



Research Articles

Gambaran Immunohistokimia Synaptophysin pada Neuron Otak Tikus Pasca Mengalami Cedera Otak Traumatik

Immunohistochemistry of Synaptophysin in Rat Brain Neurons After Traumatic Brain Injury

**Rohadi*, Bambang Priyanto, Lale Maulin Prihatina, Decky Aditya Zulkarnaen
Januarman, Bayu Putra Wibowo, Muzzaki Hasnan Ali, Gibran Ihza Sukma**

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

** corresponding author, email: rohadi@unram.ac.id*

Manuscript received: 28-01-2023. Accepted: 25-03-2023

ABSTRAK

TBI is mechanically followed by pathomechanisms that cause damage to surrounding neurons, such as cell and tissue necrosis, inflammation, cerebral edema, breakdown of the blood-brain barrier, and hyperthermia. The more severe the brain injury, the greater the impact on the inflammatory response. Therefore, this study aims to determine the histopathological description of edema in rat brain cells after TBI and to analyze the relationship between differences in trauma burden and histopathological features of brain cell inflammation, hematoma, and edema in mice after traumatic brain injury. This study uses an experimental observational-analytical research design. Sprague-Dawley mice were used as research subjects and divided into four cluster groups (and one control group) with varying trauma-loading interventions. The trauma loads given were 20 grams, 40 grams, 60 grams, and 80 grams. Following the trauma load application, the mice's brains were biopsied one hour after the intervention to observe histopathological features of inflammatory markers (synaptophysin) and brain cell edema. The data were then analyzed using the SPSS program. Twenty mice were included in this study. The results of the study showed that there was a mean load of 50 grams, and there is a mean synaptophysin percentage of 23.5%. There was a significant relationship between differences in trauma load and the percentage of post-TBI rat brain cell edema ($p < 0.001$). There is a perfect and strong correlation between differences in trauma load and the percentage of synaptophysin ($p = 0.926$). It was discovered that as the trauma load increased, there was a growing percentage of edema and inflammation in the histopathological features of the mice's brains. There was a significant difference between the severity of trauma and the percentage of brain cell inflammation and edema one hour after brain injury in mice. The more severe the level of trauma given, the higher the percentage of inflammation and edema that occurs in rat brain cells. The result is especially notable since the inflammation and edema is found one hour within injury.

Kata kunci: Traumatic brain injury; Trauma load; Histopathology of brain cell edema; IHC; Synaptophysin

ABSTRACT

Cedera otak secara mekanis diikuti oleh patomekanisme yang menyebabkan kerusakan pada neuron di sekitarnya, seperti nekrosis sel dan jaringan, peradangan, edema serebral, kerusakan sawar darah-otak, dan hipertermia. Semakin parah cedera otak, semakin besar dampaknya pada respon inflamasi dan edema. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologis edema pada sel otak tikus pasca TBI dan menganalisis hubungan antara perbedaan beban trauma dan gambaran imunohistokimia edema sel neuron pasca cedera otak. Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional-analitik eksperimental. Tikus Sprague-Dawley digunakan sebagai subjek penelitian dan dibagi menjadi empat kelompok cluster (dan satu kelompok kontrol) dengan berbagai intervensi pemuatan trauma. Beban trauma yang diberikan adalah 20 gram, 40 gram, 60 gram, dan 80 gram. Setelah aplikasi beban trauma, otak tikus dibiopsi satu jam setelah intervensi untuk mengamati gambaran histopatologi penanda inflamasi (sinaptofisin) dan edema sel otak. Data kemudian dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Dua puluh tikus dilibatkan dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat rerata beban 50 gram, dan rerata persentase sinaptofisin sebesar 23,5%. Terdapat hubungan yang bermakna antara perbedaan beban trauma dengan persentase edema sel otak tikus pasca TBI ($p < 0,001$). Ada korelasi yang sempurna dan kuat antara perbedaan beban trauma dan persentase sinaptofisin ($p = 0,926$). Ditemukan bahwa ketika beban trauma meningkat, terjadi peningkatan persentase edema dan pembengkakan pada gambaran histopatologis otak tikus. Terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat keparahan trauma dan persentase inflamasi sel otak dan edema satu jam setelah cedera otak pada mencit. Semakin berat tingkat trauma yang diberikan, maka semakin tinggi persentase inflamasi dan edema yang terjadi pada sel otak tikus. Hasilnya sangat penting karena peradangan ditemukan satu jam setelah cedera.

Key words: Cedera otak traumatis; Beban trauma; Histopatologi edema sel otak; IHC; Synaptophysin

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik atau traumatic brain injury (TBI) merupakan suatu keadaan yang terjadi ketika struktur kepala mengalami benturan dan menimbulkan gangguan dari fungsi otak. Kondisi ini merupakan salah satu jenis cedera yang memiliki efek kecacatan dan kematian paling parah (Ulkhag et al., 2020). Selain menimbulkan kematian, cedera otak traumatik dapat memiliki efek berbahaya terhadap fungsi neurologis dalam pengaturan diri dan perilaku sosial serta meningkatkan resiko gangguan perilaku (Williams et al., 2018).

Secara global, pasien yang mengalami cedera otak traumatik berjumlah 69 juta orang setiap tahunnya, dengan komplikasi tersering berupa perdarahan intrakranial yang meningkatkan resiko kematian dan disabilitas (Dewan dan Rattani, 2018). Di Amerika Serikat, lebih dari 1,7 juta orang menderita cedera otak traumatik setiap tahunnya. Brain Injury Association of America memperkirakan bahwa terdapat setidaknya satu orang yang mengalami cedera otak setiap 21 detik (Peterson et al., 2019). Di Inggris, cedera otak traumatik menjadi penyebab kematian dan disabilitas terbanyak pada populasi usia di bawah 40 tahun, dengan peningkatan rata-rata morbiditas dan mortalitas pada daerah dengan pendapatan bawah dan menengah (Khellaf et al., 2019). Kejadian cedera otak traumatik paling banyak terjadi pada kelompok usia anak-anak (0-4 tahun), remaja dan dewasa muda (15-24 tahun) dan orang tua (>65 tahun). Penyebab tersering yang mendasari kejadian cedera otak traumatic ialah terjatuh dan kecelakaan lalu lintas (Galgano, 2017).

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi kejadian cedera otak di Indonesia sekitar 11,9%. Cedera pada otak menempati posisi ketiga setelah cedera pada anggota gerak bawah dan bagian anggota gerak atas dengan prevalensi masing-masing 67,9%

dan 32,7%. Cedera otak banyak terjadi di rumah dan lingkungannya yaitu sebesar 44,7% dan sebanyak 31,4% terjadi di jalan raya dengan 72,7% diakibatkan oleh kecelakaan dengan mengendarai sepeda motor. Berdasarkan data tersebut, prevalensi usia yang paling banyak terlibat kecelakaan hingga menyebabkan cedera ialah usia remaja hingga dewasa awal yaitu usia 15-24 tahun. Kejadian cedera otak tertinggi terjadi di provinsi Gorontalo sebesar 17,9%. Nusa Tenggara Barat (NTB) merupakan provinsi keempat terbanyak yang menyumbang kasus cedera otak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019).

Efek cedera kepala secara klinis dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis, yaitu efek primer yang merupakan cedera kranioserebral yang terjadi pada saat trauma dan efek sekunder yang merupakan cedera kranioserebral akibat komplikasi kerusakan primer misalnya edema serebri, kerusakan sawar darah otak, nekrosis jaringan, hipertermi, dan lainnya (Lalenoh et al., 2012). Cedera primer biasanya didefinisikan sebagai kerusakan mekanis langsung yang disebabkan oleh trauma dan terlihat secara akut. Jenis cedera ini paling baik dideteksi dengan computed tomography (CT) konvensional dan teknik pencitraan struktural MRI. Mekanisme cedera sekunder dapat bervariasi serta berhubungan dengan gangguan sawar darah otak, produksi spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif yang dihasilkan, disfungsi metabolik, inflamasi, dan eksitotoksisitas. Proses ini dimediasi pada tingkat sel. Ketika cedera sekunder tampak parah, manifestasi makroskopik cedera sekunder dapat menjadi jelas sebagai hiperemia serebral difus, sitotoksik dan/atau edema vasogenik, dan iskemia jaringan (Mutch et al., 2016).

Pada saat terjadinya cedera otak, secara mekanis cedera otak akan diikuti secara sekunder dengan berbagai patofisiologi yang mengakibatkan kerusakan di sekitar neuron. Beberapa penelitian membuktikan terjadinya pelepasan asam amino dari sitoplasma ke ruang interseluler akan berakibat menjadi kegagalan bioenergi yang mengakibatkan kerusakan ultrastruktur, kerusakan secara enzimatis, dan fragmentasi DNA yang berujung terjadinya apoptosis sel neuron. Pada cedera otak traumatik juga dibuktikan terjadinya nekrosis sel, terutama pada lokasi benturan yang dapat terjadi pada empat jam setelah trauma. Selain nekrosis sel, proses yang dimediasi sel radang yang disebabkan oleh inflamasi post trauma telah banyak diketahui. Inflamasi akut yang terjadi dihubungkan dengan produksi mediator inflamasi, infiltrasi PMN, deposisi platelet, cedera dan aktivasi sel endotel, peningkatan permeabilitas vaskuler, dan pembentukan edema, serta aktivasi dan proliferasi sel monosit seperti sel mikroglia (Rohadi et al., 2017).

Respon inflamasi baik produksi mediator inflamasi dan pembentukan edema serta nekrosis sel neuron setelah cedera sistem saraf pusat dianggap sebagai dasar terjadinya implikasi secara klinis dan pada akhirnya berpengaruh pada outcome pasien. Semakin tinggi tingkat keparahan cedera otak akan berpengaruh pada respon inflamasi dan edema tersebut. Berdasarkan hal di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang hubungan antara perbedaan beban trauma dengan gambaran Imunohistokimia Synaptophysin pada edema sel Neuron Otak Tikus. Berdasarkan latar belakang pada penelitian ini apakah terdapat hubungan antara perbedaan beban trauma dengan gambaran Imunohistokimia Synaptophysin pada edema sel Neuron Otak Tikus pasca mengalami cedera otak traumatik?.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional-analitik eksperimental. Penelitian ini dilakukan dengan cara memberikan perlakuan pada objek yang diteliti kemudian diamati.

Subjek Penelitian

Sampel penelitian adalah mencit yang dikelompokkan menjadi 4 kelompok untuk mendapatkan perlakuan beban yang berbeda. Tikus Sprague Dawley jantan dengan berat 200-300 gram dipelihara lima ekor per kandang dengan siklus terang/gelap, pada suhu kamar ($22\pm 2^\circ\text{C}$). Makanan (makanan hewan pengerat) dan air tersedia. Setiap tikus digunakan untuk satu percobaan dan untuk satu titik waktu saja.

Variabel

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini berupa variabel bebas (independent variable) adalah beban trauma yang terbagi menjadi 4 kelompok yaitu 20 gram, 40 gram, 60 gram, dan 80 gram, sedangkan variabel terikat (dependent variable) adalah gambaran Immunohistokimia Synaptophysin pada edema sel Neuron Otak Tikus.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan untuk pewarnaan hematoxylin dan eosin (H&E) dan pemeriksaan imunohistokimia pada penelitian ini adalah slide warmer, antigen retrieval declocking chamber, micropipet, mikrotom, gelas objek, gelas penutup, PAP PEN, tisu, mikroskop cahaya, dan nampan.

Bahan yang digunakan ialah blok parafin biopsi tikus yang telah diberikan beban sesuai kelompoknya; xylol I, xylol II dan xylol III; alkohol absolut, alkohol 90%, alkohol 80%, dan alkohol 70%; hidrogen peroksida (H_2O_2) 0,5%; hematoxilin liliemayer; dan enthelan.

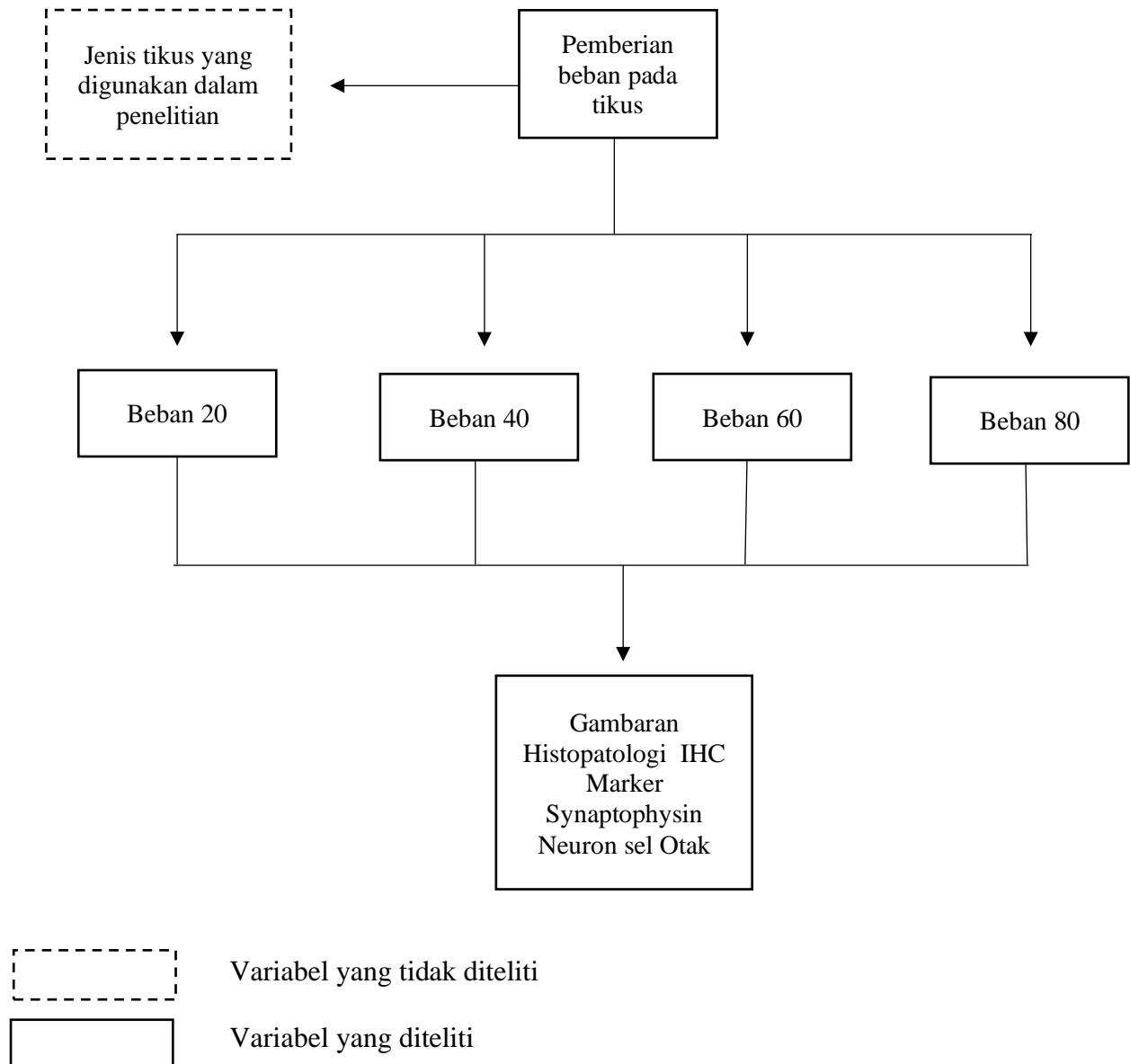
Prosedur Kerja

Secara umum, langkah pertama yang dilakukan ialah pengumpulan dan pemisahan subyek mencit yang akan diberikan beban trauma. Kemudian mencit diberikan trauma sesuai berat beban yang ditentukan. Setelah diberikan beban, otak mencit akan diambil dengan teknik kraniotomi kemudian dibuat menjadi sebuah blok parafin. Blok parafin yang sudah tersortir serta dapat diidentifikasi dan tidak rusak akan dilanjutkan ke tahap pemeriksaan secara pewarnaan hematoxylin dan eosin (H&E). Pewarnaan dilakukan oleh bagian analisis Patologi Anatomi. Pemeriksaan dimulai dengan pemotongan sediaan blok parafin, setelah itu dibuat preparat hematoxylin dan eosin (H&E) dilanjutkan dengan pemeriksaan IHC dengan marker synaptophysin. Setelah sediaan selesai dibuat melalui proses sebelumnya, selanjutnya sediaan tersebut diamati dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran total 400 kali untuk menginterpretasikan hasil pemeriksaan. Interpretasi ini dilakukan oleh dokter spesialis Patologi Anatomi yang ahli dibidang neuropatologi.

Metode Analisa Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data primer. Data kemudian dianalisa menggunakan program komputer SPSS.

Alur Penelitian



HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampel tikus dibagi menjadi 5 kelompok yakni 1 tikus pada kelompok kontrol (diberi kode SN), 5 tikus pada kelompok dengan beban 20 gram (diberi kode A1, A2,A3,A4, dan A5), 5 tikus pada kelompok dengan beban 40 gram (diberi kode B1,B2,B3,B4, dan B5), 5 tikus pada kelompok dengan beban 60 gram (diberi kode C1,C2,C3,C4, dan C5), dan 5 tikus pada kelompok dengan beban 80 gram (diberi kode D1,D2,D3,D4, dan D5). Setelah pemberian

beban pada setiap otak tikus, sampel diberikan waktu 1 jam sebelum dilakukan terminasi dan craniotomi untuk mengambil otak tikus dan dijadikan preparat histopatologi. Preparat dibuat menggunakan pewarnaan Hematoksilin-Eosin, selanjutnya preparat dinilai persentase bagian yang mengalami edema menggunakan mikroskop. Selanjutnya dibuatkan preparate IHC Synaptophysin untuk menilai jumlah sel neuron yang tercatat oleh marker synaptophysin.

Karakteristik Sampel

Subjek pada penelitian ini merupakan tikus Sprague-Dawley yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian dilakukan pada tanggal 21 Juni 2022 dengan jumlah sampel sebanyak 20 ekor tikus. Data yang digunakan merupakan data primer yang diambil secara langsung dengan melakukan percobaan.

Tabel 1. Deskripsi Statistik antara Perbedaan Beban dengan Persentasi Synaptophysin

	<i>Number of sample</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Mean</i>	<i>Std Deviation</i>
<i>Beban Trauma</i>	20	20	80	50	22.9
<i>Persentasi Synaptophysin</i>	20	5	60	23.5	12.8

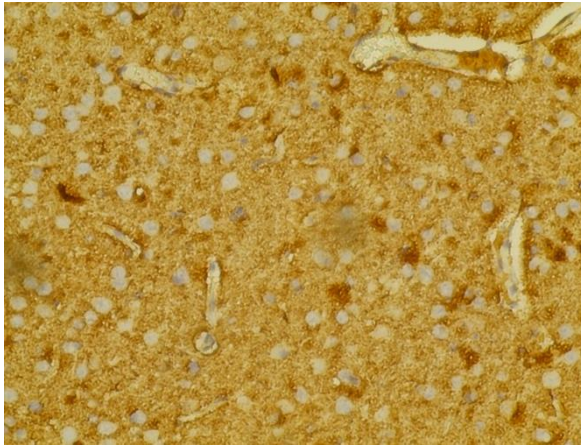
Pada table satu diliatkan bahwa mean dari setiap kelompok 50 dan persentasi synaptophysin dg mean 23.5.

Tabel 2. Hasil test normalitas Kolmogorov-Smirnov normality dan Pearson test diantara perbedaan beban trauma dan persentasi synaptophysin setelah tikus mengalami cedera otak traumatik.

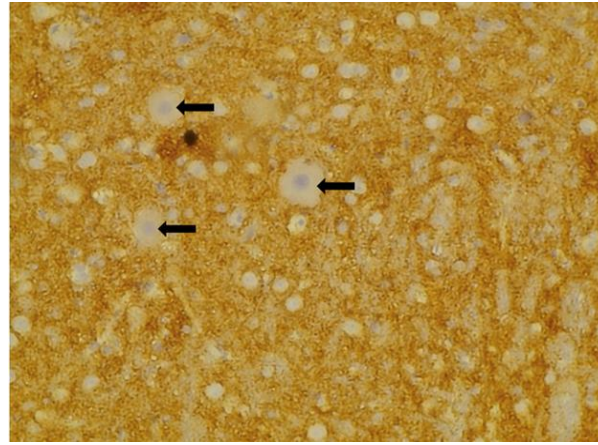
<i>Variable</i>	<i>Normality</i>	<i>Significancy</i>	<i>Pearson Correlation</i>
<i>Trauma Burden</i>	0.200	0.00	0.926
<i>Synaptophysin percentage</i>	0.200		

Tabel 3. Hasil perbedaan Pearson test results antara perbedaan beban trauma dan persentasi synaptophysin setelah tikus mengalami cedera otak traumatik.

<i>Variable</i>	<i>Normality</i>	<i>Sig</i>	<i>Pearson Correlation</i>
<i>Trauma Load</i>	0.200	0.102	2.890
<i>Hemorrhage percentage</i>	0.200		



Gambar 1. Pemeriksaan Immunohistochemical dengan antibodi synaptophysin pada otak tikus normal



Gambar 2. Pemeriksaan Immunohistochemical dengan antibodi synaptophysin pada otak tikus yang mengalami cedera otak

Pada otak tikus normal yang dilakukan pengecatan IHC Synaptopisin didapatkan hasil bahwa sel neuron dan jaringan disekitarnya tidak mengalami edema (**Gambar 1**). Berbeda dengan tikus yang mengalami cedera otak traumatik didapatkan sel neuron dan jaringan disekitarnya mengalami edema dimana jumlah sel yang terekspresi synaptopisin lebih banyak dibanding yang normal (**Gambar 2**).

Dua puluh tikus dimasukkan dalam penelitian ini. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat rerata beban 50 gram, dan rerata persentase sinaptofisin sebesar 23,5%. Terdapat hubungan yang bermakna antara perbedaan beban trauma dengan persentase edema sel otak tikus pasca TBI ($p < 0,001$). Ada korelasi yang sempurna dan kuat antara perbedaan beban trauma dan persentase sinaptofisin ($p = 0,926$). Ditemukan bahwa ketika beban trauma meningkat, terjadi peningkatan persentase edema dan pembengkakan pada gambaran histopatologis otak tikus.

Terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat keparahan trauma dan persentase inflamasi sel otak dan edema satu jam setelah cedera otak pada mencit. Semakin berat tingkat trauma yang diberikan, maka semakin tinggi persentase inflamasi dan edema yang terjadi pada sel otak tikus. Hasilnya sangat penting karena peradangan ditemukan satu jam setelah cedera.

Hasil analisis dari penelitian berdasarkan gambaran histopatologi persentase edema sel otak tikus didapatkan adanya perbedaan gambaran histopatologi yang bermakna. H_0 ditolak dan H_1 diterima, ini dibuktikan karena terdapat hubungan antara perbedaan beban trauma dengan persentase edema sel dan inflamasi otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ma et al (2019) bahwa terdapat perbedaan keparahan dari cedera otak yang disebabkan perbedaan beban trauma, dimana semakin berat beban trauma yang diberikan semakin besar juga keparahan dari cedera otak. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Rohadi et al (2017) terdapat hubungan antara tingkat keparahan cedera otak dengan meningkatnya marker inflamasi akut yang berkaitan dengan pembentukan edema. Hasil penelitian menunjukkan gambaran edema yang signifikan dibandingkan dengan gambaran histopatologi sel otak tikus pada sampel normal. Selain itu didapatkan adanya

peningkatan persentase daerah yang mengalami edema dengan beban trauma yang lebih besar $p=0,8156$.

Edema yang terjadi diakibatkan oleh meningkatnya cairan di dalam otak sehingga terjadi peningkatan dari volume otak sehingga otak mengalami pembengkakan pasca cedera otak traumatik. Ada 2 jenis dari edema otak yaitu, edema vasogenik dan sitotoksik. Edema vasogenik terjadi karena peningkatan air di dalam ruang ekstraseluler akibat gradien osmotik yang diperkirakan dihasilkan oleh ekstrasvasi zat terlarut plasma dari pembuluh darah sebagai akibat dari kerusakan sawar darah otak (BBB) dan peningkatan dari permeabilitas. Edema sitotoksik merupakan akibat dari peningkatan air di kompartemen intraseluler sebagai respon terhadap akumulasi zat terlarut yang aktif secara osmotik di dalam sel. Penelitian lain telah mengidentifikasi sejumlah mekanisme seluler dan molekuler yang berkontribusi pada pengembangan edema sitotoksik dan vasogenik diantaranya, eksitotoksisitas karena adanya pelepasan glutamat yang berlebihan, disfungsi dari mitokondria, kegagalan pompa ion dan degradasi komponen sawar darah otak (BBB) oleh matriks metalloproteinase (Washington et al., 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mahajan dan Bhagat (2016) juga mengatakan bahwa proses edema otak yang dominan terjadi pada fase akut pasca mengalami cedera otak traumatik adalah cedera otak vasogenik. Proses edema vasogenik dan sitotoksik sudah terjadi pada 1 jam pertama pasca cedera otak traumatik, dan pada edema vasogenik peningkatan dari permeabilitas sawar darah otak mencapai puncaknya setelah 1 hingga 3 jam pasca trauma (Winkler et al., 2016). Pada vasogenik edema terjadi gangguan pada sistem sawar darah otak, yang mengakibatkan ekstrasvasi dari cairan dan protein intravaskular ke dalam parenkim otak. Cairan ekstrasvasi ini nantinya terakumulasi di luar sel sehingga menyebabkan peningkatan volume otak dan tekanan intrakranial. Selain itu sel – sel otak mengalami iskemia akibat cedera yang menyebabkan eksitotoksisitas dan stres oksidatif akibat dari disfungsi mitokondria. Sel mikroglia dan astrosit yang mengalami iskemia juga akan melepaskan faktor permeabilitas vaskular, sitokin dan kemokin yang menyebabkan hiper permeabilitas dari sawar darah otak (Michinaga & Koyama, 2015). Sedangkan edema sitotoksik ditandai dengan adanya akumulasi cairan yang abnormal di dalam sel otak. Setelah otak mengalami iskemia, terjadi penurunan produksi ATP intraseluler. Peristiwa ini mengakibatkan kegagalan dari sistem transportasi Na^+ sehingga menyebabkan masuknya cairan ekstraseluler ke dalam sel. Setelah terjadi penurunan dari jumlah Na^+ ekstraseluler tubuh melakukan kompensasi berupa peningkatan pengeluaran Na^+ dari pembuluh darah menuju ruang ekstraseluler otak sehingga hal ini menyebabkan peningkatan volume otak serta tekanan intrakranial (Michinaga & Koyama, 2015).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara perbedaan beban trauma dengan gambaran Imunohistokimia Synaptophysin pada edema sel Neuron Otak Tikus pasca mengalami cedera otak traumatik.

Saran

Saran yang dapat penulis berikan terhadap penelitian yang dilakukan adalah semakin besar beban trauma yang terjadi maka semakin parah cedera otak yang dialami, hal ini dapat diantisipasi atau dikurangi dengan cara meredam beban yang diterima dengan menggunakan alat pelindung pada bagian kepala.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, D., Ahmed, S., Khan, S., Gupta, D., Sinha, S., & Satyarthee, G. (2016). Outcome in 2068 patients of head injury: Experience at a level 1 trauma centre in India. *Asian Journal of Neurosurgery*, 11(2), 143. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.145081>
- Arif, I., Usman, H., & Bisri, D. (2017). Insidensi Hipoksemia dan Hipotensi pada Cedera Otak Traumatik di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2015. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 6(2), 70–74. <https://doi.org/10.24244/jni.vol6no2.132>
- Ayman, & Othaman. (2017). Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 28(2), 215–225. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.12.001>
- Fariad, A., Bachani, A. M., Sendjaja, A. N., Hung, Y. W., & Arifin, M. Z. (2017). Characteristics of Moderate and Severe Traumatic Brain Injury of Motorcycle Crashes in Bandung, Indonesia. *World Neurosurgery*, 100, 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.133>
- Galgano, M. (2017a). Traumatic brain injury. *Functional MRI: Applications in Clinical Neurology and Psychiatry*, 26(7), 197–206. <https://doi.org/10.1177/0963689717714102>
- Galgano, M. (2017b). Traumatic Brain Injury. *Handbook of Secondary Dementias*, 26(7), 83–118. <https://doi.org/10.1177/0963689717714102>
- Gao, G., Wu, X., & Feng, J. (2020). Article : Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective , multicentre , longitudinal , observational study.
- Geeraerts, T., Velly, L., Abdennour, L., Asehnoune, K., Audibert, G., Bouzat, P., Bruder, N., Carrillon, R., Cottenceau, V., Cotton, F., Courtil-Teysse, S., Dahyot-Fizel, C., Dailler, F., David, J. S., Engrand, N., Fletcher, D., Francony, G., Gergel , L., Ichai, C., ... Payen, J. F. (2018). Management of severe traumatic brain injury (first 24 hours). *Anaesthesia Critical Care and Pain Medicine*, 37(2), 171–186. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2017.12.001>
- Haddad, S. H., & Arabi, Y. M. (2012). Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20, 1–15. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-12>
- Huw Williams, W., Chitsabesan, P., Fazel, S., McMillan, T., Hughes, N., Parsonage, M., & Tonks, J. (2018). Traumatic brain injury: a potential cause of violent crime? *Europe PMC Funders Group. Lancet Psychiatry*, 5(10), 836–844. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30062-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30062-2)

- Khellaf, A., Khan, D. Z., & Helmy, A. (2019a). Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of Neurology*, 266(11), 2878–2889. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09541-4>
- Khellaf, A., Khan, D. Z., & Helmy, A. (2019b). Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of Neurology*, 266(11), 2878–2889. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09541-4>
- Luluk, D., Ulkhaq, M., Nursanto, D., Setiawan, I., Kedokteran, F., & Muhammadiyah, U. (2020). Factors Affecting Complications of Traumatic Brain Injury. 229–234. <https://publikasiilmiah.ums.ac.id/bitstream/handle/11617/12444/20. Diah Luluk Maria Ulkhaq.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ma, X., Aravind, A., Pfister, B. J., Chandra, N., & Haorah, J. (2019). Animal Models of Traumatic Brain Injury and Assessment of Injury Severity. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5332–5345. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1454-5>
- Mahajan, S., & Bhagat, H. (2016). Cerebral oedema: Pathophysiological mechanisms and experimental therapies. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care*, 03(04), S22–S28. <https://doi.org/10.4103/2348-0548.174731>
- Mehta, R., & Chinthapalli, K. (2019). Glasgow coma scale explained. *The BMJ*, 365(May), 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.11296>
- Michinaga, S., & Koyama, Y. (2015). Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(5), 9949–9975. <https://doi.org/10.3390/ijms16059949>
- Ng, S. Y., & Lee, A. Y. W. (2019). Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13(November), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00528>
- Roberts, I., Shakur-Still, H., Aeron-Thomas, A., Belli, A., Brenner, A., Chaudary, M. A., Chaudhri, R., Jamaluddin, S. F. B., Frimley, L., Javaid, K., Jooma, R., Kayani, A., Leech, C., Mahmood, K., Mansukhani, R., Noor, J. M., Mejia-Mantilla, J., Moss, P., Pott, J., ... Kiboi, J. (2019). Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): A randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10210), 1713–1723. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32233-0)
- Rohadi. (2021). Pengaruh Pemberian MLC 901 Terhadap Ekspresi Messenger Ribonucleic Acid Brain Derived Neurotrophic Factor (mRNA BDNF), Kadar Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) Plasma dan Gambaran Histopatologis Otak Pada T.
- Rohadi, Priyanto, B., Kusdaryono, S., & Januarman. (2017). Hubungan Tingkat Keparahan Cedera Otak dengan Petanda Inflamasi pada Pasien Cedera Otak Traumatik di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Jurnal Kedokteran Unram*, 6(2), 1–4.
- Sander, A. (2019). Understanding Traumatic Brain Injury: Part 3: The Recovery Process. March. www.msktc.org/tbi/factsheets

- Shi, J., Tan, L., Ye, J., & Hu, L. (2020). Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. *Medicine*, 99(35), e21655. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021655>
- Skolnick, B. E., Maas, A. I., Narayan, R. K., van der Hoop, R. G., MacAllister, T., Ward, J. D., Nelson, N. R., & Stocchetti, N. (2014). A Clinical Trial of Progesterone for Severe Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine*, 371(26), 2467–2476. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1411090>
- Sudadi. (2017). BRAIN PROTECTION PADA TRAUMATIK BRAIN INJURY. *J U R N A L K O M P L I K A S I A N E S T E S I*, 4(80), 4.
- Suharto, G. M. F., Sikumbang, K. M., & Pratiwi, D. I. N. (2019). Hubungan antara Skor GCS dengan Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pasien Cedera Otak Traumatik di IGD RSUD Ulin Banjarmasin. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 8(3), 153–159. <https://doi.org/10.24244/jni.v8i3.208>
- Tahir S. (2019). Modul cedera otak traumatik.
- Washington, P. M., Lee, C., Dwyer, M. K. R., Konofagou, E. E., Kernie, S. G., & Morrison, B. (2020). Hyaluronidase reduced edema after experimental traumatic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 40(10), 2026–2037. <https://doi.org/10.1177/0271678X19882780>
- Winkler, E. A., Minter, D., Yue, J. K., & Manley, G. T. (2016). Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(4), 473–488. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.05.008>
- Witherspoon, B., & Ashby, N. E. (2017). The Use of Mannitol and Hypertonic Saline Therapies in Patients with Elevated Intracranial Pressure: A Review of the Evidence. *Nursing Clinics of North America*, 52(2), 249–260. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.002>
- Yuceli, S., Yazici, G. N., Mammadov, R., Suleyman, H., Kaya, M., & Ozdogan, S. (2020). The effect of rutin on experimental traumatic brain injury and edema in rats. *In Vivo*, 34(5), 2453–2460. <https://doi.org/10.21873/invivo.12060>
- Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. [Updated 2021 Jun 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/?report=classic>
- Allen, D.N., Thaler, N.S., Cross, C.L., dan Mayfield, J. 2013. Classification of Traumatic Brain Injury Severity: A Neuropsychological Approach. *Cluster Analysis in Neuropsychological Research: Recent Applications*, pp. 95-123 [pdf] Tersedia dalam <https://www.researchgate.net/publication/236893739_Classification_of_Traumatic_Brain_Injury_Severity_A_Neuropsychological_Approach> [Diakses pada Februari 2022].
- Amorim, R.L.O., Andrade, A.F., Paiva, W.S., Faleiro, R.M., Monteiro, R., dan Teixeira, M.J. 2014. Management of Diffuse Lesions in Traumatic Brain Injury in Brazil. *Austin Neurosurgery Open Access*, 1(3): 1–4 [pdf] Tersedia dalam <<https://austinpublishinggroup.com/neurosurgery/fulltext/ajns-v1-id1011.php>> [Diakses pada Februari 2022].

- Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Traumatic Brain Injury & Concussion [online] Tersedia dalam <<https://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/index.html>> [Diakses pada Februari 2022].
- Dewan, M.C. dan Rattani A. 2018. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *Journal of Neurosurgery*, 130 (4): 1080-1097 [pdf] Tersedia dalam <<https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17352>> [Diakses pada Januari 2022].
- Finnie, J.W. 2016. Forensic Pathology of Traumatic Brain Injury. *Veterinary Pathology*, 53(5): 962-978 [pdf] Tersedia dalam <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300985815612155>> [Diakses pada Februari 2022].
- Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, X., Russell, T., Chin, L., dan Zhao, L. 2017. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors. *Cell Transplantation*, 26(7): 1118-1130 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933211/>> [Diakses pada Januari 2022].
- Hickey, J.V. 2019. *The Clinical Practice of Neurological and Neurosurgical Nursing*, edisi 7. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Kastilong, M., Subrata, I., Tangkudung, G., dan Khosama H. 2018. Rasio Neutrofil Limfosit dan Luaran Cedera Kepala. *Jurnal Sinaps*, 1(2): 20-28 [pdf] Tersedia dalam <<http://jurnalsinaps.com/index.php/sinaps/article/download/26/15>> [Diakses pada Februari 2022].
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019. Riset Kesehatan Dasar 2018. [pdf] Tersedia dalam <https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf> [Diakses pada Januari 2022].
- Khellaf, A., Khan, D.Z., dan Helmy, A. 2019. Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of Neurology*, 266: 2878-2889 [pdf] Tersedia dalam <<https://doi.org/10.1007/s00415-019-09541-4>> [Diakses pada Januari 2022].
- Lalenoh, D.C., Sudjito, M.H., dan Suryono, B. 2012. Penanganan Anestesi pada Cedera Otak Traumatik. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 1(2): 120-132 [pdf] Tersedia dalam <<http://inasnacc.org/ojs2/index.php/jni/article/view/92/pdf>> [Diakses pada Januari 2022].
- Ma, J., Zhang, K., Wang, Z., dan Chen, G. 2016. Progress of research on diffuse axonal injury after traumatic brain injury. *Neural Plasticity*, 2016: 1–7 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28078144/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Mutch, C.A., Talbott, J.F., dan Gean, A. 2016. Imaging Evaluation of Acute Traumatic Brain Injury. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(4): 409-439 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27637393/>> [Diakses pada Januari 2022].
- Ng, S.Y. dan Lee, A.Y.W. 2019. Traumatic Brain Injuries: Pathophysiology and Potential Therapeutic Target. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [pdf] Tersedia dalam <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2019.00528/full>> [Diakses pada Februari 2022].
- Ontario Neurotrauma Foundation. 2020. Understanding Traumatic Brain Injury [pdf] Tersedia dalam

- <https://braininjuryguidelines.org/modtosevere/fileadmin/Guidelines_components/Tools-ressources/Understanding_Traumatic_Brain_Injury-EN-Jan2020_compressed.pdf> [Diakses pada Februari 2022].
- Osier, N.D., Carison, S.W., DeSana, A., dan Dixon, C.E. 2015. Chronic Histopathological and Behavioral Outcomes of Experimental Traumatic Brain Injury in Adult Male Animals. *Journal of Neurotrauma*, 32(23): 1861-1882 [pdf] Tersedia dalam <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677114/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Peterson, K., Veazie, S., Bourne, D., dan Anderson, J. 2019. Evidence Brief: Traumatic Brain Injury and Dementia. [pdf] Tersedia dalam <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539387/>> [Diakses pada Januari 2022].
- Pierce, A.G. dan Neil, R.B. 2014. *At A Glance Ilmu Bedah*, edisi 3. Surabaya: Airlangga University Press.
- Postolache, T.T., Wadhawan, A., Can, A., Lowry, C.A., Woodbury, M., Makkar, H., Hoisington, A.J., Scott, A.J., Potocki, E., Benros, M.E., dan Stiller, J.W. 2020. Inflammation in Traumatic Brain Injury. *Journal Alzheimers Disease*, 74(1): 1-28 [pdf] Tersedia dalam <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8190673/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Rachmany, L., Tweedie, D., Rubovitch, V., Yu, Q., Li, Y., Wang, J., Pick, C.G., dan Greig, N.H. Cognitive Impairments Accompanying Rodent Mild Traumatic Brain Injury Involve p53-Dependent Neuronal Cell Death and Are Ameliorated by the Tetrahydrobenzothiazole PFT- α . *PLoS ONE*, 8(11) [pdf] Tersedia dalam <[doi:10.1371/journal.pone.0079837](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079837)> [Diakses pada Februari 2022].
- Rahaman, P. dan Bigio, M.R.D. 2018. Histology of Brain Trauma and Hypoxia-Ischemia. *Academic Forensic Pathology*, 8(3): 539-554 [pdf] Tersedia dalam <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6490582/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Reisner, A. 2009. Understanding Traumatic Brain Injuries. Medical Director of Neuro Trauma Program. [pdf] Tersedia dalam <<http://www.choa.org/Menus/Documents/OurServices/Traumaticbraininjury2009.pdf>> [Diakses pada Februari 2022].
- Rohadi, Priyanto, B., Januarman, dan Kusdaryono, S. 2017. Hubungan Tingkat Keparahan Cedera Otak dengan Petanda Inflamasi pada Pasien Cedera Otak Traumatik di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Jurnal Kedokteran Unram*, 6(2): 1-4 [pdf] Tersedia dalam <<http://jku.unram.ac.id/article/view/115/92>> [Diakses pada Januari 2022].
- Shavit-Stein, E., Gerasimov, A., Aharoni, S., Gofrit, S.G., Pikus, E., Pick, C.G., dan Maggio, N. 2021. Unexpected role of stress as a possible resilience mechanism upon mild traumatic brain injury (mTBI) in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 111 [pdf] Tersedia dalam <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044743120302098>> [Diakses pada Februari 2022].

- Ulkhag, D.L.M., Sulistyani, Nursanto, D., dan Setiawan I. 2020. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Komplikasi Traumatic Brain Injury. Publikasi Ilmiah Universitas Muhammadiyah Surakarta, pp. 229-234 [pdf] Tersedia dalam <<https://publikasiilmiah.ums.ac.id/handle/11617/12444>> [Diakses pada Januari 2022].
- Werner, C. dan Engelhard, K. 2007. Pathophysiology of traumatic brain injury. *British Journal of Anaesthesia*, 99(1): 4-9 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17573392/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Williams, H.W., Chitsabesan, P., Fazel, S., McMillan, T., Hughes, N., Parsonage, M., dan Tonks, J. 2018. Traumatic brain injury: a potential cause of violent crime?. *Lancet Psychiatry*, 5(10): 836-844 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496587/>> [Diakses pada Januari 2022].
- Xiong, Y., Mahmood, A., dan Chopp, M. 2013. Animal models of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(2): 128-142 [pdf] Tersedia dalam <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23329160/>> [Diakses pada Februari 2022].
- Xu, L., Nguyen, J.V., Lehar, M., Menon, A., Rha, E., Arena, J., Ryu, J., Marsh-Armstrong, N., Marmarou, C.R., Koliatsos, V.E. 2016. Repetitive mild traumatic brain injury with impact acceleration in the mouse: Multifocal axonopathy, neuroinflammation, and neurodegeneration in the visual system. *Experimental Neurology*, 275: 436-449 [pdf] Tersedia dalam <<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.11.004>> [Diakses pada Februari 2022].
- Zamzami, N.M., Fuadi, I., dan Nawawi, M. 2013. Angka Kejadian dan Outcome Cedera Otak di RS. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2008-2010. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 2(2): 89-94 [pdf] Tersedia dalam <<http://inasnacc.org/ojs2/index.php/jni/article/view/167/pdf>> [Diakses pada Februari 2022].