

METABOLISME ENERGI PADA CEDERA OTAK TRAUMATIK

ENERGY METABOLISM IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

I Putu Pramana Suarjaya^{*}, Tatang Bisri^{**}, Himendra Wargahadibrata^{**}

^{*})Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

RSUP Sanglah/ Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

^{**})Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

RSUP dr. Hasan Sadikin / Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

Abstract

During Traumatic brain injury, secondary insults will led to physiological and biochemical cascade that disturbing cerebral energy metabolism. After traumatic brain injury, sustained changes in cellular energy metabolism have been described as accelerated glycolysis or mitochondrial dysfunction. Traumatic brain injury is associated with increasing energy needs to restore cerebral ionic hemostasis, disturbance in glutaminergic process and tissue repairing.

Combination of ATP release from pre-terminal synaps, mitochondrial dysfunction, decrease brain oxygen delivery and increasing energy metabolic needs results in cerebral energy imbalances.

Key words: Traumatic brain injury, cerebral energy metabolism

JNI 2012;1(4):

Abstrak

Cedera otak traumatik mengakibatkan terjadinya kaskade gangguan fisiologi dan biokimia yang berpengaruh pada metabolisme dan produksi energi serebral. Setelah cedera otak traumatik, terjadi perubahan berkelanjutan pada metabolisme energi serebral yang ditandai oleh terjadinya disfungsi mitokondria dan meningkatnya glikolisis. Cedera otak traumatik juga mengakibatkan adanya peningkatan kebutuhan energi karena terjadinya gangguan hemostasis ion, gangguan hantaran glutaminergik dan proses perbaikan jaringan yang membutuhkan energi.

Kombinasi dari dari pelepasan ATP dari sinap preterminal, disfungsi mitokondria, penurunan aliran darah otak setelah cedera dan peningkatan kebutuhan energi otak pada saat cedera akan menimbulkan ketidak seimbangan antara penyediaan dan kebutuhan energi pada cedera otak traumatik.

Kata kunci : Cedera otak traumatik, metabolisme energi serebral

JNI 2012;1(4):

I. Pendahuluan

Cedera otak traumatik terdiri dari cedera primer dan cedera sekunder. Gaya mekanik yang terjadi pada saat cedera otak merusak pembuluh darah, akson, neuron dan glia, akan memicu proses selanjutnya berupa perubahan kompleks yang terdiri dari perubahan seluler, inflamasi, neurokimiawi dan metabolik.

Cedera otak traumatik mengakibatkan terjadinya kaskade gangguan fisiologi dan biokimia yang berpengaruh pada metabolisme dan produksi energi serebral. Cedera otak traumatik mengakibatkan terjadinya pelepasan glutamat dan gangguan hemostasis ion, dan terjadi peningkatan kebutuhan metabolik yang tampak dari peningkatan segera dan transien tingkat metabolisme glukosa serebral,

menurunnya metabolisme oksidatif dan meningkatnya glikolisis anaerobik.¹⁻³

Cedera otak traumatik juga mengakibatkan disfungsi mitokondria, meningkatkan produksi radikal bebas dan stres oksidatif, mengakibatkan pelepasan dan akumulasi Zn dan mengaktivasi poli(ADP-ribose) polimerase (PARP), yang semuanya memiliki pengaruh yang berkaitan dan menghambat berbagai komponen jalur metabolik sehingga mengakibatkan sel otak tidak mampu menghasilkan energi untuk memenuhi kebutuhan metabolik pada cedera otak traumatik.^{3,4}

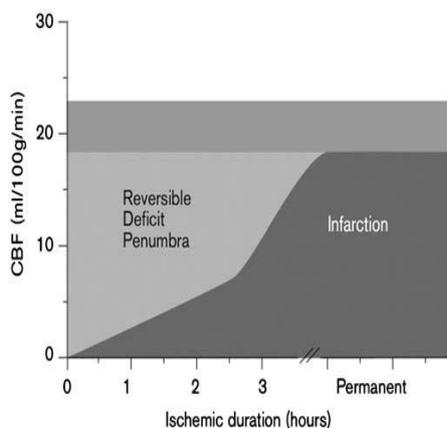
ATP, GTP dan konsentrasi koenzim nikotinik (NAD dan NADP) menunjukkan penurunan yang bermakna hanya beberapa jam setelah terjadinya

cedera otak traumatik. Penurunan maksimal konsentrasi ATP dan GTP didapatkan terjadi pada 6 jam pasca cedera, sedangkan konsentrasi NAD dan NADP terendah didapatkan pada jam ke 15 pasca cedera.³

Cedera otak traumatik juga mengakibatkan adanya peningkatan kebutuhan energi karena terjadinya gangguan hemostasis ion, gangguan hantaran glutaminergik dan proses perbaikan jaringan yang membutuhkan energi. Kombinasi dari dari pelepasan ATP dari sinap preterminal, disfungsi mitokondria, penurunan aliran darah otak setelah cedera dan peningkatan kebutuhan energi otak pada saat cedera akan menimbulkan ketidakseimbangan antara penyediaan dan kebutuhan energi pada cedera otak traumatik.^{2,5}

II. Transport Oksigen Serebral

Dalam kondisi normal, otak memiliki ambang batas CBF dan tekanan oksigen (PO_2). Apabila CBF menurun, akan berpengaruh terhadap fungsi dan integritas sel saraf. CBF normal berkisar sekitar 50 ml/100 g jaringan otak/menit. Apabila CBF menurun sampai 25 ml/100 g jaringan otak/menit, terjadi perlambatan gambaran elektro-ensefalografi (EEG) dan pada CBF 20 ml/100 g jaringan otak/menit terjadi kehilangan kesadaran tetapi masih dapat ditoleransi tanpa mengakibatkan konsekuensi neurologis jangka panjang. Di bawah 18 ml/100 g jaringan otak/menit, hemostasis ion akan terganggu dan sel saraf akan melakukan metabolisme anaerobik. Pada CBF 10 ml/100 g jaringan otak/menit, integritas membran sel akan rusak dan kerusakan otak yang ireversibel tidak akan terhindarkan. Infark jaringan otak ini berkaitan dengan CBF dan berapa lama penurunan CBF ini terjadi.



Gambar 1. CBF, durasi iskemia dan infark
Dikutip dari: Verwiej BH, Amelink GJ, Muizelaar JP⁶

Darah arterial mengandung O_2 13 (volume) % sedangkan darah vena jugularis mengandung O_2 6,7 %, sehingga terdapat perbedaan kandungan oksigen arteri-vena ($AVDO_2$) sebesar $(13-6,7) = 6,3$ % (ml O_2 / 100 ml darah). Dengan mengetahui jumlah darah yang mengalir ke otak (sekitar 50 ml/100 g jaringan otak/menit) dan jumlah oksigen yang diambil oleh jaringan otak dari darah arterial ($AVDO_2$) kita dapat mengkalkulasi *cerebral metabolic rate of oxygen* ($CMRO_2$) yakni: $CMRO_2 = CBF \times AVDO_2$, yang berkisar 3,2 ml (O_2 /100 g jaringan otak/menit).⁶

III. Reaktifitas Serebrovaskuler

Terdapat dua keadaan dimana otak bisa mengatur aliran darahnya. Pertama CBF berubah secara proporsional sesuai perubahan $CMRO_2$ yang disebut sebagai autoregulasi metabolik. Kedua, CBF tetap konstan walaupun adanya perubahan tekanan darah ataupun *intracranial pressure* (ICP), dimana $CPP = MABP - ICP$ yang disebut sebagai autoregulasi tekanan-auto regulasi viskositas. Autoregulasi metabolik, tekanan dan viskositas darah menjaga $AVDO_2$ tetap konstan (dalam kondisi fisiologis) dimana $CMRO_2 = CBF \times AVDO_2$.

Faktor lain yang penting untuk dipertimbangkan adalah reaktifitas pembuluh darah terhadap CO_2 , dimana pada keadaan hiperventilasi (terjadi penurunan PCO_2) terjadi vasokonstriksi serebral yang akan mengakibatkan penurunan CBF dan meningkatnya $AVDO_2$, sedangkan pada keadaan hipoventilasi (terjadi peningkatan PCO_2) akan terjadi hal yang sebaliknya.

Autoregulasi serebral, secara fundamental berbeda dengan reaktifitas pembuluh darah serebral terhadap CO_2 , dimana pada autoregulasi metabolik maupun autoregulasi tekanan darah, perubahan diameter pembuluh darah adalah mekanisme kompensasi untuk menjaga agar $AVDO_2$ tetap konstan, sedangkan pada reaktifitas pembuluh darah terhadap CO_2 , perubahan primernya adalah perubahan diameter pembuluh darah serebral, sedangkan CBF dan $AVDO_2$ mengikuti secara pasif. Sehingga reaktifitas pembuluh darah terhadap CO_2 berbeda dengan autoregulasi, dimana pada reaktifitas terhadap CO_2 terjadi perubahan $AVDO_2$.⁶

IV. Tekanan Parsial Oksigen pada Jaringan Otak

Pada kondisi fisiologis, terdapat hubungan linier antara tekanan arterial O_2 (PaO_2) dengan tekanan O_2 jaringan otak; dimana pada PaO_2 90 mmHg,

tekanan O₂ cerebrovenous 35 mmHg. Karena oksigen dikonsumsi secara berkelanjutan pada jaringan, tekanan O₂ jaringan otak lebih baik dideskripsikan antara 90 mmHg pada jaringan otak yang berdekatan dengan kapiler sampai 34 mmHg pada daerah distal.

Penurunan tekanan parsial oksigen arterial (PaO₂) pada CBF yang normal akan mengakibatkan terjadinya penurunan fungsional jaringan saraf. Penurunan PaO₂ menjadi 65 mmHg menyebabkan pasien tidak mampu melakukan tugas berfikir kompleks. Pada PaO₂ 55 mmHg akan terjadi gangguan memori jangka pendek. Pada PaO₂ 30 mmHg akan menyebabkan pasien kehilangan kesadaran. Pada hewan coba, penurunan PaO₂ menjadi 36 mmHg menyebabkan terjadinya asidosis intrasel, penurunan kadar fosfokreatinin dan ATP, serta peningkatan kadar laktat intrasel. Jaringan otak manusia memiliki PO₂ kritis antara 15-20 mmHg, bila PaO₂ lebih rendah lagi akan mengakibatkan terjadinya infark yang beratnya juga tergantung durasi terjadinya penurunan PaO₂ tersebut.

Mitokondria sel saraf memerlukan PO₂ intrasel minimal 1,5 mmHg untuk menjaga terjadinya metabolisme aerobik. Apabila PO₂ seluler rendah, gaya yang mendorong O₂ ke mitokondria akan menurun secara dramatis. Kadar minimal PO₂ jaringan yang mampu menjaga ketercukupan PO₂ sel belum diketahui. Sebagai tambahan, diperkirakan jarak difusi oksigen dari sistem mikrovaskuler akan melebar pasca cedera otak traumatik karena adanya pembengkakan astrosit, pembengkakan jaringan otak secara menyeluruh, maupun kerusakan jaringan. Pada keadaan ini, jaringan otak memerlukan tekanan oksigen yang lebih tinggi untuk mempertahankan tingkat oksigenasi jaringan.^{4,5}

V. Metabolisme Energi Otak

Pada kondisi fisiologis, otak memerlukan sejumlah besar energi. Walaupun berat jaringan otak hanya 2-3 % dari total berat tubuh, otak menggunakan sekitar 20 % dari total energi yang diperlukan tubuh. 50 % dari energi yang diperlukan otak digunakan untuk aktifitas sinaps, 25 % digunakan untuk menjaga gradien ion antar membran sel dan sisanya digunakan untuk menjaga integritas membran dan aktivitas lainnya.

Apabila sintesis ATP tidak mencukupi, mekanisme hemostasis akan terganggu, terjadi peningkatan konsentrasi ion kalsium intrasel dan kematian sel tidak dapat dihindarkan. Sebagian besar energi ini digunakan oleh neuron. Walaupun sel glia

merupakan bagian terbesar dari volume jaringan otak, glia memiliki tingkat metabolisme yang lebih rendah dan menggunakan kira-kira hanya 10 % dari total konsumsi energi otak.

Pada kondisi normal, hampir semua energi di tubuh kita diproduksi secara metabolisme aerobik. Krebs menjelaskan tiga tahap pembentukan energi ini :

1. Molekul besar dari makanan dipecah menjadi unit yang lebih kecil dan sederhana. Protein dipecah menjadi asam amino, karbohidrat dipecah menjadi gula sederhana seperti glukosa serta lemak dipecah menjadi gliserol dan asam lemak.
2. Molekul ini kemudian dipecah menjadi unit yang lebih sederhana yang memainkan peranan penting dalam metabolisme. Sebagian besar akan dikonversi menjadi unit asetil dari asetik ko-enzim A (asetil ko-A). Tahapan proses ini menghasilkan sebagian kecil ATP.
3. Asetil ko-A memberikan unit asetil ke dalam siklus asam sitrat, dimana asetil koA akan dioksidasi sempurna menjadi CO₂. Empat pasang elektron diberikan ke NAD⁺ dan *flavin adenine dinucleotide* (FAD) untuk setiap kelompok asetil yang teroksidasi. ATP kemudian terbentuk saat elektron mengalir dari proses reduksi pembawa O₂ selama proses oksidasi fosforilasi. Sebagian besar ATP terbentuk pada tahap ini.

Pola metabolisme otak sangat berbeda dari organ lain dalam menggunakan sumber energi untuk memenuhi kebutuhan energinya. Otak tidak memiliki cadangan substrat sehingga memerlukan penyediaan glukosa yang kontinyu, yang dapat masuk secara bebas setiap saat. Otak mengkonsumsi glukosa 120 g/hari, yang akan menghasilkan asupan energi 420 kkal. Otak menggunakan sekitar 60 % dari kebutuhan glukosa tubuh pada keadaan istirahat. Dalam keadaan kelaparan, badan keton (asetoasetat dan 3-hidroksi butirat) secara parsial dapat digunakan oleh otak menggantikan glukosa sebagai sumber energi. Asam lemak tidak digunakan sebagai sumber energi otak karena terikat pada albumin plasma, sehingga tidak dapat melewati *blood brain barrier* (BBB).⁶

Glikolisis

Metabolisme glukosa serebral memiliki regulasi yang ketat dan bertujuan untuk menghasilkan ATP dan menyediakan karbon untuk reaksi biosintesis yang berkaitan dengan aktifitas fungsional jaringan saraf. Aktifitas sensorik, motorik dan kognitif semuanya memerlukan ATP. Jalur glikolisis dan siklus TCA juga terjadi pada jaringan otak, sehingga untuk mendapatkan ATP, semua sel otak memetabolisme glukosa melalui jalur glikolisis dan

siklus TCA. Kontrol proses glikolisis dilakukan oleh enzim utama heksokinase, fosfofruktokinase, dan piruvat kinase.

Jalur metabolik lain untuk oksidasi glukosa adalah *pentose-phosphate pathway* (PPP). Pada sel-sel pasca mitotik seperti neuron, sebagian besar NADPH yang berasal dari PPP terutama digunakan sebagai ko-faktor untuk jalur pembentukan antioksidan glutathion (GSH). Peranan PPP sebagai antioksidan juga didapatkan pada neuron dan astrosit. Sekarang diketahui nitrit-oksida memiliki fungsi sebagai fine control dari metabolisme energi neuron dengan melakukan pengaturan yang teliti dari keseimbangan konsumsi glukosa-6-fosfat antara glikolisis dan PPP.

Glukosa dapat disimpan dalam bentuk glikogen. Hampir semua glikogen otak tersimpan di astrosit. Glikogen adalah cadangan utama energi otak. Walaupun cadangan glikogen ini hanya dapat menjaga tingkat metabolisme otak selama 1-2 menit. Jadi fungsi cadangan ini tampaknya tidak pada saat terjadi hipoglikemia. Metabolisme glukosa otak sangat berkaitan dengan aktifitas neuron. Metode autoradiografi *deoxyglucose* (DOG), *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *positron emission tomografi* (PET) menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi glukosa terjadi pada saat adanya peningkatan aktifitas fungsional neuron.⁷

Glucose Transporter-1 (GLUT-1) akan mengangkut glukosa melewati BBB. GLUT-1 juga memperantarai ambilan glukosa pada astrosit, sedangkan GLUT-3 memperantarai ambilan glukosa oleh neuron. Ekspresi transporter GLUT akan meningkat pada model eksperimental hipoksia, yang akan meningkatkan asupan glukosa untuk meningkatkan produksi energi.

Apabila mitokondria tidak berfungsi, walaupun bila aliran darah otak sudah kembali normal, sebagian ATP dapat mulai diproduksi oleh glikolisis karena proses ini tidak memerlukan oksigen. Pada proses ini hanya dihasilkan sebagian dari total energi yang seharusnya bisa dihasilkan oleh glukosa.

Siklus Asam Sitrat

Siklus asam sitrat terjadi di mitokondria. Pada kondisi aerobik, proses selanjutnya dari pembentukan energi oleh glukosa adalah dekarboksilasi oksidatif dari piruvat untuk menghasilkan asetil koA. Unit asetil yang teraktivasi ini akan dioksidasi sempurna oleh siklus asam sitrat, serangkaian reaksi yang dikenal sebagai siklus *tricarboxylic acid* (TCA) atau siklus Krebs.

Siklus TCA adalah siklus akhir dari jalur umum oksidasi substrat energi.

Fosforilasi Oksidatif

NADH dan FADH₂ yang terbentuk pada saat glikolisis, oksidasi asam lemak dan siklus asam sitrat adalah molekul yang kaya energi karena setiap molekulnya memiliki sepasang elektron dengan potensial transfer yang tinggi. Elektron ini sebagian akan diberikan kepada molekul oksigen, yang akan menghasilkan sejumlah besar energi bebas, yang digunakan untuk membentuk ATP. Fosforilasi oksidatif adalah proses dimana ATP dibentuk pada saat elektron dipindahkan dari NADH atau FADH₂ ke O₂ oleh pembawa elektron (*electron carrier*). Proses ini merupakan sumber utama ATP pada organisme aerobik.⁶

Selama bertahun-tahun glukosa dianggap merupakan sumber energi tunggal sel-sel otak. Sejak 15 tahun terakhir pandangan ini mulai berubah. Sekarang sedang dipelajari peranan monokarboksilat sebagai sumber energi yang mendukung aktifitas serebral. Adanya *Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Hypothesis* (ANSLH) memberikan cara pandang baru proses bioenergetik otak. ANSLH menyatakan bahwa pada keadaan istirahat neuron mengkonsumsi glukosa, sedangkan pada saat aktivitas sinaps neuron lebih memilih laktat sebagai sumber energi.^{7,8}

Glutamat adalah neurotransmitter eksitasi utama pada sistem saraf pusat. Untuk menjamin transmisi sinaps yang adekuat dan mencegah terjadinya eksotoksisitas, sangat penting untuk menjaga konsentrasi glutamat tetap rendah pada ruang ekstraseluler. Karenanya, glutamat yang dilepaskan dari terminal presinaps harus dipindahkan dari celah sinaps. Pada otak yang sehat, konsentrasi toksik glutamat dapat dicegah oleh adanya transporter asam amino eksitasi yang mengambil glutamat. Pada astrosit glutamat dikonversi menjadi glutamin oleh glutamin sintetase.¹

Glutamin dilepaskan ke ruang ekstraseluler dan diambil oleh neuron yang berdekatan dan digunakan untuk mensintesis glutamat dengan bantuan enzim glutaminase. Adapula sebagian glutamin digunakan sebagai substrat energi, dioksidasi dan didegradasi secara sempurna. Proses daur ulang glutamat ini dikenal sebagai siklus glutamat-glutamin dan siklus ini mengakibatkan perubahan metabolisme neuronal antara periode aktifitas dan istirahat dan hubungan energetik antara astrosit dan neuron.⁸

Dibawah pengaruh aktifitas sinap glutaminergik, glukosa dalam darah diambil oleh astrosit dan dioksidasi terutama menjadi laktat. Didapatkan bahwa ambilan glutamat oleh astrosit menstimulasi tranportasi glukosa yang diperantarai oleh GLUT-1, glikolisis dan diikuti oleh pelepasan laktat.⁷

Didapatkan bahwa glutamat mampu menstimulasi produksi laktat dari ambilan glukosa dan disesuaikan dengan aktifitas neuron melalui aktivasi reseptor -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole- 4-propionate yang terdapat di serebelum. Aktivasi metabolik astrosit merupakan langkah kunci dalam penyesuaian metabolik (*metabolic coupling*) diantara sel-sel otak.⁸

Kebutuhan energi astrosit juga distimulasi oleh ambilan glutamat dan peningkatan kadar ekstraseluler K^+ , serta ambilan glutamat sendiri akan menstimulasi aktifitas Na^+,K^+ ATPase. Dengan cara yang sama peningkatan kadar K^+ ekstraseluler akan mengaktifasi Na^+,K^+ ATPase dan menurunkan kadar ATP pada astrosit, bukan pada neuron. Peningkatan kadar K^+ ekstraseluler akan menstimulasi fosforilasi DOG, pembentukan laktat dan pelepasan pada kultur astrosit. Laktat yang dilepaskan oleh glia akan diambil oleh neuron, dimana rangka karbon-nya didegradasi menjadi CO_2 dan air.⁷

Aliran laktat dari astrosit ke neuron memungkinkan karena adanya ekspresi berbagai isoform MCT dan isoenzim LDH pada neuron dan astrosit. Demikian pula aliran laktat antara neuron dan glia dapat dijelaskan karena astrosit memiliki ekspresi pembawa (*carrier*) aspartat/glutamat yang rendah. Karena pembawa aspartat/glutamat diperlukan untuk malat/aspartat *shuttle* (dan untuk reoksidasi NADH sitosolik), sangat memungkinkan astrosit terutama mengkatalisa konversi glikolisis glukosa menjadi laktat. Walaupun masih terdapat ahli yang berpendapat bahwa glukosa adalah substrat yang utama untuk sel neuron.^{9,10}

Pada saat terjadi peningkatan aktifitas neuron, kalium dan glutamat akan dilepaskan ke ruang ekstrasel dan diambil oleh astrosit yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan proses glikolisis pada astrosit. Pada cedera otak traumatik, metabolisme aerobik akan menurun karena adanya penurunan tekanan oksigen seluler ataupun adanya disfungsi mitokondria yang akan menyebabkan terjadinya akumulasi laktat.⁶

Metabolisme Energi pada Cedera Otak Traumatik

Pada hewan coba maupun manusia, cedera otak traumatik mengakibatkan peningkatan produksi laktat pada jaringan otak, yang secara berangsur-angsur kembali normal beberapa hari kemudian pada pasien yang selamat. Penelitian mikrodialisis menunjukkan kadar glukosa cairan ekstraseluler akan menurun sangat rendah, pada saat terjadinya peningkatan kadar laktat tersebut.

Apabila terjadi kegagalan metabolisme aerobik, metabolisme anaerobik akan tetap bertahan, mengakibatkan terjadinya hiperglikolisis dan produksi laktat. Peralihan ke metabolisme anaerobik akan berlangsung bila terjadi iskemia. Apabila tekanan oksigen otak turun di bawah 20 mm Hg metabolisme aerobik akan terhenti. Demikian pula bila terjadi disfungsi mitokondria, metabolisme aerobik akan bergeser menjadi metabolisme anaerobik.²

Pada penelitian hewan coba cedera otak traumatik didapatkan juga terjadi metabolisme serebral secara anaerobik yang menghasilkan laktat, bahkan pada saat belum ada gangguan aliran darah otak. Juga didapatkan dengan mengukur oksigenasi otak, pembentukan CO_2 , pH dan suhu bersamaan dengan pengukuran kadar laktat dan glukosa dengan mikrodialisis bahwa produksi laktat meningkat sampai 65 %, walaupun dalam kondisi CBF dan tekanan oksigen otak yang adekuat. Terjadinya disfungsi mitokondria merupakan penyebab meningkatnya produksi laktat pada cedera otak traumatik ini.³

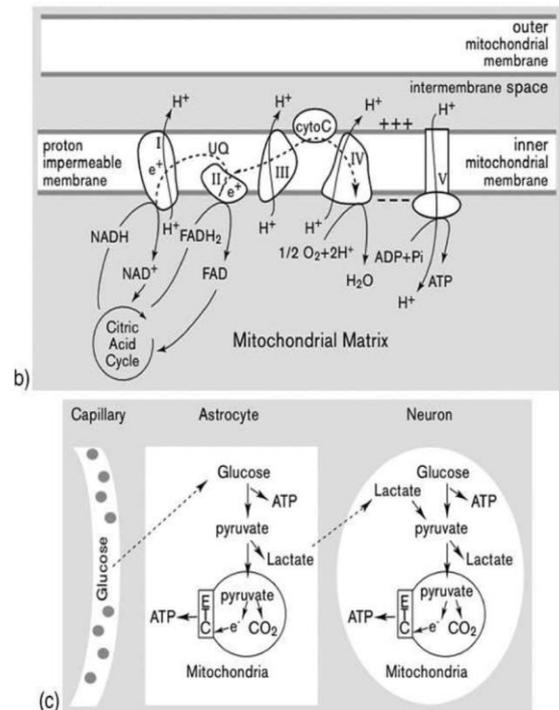
Mitokondria memainkan peranan penting pada daya tahan hidup (*survival*) sel dan berkembangnya jaringan karena fungsinya yang sangat vital pada metabolisme energi dan peranannya pada proses apoptosis. Cadangan energi jaringan saraf dan proses glikolisis anaerobik hanya mampu menyediakan ATP untuk menjaga fungsi sel otak selama 1-2 menit, sehingga pembentukan ATP secara kontinyu oleh mitokondria menjadi sangat penting. Mitokondria sel saraf memiliki kapasitas menyimpan ion kalsium dalam jumlah besar, sehingga dapat melindungi neuron dari peningkatan sesaat konsentrasi kalsium selama terjadinya hiperaktivitas neuron.³⁻⁵

Pada periode yang lalu, penelitian pada cedera otak traumatik terutama difokuskan pada mengoptimalkan asupan oksigen dan glukosa pada jaringan otak yang cedera dalam upaya menjaga asupan ATP serebral dan mencegah kerusakan dan kematian neuron. Tetapi sekarang menjadi jelas

bahwa faktor pembatas pada pembentukan energi pada cedera otak traumatik tidak hanya asupan oksigen dan glukosa yang tidak adekuat, tetapi juga adanya disfungsi mitokondria.²

Cedera otak traumatik dengan ataupun tanpa hipoksia dan iskemia akan mengakibatkan sejumlah perubahan biokimia seperti adanya efluks asam amino dan produksi radikal bebas. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya pergeseran ion secara masif dan peningkatan kadar kalsium pada kompartemen intraseluler. Cedera otak traumatik akan mengakibatkan terjadinya gangguan hemostasis kalsium dengan adanya kalsium yang berlebih pada sitosol dan absorpsi kalsium yang berlebihan oleh membran mitokondria. Hal ini akan menghambat fungsi mitokondria, walaupun terdapat jumlah yang oksigen dan substrat energi yang memadai. Pada tikus, disfungsi mitokondria ini terjadi mulai 1 jam pasca cedera otak traumatik dan berlangsung paling singkat selama 14 hari, dengan derajat disfungsi maksimal terjadi pada 12-72 jam pasca cedera.^{4,5}

Mitokondria juga berperan pada proses kematian sel. Peningkatan Ca^{2+} pada sitosol dan adanya stres oksidatif keduanya memberikan kontribusi pada membukanya *permeability transition pore* (PTP) dari mitokondria, yang akan mendepolarisasi mitokondria dan mengakibatkan terjadinya pembengkakan mitokondria dan pelepasan sitokrom c dan ruang intermembran mitokondria. Sitokrom c normalnya berfungsi sebagai bagian rantai respirasi, tetapi bila dilepaskan ke sitosol (sebagai akibat terbukanya PTP) akan berperan sebagai komponen kritis dari eksekusi proses apoptosis, dan akan mengaktifasi kaspase (cysteine aspartate protease) dan apabila tersedia ATP akan mengakibatkan terjadinya kematian sel lewat jalur apoptosis.⁴



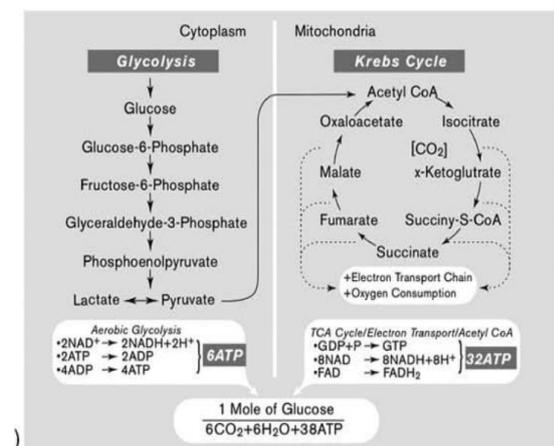
Gambar 2. (a) Skema Glikolisis dan siklus Krebs, (b) Skema elektron transport mitokondria, (c) Skema *coupled metabolism* astrosit-neuron
Dikutip dari: Verweij BH, Amelink GJ, Muizelaar JP⁶

V.Simpulan

Cedera otak traumatik mengakibatkan terjadinya kaskade gangguan fisiologi dan biokimia yang berpengaruh pada metabolisme dan produksi energi serebral. Cedera otak traumatik mengakibatkan terjadinya peningkatan kebutuhan metabolik yang tampak dari peningkatan segera dan transien tingkat metabolisme glukosa serebral, menurunnya metabolisme oksidatif dan meningkatnya glikolisis anaerobik. Cedera otak traumatik juga mengakibatkan adanya peningkatan kebutuhan energi karena terjadinya gangguan hemostasis ion, gangguan hantaran glutaminergik dan proses perbaikan jaringan yang membutuhkan energi. Kombinasi ini akan menimbulkan ketidakseimbangan antara penyediaan dan kebutuhan energi pada cedera otak traumatik.

Daftar Pustaka

1. Casey PA, Mckenna MC, Fiskum G, Saraswati M, Robertson CI. Early and sustained alterations in cerebral metabolism after traumatic brain injury in immature rats. *J Neurotrauma*. 2008;25:603-14.



2. Marklund N, Salci K, Ronquist G, Hillered L. Energy metabolic changes in the early post-injury period following traumatic brain injury in rats. *Neurochem Res.* 2006;31:1085–93.

3. Vagnozzi R, Marmarou A, Tavazzi B, Signoretti S, Pierro DD, Bolgia FD, et al. Changes of cerebral energy metabolism and lipid peroxidation in rats leading to mitochondrial dysfunction after diffuse brain injury. *J Neurotrauma.* 1999;16(10):903-13.

4. Galluzzi L, Blomgren K, Kroemer G. Mitochondrial membrane permeabilization in neuronal injury. *Neuroscience.* 2009;10:481-94.

5. Xiong Y, Shie F-S, Zhang J, Lee C-P, Ho Y-S. Prevention of mitochondrial dysfunction in post-traumatic mouse brain by superoxide dismutase. *J Neurochem.* 2005;95:732–44.

6. Verwiej BH, Amelink GJ, Muizelaar JP. Current concepts of cerebral oxygen transport and energy metabolism after severe traumatic brain injury. *Brain Res.* 2007;161:111-24.

7. Pellerin L. Lactate as a pivotal element in neuron–glia metabolic cooperation. *Neurochem Intern.* 2003;43 331-8.

8. Castro MA, Beltran FA, Brauchi S, Concha II. A metabolic switch in brain; glucose and lactate metabolism modulation by ascorbic acid. *J Neurochem.* 2009;110:423-40.

9. Chiry O, Fishbein WN, Merezhinskaya N, Clarke S, Galuske R, Magistretti PJ, et al. Distribution of the monocarboxylate transporter MCT2 in human cerebral cortex: An immunohistochemical study. *Brain Res.* 2008;1226:61-9.

10. Chiry O, Pellerin L, Monnet-Tschudi F, Fishbein WN, Merezhinskaya N, Magistretti PJ, et al. Expression of the monocarboxylate transporter MCT1 in the adult human brain cortex. *Brain Res.* 2006;1070:65-70.