai oleh penghambatan asli transpor elektron, yang hasil akhirnya terpentingnya dianggap mengaktifkan pelaku, tetapi mungkin juga memiliki efek langsung pada kerusakan sel, yang tidak ditampilkan. *Output* utama dari perubahan ini, disatukan sebagai inisiator dan aktivator, perubahan yang terjadi (gambar 1 kolom 2) akan mengaktifkan pelaku.

Interaksi kausal langsung antara perubahan spesifik yang ditunjukkan untuk peristiwa ini jauh sebelumnya lebih dikenal dibandingkan interaksi pada tahap akhir dari proses. Jalur (gambar 1 kolom 2 dan 3) yang menggambarkan kejadian indikasi level interaksi yang sangat tinggi antara perbedaan perubahan yang disebabkan oleh iskemia, termasuk beberapa lingkaran umpan balik positif.⁵

Protease Calpains

Kematian sel yang disebabkan oleh aktifasi berlebihan reseptor glutamat (eksitotoksitas) terjadi pada kasus-kasus neurodegenerasi setelah stroke, trauma serebral, dan kejang epileptik.



Gambar 2 Alur kematian sel iskemik. Kotak berwarna mencakup perubahan yang berbeda yang menyebabkan perubahan dalam variabel yang diwakili oleh warna tersebut. Sebagai contoh, peningkatan oksida nitrat (warna merah muda) hasil dari peningkatan kalsium dan aktivasi gen. Panah horisontal berwarna mewakili semua peristiwa dalam kotak warna itu. Misalnya, mata panah merah (untuk ATP) merupakan kehilangan oksigen dan peningkatan natrium, yang ditutup di dalam kotak merah yang terkait dengan ATP (bagian bawah dekat gambar). Pemberian tanda ini memungkinkan konektivitas sistem yang sangat besar mewakili jalur yang dikendalikan. Sebagai contoh, perubahan yang baik berkontribusi terhadap peningkatan natrium, berada dalam kotak hijau, sangat banyak ketika "isi" dari setiap mata panah dipertimbangkan. Selain itu, perubahan yang berkontribusi terhadap peningkatan kalsium sitosol, dan aktivitas calpain dari sekarang, kesemuanya termasuk dalam kotak dan panah abu-abu. Besarnya jumlah siklus umpan balik positif ini mudah dilihat. Depol, depolarisasi; pH_i, pH intraseluler; Na_i, Na⁺ intraseluler; Ca_i, Ca²⁺ intraseluler; FFA, asam lemak bebas; PAF, platelet-activating factor; e⁻ Transport, transpor elektron

Aktivasi permeabel Ca^{2+} NMDA atau reseptor AMPA dan berlebihannya Ca^{2+} neuronal subsequent menunjukkan kematian sel neuronal yang diakibatkan oleh mediasi glutamate.⁴ Mitokondria mengambil sejumlah besar Ca^{2+} selama overaktivasi reseptor glutamat.

Penelitian terbaru membuktikan bahwa penyerapan Ca^{2+} mitokondria diperlukan untuk memicu kematian neuron eksitotoksik. Penyerapan Ca^{2+} mitokondria yang berlebihan dapat menghilangkan energi mitokondria dan untuk memicu produksi ROS mitokondria. Setelah periode intens atau overaktivasi reseptor glutamat yang berkepanjangan, gangguan energetik mitokondria tidak dapat diubah dan menginduksi nekrosis eksitotoksik.⁴

Ca^{2+} mitokondria yang berlebihan, menyebabkan pelepasan faktor-C sitokrom proapoptosis. Sitokrom-C dapat mengaktifkan kelompok protease sistein, yaitu caspase, dengan cara mengikat protein sitosol *apoptotic protease activating factor-1*. Aktivasi kaskade caspase dimulai dengan caspase-9, yang merupakan caspase hulu di jalur apoptosis mitokondria, kemudian akan mengaktifkan caspase-3, yang merupakan caspase penentu utama neuron dan juga bertanggung jawab untuk aktivasi caspase-2, -6, -7, dan -8. Kaskade caspase sangat penting untuk perubahan biokimia dan morfologi yang banyak terjadi selama proses apoptosis. Namun, kecukupan kadar ATP diperlukan untuk aktivasi kaskade caspase. Oleh karena itu telah disampaikan bahwa kemampuan mitokondria untuk memulihkan aktivitasnya setelah overaktivasi reseptor toksik glutamat dapat menentukan apakah neuron akan mati oleh apoptosis atau nekrosis.⁶

Berbagai proses aktif yang terjadi selama overaktivasi reseptor glutamat dapat mempengaruhi model kematian sel yang dipilih. Produksi oksida nitrat yang meningkat terbukti berkontribusi pada kematian neuron eksitotoksik. Oksida nitrat menginduksi stres oksidatif tetapi juga dapat menghambat proses apoptosis oleh nitrosilasi dan inaktivasi caspases. Pengaktifan Ca^{2+} yang diaktifkan sistein protease netral calpain-I, juga terjadi pada awal kematian neuron eksitotoksik. Seperti caspases, calpain-I, memotong berbagai protein sitoskeletal, enzim, dan faktor-faktor transkripsi dan bisa mengganggu aktivitas proteolitik dari caspase.⁶

Calpains-I diaktifkan selama terjadinya apoptosis, yang menggambarkan ikatan umpan balik negatif yang membatasi aktivasi caspase segera sesudah cascade apoptosis dimulai. Satu mekanisme potensial adalah pembelahan inhibitor calpain

endogen, calpastatin, oleh *caspase-3-like protease*, yang konsisten dengan konsep bahwa calpain berperan dominan dalam proses supresi apoptosis, yang ditunjukkan dari pembelahan dan inaktivasi produk gen yang lain pada permulaan apoptosis, seperti p53 dan Bax. Aktivasi calpain, menghambat masuknya sel ke dalam *caspase-dependent*, program kematian sel apoptosis dari hulu ke hilir dari pelepasan sitokrom-C.⁶

Calpains adalah keluarga *Ca²⁺ dependent cysteine protease* yang terdiri dari subunit katalitik 80 kD dan subunit 30 kD. Calpain aktif memotong protein penting, seperti spektrin, fodrin, Ca^{2+} -ATPase, dan protein kinase C, NF-kappa B. Hal ini berkontribusi terhadap renovasi dendritik, gangguan membran sitoplasma dan transportasi, modulasi ekspresi gen, dan degenerasi neuronal. Pengaktifan calpain terjadi setelah aktivasi reseptor ionotropik glutamat atau akibat hipoksia-iskemik. Inhibitor selektif calpain dapat mengurangi eksitotoksitas NMDA, kainate, atau AMPA-dimediasi sampai batas tertentu, dan kerusakan otak setelah hipoksia, iskemia serebral fokal, atau iskemia serebral transien global. Namun, aktivasi penyebab calpain-I terhadap eksitotoksitas telah ditentang dengan temuan yang menunjukkan bahwa blokade calpain-I oleh beberapa inhibitor tidak melindungi neuron dari neurotoksisitas glutamate. Selain calpains, protease lainnya, seperti katepsin D, diaktifkan dalam neuron kortikal yang terkena NMDA atau kainate yang kemungkinan terlibat dalam proses eksitotoksitas.²

Calpains merupakan sistein protease nonlisosom netral, yang diaktifkan oleh kalsium. Beberapa isoform calpains yang berada dalam otak, dua karakteristik yang terbaik, berada di berbagai tempat, diatur oleh isoform kalsium, adalah μ -calpain dan m-calpain. Masing-masing sebagai heterodimer yang terdiri dari subunit katalitik besar yang unik (80 kDa) dan subunit regulator kecil yang umum (28 kDa).⁷

Kedua subunit besar dan kecil berisi ikatan kalsium multipel. Peningkatan kalsium bebas intraseluler diatas ambang batas isoform spesifik (~ 1 M untuk μ -calpain dan ~ 1 mM m-calpain) mengakibatkan pengikatan kalsium dan selanjutnya berturut-turut melalui perubahan konformasi yang menimbulkan triad katalitik aktif, serta otolisis dari kedua subunit. μ -calpain dan m-calpain pada dasarnya memiliki substrat spesifik yang identik dan hampir belum diketahui peran diferensial mereka pada trauma.⁷

Aktivasi calpain transien terlibat dalam fungsi penting seperti sel sinyal, plastisitas sinaptik dan pergantian protein. Sebaliknya, aktivasi lanjutan

calpains berkontribusi antara neurodegenerasi kronis yang berhubungan dengan penyakit Parkinson, penyakit Alzheimer, dan penyakit Huntington, dan kerusakan saraf akut akibat cedera otak traumatis (TBI), stroke, hipoksia, dan cedera tulang belakang.

Calpains juga terlibat dalam proses patologi diluar SSP, seperti distrofi otot, diabetes mellitus tipe 2, pembentukan katarak, dan infark miokard. Meskipun bukti eksperimental untuk keterlibatan calpains dalam kondisi patologis yang kuat, masih banyak yang harus dipelajari tentang pengaturan aktivitas calpain, identitas dan kepentingan relatif dari substrat *in vivo*, dan peran diferensial dan lokalisasi subselular isoform calpain.⁷

Penelitian yang dilakukan pada tikus menyatakan bahwa penggunaan dengan kombinasi analisis imunoblotting dan imunohistokimia untuk produk pemecahan (*Breakdown Products/ BDPs*) protein sitoskeleton submembrane α II-spectrin khusus yang dihasilkan oleh calpains, menunjukkan bahwa perkusi cairan lateral otak yang cedera pada tikus menginisiasi aktivasi calpain dendrit saraf korteks dan hipokampus dan akson dalam substansia alba yang rusak dalam waktu 90 menit pasca cedera. Empat jam pascacedera, aktivasi calpain tercatat pada sel soma saraf dan dalam 24 jam menurun tajam pada neuron kortikal dan hippocampal yang diberi label *calpain-mediated spectrin BDPs* (Gambar 2).^{7,8}

Model tikus cedera otak traumatis yang umumnya digunakan digunakan adalah metode perkusi cairan lateral dan *cortical control impact* (CCI), aktivasi calpain (biasanya diuji menggunakan proteolisis spectrin sebagai pengganti penanda/ marker untuk aktivitas calpain) telah dibuktikan dalam model tikus dan beberapa jenis lainnya dalam model cedera otak traumatis *in vivo*, termasuk dampak trauma dengan kecepatan tinggi (akselerasi), kejatuhan beban, traum tertutup kranium, perkusi cairan garis tengah dan peregangan saraf optik, yang menyatakan bahwa aktivasi calpain pascatrauma adalah peristiwa patologis bersifat umum yang dipicu oleh traum fokal dan menyebar.^{7,8}

Meskipun demikian, perjalanan waktu aktivasinya mungkin berbeda dengan jenis cedera otak yang berkelanjutan, sebagai contoh adalah cedera otak difus karena kejatuhan beban, pada gambaran tengkorak tertutup terjadi peningkatan yang signifikan kadar *calpain-mediated 145 kDa spectrin BDPs* di hipokampus, korteks dan striatum, tetapi hanya setelah 24-48 jam pada tikus jantan, ketika kontusi kortikal fokal yang disebabkan oleh CCI meningkatkan *calpain-mediated proteolysis*

kortikal dalam beberapa menit sampai beberapa jam (Gambar 3). Keparahan cedera juga telah terbukti mempengaruhi pola aktivasi calpain di hippocampus atau area sekitar septo-hippocampal.^{7,9}

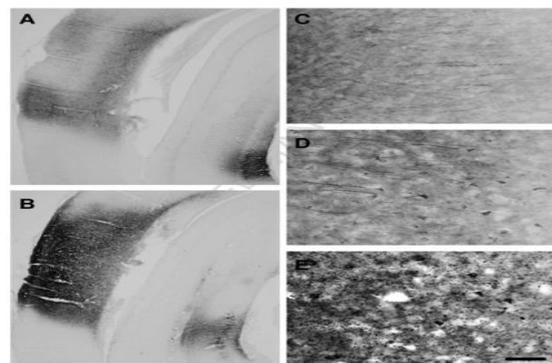
Proteksi Otak Jalur Calpain

Upaya untuk melakukan proteksi otak terhadap iskemik yang diakibatkan oleh cedera otak traumatis sangat bervariasi, dikarenakan banyak jalur yang bisa ditelusuri, salah satunya adalah mengurangi pemburukan kerusakan sel dengan menghambat beberapa jalur yang akan mengakibatkan terbentuknya ROS.

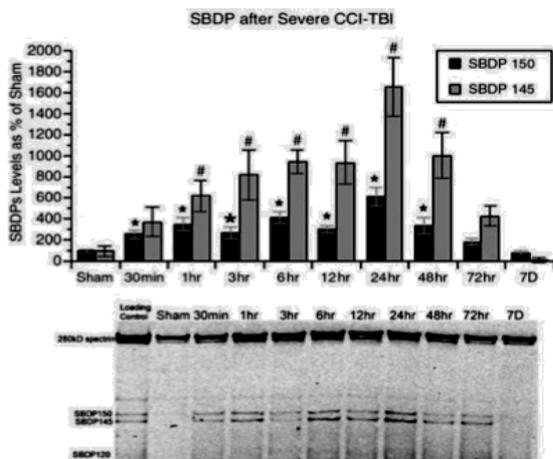
Hampir semua jalur sudah diteliti dan jalur-jalur tersebut belum ada kepastian mana yang lebih dominan mempengaruhi kerusakan sel yang lebih berat, dikarenakan kondisi traumanya yang tergantung pada usia, lokasi trauma, serta jenis traumanya.

Jalur yang cukup menarik adalah peningkatan kalsium intrasel yang diakibatkan aktivasi calpain yang merupakan protease sistein, yang aktivitasnya merupakan umpan balik yang sangat tergantung dari tinggi atau rendahnya kadar kalsium.

Semakin tinggi kadar kalsium, maka peningkatan calpains juga akan semakin tinggi, yang akan mengakibatkan kerusakan sel yang terjadi akan lebih berat. Cara yang paling memungkinkan adalah dengan melakukan intervensi terhadap jalur-jalur tersebut secara medikamentosa ataupun dengan menggunakan teknik anestesi hingga penatalaksanaan yang sangat memadai di ruang perawatan intensif.

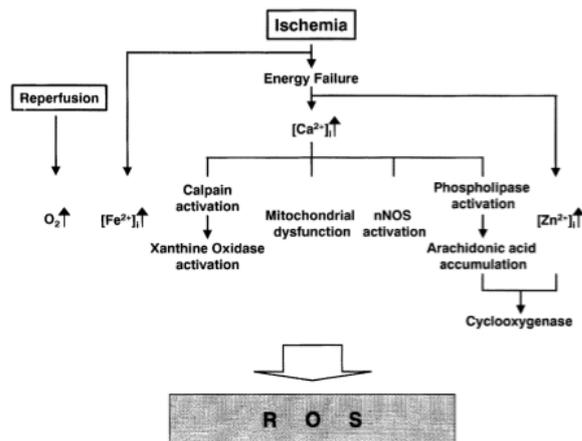


Gambar 3 Lokalisasi subselular dan regional kerusakan calpain-mediated spectrin setelah perkusi cairan cedera otak lateral pada tikus. Imunohistokimia dengan antibodi spesifik untuk fragmen *calpain-mediated proteolytic spectrin* menunjukkan batasan pola bentuk aktivasi calpain pada cedera otak di korteks dan area CA3 hippocampus di hemisfer ipsilateral pada cedera yang meningkat intensitasnya dari 4 jam (A) sampai 24 h (B) setelah cedera. Pada kontusi korteks, penandaan neuronal pertama kali terlihat pada dendrite pada 90 menit (C), dalam dendrit dan soma setelah 4 jam (D), dan degenerasi neuron dalam 24 jam (E).⁷



Gambar 4 Waktu proses proteolisis spectrin di korteks setelah cedera berat dampak terkontrol kortikal pada tikus. Immunoblotting untuk spectrin menunjukkan peningkatan progresif *spectrin breakdown product* (SBDP) 150 kDa dan calpain spesifik SBDP 145 kDa, mulai dari 30 menit dan 1 jam, berturut-turut. Peningkatan kerusakan spectrin secara signifikan diamati dalam 48 jam pasca cedera.⁷

Awalnya ada kerusakan jaringan langsung dan regulasi gangguan aliran darah otak dan metabolisme., kemudian terjadi penurunan aliran darah otak yang menyebabkan akumulasi asam laktat karena glikolisis anerobik, peningkatan permeabilitas membran dan pembentukan edema yang berkelanjutan. Glikolisis anerobik menyebabkan cadangan ATP habis dan kegagalan energi yang tergantung pompa otak ion.



Gambar 5 Rute produksi ROS mengikuti cedera otak hipoksik-iskemik⁶

Hipoksia menyebabkan pelepasan neurotransmitter seperti glutamat dan aspartat. Neurotransmitter ini dan lainnya mengaktifkan reseptor ionotropik (NMDA) dan reseptor metabotropik. Akibatnya terjadi influx Ca^{2+} dan Na^{+} dengan efluks K^{+} . Influx Ca^{2+} mengakibatkan proses katabolik

intraseluler. Ca^{2+} juga mengaktifkan peroksidase lipid, akumulasi asam lemak bebas dan radikal bebas oksigen. Prostaglandin dan kinins mengawali respon inflamasi. Aktivasi lebih lanjut dari caspases, translocase dan endonuklease memulai terjadinya perubahan struktural progresif membran biologis dan nukleosom DNA. Depresi aktivitas metabolisme jaringan saraf mengakibatkan penekanan aktivitas neuronal. Secara kolektif peristiwa-peristiwa tersebut dapat menyebabkan gangguan sawar darah otak dan degradasi struktur selular dan kematian sel nekrotik atau terprogram.¹¹

Simpulan

Cedera otak traumatik dapat dilakukan intervensi, sehingga dapat memberikan hasil akhir yang lebih baik terhadap kondisi akhir pascatrauma, dengan target utama adalah menyelamatkan sel-sel otak yang masih baik. Penatalaksanaan dilakukan dengan menggunakan terapi medikamentosa, dengan memanfaatkan jalur-jalur iskemik yang diakibatkan oleh cedera otak traumatik.

Calpain merupakan salah satu jalur protein yang aktivitasnya berhubungan erat dengan aktivitas glutamate, dimana kedua komponen ini saling berkaitan satu sama lain. Penghambatan pada glutamat, dapat dipastikan akan mempengaruhi produksi calpain dengan harapan akan mengurangi eksitotoksisitas pascatrauma.

Daftar Pustaka

1. Bendo AA, Sakabe T. Anesthetic management of head trauma. Dalam : Newfield P, Cottrell JE, editor. Handbook of neuroanesthesia. Edisi ke-4. New York: Lippincott Williams-Wilkins; 2007:92-110.
2. Won SJ, Kim DY, Gwang BJ. Cellular and molecular pathways of ischemic neuronal death. J Biochem MolBiol. 2002;35(1):67-86.
3. Hovda DA, Giza CC. The neurometabolic cascade of concussion. Journal of Athletic Training; 2001;36(3):228-35
4. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. Br. J Anesth. 2007;99 (1): 4-9
5. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiol Rev J.1999;79:1431-1568.
6. Lankiewics S, dkk. Activation of calpain-I converts excitotoxic neuron death into a caspase-independent cell death. JBioChem. 2000;275(22):17064-71.

7. Saatman KE, Creed J, Raghupathi R. Calpain as a therapeutic target in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):31–42.
8. Alder J, Fujioka W, Lifshitz J, Crockett DP, Thaker-varia S. Lateral fluid percussion: model of traumatic brain injury in mice. 2011 (diunduh 20 Desember 2011);54:1-6. Tersedia dari : <http://www.jove.com/video/3063/>.
9. Mao H, Jin X, Zhang L, Yang KH, Igarashi T, Noble-Haeusslein LJ, King AI. Finite element analysis of controlled cortical impact-induced cell loss. *JNeurotrauma*. 2010 (diunduh 20 Desember 2011);27:877–88. Tersedia dari : <http://online.liebertpub.com/doi/full/10.1089/neu.2008.0616>.
10. Beal WF. Excitotoxicity. Dalam: Albin MS, editor. *Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspective*. New York: McGraw-Hill; 1997:541-93.
11. Patro A, Mohanty S. Pathophysiology and treatment of traumatic brain edema. *Indian Journal of Neurotrauma*. 2009;6(1):11-16.