



Research Articles

Hubungan Antara Perbedaan Beban Trauma Dengan Gambaran Histopatologi Inflamasi Otak Tikus Pasca Mengalami Cedera Otak Traumatik

Relationship Between Differences In Trauma Load With Histopathological Description Of Rat Brain Inflammation Post Traumatic Brain Injury

Muzakki Hasnan Ali, Rohadi*, Lale Maulin Prihatina, Zikrul Haikal

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

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

Manuscript received: 08-02-2023. Accepted: 29-03-2023

ABSTRACT

Brain injury is a damage to the brain, not congenital or degenerative, but caused by an attack or physical impact from the outside. Traumatic brain injury (TBI) is an injury that occurs when a force transmitted to the head or body causes neuropathological damage and dysfunction. TBI is one of the most common head injuries worldwide. This disorder affects 2% of the world's population each year and is the leading cause of death and serious disability in children and young adults. Getting hit or bumped into objects, motor vehicle crashes and falls, and intentional self-injury are the most common causes of TBI. This study aims to determine the histopathological description of brain inflammation in post-traumatic brain injury rats and analyze the relationship between differences in trauma burden and histopathological features of brain inflammation in post-traumatic brain injury rats. This research is an experimental study conducted by giving treatment to the object under study and then observing it. Sampling in this research will use purposive sampling. Where the researcher has determined the criteria of the sample to be used in the study so that it can represent the population. The results of this study indicate that there is a relationship between differences in trauma load and the percentage of rat brain inflammation after experiencing traumatic brain injury. The results of data analysis from this study for the Pearson test obtained a significance value of 0.00 so that there is a correlation between differences in trauma load and the percentage of brain cell inflammation in rats after experiencing traumatic brain injury. The Pearson correlation value of this data is 0.7621 which means a strong correlation. The results showed a significant inflammatory picture compared to the histopathological appearance of rat brain cells in normal samples.

Kata kunci: traumatic brain injury; trauma burden; inflammation; histopathology

ABSTRAK

Cedera otak adalah suatu kerusakan pada otak, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar. Cedera otak traumatik atau traumatic brain injury (TBI) merupakan cedera yang terjadi ketika kekuatan yang ditransmisikan ke kepala atau tubuh menyebabkan kerusakan dan disfungsi neuropatologis. TBI merupakan salah satu cedera kepala yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Gangguan ini terjadi pada 2% dari seluruh populasi di dunia setiap tahunnya dan menjadi penyebab utama kematian serta kecacatan yang berat pada anak-anak dan orang dewasa muda. Ditabrak atau menabrak suatu benda, tabrakan kendaraan bermotor sampai terjatuh, dan melukai diri sendiri dengan sengaja adalah penyebab paling umum dari TBI. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran histopatologi inflamasi pada otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik dan menganalisa hubungan antara perbedaan beban trauma dengan gambaran histopatologi inflamasi otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Penelitian ini merupakan penelitian experimental study yang dilakukan dengan cara memberikan perlakuan pada objek yang diteliti kemudian diamati. Pengambilan sampel pada penelitian ini akan menggunakan teknik purposive sample. Dimana peneliti sudah menentukan kriteria dari sampel yang akan digunakan dalam penelitian sehingga dapat mewakili populasi. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara perbedaan beban trauma dengan persentase inflamasi otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Hasil analisis data dari penelitian ini untuk uji pearson diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,00 sehingga terdapat korelasi antara perbedaan beban trauma dengan persentase inflamasi sel otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Nilai pearson correlation dari data ini sebesar 0,7621 yang memiliki arti korelasi kuat. Hasil penelitian menunjukkan gambaran inflamasi yang signifikan dibandingkan dengan gambaran histopatologi sel otak tikus pada sampel normal.

Key words: cedera otak traumatic; beban trauma; inflamasi; histopatologi

PENDAHULUAN

Cedera otak merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia terutama negara berkembang dengan angka kematian yang cukup tinggi pada orang dewasa maupun anak-anak. Menurut Brain Injury Assosiation of America, cedera otak adalah suatu kerusakan pada otak, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar.

Cedera otak traumatik atau traumatic brain injury (TBI) merupakan cedera yang terjadi ketika kekuatan yang ditransmisikan ke kepala atau tubuh menyebabkan kerusakan dan disfungsi neuropatologis. TBI merupakan salah satu cedera kepala yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Gangguan ini terjadi pada 2% dari seluruh populasi di dunia setiap tahunnya dan menjadi penyebab utama kematian serta kecacatan yang berat pada anak-anak dan orang dewasa muda (Damayanti, 2016). Menurut Mutch et al. (2016), di Amerika Serikat, TBI diperkirakan mempengaruhi 1,7 juta orang setiap tahunnya, yang mengarah ke sekitar 52.000 kematian dan 275.000 rawat inap. TBI berperan terhadap sekitar sepertiga dari semua kematian terkait cedera. Pasien yang selamat dari kejadian awal dapat mengalami gejala sisa jangka panjang yang melemahkan.

Data di Indonesia pada tahun 2006 menunjukkan cedera dan luka berada di urutan 6 dari total kasus yang masuk rumah sakit di seluruh Indonesia dengan jumlah mencapai 340.000 kasus, namun belum ada data pasti mengenai porsi cedera kepala. Data rumah sakit seperti Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada tahun 2005 menunjukkan kasus cedera kepala mencapai 750 kasus dengan mortalitas sebanyak 23 kasus (Lalenoh et al., 2012). Lebih lanjut dijelaskan bahwa efek cedera kepala yang dapat dikenal secara klinis dibagi

menjadi 2 jenis, yaitu efek primer yaitu cedera kranioserebral yang terjadi pada saat trauma dan efek sekunder yaitu cedera kranioserebral akibat komplikasi kerusakan primer misalnya edema serebri, kerusakan sawar darah otak, nekrosis jaringan, hipertermi, dan lainnya.

Trauma otak dapat diklasifikasikan sebagai cedera primer dan sekunder. Cedera otak primer merupakan akibat langsung benturan pada kepala yang menyebabkan kerusakan anatomis maupun fisiologis. Cedera otak sekunder merupakan akibat dari hipotensi, hipoksia, asidosis, edema, atau faktor lanjut lain yang menyebabkan kerusakan jaringan otak (Sudadi, 2017). Menurut Tahir (2019), radikal bebas juga berperan sebagai penyebab sekunder kerusakan otak pada saat iskemia. Kelainan patofisiologis yang mengiringi iskemia otak pasca trauma adalah inflammatory cytokines dan mediator. Cytokines merupakan mediator utama pemicu respon inflamasi dan metabolik pada cedera. Cytokines akan meningkat sebagai respon terhadap iskemia serebral. Interleukin-6 (IL-6) dan TNF (tumor necrotizing factor) akan dilepaskan setelah terjadi TBI. Pasien dengan tingkat kesadaran (glasgow coma scale/GCS) kurang dari 8 menunjukkan peningkatan IL-6 yang lebih tinggi. Cytokine yang dilepaskan setelah terjadinya TBI memicu terbentuknya radikal bebas dan asam arakhidonat yang mengatur aktifitas molekul adhesi dan menyebabkan gangguan sirkulasi mikro (Tahir, 2019).

Menurut Tahir (2019), stres oksidatif berkaitan dengan pembentukan spesies oksigen reaktif, seperti radikal bebas oksigen dan entitas terkait termasuk superoksida, hidrogen peroksida, oksida nitrat, dan peroksinitrit, yang muncul sebagai respon terhadap cedera otak traumatik. Produksi berlebihan spesies oksigen reaktif karena eksitotoksisitas dan kelelahan dari sistem antioksidan endogen (misalnya superoksida dismutase, glutathione peroksidase, dan katalase) menginduksi proses peroksidasi dari struktur seluler dan pembuluh darah, oksidasi protein, pembelahan DNA, dan penghambatan rantai transportasi elektron mitokondria.

Meskipun mekanisme yang muncul akibat stress oksidatif tersebut sudah cukup untuk berkontribusi pada kematian sel secara langsung, stress oksidatif juga dapat memicu terjadinya proses inflamasi dan program apoptosis awal atau lambat (Tahir, 2019). Inflamasi adalah serangkaian respon kompleks yang berubah terhadap cedera jaringan yang terutama disebabkan oleh bahan kimia beracun, beberapa agen lingkungan, trauma, atau infeksi. Beberapa dari respons ini dapat bermanfaat dalam penyembuhan luka dan pengendalian infeksi atau bersifat patologis seperti pada banyak keadaan penyakit kronis (Stone et al., 2021). Inflamasi ditandai dengan calor (panas), rubor (merah), tumor (bengkak), dolor (sakit), dan gangguan fungsi. Respon inflamasi tubuh menyebabkan perubahan sel dan respon imun yang mengakibatkan perbaikan jaringan yang rusak dan proliferasi (pertumbuhan) sel di lokasi jaringan yang cedera (Singh et al., 2019). Dalam waktu beberapa menit setelah peradangan dimulai, makrofag telah ada di dalam jaringan, berupa histiosit di jaringan subkutan, makrofag alveolus di paru, mikroglia di otak, atau yang lainnya, dan segera memulai kerja fagositiknya. Bila diaktifkan oleh produk infeksi dan peradangan, efek yang mula-mula terjadi adalah pembengkakan setiap sel-sel ini dengan cepat (Guyton dan Hall, 2021).

Penelitian ini menitikberatkan hubungan tingkat keparahan cedera otak dengan meningkatnya presentase inflamasi pada otak. Besarnya beban trauma akan menimbulkan cedera jaringan yang berakibat dilepaskannya berbagai zat yang dapat menimbulkan perubahan

sekunder di sekeliling jaringan yang cedera. Keseluruhan kompleks perubahan jaringan ini disebut peradangan (inflamasi). Presentase inflamasi ini akan dapat terlihat dari gambaran histopatologi yang dilihat menggunakan mikroskop cahaya.

Untuk itu, adanya penelitian tentang “Hubungan Antara Perbedaan Beban Trauma dengan Gambaran Histopatologi Inflamasi Otak Tikus Pasca Mengalami Cedera Otak Traumatik” sangat diperlukan.

BAHAN DAN METODE

Waktu, Kondisi, dan Tempat Percobaan

Penelitian ini merupakan penelitian *experimental study* yang dilakukan dengan cara memberikan perlakuan berupa pemberian beberapa tingkat berat bebantrauma pada objek (tikus) yang kemudian dilanjutkan dengan pengamatan gambaran histopatologi inflamasi otak. Sampel penelitian (tikus Sprague-Dawley jantan) dikelompokkan menjadi 4 kelompok untuk mendapatkan perlakuan beban yang berbeda (20 g, 40 g, 60 g, dan 80 g). Setiap kelompok terdiri dari 5 (lima) ekor tikus sebagai ulangan. Setiap tikus digunakan untuk satu percobaan dan untuksatu titik waktu. Tikus Sprague-Dawley dikembangkan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Mataram.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan untuk pemberian beban adalah marmarou model dan alat yang digunakan untuk pewarnaan hematoxylin dan eosin (H&E) adalah slide warmer, mikrotom, gelas objek, gelas penutup, tisu, mikroskop cahaya, dan nampan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah handscoon, povidone iodine 95%, kasa steril, lidocaine ampule 2%, ketamin, alkohol 90%, spuit 1cc, surgical suture, gillette, jarum pentul, dan buffer formalin 10%.

Prosedur Penelitian

Langkah pertama yang dilakukan adalah pengumpulan dan pemisahan subjek tikus yang akan diberikan beban trauma. Tikus Sprague Dawley dengan berat 300 gram ditempatkan secara berkelompok (6 ekor tiap kelompok) dalam kandang dengan temperatur ruangan $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap (siklus terang dimulai pukul 06:00 sampai pukul 18:00 pm). Selama penelitian kebutuhan makan dan minum dijaga dalam jumlah yang cukup, diaklimatisasi selama 7 hari, makan dan minum ad libitum. Hewan coba yang sakit atau mati dikeluarkan dari penelitian. Ditimbang berat badannya, dan tikus dimasukkan dalam kelompok perlakuan secara acak.

Prosedur penelitian :

1. Anestesi dilakukan dengan ketamin encer (dosis 3-10 mg/kg BB)
2. Dilakukan pencukuran rambut dan tindakan aseptik pada bagian parietal menggunakan betadine.
3. Craniotomi 1 mm kearah posterior dan 2 mm kearah lateral dari bregma. Craniotomi dilakukan dengan membuat sayatan korona di sepanjang garis tengah kepala dan kemudian

membuat lubang duri dimana lubang dibor atau digoreskan ke tengkorak tikus, hingga dura mater terbuka.

4. Pemberian beban trauma kepada tikus dengan model Marmarou yang dimodifikasi yaitu menjatuhkan besi berbentuk bola dengan berat 20 g, dengan diameter 4 mm, dari ketinggian 20 cm langsung melalui *guiding tube* pada permukaan duramater tikus yang telah terlihat.
5. Setelah diberikan beban, lapisan otot dan kulit dijahit lapis demi lapis dan luka insisi dioles antibiotik bactrasin-zinc.
6. Kemudian tikus dipindahkan dan ditunggu selama 1 jam.
7. Lalu dilakukan craniotomi pada tikus dan melakukan ekstraksi otak tikus.
8. Setelah otak tikus di ekstraksi, langsung ditusukkan jarum pentul pada bagian yang diberikan beban dan dimasukkan ke dalam wadah berisi buffer formalin 10%.
9. Otak tikus yang sudah di rendam dengan formalin selama 48 jam dilakukan pewarnaan H&E dan dibuat preparat menggunakan slide.
10. Sediaan tersebut diamati dengan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x untuk menginterpretasikan hasil pemeriksaan.

Analisis Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data primer hasil pengamatan. Data yang diperoleh kemudian dianalisa menggunakan program komputer SPSS untuk selanjutnya dilakukan interpretasi data. Data diuji normalitas dengan Metode Kolmogorov Smirnov. Dasar pengambilan keputusan jika nilai signifikansi $>0,05$ maka data berdistribusi normal atau berkorelasi sedangkan jika nilai signifikansi $<0,05$ maka data tidak berdistribusi normal. Setelah itu dilakukan uji korelasi parametrik dengan metode pearson. Dasar pengambilan keputusan jika nilai signifikansi $<0,05$ maka berkorelasi (memiliki hubungan), jika nilai signifikansi $>0,05$ maka tidak berkorelasi (tidak memiliki hubungan). Adapun pedoman derajat hubungan Metode Pearson sebagai berikut :

1. Nilai korelasi pearson 0,00 s/d 0,20 = tidak ada korelasi.
2. Nilai korelasi pearson 0,21 s/d 0,40 = korelasi lemah.
3. Nilai korelasi pearson 0,41 s/d 0,60 = korelasi sedang.
4. Nilai korelasi pearson 0,61 s/d 0,80 = korelasi kuat.
5. Nilai korelasi pearson 0,81 s/d 1,00 = korelasi sempurna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Persentase Histopatologi Infalamasi Sel Otak Tikus Pasca Mengalami Cedera Otak Traumatik

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). Gambaran persentase histopatologi dinilai berdasarkan sediaan jaringan yang diamati menggunakan mikroskop pada setiap lapang pandang menggunakan perbesaran 400x dan dilakukan pengukuran persentase inflamasi pada semua kelompok, didapatkan hasil sebagai berikut :

Gambaran Persentase Histopatologi Inflamasi Sel Otak Tikus

Kode	Beban Trauma (gr)	Persentase Inflamasi (%)
SN	0	0
A1	20	2
A2	20	2
A3	20	5
A4	20	2
A5	20	4
B1	40	2
B2	40	5
B3	40	10
B4	40	2
B5	40	5
C1	60	5
C2	60	1
C3	60	2
C4	60	10
C5	60	5
D1	80	10
D2	80	15
D3	80	10
D4	80	10
D5	80	15

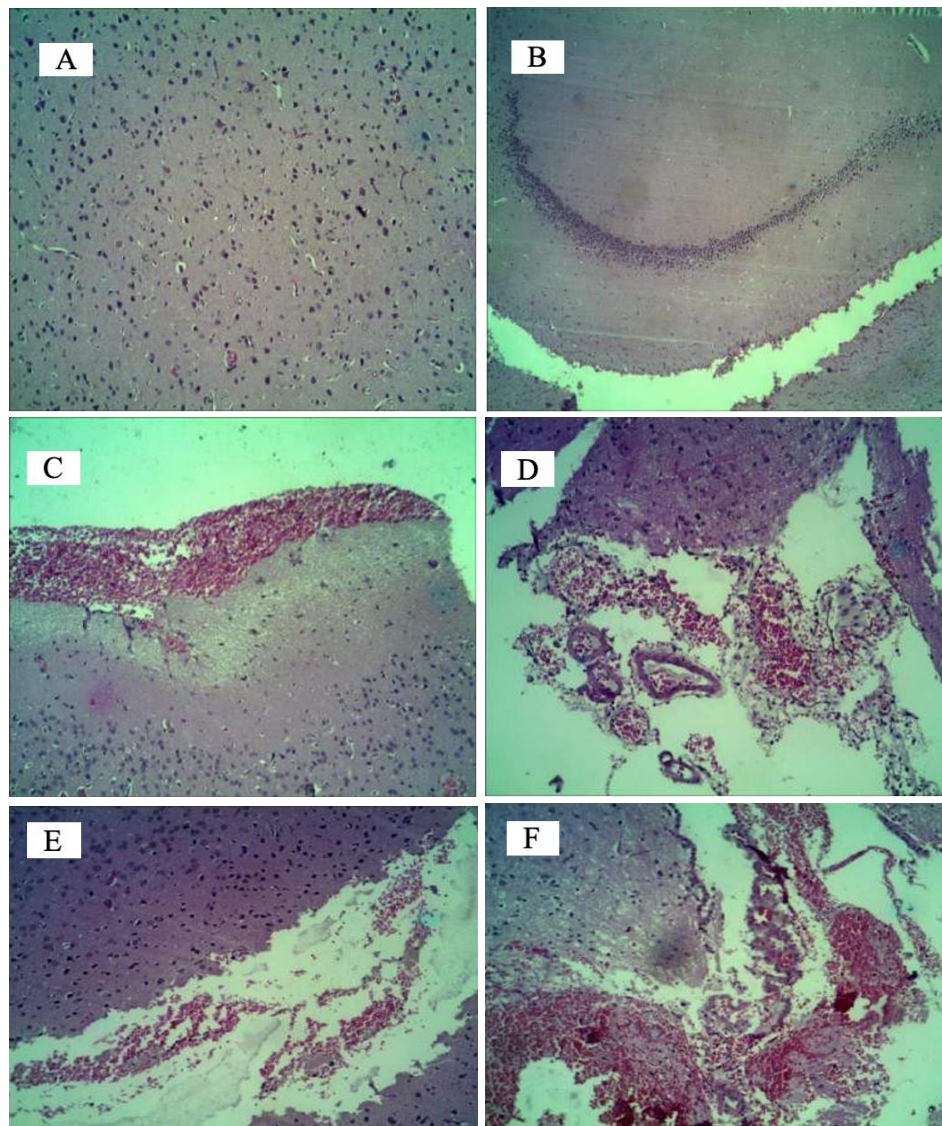
Berdasarkan tabel diatas, didapatkan adanya peningkatan rata – rata persentase inflamasi pada sel otak tikus seiring dengan peningkatan beban trauma yang diberikan. Pada kelompok beban 20gr didapatkan rata – rata persentase inflamasi sebesar 3%, kelompok beban 40gr sebesar 4,8%, kelompok beban 60gr sebesar 5% dan kelompok beban 80gr sebesar 12%.

Hasil Analisis Data

Hubungan antara pemberian beban trauma dengan persentase inflamasi sel otaktikus pasca mengalami cedera otak traumatik dilakukan uji distribusi data menggunakan metode Kolmogorov Smirnov dan uji korelasi menggunakan metode Pearson. Didapatkan hasil yang tertera pada tabel berikut ini:

Variabel	Normalitas	Significancy	Pearson Correlation
Beban Trauma	0,909	0,00	0,7261
PersentaseInflamasi	0,909		

Pada uji normalitas Kolmogorov-Smirnov yang digunakan untuk melihat sebaran kenormalan sebaran data, didapatkan uji normalitas kelompok beban trauma dan persentase inflamasi sebesar 0,909. Hasil uji normalitas diperoleh nilai $> 0,05$ yang berarti bahwa sebaran data pada kelompok yang berdistribusi normal. Hasil uji pearson diperoleh nilai signifikansi sebesar $0,00 < 0,05$ sehingga terdapat korelasi antara perbedaan beban trauma dengan persentase inflamasi sel otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Dan nilai pearson correlation dari data ini sebesar 0,7261 yang memiliki arti korelasi kuat. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok dengan perbedaan beban trauma terhadap kejadian inflamasi sel otak pada tikus.



Keterangan : Gambaran histopatologi sel otak tikus normal (A-B), inflamasi sel otak tikus dengan beban trauma 20 g (C), 40 g (D), 60 g (E), dan 80 g (F).

Pada gambaran histopatologi inflamasi sel otak tikus normal terlihat adanya sel sel glia berukuran normal tanpa adanya tanda inflamasi, sel terlihat menyebar dengan merata dan pembuluh darah tampak normal. Sedangkan pada gambar di atas terlihat dengan jelas bahwa

persentase inflamasi pada otak tikus yang diberikan beban trauma 80 g (Gambar 5.1. F) paling banyak dibandingkan dengan dengan otak tikus yang diberikan beban trauma 20 g, 40 g, dan 60 g. Hasil ini menunjukkan bahwa presentase inflamasi sel otak tikus ditentukan oleh beban trauma yang diberikan.

Pembahasan

Hasil analisis dari penelitian berdasarkan gambaran histopatologi persentase inflamasi sel otak tikus didapatkan adanya perbedaan gambaran histopatologi yang bermakna. Hasil ini menyebabkan diterimanya H1 dan penolakan terhadap H0, membuktikan bahwa terdapat hubungan antara perbedaan beban trauma dengan persentase inflamasi sel otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik. Percobaan cedera model *weight-drop* mampu menghasilkan cedera yang bervariasi tergantung berat beban dan tinggi penjatuhannya. Hasil ini mendukung penelitian yang dilakukan Rohadi *et al.*, (2017) bahwa terdapat perbedaan keparahan dari cedera otak yang disebabkan perbedaan beban trauma, dimana semakin berat beban trauma yang diberikan maka semakin besar juga keparahan dari cedera otak dan akan berpengaruh pada respon sel inflamasi yang ada di otak. Hasil penelitian ini didukung juga oleh penelitian yang dilakukan oleh Kaibin *et al.*, (2019) dimana dalam penelitiannya disebutkan bahwa presentase inflamasi atau peradangan otak pasca-trauma menyebar secara global baik pada tahap cedera akut maupun kronis, bahkan sepanjang hidup.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kaibin *et al.*, (2019) disebutkan bahwa selama fase akut TBI, mikroglia adalah sel pertama yang bereaksi terhadap sinyal bahaya ini. Dalam beberapa menit setelah serangan, mikroglia di area yang rusak diaktifkan, memperluas proses ke batas glial untuk mempertahankan integritas penghalang dengan menutup celah yang ditinggalkan oleh astrosit yang mati atau rusak, selain membantu membersihkan puing-puing dari sel-sel mati melalui fagositosis. Komponen imun perifer, seperti sistem komplemen dan neutrofil, juga diaktifkan dan direkrut ke tempat cedera selama tahap akut ini. Respon ini diikuti oleh aktivasi jalur sinyal intraseluler yang memperkuat respon inflamasi dengan meningkatkan produksi kemokin, sitokin, dan spesies oksigen reaktif (ROS) (Kaibin *et al.*, 2019).

Spesies oksigen reaktif (ROS) dapat merusak batas glial yang memisahkan meningen dan parenkim, yang mengakibatkan perluasan lesi di dalam jaringan otak (Corps *et al.*, 2015). Sitokin bertindak sebagai neurotransmitter klasik merekrut neutrofil dan monosit melalui darah tambahan ke dalam jaringan yang terluka untuk mengaktifkan kaskade inflamasi, sehingga reaksi inflamasi menyebar dari tempat cedera ke jaringan sekitarnya dan menyebabkan peradangan yang berlebihan (Xu *et al.*, 2022).

Hubungan beban trauma terhadap respon inflamasi otak dijelaskan juga dalam penelitian yang dilakukan oleh Postolache *et al.*, (2020) bahwa pemberian beban trauma terhadap kepala tikus telah terbukti memulai respons peradangan saraf secara akut dan membuat mikroglia teraktivasi dan meningkatkan kadar berbagai kemokin dan sitokin di otak sehingga membuat inflamasi atau peradangan di otak tersebar luas dan terjadi dengan cepat.

Percobaan cedera model *weight-drop* mampu menghasilkan cedera yang bervariasi tergantung berat beban dan tinggi penjatuhan. Ditambahkan, metode *weight-drop* ini ternyata mampu mengaktifkan mediator pro-inflamasi, *calpain*, dan *caspase*, sehingga menunjukkan adanya apoptosis dan nekrosis, serta mudah dan murah diterapkan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Chakraborty et al., (2020) pemberian beban trauma pada otak tikus menggunakan beban aluminium seberat 500 gram yang dijatuhkan dari ketinggian 100 cm, dimana ketinggian beban yang dijatuhkan dapat bervariasi mulai dari 100, dan 120 cm, namun diperoleh bahwa dengan beban seberat 500 gram ternyata memberikan efek paling optimal jika dijatuhkan dari ketinggian 120 cm karena energi tumbukan yang dihasilkan lebih besar, yaitu 0,588 joule sedangkan jika dijatuhkan dari ketinggian 100 cm menghasilkan energi tumbukan yang lebih kecil, yaitu 0,490 joule. Sehingga dari penelitian tersebut mendukung penelitian ini dimana semakin besar beban trauma yang diberikan maka energi yang dihasilkan juga lebih besar dan membuat keparahan dari cedera otak lebih besar.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat adanya perbedaan yang signifikan pada gambaran histopatologi inflamasi sel otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik, dimana semakin besar beban trauma yang diberikan maka presentase inflamasinya juga semakin luas dan terdapat adanya hubungan antara perbedaan beban trauma dengan gambaran histopatologi inflamasi sel otak tikus pasca mengalami cedera otak traumatik.

DAFTAR PUSTAKA

- Basuki, W. S., Suryono, B., and Saleh, S. C. (2015). Penatalaksanaan perioperatif cedera kepala traumatik berat dengan tanda cushing. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 4 (1), 34-42.
- Damayanti, R., Fitri, L. E., and Dalhar, M. (2016). Pengaruh Pemberian Propolis terhadap Ekspresi INOS dan Kadar MDA pada Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29 (2), 110-116.
- Georges, A. M., Das J. (2022). Traumatic Brain Injury. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459300/>
- Lalenoh, D. C., & Suryono, B. (2012). Penanganan Anestesi Pada Cedera Otak Traumatik. *Anesthesia Management In Traumatic Brain Injury*.
- Lizzo JM, Waseem M. Brain Trauma. [Updated 2021 Nov 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549892/>
- McKee, A. C., and Daneshvar, D. H. (2015). The neuropathology of traumatic brain injury. *Handbook of clinical neurology*, 127, 45-66.
- Mutch, C. A., Talbott, J. F., & Gean, A. (2016). Imaging evaluation of acute traumatic brain injury. *Neurosurgery Clinics*, 27(4), 409-439.
- Nehring SM, Goyal A, Patel BC. (2021). C Reactive Protein. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
- Rohadi, F. N. U., Priyanto, B., Januarman, F. N. U., & Kusdaryono, S. (2017). Hubungan

- Tingkat Keparahan Cedera Otak dengan Petanda Inflamasi pada Pasien Cedera Otak Traumatik di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat. *Jurnal Kedokteran*, 6(2), 1-4.
- Rosyidi, R. M., Priyanto, B., Islam, A. A., Hatta, M., Bukhari, A., Prihastomo, K. T., ... & Prihatina, L. M. (2020). Role of MLC901 in increasing neurogenesis in rats with traumatic brain injury. *Annals of Medicine and Surgery*, 60, 36- 40.
- Sudadi. (2017). Brain Protection pada Traumatik Brain. *Jurnal Komplikasi Anestesi*, 4(80), 4.
- Stone WL, Basit H, Burns B. Pathology, Inflammation. [Updated 2021 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534820/>
- Tishkowsky K, Gupta V. (2021). Erythrocyte Sedimentation Rate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557485/>
- Xiong, Y., Mahmood, A., & Chopp, M. (2013). Animal models of traumatic brain injury. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(2), 128-142.
- Zamzami, N. M., Fuadi, I., & Nawawi, A. M. (2013). Angka Kejadian dan Outcome Cedera Otak di RS. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2008-2010. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 2(2), 89-94.
- Capizzi, A., Woo, J., & Verduzco-Gutierrez, M. (2020). Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Medical Clinics*, 104(2), 213-238.
- Galgano, M., Toshkezi, G., Qiu, X., Russell, T., Chin, L., & Zhao, L. R. (2017). Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors. *Cell transplantation*, 26(7), 1118-1130.
- 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>
- Mehta, R., & Chinthapalli, K. (2019). Glasgow coma scale explained. *BMJ*, 365.
- Gurcan, M. N., Boucheron, L. E., Can, A., Madabhushi, A., Rajpoot, N. M., & Yener, B. (2009). Histopathological image analysis: a review. *IEEE reviews in biomedical engineering*, 2, 147–171.
- Stone WL, Basit H, Burns B. Pathology, Inflammation. (2021). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
- Dixon, K. J. (2017). Pathophysiology of traumatic brain injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 28(2), 215-225.
- The Royal College of Pathologist. (2022) HISTOPATHOLOGY.. Registered Charity in England and Wales. Number 261035
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Guide to Writing about Traumatic Brain Injury in News and Social Media. Atlanta, GA: National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention.
- Ng, S. Y., & Lee, A. Y. W. (2019). Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Frontiers in cellular neuroscience*, 13, 528.

- Sander, A. (2019). Understanding Traumatic Brain Injury: Part 3: The Recovery Process. March. www.msktc.org/tbi/factsheets
- Putri, E. E., Andriani, Y., Andriani, L., & Handharyani, E. (2020). STUDI GAMBARAN HISTOPATOLOGI OTAK MENCIT PASCA PEMBERIAN FRAKSI DAUN BINAHONG (*Basella alba*) SEBAGAI NEUROPROTEKTAN. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedika Journal)*, 5(2), 38-44.
- Rosińczuk, J., Dymarek, R., & Całkosiński, I. (2015). Histopathological, ultrastructural, and immunohistochemical assessment of hippocampus structures of rats exposed to TCDD and high doses of tocopherol and acetylsalicylic acid. *BioMed Research International*, 2015.
- Kaibin, S., Zhang, J., Jing-fei, D. & Fu-Dong, S. 2019, "Dissemination of brain inflammation in traumatic brain injury", *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 16, no. 6, pp. 523-530.
- Yikun, R., Jiang, J., Wenxia, J., Xueling, Z., Lu, W., Wang, J. & Luo, Y. 2021, "ORW1S34RfeSDcfkexd09rT2Spata21RW1S34RfeSDcfkexd09rT2 Knockdown Exacerbates Brain Inflammation via NF- κ B/P38MAPK Signaling and NLRP3 Inflammasome Activation in Cerebral Ischemia/Reperfusion Rats", *Neurochemical research*, vol. 46, no. 9, pp. 2262-2275.
- Xu, W., Yue, S., Wang, P., Wen, B. & Zhang, X. 2022, "Systemic inflammation in traumatic brain injury predicts poor cognitive function", *Immunity, Inflammation and Disease*, vol. 10, no. 3.
- Corps KN, Roth TL, McGavern DB. 2015. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*. 2015 Mar;72(3):355-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558. PMID: 25599342; PMCID: PMC5001842.
- Postolache TT, Wadhawan A, Can A, Lowry CA, Woodbury M, Makkar H, Hoisington AJ, Scott AJ, Potocki E, Benros ME, Stiller JW (2020). Inflammation in Traumatic Brain Injury. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(1):1-28. doi: 10.3233/JAD-191150. PMID: 32176646; PMCID: PMC8190673.
- Nasution RA, Islam AA, Hatta M, Prihantono, Kaelan C, Poniman J, Wangi H. Modification of the Marmarou model in developing countries. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Jul 22;57:109-113. doi: 10.1016/j.amsu.2020.07.029. PMID: 32742649; PMCID: PMC7385274.
- Marmarou, A., Foda, M. A. A. E., Van Den Brink, W., Campbell, J., Kita, H., & Demetriadou, K. (1994). A new model of diffuse brain injury in rats: Part I: Pathophysiology and biomechanics. *Journal of neurosurgery*, 80(2), 291-300.
- Cesta, M. F., Herbert, R. A., Brix, A., Malarkey, D. E., & Sills, R. C. (2016). National Toxicology Program Nonneoplastic Lesion Atlas.
- Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med*. 2019 Jul-Sep;18(3):121-126. doi: 10.4103/aam.aam_56_18. PMID: 31417011; PMCID: PMC6704802.
- Hall J. E. Hall M. E. & Guyton A. C. (2021). *Guyton and hall textbook of medical physiology (14th ed.)*. Elsevier.
- Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a

glance. *Dis Model Mech.* 2013 Nov;6(6):1307-15. doi: 10.1242/dmm.011585. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24046353; PMCID: PMC3820255.

Ondruschka B, Schuch S, Pohlers D, Franke H, Dreßler J. Acute phase response after fatal traumatic brain injury. *Int J Legal Med.* 2018 Mar;132(2):531-539. doi: 10.1007/s00414-017-1768-2. Epub 2018 Jan 6. PMID: 29306988.

Chakraborty N, Hammamieh R, Gautam A, Miller SA, Condlin ML, Jett M, Scrimgeour AG. TBI weight-drop model with variable impact heights differentially perturbs hippocampus-cerebellum specific transcriptomic profile. *Exp Neurol.* 2021 Jan;335:113516. doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113516. Epub 2020 Oct 22. PMID:3317283.