

BUKU REFERENSI

**CEREBRAL
CONCUSSIONS**

Andre Siahaan

 **USUpress**

2024

USU Press

Art Design, Publishing & Printing

Universitas Sumatera Utara, Jl. Pancasila, Padang Bulan,
Kec. Medan Baru, Kota Medan, Sumatera Utara 20155

Telp. 0811-6263-737

usupress.usu.ac.id

© USU Press 2024

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang; dilarang memperbanyak menyalin, merekam sebagian atau seluruh bagian buku ini dalam bahasa atau bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

ISBN

Siahaan, Andre

Buku Referensi Cerebral Concussions/Andre Siahaan – Medan:
USU Press 2024

iv, 64 p; illus : 25 cm

Bibliografi

ISBN:

Dicetak di Medan, Indonesia

KATA PENGANTAR

Concussion, atau sering dikenal dengan istilah cedera kepala ringan, merupakan bentuk trauma kepala yang paling sering terjadi. Meskipun keadaan ini pada dasarnya “ringan”, tetapi terdapat resiko terjadinya gejala sisa yang bermakna, baik dalam waktu pendek, maupun jangka waktu panjang.

Keadaan ini pada dasarnya akan sembuh dengan sendirinya. Meskipun demikian, terdapat beberapa hal yang sebaiknya menjadi pertimbangan klinisi, seperti 1) identifikasi kegawatdaruratan neurologi yang menyertainya, 2) identifikasi dan penatalaksanaan gejala sisa neurologi, dan 3) pencegahan cedera otak kumulatif dan kronis.

Buku ini membahas mengenai dasar-dasar concussion, diagnosis, dan penatalaksanaan dan concussion itu sendiri. Ketertarikan global terhadap concussion menambah pengetahuan kita mengenai keadaan ini secara bermakna. Meskipun demikian, memang masih banyak sekali permasalahan yang masih belum terjawab sampai saat ini.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua.

Medan, Januari 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	iii
DAFTAR TABEL	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II CONCUSSION	4
2.1 Definisi	4
2.2 Etiologi	5
2.3 Epidemiologi	15
2.4 Patofisiologi <i>Cerebral Concussion</i>	15
2.4.1 Cedera Aksonal setelah TBI Ringan	18
2.4.2 Efek <i>Concussion</i> yang Berulang	19
2.4.3 Efek <i>Concussion</i> Berulang pada Struktur Otak	21
2.4.4 Efek <i>Concussion</i> Berulang pada Fungsi Otak	23
2.4.5 Alterasi Tekanan Intrakranial (TIK)	23
2.4.6 Defisit Memori Kerja dan Sinyal Dopaminergi pada TBI Ringan	24
BAB III EVALUASI <i>CEREBRAL CONCUSSION</i>	27
3.1 Gejala Klinis	27
3.2 Evaluasi Awal	30
3.3 Pemeriksaan Penunjang	33
3.3.1 Modalitas Pencitraan	33
3.3.2 Biomarker Protein pada TBI	38
BAB IV TATALAKSANA <i>CEREBRAL CONCUSSION</i>	46
4.1 Tatalaksana <i>Cerebral Concussion</i>	46
4.2 Komplikasi <i>Cerebral Concussion</i>	50
4.3 Prognosis <i>Cerebral Concussion</i>	51
BAB V PENUTUP	52
DAFTAR PUSTAKA	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Model Mamarou.....	8
Gambar 2	Model Feeney.....	10
Gambar 3	Model cedera dampak kortikal terkontrol menggunakan piston yang digerakkan oleh udara atau elektromagnetik untuk menembus otak melalui lubang trephi di tengkorak pada jarak dan kecepatan yang diketahui.	11
Gambar 4	Model <i>Fluid Percussion</i>	12
Gambar 5	Gambar pengaturan pengujian termasuk dukungan untuk laras tumbukan balistik, pelepasan tekanan akumulasi solenoid, dan helm logam.	14
Gambar 6	<i>Timeline</i> hipotetis dan intensitas relatif dari proses patobiologis setelah TBI sedang hingga berat	16
Gambar 7	Representasi kontak trauma (a) dan kekuatan rotasi (b) yang berhubungan dengan cedera otak traumatis.....	18
Gambar 8	Evaluasi awal gegar otak.....	32
Gambar 9	<i>Canadian Head CT Rule</i>	34
Gambar 10	Kriteria PECARN.....	35
Gambar 11	Analisis fMRI menunjukkan aktivasi yang dilemahkan selama tugas memori pengambilan spasial.....	36
Gambar 12	Analisis konfigurasi saluran spinotalamikus pada pasien dengan cedera otak traumatis ringan.....	37
Gambar 13	Cedera aksonal traumatis pada berbagai saluran saraf pada pasien dengan gegar otak atau cedera otak traumatis ringan.....	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Subtipe TBI.....	5
Tabel 2 Model Hewan TBI yang Ada saat ini	7
Tabel 3 Tanda dan Gejala <i>Concussion</i>	28
Tabel 4 Pemeriksaan Neurologis Terfokus untuk Dugaan Gegar Otak: Temuan yang Menunjukkan Evaluasi Cedera yang Lebih Parah terhadap Gegar Otak.....	31
Tabel 5 Sensitivitas dan Spesifitas Biomarker	40
Tabel 6 Ketersediaan biofluida untuk analisis biomarker protein di seluruh spektrum penyakit TBI.	41
Tabel 7 Biofluida untuk analisis biomarker protein setelah TBI ringan relevan untuk proses pengambilan keputusan secara klinis.....	45
Tabel 8 Manajemen <i>Concussion</i>	47

BAB I

PENDAHULUAN

Meningkatnya kesadaran akan kejadian gegar otak dalam olahraga kontak, ditambah dengan munculnya cedera terkait ledakan dalam pertarungan, telah meningkatkan urgensi untuk memahami mekanisme yang mendasari trauma otak ringan dan merancang intervensi terapeutik yang potensial. TBI pada umumnya, dan TBI ringan pada khususnya, dianggap sebagai “epidemi diam-diam” karena banyak perubahan akut dan menetap pada fungsi kognitif, motorik, dan somatosensori mungkin tidak terlihat oleh pengamat eksternal. TBI sedang hingga berat merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan akibat cedera dengan kejadian tahunan sekitar 500 dari 100.000 orang yang terkena dampak di Amerika Serikat. Namun, sekitar 80% dari seluruh kasus TBI dikategorikan sebagai cedera kepala ringan. Penting untuk dicatat bahwa perkiraan ini terlalu rendah karena tidak memperhitungkan insiden TBI dimana orang tersebut tidak mencari perawatan medis. Perkiraan terbaru untuk mengoreksi pelaporan yang tidak memadai ini menunjukkan bahwa kejadian tahunan mencapai sekitar 3,8 juta. Skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) digunakan mengukur tingkat kesadaran. Skor ini telah menjadi alat penilaian klinis utama untuk menilai tingkat keparahan cedera otak awal pada tingkat ringan (GCS 13-15), sedang (GCS 9-12), atau berat (GCS <8). Meskipun sistem penilaian ini berfungsi sebagai prediktor yang dapat diandalkan untuk kelangsungan hidup pasien, khususnya pada fase akut trauma dan untuk pasien dengan cedera kepala yang lebih parah, sistem ini tidak selalu mencerminkan patologi otak yang mendasarinya karena kelainan struktural yang berbeda dapat menghasilkan gambaran klinis yang serupa (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

Gegar otak sering terjadi dalam olahraga kontak seperti sepak bola, hoki, lacrosse, dan sepak bola, dan semakin banyak bukti menunjukkan bahwa atlet mungkin mengalami beberapa gegar otak

sepanjang karier mereka (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015). Populasi signifikan lainnya adalah tentara yang menderita cedera akibat ledakan, dan satu dari enam tentara yang kembali dari tugas tempur di Irak memenuhi kriteria gegar otak (Wilk *et al.*, 2010). Faktor gender juga mungkin berperan dalam epidemiologi gegar otak. Perbandingan olahraga serupa menghasilkan pengamatan bahwa perempuan mempunyai tingkat gegar otak hampir dua kali lipat dibandingkan laki-laki. Penting untuk dicatat bahwa laki-laki dan perempuan yang mengalami gegar otak melaporkan gejala yang berbeda, perempuan lebih sering mengeluh mengantuk dan sensitif terhadap kebisingan, sedangkan laki-laki mengeluhkan defisit kognitif dan amnesia. Selain itu, wanita juga memiliki skor gejala pascagegar otak yang lebih tinggi pada 3 bulan pascacedera. Dua komplikasi utama gegar otak adalah sindrom pascagegar otak dan sindrom dampak kedua. Sindrom pasca gegar otak adalah gejala yang menetap akibat gegar otak selama lebih dari 3 bulan pasca cedera, mungkin karena proses neurofisiologis dan neuropatologis sekunder akibat gegar otak awal (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

Sindrom benturan kedua (*second impact syndrome*) adalah suatu kondisi di mana benturan kepala yang kedua terjadi selama “periode rentan” sebelum gejala benturan awal hilang sepenuhnya, menyebabkan pembengkakan parah, edema masif, dan peningkatan tekanan intrakranial dalam beberapa menit setelah benturan dan mengakibatkan kerusakan otak, herniasi, diikuti koma dan kematian (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015). Dipercaya bahwa periode rentan ini adalah durasi kegagalan autoregulasi aliran darah otak yang disebabkan oleh cedera (Lam *et al.*, 1997), yang dapat membuat pasien sangat rentan terhadap perubahan drastis dan tekanan darah ekstrem. Sindrom dampak kedua memiliki tingkat morbiditas sebesar 100% dan angka kematian sebesar 50%, dan penting untuk dicatat bahwa pada tahun 2001, semua kasus sindrom dampak kedua yang dilaporkan terjadi pada atlet yang berusia kurang dari 20 tahun (McCrorry, 2001).

Salah satu ciri gegar otak yang mencolok adalah sejumlah gejala yang mungkin bertahan lama setelah cedera kepala terjadi dan efek akutnya teratasi. *Potpourri* dari gejala sisa ini telah dilaporkan dan diselidiki secara mendalam dan biasanya digambarkan sebagai sindrom pasca gegar otak atau pasca trauma. Di antara gambaran paling umum dari sindrom pasca gegar otak adalah sakit kepala, pusing atau vertigo, kecenderungan mudah lelah, mudah tersinggung, cemas, agresif, susah tidur, dan depresi. Hal ini mungkin terkait dengan penurunan kinerja dan hilangnya keterampilan sosial. Selain itu, terdapat gangguan kognitif umum yang melibatkan kesulitan mengingat materi, masalah konsentrasi, ketidakmampuan mempertahankan usaha, dan kurangnya penilaian (Shaw, 2002).

BAB II

CONCUSSION

2.1 Definisi

Gegar otak (*concussion*) adalah "gangguan fungsi otak sementara yang diakibatkan oleh trauma." Gegar otak adalah bagian dari cedera neurologis yang dikenal sebagai cedera otak traumatis. Cedera otak traumatis memiliki tingkat keparahan yang berbeda-beda, mulai dari gejala ringan dan sementara hingga perubahan kesadaran yang berkepanjangan. Mengingat sifat gejala yang biasanya terbatas pada diri sendiri yang terkait dengan gegar otak, istilah *mild traumatic brain injury* (mTBI) sering digunakan secara bergantian untuk menyebut gegar otak. Namun, gegar otak secara teknis merupakan bagian dari mTBI. Prognosis biasanya baik, dan sebagian besar pasien mengalami pemulihan gejala yang lengkap. (Ferry dan DeCastro, 2023)

Gegar otak umumnya berlangsung kurang dari 24 jam, dan pemulihan biasanya terjadi dalam waktu dua-tiga minggu setelah trauma kepala. Dengan kata lain, gegar otak merujuk pada perubahan sementara dalam fungsi neurologis otak yang diakibatkan oleh trauma kepala akut yang tidak melibatkan cedera otak organik. Trauma kepala didefinisikan sebagai gegar otak ketika terjadinya *loss of consciousness* (LOC)/penurunan kesadaran setelah trauma kepala kurang dari enam jam, tetapi didefinisikan sebagai cedera aksonal difus/*traumatic axonal injury* (TAI) ketika LOC berlangsung selama enam jam atau lebih. Di sisi lain, kriteria LOC enam jam untuk membedakan antara gegar otak dan TAI belum memiliki bukti kuat karena lesi TIA dapat dideteksi pada gegar otak. Tabel 1 menunjukkan subtype dari *traumatic brain injury* (TBI) (Jang dan Byun, 2022)

Tabel 1. Subtipe TBI

Patho-Anatomy			
<u>Diffuse</u>		<u>Focal</u>	
Concussion		Contusion	
Traumatic axonal injury/diffuse axonal injury		Penetrating	
Blast		Hematoma	
		Epidural	
		Subarachnoid	
Abusive head trauma		Subdural	
		Intraventricular	
		Intracerebral	
<u>Severity of head trauma</u>	<u>LOC</u>	<u>PTA</u>	<u>GCS</u>
Mild:	≤30 min	≤24 h	13~15
Moderate:	>30 min, ≤24 h	>24 h, ≤7 days	9~12
Severe:	>24 h	>7 days	3~8

LOC: loss of consciousness, PTA: post-traumatic amnesia, GCS: Glasgow coma scale

Mycobacterium tuberculosis bertanggung jawab atas 5,9% infeksi SSP yang didapat dari komunitas di seluruh dunia. Diperkirakan 25 hingga 30% populasi manusia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. TB-SSP dilaporkan pada 1 hingga 2% orang dengan TB aktif. Penyakit ini menyumbang 5 sampai 8% dari tuberkulosis ekstra paru pada pasien yang imunokompeten. 70 hingga 80% kasus TB-SSP muncul sebagai TB Meningitis. (Navarro *et al.*, 2022)

2.2 Etiologi

Gegar otak terjadi sebagai akibat dari cedera langsung atau tidak langsung pada kepala. Penyedia layanan kesehatan sering menganggap benturan langsung dan traumatis pada kepala sebagai penyebab gegar otak yang signifikan. Namun, kekuatan traumatis tidak langsung di tempat lain dalam tubuh dapat menyebabkan

cedera akselerasi/perlambatan akut pada otak, yang juga dapat menyebabkan gegar otak. Penyebab gegar otak yang sering terjadi adalah tabrakan kendaraan bermotor, tertimpa benda, penyerangan, dan partisipasi dalam olahraga rekreasi. Meskipun gegar otak akibat olahraga hanya merupakan sebagian kecil dari keseluruhan gegar otak, sebagian besar penelitian saat ini mengenai gegar otak berasal dari data mengenai cedera kepala akibat olahraga (Ferry dan DeCastro, 2023).

Dalam beberapa dekade terakhir, beberapa model hewan telah dikembangkan dan dimodifikasi untuk meniru konsekuensi klinis dari TBI mengingat sifat heterogen dari situasi klinis dari cedera tersebut. Model awal TBI membahas aspek biomekanik dari cedera otak, sedangkan model yang lebih baru ditujukan untuk meningkatkan pemahaman kita tentang kaskade molekuler kompleks dan merugikan yang diawali oleh trauma kepala (Bolouri dan Zetterberg, 2015).

Namun, tidak semua model hewan TBI yang tersedia memenuhi persyaratan kecepatan benturan tinggi dan perubahan kecepatan kepala yang cepat tanpa melukai tulang tengkorak seperti yang terjadi pada gegar otak terkait olahraga. Mensimulasikan semua aspek TBI dalam satu model hewan tidak mungkin dilakukan dan oleh karena itu, beberapa model TBI digunakan pada hewan dengan berbagai usia dan tingkat keparahan cedera. Hewan yang lebih besar memiliki ukuran dan fisiologi yang mirip dengan manusia; namun, model hewan pengerat adalah yang paling umum dalam penelitian TBI karena alasan etis, biayanya yang murah, ukurannya yang kecil, dan alasan lainnya. Selain heterogenitas TBI, kesulitan dalam mengevaluasi gangguan kognitif dan psikiatrik halus pada spesies hewan kecil merupakan tantangan utama dalam evaluasi praklinis calon obat neuroprotektif (Bolouri dan Zetterberg, 2015). Model eksperimental yang relevan secara klinis memerlukan karakteristik berikut karena sebagian besar gegar otak berulang bersifat (1) tertutup dan (2) tingkat keparahannya ringan, (3) dengan angka kematian rendah yang (4) menunjukkan gejala tanpa adanya

neuropatologi yang parah (Prins *et al.*, 2010). Meskipun ciri-ciri model TBI praklinis yang berguna adalah reproduktifitas, biaya rendah, dapat diterapkan pada tikus dan mencit, dan secara teknis mudah dilakukan, tetapi yang paling penting adalah timbulnya defisit perilaku yang bertahan lama (Morales *et al.*, 2005). Terdapat beberapa model hewan yang menjelaskan bagaimana etiologi dari *concussion* (Tabel. 2)

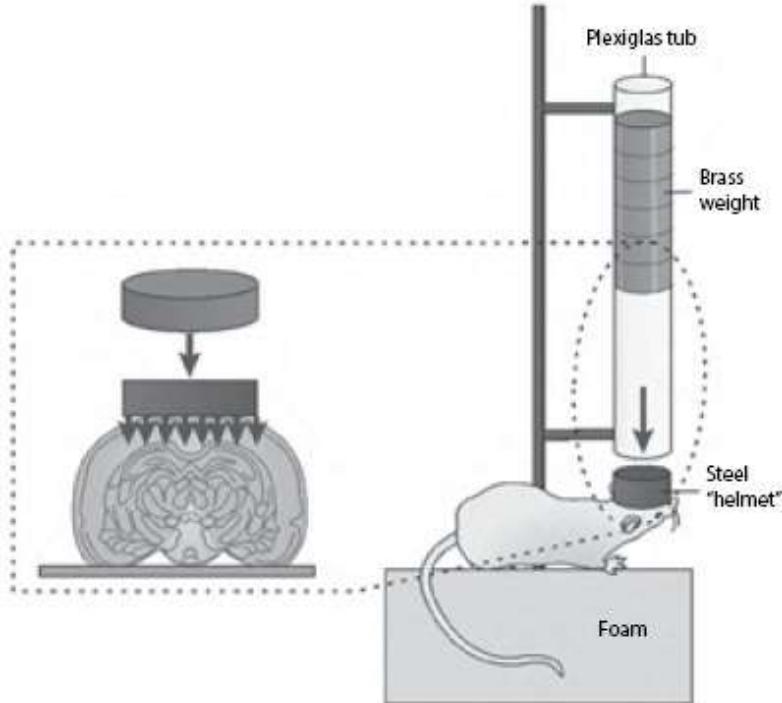
Tabel 2. Model Hewan TBI yang Ada saat ini

Model	Type of Injury	Species	Comments
Head impact	Mainly focal	Rat, mouse	Device is easy to operate; biomechanics of injury mechanism are similar to those seen in human TBI. Not highly reproducible; high mortality rate.
Direct brain impact	Mainly focal	Rat, mouse	Biomechanics of injury mechanism are similar to those seen in human TBI. Not highly reproducible; need for craniotomy with high mortality rate.
Fluid percussion	Mixed	Rat, rabbit, cat, dog, sheep, swine	Highly reproducible; allows fine-tuning of injury severity. Need for craniotomy with high mortality rate.
Momentum exchange	Mainly diffuse	Rat	Biomechanics of injury mechanism are similar to those seen in human concussion. Highly reproducible. No need for craniotomy with very low mortality rate.

Head Impacts

Denny-Brown dan Russel (1941), dalam studi eksperimental awal, mengamati bahwa dampak kepala yang bergerak bebas lebih baik dalam mensimulasikan gegar otak dibandingkan ketika kepala difiksasi. Kemudian, Gurdjian dkk. (1954, 1966) menggunakan piston seberat 1 kg pada benturan kepala primata dan menyebabkan gegar otak hingga koma dan *coup* serta *contrecoup*. Untuk menghasilkan gegar otak sedang, Goldman dkk. (1991) menggunakan pendulum drop. Upaya khusus dilakukan untuk mencegah patah tulang tengkorak seperti menggunakan helm pelindung. Kekhawatiran terhadap patah tulang tengkorak

meningkat pada hewan yang lebih kecil karena diperlukan akselerasi kepala yang lebih tinggi secara proporsional untuk menyebabkan cedera otak (Ommaya *et al.*, 1967). Marmarou dkk. (1994) menggunakan teknik *drop-weight*, salah satu teknik yang paling banyak digunakan dan dimodifikasi untuk berbagai model hewan untuk penelitian cedera otak. Dalam model ini, tengkorak diberikan beban yang jatuh bebas dan dipandu. Teknik ini menggunakan beban seberat 400–500 g yang dijatuhkan dari ketinggian 1,0, 1,5, dan 2,0 m (masing-masing 4,4, 5,4, dan 6,3 m/s) di atas kepala. Dalam model ini, tingkat keparahan cedera dapat diubah dengan menyesuaikan massa beban dan tinggi jatuhnya. Kepala hewan ditopang pada lapisan busa yang tebal sedangkan pengujian menimbulkan benturan yang dilanjutkan dengan kepala didorong ke dalam busa hingga penabrak dan kepala memantul. Benturan setinggi 2 m menyebabkan patah tulang tengkorak, cedera otak dan leher rahim, serta kematian (Foda dan Marmarou, 1994; Kallakuri *et al.*, 2003; Marmarou *et al.*, 1994).



Gambar 1. Model Mamarou

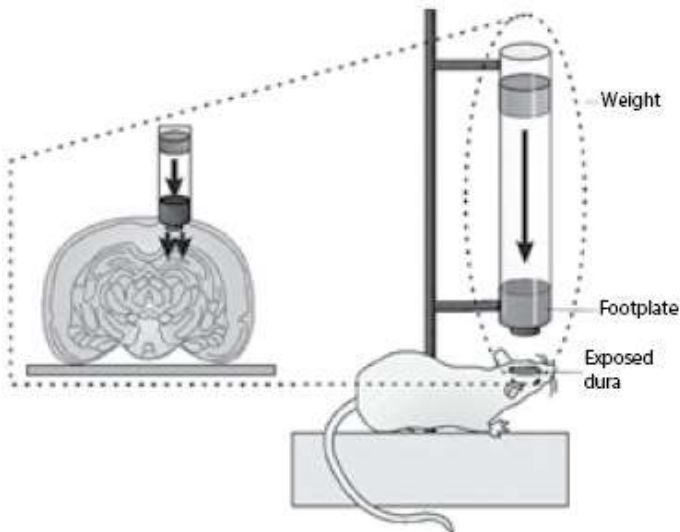
DeFord dkk. (2002) menggunakan dampak *drop-weight* pada tikus untuk menghasilkan cedera otak ringan. Teknik ini menggunakan tabung pemandu berlapis Teflon berdiameter 12,5 mm, yang merupakan modifikasi dari prosedur yang sudah ada (Hall, 1985). Massa tumbukan dijatuhkan ke dalam tabung, dan dimasukkan ke dalam penabrak berdiameter 35 mm yang ditempatkan di bagian atas kepala. Untuk memuat offset yang dipasang dengan tuas ke kepala, penabrak pneumatik (Gutierrez *et al.*, 2001) dan teknik *drop-weight* (Ellingson *et al.*, 2005) digunakan untuk menghasilkan percepatan rotasi kepala yang terkontrol pada tikus. Tornheim dkk. (1981, 1983) menggunakan pistol penahan untuk memukul kepala kucing yang dianestesi. Tes serupa dilakukan pada domba (Lewis *et al.*, 1996) dan teknik tumbukan lainnya digunakan (Anderson *et al.*, 2003) untuk mempelajari *diffuse axonal injury* (DAI).

Model hewan lain mengenai benturan kepala dikembangkan oleh Nilsson dkk. (1977), yang melibatkan dampak pertukaran momentum dengan kecepatan 6,0–11,0 m/s ke titik puncak tikus yang terlentang. Pengujian tersebut melibatkan massa seberat 600 g, namun yang penting adalah pengendalian tingkat keparahan dengan membatasi perpindahan 10 mm setelah kontak dengan kepala sementara hewan bebas bergerak sebagai respons terhadap benturan di kepala. Eksperimen oleh Nilsson dkk. mencakup berbagai hasil seperti tingkat kewaspadaan, gegar otak, dan kematian (Bolouri dan Zetterberg, 2015).

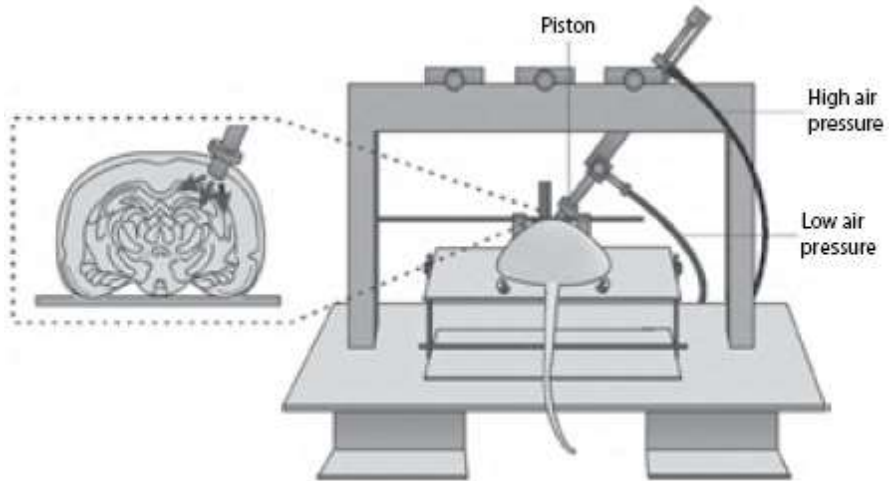
Direct Brain Impacts

Dalam model *weight-drop*, teknik lain melibatkan penurunan beban pada dura yang terbuka (dengan atau tanpa kraniotomi) yang menyebabkan kompresi kortikal (Gambar 2) (Feeney *et al.*, 1981; Gurdjian *et al.*, 1954; Meyer, 1956; Meyer dan Denny-Brown, 1955). Mekanisme prosedur *drop-weight* didasarkan pada massa stasioner di atas dura dan kepala yang ditopang dengan lembut untuk membatasi energi kinetik yang disalurkan ke gerakan tengkorak dan

deformasi otak. Penabrak pneumatik digunakan untuk memuat otak musang melalui lubang trephi di tengkorak untuk menerapkan beban terkontrol pada otak (Lighthall, 1988). Teknik ini menunjukkan cedera sedang hingga parah yang berulang pada tikus dengan mengontrol kecepatan benturan dan kedalaman deformasi (Dixon *et al.*, 1991; Viano dan Lau, 1988; Viano dan Lovsund, 1999) dan berhubungan dengan koma fungsional yang berlangsung selama 1,5 hari hingga benturan 8 m/s dengan deformasi otak hanya 2 mm. Modifikasi dari teknik yang ada digunakan (Dixon *et al.*, 1999; Lighthall, 1988) (Gambar 3) untuk mempelajari perubahan memori spasial setelah dampak langsung pada otak tikus dengan melibatkan ujung logam 5 mm yang digerakkan secara vertikal dan alat yang dibatasi gerakannya. silinder pneumatik (Lewen *et al.*, 1999). Dampaknya mencapai 4 m/s dengan kedalaman 2,5 mm dan durasi sekitar 50 ms. Tes fungsional dengan hasil morfologi dipelajari dari kontusio kortikal otak ringan pada otak tikus (Lewen *et al.*, 1999). Kepala ditempatkan pada bingkai stereotaktik, dan kraniotomi dilakukan pada garis tengah parietal kanan. Trauma disebabkan oleh benda jatuh bebas seberat 21 g yang dijatuhkan dari ketinggian 35 cm di atas piston 4,5 mm yang bertumpu pada dura yang terbuka. Dampaknya terbatas pada penyimpangan korteks sebesar 1,5 mm.



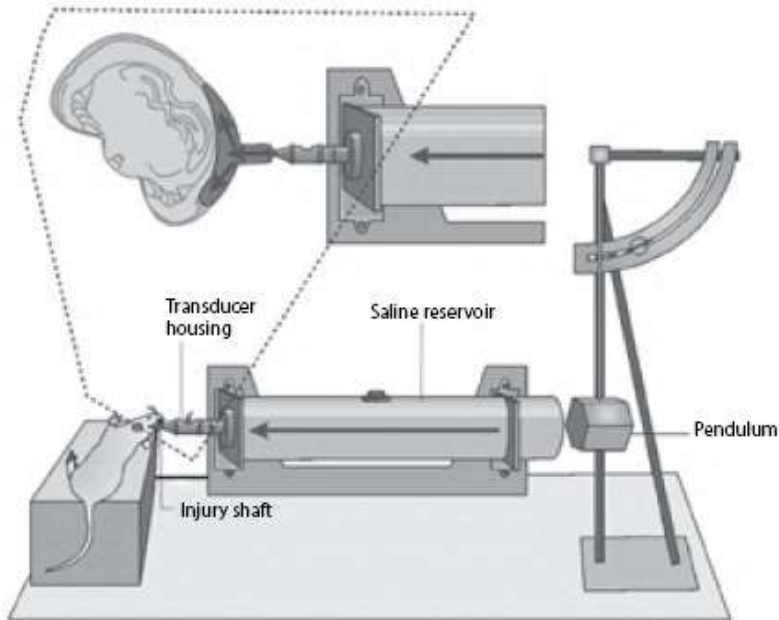
Gambar 2. Model Feeney



Gambar 3. Model cedera dampak kortikal terkontrol menggunakan piston yang digerakkan oleh udara atau elektromagnetik untuk menembus otak melalui lubang trephi di tengkorak pada jarak dan kecepatan yang diketahui.

Fluid Percussion

Dalam model perkusi cairan, penghinaan dilakukan dengan pendulum yang memukul piston reservoir cairan untuk menghasilkan denyut tekanan cairan ke dura utuh melalui kraniotomi, yang dilakukan secara terpusat di sekitar garis tengah antara bregma dan lambda (Sullivan *et al.*, 1976) (Gambar 4). Namun, kecepatan tumbukan tertinggi yang digunakan dalam perkusi cairan lateral lebih rendah daripada yang diperlukan untuk gegar otak yang terjadi pada olahraga kontak, dan dampak dalam sepak bola sebagian besar terjadi di wilayah frontal atau temporal.



Gambar 4. Model *Fluid Percussion*

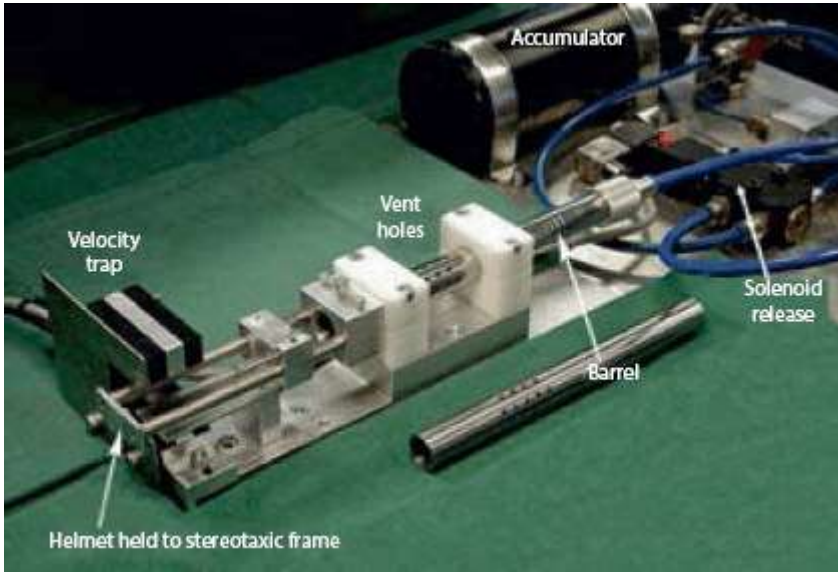
Model ini adalah salah satu prosedur cedera kepala yang paling awal dan paling menonjol, yang oleh Gurdjian (1975) dikaitkan dengan Allen (1911), yang melakukan simulasi penghancuran sumsum tulang belakang dari dislokasi fraktur serviks. Teknik ini telah dimodifikasi selama bertahun-tahun untuk pemuatan transdural untuk mempelajari gegar otak, memar, dan cedera otak yang lebih serius (Denny-Brown, 1961; Denny-Brown dan Russell, 1941; Gurdjian *et al.*, 1968, Gurdjian *et al.*, 1953 ; Lindgren dan Rinder, 1966, 1967; Walker, 1944).

Gurdjian menyempurnakan teknik ini dengan mengembangkan prosedur dampak pulsa udara (Gurdjian, 1975), yang mengontrol amplitudo dan durasi tekanan. Prosedur perkusi cairan memberikan data untuk pengembangan *Wayne State Tolerance Criteria* (Gurdjian *et al.*, 1966) dengan mensimulasikan cedera otak pada durasi benturan kepala jangka menengah, lebih besar daripada durasi pendek (2-4 ms) yang terkait dengan cedera kepala. fraktur tengkorak tetapi lebih rendah dibandingkan durasi paparan yang lebih lama (>10 ms) pada manusia.

Prosedur perkusi cairan dikembangkan lebih lanjut pada tahun 1970-1980an (Dixon *et al.*, 1987; Sullivan *et al.*, 1976). Namun, ini bersifat invasif dan melibatkan pemuatan otak langsung dengan volume cairan transdural yang biasanya disuntikkan dengan beban seberat 450 g yang dijatuhkan dari ketinggian 25–55 cm pada volume cairan. Cairan yang disuntikkan ke tengkorak memerlukan durasi pemuatan 5–20 m dengan kecepatan 2,2–3,3 m/s. Studi sinar-X berkecepatan tinggi terhadap infus cairan pada tikus (Dixon *et al.*, 1988) dan musang (Lighthall *et al.*, 1989, 1990) menunjukkan pergerakan kompleks cairan di tengkorak di sekitar ruang epidural dan pergerakan kasar cairan di dalam tengkorak. otak, yang menggeser sumsum tulang belakang ke bawah kolom serviks. Pada paparan yang lebih parah, perpindahan tersebut menyebabkan cedera pembuluh darah pada sumsum tulang belakang leher.

Model *Momentum-Exchange*

Teknik yang melibatkan piston yang digerakkan oleh udara memiliki fleksibilitas untuk mensimulasikan gegar otak karena menawarkan berbagai kecepatan tumbukan. Teknik Nilsson dkk. (1977) menggabungkan piston yang digerakkan oleh udara dengan kepala hewan utuh yang bergerak bebas, yang dipukul pada bagian atas kepala. Teknik lain yang melibatkan piston yang digerakkan oleh udara memerlukan persiapan bedah (Adelson *et al.*, 1996; Lighthall, 1988). Pada model hewan yang mengalami gegar otak, teknik ini melibatkan dampak pertukaran momentum ke sisi kepala tikus yang dilindungi helm. Tingkat cedera dikendalikan dari ringan hingga parah (Hamberger *et al.*, 2009; Viano *et al.*, 2009) (Gambar 5) dengan memukul hewan dengan massa 50 g pada kecepatan 7,4–11,2 m/s yang meniru benturan helm terkait dengan gegar otak pada pemain NFL (Pellman *et al.*, 2003a, 2003b).



Gambar 5. Gambar pengaturan pengujian termasuk dukungan untuk laras tumbukan balistik, pelepasan tekanan akumulasi solenoid, dan helm logam.

Kepala, leher, dan tubuh hewan tersebut bebas bergerak akibat benturan tersebut. Model ini mensimulasikan benturan kepala translasi berkecepatan tinggi ke subjek yang bergerak bebas dengan teknik untuk menskalakan kondisi benturan dalam video permainan dari manusia ke hewan (Gutierrez et al., 2001; Ommaya *et al.*, 1967). Model ini tidak memerlukan persiapan bedah dan tidak menyebabkan cedera muskuloskeletal. Dengan pendekatan ini, dampak yang menyebabkan gegar otak terjadi pada kecepatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan teknik penurunan beban (Foda dan Marmarou, 1994; Marmarou *et al.*, 1994). Pemahaman yang lebih jelas tentang persamaan dan perbedaan antara teknik yang berbeda (Foda dan Marmarou, 1994; Hamberger *et al.*, 2009; Marmarou *et al.*, 1994; Nilsson *et al.*, 1977; Viano *et al.*, 2009) adalah hal mendasar untuk membuat keputusan berdasarkan informasi tentang model hewan untuk mempelajari gegar otak saat olahraga, cedera otak, perawatan, dan konsekuensi jangka panjang dari benturan kepala.

2.3 Epidemiologi

Di Amerika Serikat, setiap tahunnya, diperkirakan terdapat 1,7 juta cedera otak traumatis yang menyebabkan pasien dibawa ke unit gawat darurat. *Center for Disease Control (CDC)* juga memperkirakan bahwa jika memperhitungkan kunjungan rawat jalan untuk TBI dan pasien yang tidak mencari pengobatan untuk cedera, kejadian sebenarnya dapat berkisar antara 1,4 hingga 3,8 juta gegar otak per tahun. Sepak bola secara konsisten menyumbang jumlah dan persentase tertinggi dari gegar otak terkait atletik pada atlet sekolah menengah dan perguruan tinggi (Ferry dan DeCastro, 2023). Pada saat yang sama, sepak bola bertanggung jawab atas persentase gegar otak tertinggi pada atlet wanita. Atlet wanita mengalami gegar otak sekitar dua kali lebih sering daripada peserta pria dalam olahraga yang sama (Lincoln *et al.*, 2011).

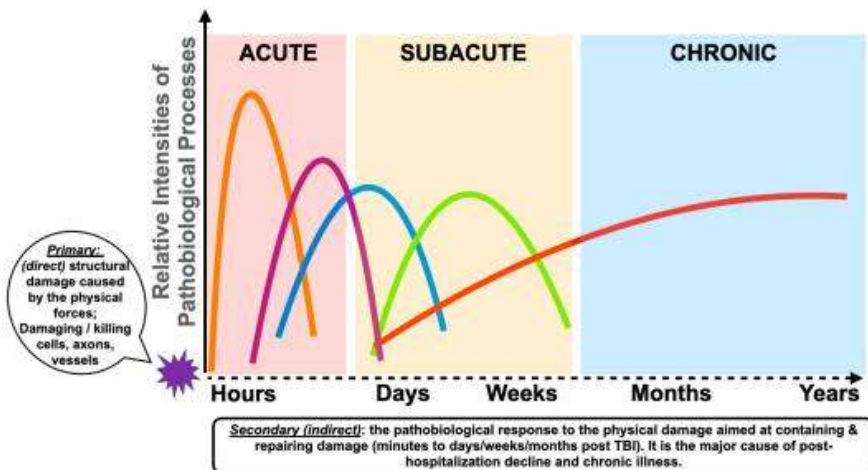
2.4 Patofisiologi *Cerebral Concussion*

Gegar otak terjadi akibat gaya rotasi dan sudut pada otak. Gaya geser mengganggu membran saraf, menyebabkan keluarnya kalium ke dalam ruang ekstraseluler, menyebabkan peningkatan kalsium dan asam amino rangsang, diikuti oleh penghabisan kalium lebih lanjut dan selanjutnya menekan aktivitas neuron. Ketika pompa natrium-kalium mengembalikan keseimbangan, penurunan aliran darah otak secara bersamaan dapat mengakibatkan krisis energi. Gangguan regulasi otonom dapat berlangsung selama beberapa minggu, dan selama waktu tersebut otak mungkin rentan terhadap cedera lebih lanjut (Scorza dan Cole, 2019).

Bagian dari energi yang terkait dengan dampak gegar otak ditransfer ke jaringan otak, memicu proses molekuler patofisiologis yang kompleks, juga disebut sebagai kaskade neurometabolik gegar otak. Sejumlah besar perubahan biokimia, metabolik, dan molekuler bersifat sementara, namun sangat signifikan, mengubah fungsi dan homeostatis sel otak. Modifikasi rangsangan atau penghambatan kortikomotor, setelah dampaknya, menunjukkan adanya perubahan dalam proses metabolisme, ionik, dan neurotransmitter. Otak yang

mengalami gegar otak kurang responsif terhadap aktivasi saraf biasa, dan disfungsi yang berkepanjangan dapat lebih terlihat jika terjadi stimulasi kognitif atau aktivitas fisik yang prematur. Periode sementara di mana otak rentan secara metabolik dapat dinilai dari disfungsi mitokondria, dismetabolisme glukosa, dan gangguan metabolisme energi seluler, yang berlangsung jauh lebih lama dibandingkan dengan hilangnya gejala dan tes neuropsikologis (NP) yang kembali normal, dan hal ini juga dipengaruhi oleh variabilitas individu yang besar (Musumeci *et al.*, 2019).

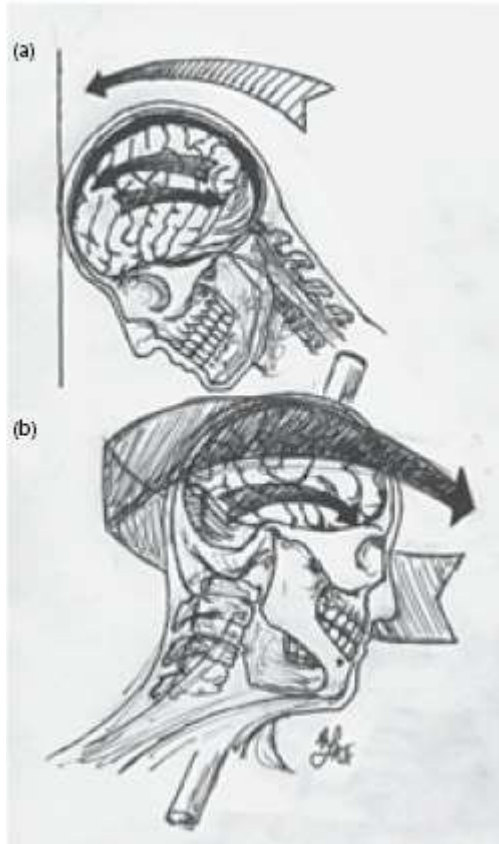
Dimensi TBI yang kritis namun saat ini kurang dipahami dan dipelajari adalah aspek temporal dari keseluruhan proses cedera dan perubahan patobiologis terkait yang bergantung pada waktu (Gambar 6). Tergantung pada jenis dan intensitas kekuatan fisik, cedera primer terjadi seketika dan dapat bervariasi dari gangguan membran, menyebabkan kerusakan sementara saluran ion, transporter dan perdagangan intraseluler yang bermanifestasi sebagai kelainan metabolik, hingga kerusakan jaringan masif dan perdarahan. Proses cedera sekunder mencakup respons patobiologis terhadap cedera yang bertujuan membatasi kerusakan dan memulihkan homeostatis selama rentang waktu berminggu-minggu atau berbulan-bulan (Agoston dan Helmy, 2023).



Gambar 6. *Timeline* hipotetis dan intensitas relatif dari proses patobiologis setelah TBI sedang hingga berat

Gejala yang terkait dengan gegar otak tampaknya bersifat fungsional karena studi neuroimaging standar tidak menunjukkan kelainan struktural; namun, analisis postmortem otak dari pasien yang baru saja menderita TBI ringan, namun meninggal karena penyebab nontraumatik, menunjukkan bukti adanya cedera aksonal. Pencitraan resonansi magnetik fungsional khusus telah mengungkapkan penurunan aliran darah kortikal ke korteks prefrontal mid-dorsolateral selama periode pasca gegar otak akut pada atlet yang ditantang dalam tugas memori kerja serta pola aktivasi yang berkorelasi dengan tingkat keparahan gejala dan pemulihan, sedangkan pencitraan tensor difusi telah mengungkapkan juga mendeteksi bukti materi putih mikrostruktur dan cedera aksonal dalam beberapa kasus defisit yang berkepanjangan. Selain itu, studi elektroensefalografi dan stimulasi magnetik transkraniyal telah menentukan bahwa perubahan elektrofisiologis akut dan jangka panjang dalam aktivitas otak dapat terjadi tanpa adanya gangguan neuropsikologis yang nyata (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

Gegar otak dapat disebabkan oleh pukulan langsung ke kepala (gaya kontak, Gambar 7a) atau gaya ke tempat lain pada tubuh yang kemudian diteruskan ke otak (gaya inersia, Gambar 7b). Gaya rotasi di sekitar sumbu tertentu dianggap bertanggung jawab atas kerusakan pada saluran materi putih bagian dalam, yang mengakibatkan cedera aksonal yang menyebar serta menyebabkan kerusakan pada inti materi abu-abu bagian dalam. Kemungkinan kekuatan ketiga, yang mungkin menjadi dasar trauma ledakan, didasarkan pada teori stereotaktil, yang menyatakan bahwa sebagai hasil interaksi antara bentuk bulat tengkorak dan fakta bahwa jaringan otak memiliki kepadatan yang sama pada bidang konsentris, maka gelombang tekanan yang diciptakan oleh tengkorak—interaksi otak atau getaran tengkorak dapat merambat melalui jaringan otak sebagai muka gelombang berbentuk bola, sehingga menghasilkan energi yang lebih terfokus dan langsung mencapai struktur otak yang lebih dalam (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).



Gambar 7. Representasi kontak trauma (a) dan kekuatan rotasi (b) yang berhubungan dengan cedera otak traumatis

2.4.1 Cedera Aksonal setelah TBI Ringan

Cedera aksonal traumatis dipicu oleh kekuatan inersia trauma pada otak, yang mengakibatkan perubahan struktural dan subseluler di dalam silinder akson. Salah satu perubahan awal adalah perubahan permeabilitas aksolem karena mekanisporasi mikroskopis fokal aksolemma dan pertama kali diamati sebagai masuknya protein yang biasanya dikecualikan, peroksidase lobak, setelah cedera kepala. Lubang mikroskopis ini dapat memberikan jalur masuknya kalsium intraaxonal, yang menyebabkan aktivasi calpain. Aktivasi Calpain dapat mempengaruhi perubahan struktural pada sitoskeleton aksonal yang menyebabkan gangguan transportasi anterograde dan retrograde dan akhirnya terjadi pembengkakan pada akson yang

berdekatan dan akhirnya aksotomi sekunder. Bukti langsung dari gangguan transportasi retrograde menggunakan transportasi Fluoro-Gold di otak setelah cedera traumatis baru-baru ini ditunjukkan. Gangguan transpor aksonal mungkin disebabkan oleh pepadatan neurofilamen, yang terjadi akibat defosforilasi dan telah diketahui sebagai karakteristik utama cedera aksonal setelah TBI (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

C-Jun N-terminal kinases (JNKs) adalah subfamili dari protein kinase teraktivasi mitogen yang memainkan peran penting dalam sistem saraf pusat, baik dalam kondisi fisiologis (pertumbuhan dan perluasan neurit, perkembangan otak dan perbaikan saraf) dan kondisi patologis (apoptosis dan cedera aksonal). Aktivasi JNK telah diamati pada model eksperimental TBI pada neuron dan akson serta pada manusia. Kemampuan mereka untuk berpartisipasi dan juga diaktifkan oleh perubahan sitoskeletal memungkinkan JNK memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan pemanjangan neurit dinamis selama perkembangan otak. Yang penting, aktivasi JNK telah terlibat dalam cedera aksonal setelah trauma *in vivo* dan *in vitro*. Fosforilasi langsung subunit rantai berat kinesin-1 oleh JNK teraktivasi dalam aksoplasma cumi menyebabkan penghambatan pengikatan antara mikrotubulus kinesin-1 dan aksonal dan selanjutnya transportasi aksonal cepat. Menariknya, gangguan pada transportasi aksonal ini tampaknya dimediasi oleh isoform JNK3 spesifik neuron, yang mungkin menjelaskan efek perlindungan yang diamati dari penghapusan genetik isoform JNK3 setelah aksotomi neuron dopaminergik (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

2.4.2 Efek *Concussion* yang Berulang

Gegar otak berulang biasanya terjadi dalam olahraga kontak (misalnya, dalam tinju, hoki, rugby, dan sepak bola Amerika), korban pelecehan anak, dan personel militer (Weber, 2007). Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa gegar otak berulang dapat mengakibatkan gejala perilaku kumulatif dan jangka panjang, perubahan neuropatologis, dan degenerasi saraf (Daneshvar *et al.*,

2011a, 2011b). Beberapa model telah dikembangkan untuk meniru konsekuensi klinis dari mTBI berulang (Weber, 2007), termasuk model penurunan berat badan (Creeley *et al.*, 2004; DeFord *et al.*, 2002), model TBI ledakan tikus, dan model TBI ledakan tikus (Wang *et al.*, 2011), model perkusi cairan tikus (DeRoss *et al.*, 2002), dan model cedera kepala tertutup babi (Raghupathi dan Margulies, 2002).

Model percepatan benturan Marmarou telah dimodifikasi untuk memungkinkan benturan kepala berulang kali pada tikus yang dianestesi ringan (Kane *et al.*, 2012). Metode ini tidak memerlukan sayatan kulit kepala dan helm pelindung tengkorak. Tikus secara spontan memulihkan refleks meluruskan tanpa bukti kejang dan kelumpuhan, dan patah tulang tengkorak serta perdarahan intrakranial jarang terjadi. Defisit kecil dalam koordinasi motorik dan hiperaktif lokomotor pulih seiring berjalannya waktu. Reaktivitas astrositik ringan dan peningkatan kadar fosfo-tau terjadi tanpa gangguan sawar darah-otak, edema, dan aktivasi mikroglial. Model hewan baru ini cocok untuk skrining terapi baru untuk cedera gegar otak ringan.

Cedera perkusi cairan ringan menyebabkan perubahan perilaku dan neuropatologis jangka pendek pada tikus (Shultz *et al.*, 2011), sedangkan cedera perkusi cairan ringan yang berulang pada tikus menyebabkan gangguan perilaku kumulatif jangka panjang, peradangan saraf, dan hilangnya neuron kortikal (Shultz *et al.*, 2012). Menariknya, cedera otak subkonkusif menginduksi peradangan saraf akut tanpa adanya gangguan perilaku pada tikus setelah TBI (Shultz *et al.*, 2012). Pada model hewan besar TBI yang belum matang pada anak babi neonatal, dua rotasi kepala setelah cedera menyebabkan hasil yang lebih buruk, sebagaimana dinilai berdasarkan hasil neuropatologi dan fungsional neurobehavioral, dibandingkan dengan satu rotasi (Friess *et al.*, 2009). Cedera white matter meningkat pada kelompok rotasi berulang dibandingkan dengan kelompok cedera tunggal. Yang lebih penting lagi, peningkatan keparahan cedera dan kematian diamati ketika rotasi kepala dilakukan dalam selang waktu 24 jam dibandingkan dengan selang waktu 7 hari. Memburuknya

kinerja pada skor komposit kognitif dikaitkan dengan meningkatnya keparahan cedera aksonal materi putih.

Akibatnya, temuan pada model hewan ini menunjukkan bahwa mTBI berulang yang terjadi dalam waktu singkat mungkin berakibat buruk atau fatal dan konsisten dengan temuan pada pasien manusia yang pernah mengalami gegar otak berulang. Model-model ini akan memberikan wawasan lebih lanjut mengenai gegar otak berulang yang berhubungan dengan olahraga dan pertarungan dan akan membantu dokter membuat keputusan yang lebih baik tentang memungkinkan individu dengan TBI untuk kembali ke kehidupan normal mereka dan mengidentifikasi orang-orang yang mungkin berisiko lebih tinggi terkena *chronic traumatic encephalopathy* (CTE) (Bolouri dan Zetterberg, 2015).

2.4.3 Efek *Concussion* Berulang pada Struktur Otak

Secara makroskopis, otak terdiri dari sejumlah besar wilayah, yang masing-masing memiliki fungsi spesifiknya. Secara mikroskopis, otak mengandung sekitar 50 miliar sel saraf atau neuron, yang dikhususkan untuk menerima, menghantarkan, dan mengirimkan impuls. Neuron memiliki kesamaan ciri morfologi tertentu, yang mencerminkan bahwa jaringan saraf berfungsi sebagai sistem komunikasi (Heimer, 1995). Badan sel umumnya terdiri dari sebagian kecil neuron, sedangkan proses aksonalnya sering mendominasi volume sel. Ada pengangkutan protein dan produk limbah yang terus menerus ke dalam akson (Droz dan Leblond, 1962) dari badan sel, yang berisi susunan organel sel yang normal. Filamen perantara (neurofilamen), yang merupakan komponen sitoskeleton, mengandung subunit berbeda dengan berat molekul berkisar antara 61–115 kDa. Definisi DAI adalah bukti mikroskopis adanya kerusakan pada akson, seperti pembubaran mikrotubulus, akumulasi atau modifikasi neurofilamen, dan proteolisis jaringan spektrin (Serbest *et al.*, 2007). DAI awalnya terdeteksi dengan impregnasi perak atau pewarnaan Nissl (Huh *et al.*, 2002; Kallakuri *et al.*, 2003; Marmarou *et al.*, 1994) tetapi sekarang dapat dilihat dengan

menggunakan *immunostaining* neurofilamen (Inglese *et al.*, 2005; Smith *et al.*, 2003). Pembengkakan aksonal, bola retraksi, bekas luka mikroglial, degenerasi saluran panjang, dan gliosis difus juga merupakan ciri khas DAI (Adams *et al.*, 1985; Simpson *et al.*, 1985). Pembengkakan aksonal dan bola retraksi telah dibuktikan dengan antisera yang berbeda terhadap epitop terfosforilasi + tidak terfosforilasi (Hoshino *et al.*, 2003; Raghupathi *et al.*, 2004; Serbest *et al.*, 2007) atau terhadap epitop terfosforilasi keduanya berat (NF-200) (Wang *et al.*, 1994), protein neurofilamen sedang (NF-180) (Ross *et al.*, 1994), dan ringan (NF-68) (Li *et al.*, 1998). Keadaan fosforilasi NF-200 dipengaruhi oleh TBI (Posmantur *et al.*, 2000).

Otak juga mengandung sel-sel dengan fungsi pendukung, yaitu sel glial (yaitu astrosit, oligodendrosit, dan sel mikroglial). Sel pendukung yang paling melimpah adalah astrosit, yang secara fisik mendukung neuron dan melakukan tugas-tugas penting untuk fungsinya. Filamen perantaranya memiliki komponen struktural utama, protein asam fibrillary glial. Secara makroskopis, cedera otak akibat TBI dapat terlihat sebagai perdarahan pada meningen dan/atau jaringan otak. Ini mungkin juga melibatkan kerusakan jaringan otak. Evaluasi cedera di berbagai wilayah otak pada tingkat mikroskopis dilakukan dengan teknik histologis, imunohistokimia, autoradiografi, atau serupa. Kematian neuron dapat divisualisasikan dengan berbagai teknik pewarnaan (Gavrieli *et al.*, 1992; Hall *et al.*, 2008). TBI mungkin melibatkan cedera pada organel sel tertentu, seperti mitokondria (Lifshitz *et al.*, 2004) dan neurofilamen (Droz dan Leblond, 1962). Neurodegenerasi (Hall *et al.*, 2008) dan DAI, cedera yang sering terjadi pada TBI, memiliki gambaran patologis yang khas (Love *et al.*, 2008; Gennarelli *et al.*, 1982).

Astrosit diaktifkan sebagai respons terhadap cedera atau kematian saraf, peradangan, atau adanya komponen plasma di jaringan otak (Raivich *et al.*, 1999; Stoll *et al.*, 1998). Gliosis reaktif ditandai dengan hiperplasia dan hipertrofi astrosit. Astrosit yang teraktivasi juga ditandai dengan peningkatan *glial fibrillary acid protein* (GFAP) yang dapat dideteksi secara imun (Yu *et al.*, 1993).

Astrosit yang teraktivasi bermigrasi ke arah luka dan mengelilinginya dengan bekas luka, yang dapat merugikan pertumbuhan neurit (Davies *et al.*, 1997; Fawcett dan Asher, 1999; Reire, 1986).

2.4.4 Efek *Concussion* Berulang pada Fungsi Otak

Studi menemukan banyak metode untuk mempelajari fungsi otak. Mereka menguji fungsi sistem sensorik dan/atau motorik tertentu, yang masing-masing memiliki pusat yang berbeda-beda di otak. Wilayah otak yang penting untuk fungsi kognitif adalah formasi hipokampus (Eichenbaum, 1997). Disfungsi kognitif dan kerusakan hipokampus (Bolouri *et al.*, 2011; Smith dan Mizumori, 2006) dengan hilangnya neuron piramidal telah dilaporkan setelah TBI (Hamm *et al.*, 1993; Goodman *et al.*, 1994). Salah satu alat yang paling sering digunakan dalam ilmu *neuro-behavioral* adalah *Morris Water Maze* (Morris, 1984), yang secara khusus mempelajari memori dan pembelajaran pada tikus laboratorium. Namun, gangguan motorik dan nonkognitif lainnya mungkin membuat hasil menjadi bias. Hal ini sangat penting terutama pada hewan yang mengalami cedera otak, dimana penurunan aktivitas eksplorasi spontan mencerminkan peningkatan stres/kecemasan. Dalam aktivitas lapangan terbuka yang direkam (Bolouri *et al.*, 2011; Larsson *et al.*, 2002), alasan penggunaan uji lapangan terbuka yang banyak digunakan dalam kombinasi dengan MWM, mendeteksi dan mengevaluasi perilaku tersebut karena hewan pengerat biasanya menjelajahi lingkungannya dan kerusakan otak dapat mengganggu perilaku ini (Mikulecka *et al.*, 2004).

2.4.5 Alterasi Tekanan Intrakranial (TIK)

Perjalanan waktu dan amplitudo tekanan intrakranial (TIK) dapat meningkat setelah TBI (Hamberger *et al.*, 2009; Rooker *et al.*, 2003; Vink *et al.*, 2003). TIK dapat mencapai puncaknya 10 jam setelah terjadi benturan, dimana pada saat itu sawar darah-otak sedang berada dalam kondisi permeabel yang maksimal (Hanstock

et al., 1994). TIK yang tinggi juga disertai dengan penurunan aliran darah menuju otak serta konsumsi oksigen, yang mungkin disebabkan oleh edema otak (Engelborghs *et al.*, 1998; Fritz *et al.*, 2005). Namun, setelah 48 jam terjadinya *concussion*, kadar TIK dapat kembali normal (Bolouri *et al.*, 2011).

2.4.6 Defisit Memori Kerja dan Sinyal Dopaminergi pada TBI

Ringan

Defisit memori kerja merupakan keluhan utama pasien yang menderita TBI dengan defisit sementara setelah TBI ringan/gegar otak dan morbiditas permanen akibat TBI berat. Pada tikus dan mencit, defisit memori kerja telah didokumentasikan dan tampaknya tidak bergantung pada lokasi dampak atau jenis model yang digunakan. Dengan demikian, trauma kontusif atau cedera perkusi cairan baik pada korteks frontal atau korteks parietal semuanya mengakibatkan defisit memori kerja jangka panjang yang signifikan pada tikus dewasa. Sebaliknya, cedera kontusio kortikal garis tengah kepala tertutup yang mengenai tengkorak di tengah antara Bregma dan Lambda mampu menyebabkan defisit memori kerja pada tikus jantan dewasa yang diuji pada hari ke 1–3 pasca cedera, namun hal tersebut telah teratasi pada hari ke 7–9 pasca cedera (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

Memori kerja adalah kemampuan organisme untuk mempertahankan informasi secara sementara dalam bentuk aktif dan tersedia dalam jangka waktu tertentu. Ini adalah papan tulis mental yang memungkinkan interaksi yang sukses dalam lingkungan yang selalu berubah dengan memungkinkan seseorang memanipulasi dan secara aktif menggunakan informasi yang tersimpan untuk menerapkannya pada situasi saat ini untuk tujuan yang diarahkan pada tujuan atau pemecahan masalah. Memori kerja bergantung pada interaksi yang sesuai dari jaringan terdistribusi di wilayah otak, meskipun wilayah integrasi utama tampaknya adalah prefrontal cortex (PFC). Aktivitas seluler yang mendasari memori kerja didasarkan pada aktivitas neuron setelah penarikan stimulus atau

peristiwa sebelumnya. Neuron di dalam korteks prefrontal memiliki “bidang memori” atau representasi dari stimulus target yang mana neuron akan aktif secara maksimal. Memori kerja memerlukan keseimbangan masukan rangsang dan penghambatan ke dalam dan di dalam PFC. Pada hewan, TBI ringan menginduksi keadaan hipoeksitabilitas otak di mana potensi rangsang pascasinaps populasi menurun secara signifikan dibandingkan dengan hewan yang tidak terluka yang diikuti dengan periode hipereksitabilitas. Sanders dan rekannya (2001) mencatat bahwa TBI ringan yang diinduksi oleh perkusi cairan pada korteks parietal kanan tikus jantan menyebabkan penurunan kemiringan dan peningkatan latensi potensi timbulnya vibrissa 3 hari pasca cedera, sedangkan perubahan pada fungsi saraf presinaptik menyebabkan juga telah diamati sedini 1 jam pasca cedera pada tikus jantan dewasa (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

Neuron rangsang berbentuk piramidal bekerja bersama dengan interneuron penghambat; sistem ini dimodulasi oleh aferen dopaminergik ke korteks prefrontal dari daerah tegmental ventral. Aferen dopamin ini membentuk sinapsis simetris pada duri dendritik neuron piramidal, yang pada gilirannya mengandung subtype reseptor dopamin D1. Ekspresi reseptor D1 meningkat pada PFC dalam waktu 3 jam dan tetap meningkat hingga 3 hari setelah trauma otak kontusif. Sebaliknya, di striatum, sifat pengikatan reseptor D1 menurun pada periode akut pasca trauma tetapi meningkat pada periode subakut, tanpa perubahan tingkat ekspresi secara bersamaan. Agonis dopamin nonspesifik seperti methylphenidate dan amantadine telah memperbaiki defisit kognitif akibat TBI. Dalam model trauma otak sedang, antagonis reseptor D1 SCH23390 melemahkan defisit memori kerja, sedangkan setelah TBI gegar otak, kemanjuran SCH23390 ditambah dengan pemberian bersamaan sulpirida antagonis reseptor D2. Sebaliknya, dalam model gegar otak pada tikus remaja, kami mengamati bahwa agonis parsial reseptor D1 (SKF38393) hampir sepenuhnya memulihkan fungsi memori kerja pada tikus yang cedera otak (pengamatan tidak dipublikasikan).

Data ini, walaupun melibatkan sistem dopamin dalam defisit memori kerja pasca trauma, menggarisbawahi sifat rumit dari respon otak terhadap tingkat keparahan cedera yang berbeda-beda. (Laskowski, Creed, dan Raghupathi, 2015).

BAB III

EVALUASI *CEREBRAL CONCUSSION*

3.1 Gejala Klinis

Gegar otak mempengaruhi beberapa domain klinis: fisik, kognitif, dan emosional atau perilaku. Tanda dan gejala umum tercantum pada Tabel. Sakit kepala adalah gejala pascagegar otak yang paling umum, dengan prevalensi 86% hingga 96%. Pusing, gangguan keseimbangan, dan kebingungan atau disorientasi juga sering terjadi. Meskipun kehilangan kesadaran dan amnesia pernah dianggap sebagai ciri gegar otak, keduanya tidak diperlukan untuk diagnosis (Scorza dan Cole, 2019).

Gejala gegar otak biasanya muncul segera setelah cedera namun dapat tertunda beberapa menit hingga beberapa jam; oleh karena itu, pemantauan serial harus dilakukan setelah potensi gegar otak. Gejala seringkali hilang dalam waktu 72 jam. Penelitian terkait olahraga melaporkan bahwa sebagian besar orang dewasa (85% hingga 90%) pulih sepenuhnya dalam waktu dua minggu dan anak-anak (70% hingga 80%) dalam waktu satu hingga tiga bulan. Literatur lain menunjukkan sebagian besar orang dewasa pulih dalam waktu tiga bulan, dan sepertiganya mengalami gejala yang berkepanjangan (Scorza dan Cole, 2019).