

Hubungan antara Pemberian *Alpha Lipoic Acid* dengan Kadar Malondialdehid pada Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik

The Correlation between Administration of Alpha Lipoic Acid and Malondialdehyde Level on Traumatic Brain Injury Model Rat's Brain

Nastiti Bekti Utami¹, Dini Agustina², Erfan Efendi³.

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember

²Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember

³Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Jalan Kalimantan no 37 Kampus Tegalboto, Jember 68121

e-mail korespondensi: dini_agustina@unej.ac.id ; nastibekti@gmail.com

Abstrak

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) merupakan sindrom neurodegeneratif progresif yang disebabkan cedera otak berulang yang akan mengakibatkan demensia, alzheimer dan parkinsonisme. Cedera otak traumatik meningkatkan radikal bebas di otak kemudian menyebabkan stres oksidatif dan menginduksi peroksidasi lipid yang akan merusak sel neuron dan menghasilkan MDA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara pemberian ALA dengan kadar MDA otak tikus model cedera otak traumatik dan dosis efektifnya. 28 ekor tikus dibagi secara acak menjadi 7 kelompok. Kelompok N tanpa perlakuan, K(-) diberikan NaCl 1,5 mL, K(+) diberikan citicoline 6,75 mg, K1 diberikan ALA 1,0125 mg, K2 diberikan ALA 2,025 mg, K3 diberikan ALA 4,05 mg, K4 diberikan ALA 8,1 mg dan mendapat perlakuan cedera otak traumatik selama 30 hari yang dilakukan dengan menjatuhkan beban 245 g di kepala tikus pada ketinggian 35 cm. Pengukuran kadar MDA otak pada hari ke-31 dengan metode MDA-TBA menggunakan spektrofotometer. Hasil rata-rata kadar MDA otak N 1,64 µg/mL; K(+) 2,09 µg/mL; K(-) 4,87 µg/mL; K1 2,73 µg/mL; K2 2,68 µg/mL; K3 2,20 µg/mL dan K4 2,02 µg/mL. Uji korelasi Pearson menunjukkan hubungan negatif yang kuat dan signifikan ($r = -0,790$) antara pemberian ALA dengan kadar MDA otak tikus ($p < 0,05$). Dosis efektif ALA adalah 8,625 mg/150gBB.

Kata Kunci : Alpha lipoic acid, MDA, cedera otak traumatik, CTE

Abstract

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) is a neurodegenerative disease caused by repetitive brain trauma that can continue to be dementia, alzheimer and parkinsonism. Traumatic brain injury increased free radicals in brain that caused oxidative stress and induced lipid peroxidation, neuron damage and producing MDA. The purpose is to determine the correlation between administration of ALA and MDA level in rat's brain model of traumatic brain injury and its effective dose. Rats are randomly divided into 7 groups. Normal group without treatment, K(-) was given NaCl 0,9% 1,5 mL, K(+) was given citicoline 6,75 mg, K1 was given ALA 1,0125 mg, K2 was given ALA 2,025 mg, K3 was given ALA 4,05 mg, K4 was given ALA 8,1 mg and received 30 days traumatic brain injury treatment by dropped 245 g load on the rat's head at 35 cm height. MDA level in brain were measured on the 31th day with MDA-TBA method by spectrofotometer. The averages of MDA levels were N 1,64 µg/mL; K(+) 2,09 µg/mL; K(-) 4,87 µg/mL; K1 2,73 µg/mL; K2 2,68 µg/mL; K3 2,20 µg/mL and K4 2,02 µg/mL. Pearson's analysis shows strong and significant negative correlation ($r = -0,790$) between administration of ALA and MDA level in rat's brain model of traumatic brain injury ($p < 0,05$). The effective dose of ALA is 8,625 mg/150gBW.

Keywords : Alpha lipoic acid, MDA, traumatic brain injury, CTE

Pendahuluan

Chronic traumatic encephalopathy (CTE) adalah sindrom neurodegeneratif progresif yang disebabkan cedera benda tumpul yang mengenai kepala secara tunggal, episodik, atau berulang dan perpindahan gaya akselerasi-deselerasi pada otak (Omalu *et al.*, 2011). CTE merupakan konsekuensi jangka panjang dari cedera otak traumatik berulang yang biasanya terjadi pada atlet olahraga maupun tentara yang ada di medan perang yang selanjutnya dapat menyebabkan atrofi dari sebagian otak sehingga menimbulkan demensia, alzheimer dan parkinsonisme (Wold *et al.*, 2015; Baugh *et al.*, 2012). Di Amerika Serikat dari 51 kasus neuropatologi yang telah dikonfirmasi mengalami CTE, 46 (90%) diantaranya terjadi pada atlet, meliputi 39 orang petinju, 5 orang pemain football Amerika, 1 orang pegulat dan 1 orang pemain sepak bola (McKee *et al.*, 2009). Di Indonesia belum banyak penelitian tentang CTE namun kasus cedera otak traumatik terus meningkat. Data cedera kepala di RS dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar pada tahun 2006 terdapat 817 kasus dan tahun 2007, 1078 kasus. Data di RS dr. Saiful Anwar Malang tahun 2007 terdapat 89 kasus cedera kepala berat dengan angka kematian 42,7% (Purwati, 2009; Lisnawati, 2012).

Otak sangat rentan terhadap stres oksidatif karena menggunakan oksigen relatif besar dibanding massanya, memiliki kapasitas perbaikan sel yang rendah dan sifat jaringan otak yang tidak replikatif. Jaringan otak terutama terbentuk dari lipoprotein, dengan konsentrasi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) tinggi yang mudah mengalami peroksidasi lipid (Homi *et al.*, 2002). Cedera otak traumatik akan meningkatkan radikal bebas yang akan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid yang akan merusak sel dengan memecah PUFA sehingga menghasilkan malondialdehid (MDA) yang menjadi salah satu biomarker adanya radikal bebas yang tidak dapat dinetralisir oleh antioksidan dalam tubuh (Ayala *et al.*, 2014).

Radikal bebas memerlukan antioksidan untuk menetralkan dan mencegah kerusakan yang ditimbulkan. Secara alami, tubuh memiliki sistem pertahanan untuk menghadapi serangan radikal bebas dengan mengaktifkan antioksidan endogen yang diproduksi oleh tubuh. Selain itu, terdapat antioksidan eksogen yang berasal dari luar tubuh yang terdapat dalam makanan sehari-hari, seperti minyak ikan, hati, buah, sayur, vitamin (vitamin C, vitamin E), mineral (zinc, selenium), beta karoten,

likopen, asam lemak, alpha lipoic acid (ALA) dan senyawa lainnya (Stahl & Sies, 2002).

ALA merupakan antioksidan potensial yang memiliki kemampuan yang luas karena sifatnya yang larut dalam air dan lemak sehingga dapat berdifusi pada lingkungan lipofilik maupun hidrofilik dan menembus sawar darah otak (Suzuki *et al.*, 1993). ALA juga berperan dalam regenerasi antioksidan lain seperti vitamin C dan E, koenzim Q, dan glutation (Kim *et al.*, 2013). ALA dengan dosis 50 mg/kg memiliki efek neuroprotektif pada cedera medula spinalis pada tikus metode penjatuhan beban standar 10 gram dari ketinggian 10 cm (Toklu *et al.*, 2010). Efek neuroprotektif lain terbukti pada tikus yang diinduksi haloperidol dengan dosis 2 mg/kgBB selama 21 hari ditandai dengan berkurangnya atrofi neuron (Perera *et al.*, 2011). Selama ini pencegahan CTE hanya memakai helm sebagai alat pelindung diri pada benturan kepala seperti pada permainan *rugby* atau *hockey*, namun ternyata hal tersebut belum efektif dan tidak bisa meminimalisir terjadinya CTE (Cusimano, 2010) sehingga perlu pencegahan alternatif untuk mengurangi angka morbiditas CTE. Penelitian ini dirancang untuk menjawab persoalan tersebut mengenai hubungan pemberian ALA dengan kadar MDA pada otak tikus model cedera otak traumatik.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian true experimental design secara *in vivo* dengan rancangan penelitian *post test only control group design*, bertujuan untuk mengetahui hubungan pemberian ALA dengan kadar MDA pada otak tikus model cedera otak traumatik. Penelitian dilakukan di laboratorium Farmakologi dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 28 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan berat 150-200 gram yang diambil secara *simple random sampling* dan dibagi menjadi 7 kelompok yaitu kelompok normal (N), kelompok kontrol positif (K(+)), kelompok kontrol negatif (K(-)), kelompok perlakuan 1 (K1), kelompok perlakuan 2 (K2), kelompok perlakuan 3 (K3) dan kelompok perlakuan 4 (K4). Kelompok normal tidak diberi obat maupun perlakuan cedera otak traumatik. Kelompok kontrol positif K(+) diberikan citicoline intraperitoneal dengan dosis 6,75 mg/150 gBB 5 menit sebelum perlakuan. Kelompok kontrol negatif K(-) diberikan

NaCl 0,9% sebanyak 1,5 mL intraperitoneal 5 menit sebelum perlakuan.

ALA dalam bentuk bubuk dibeli dari perusahaan *Santacruz Biotechnology* sebanyak 5 gram. ALA digerus dan dilarutkan dalam NaCl 0,9% sebanyak 1,5 mL. Dosis ALA yang digunakan yaitu 600 mg/hari untuk manusia yang dikonversi menjadi dosis untuk tikus sebesar 8,1 mg/150 gBB. Kelompok perlakuan K1, K2, K3 dan K4 diinjeksi ALA secara intraperitoneal dengan variasi dosis 1,0125 mg/150 gBB, 2,025 mg/150 gBB, 4,05 mg/150 gBB dan 8,1 mg/150 gBB. ALA diberikan 5 menit sebelum tikus diberi perlakuan cedera otak traumatik, 1 kali per hari selama 30 hari.

Sampel dianestesi sebelum diberi perlakuan cedera otak traumatik menggunakan pethidine dengan dosis 0,45 mg/150 gBB dan midazolam 0,75 mg/150 gBB diinjeksikan intraperitoneal. Perlakuan cedera otak traumatik menggunakan alat *non penetration closed head injury* menggunakan prinsip *weight drop injury* dengan gaya sebesar 0,84 Joule. Perlakuan diberikan 1 kali per hari selama 30 hari. Pada hari ke-31 semua sampel diterminasi dengan cara tikus dimasukkan ke dalam toples berisi kapas yang telah dibasi dengan eter kemudian dilakukan pembedahan kraniotomi untuk mengambil organ otak dan mengukur kadar MDA dengan metode MDA-TBA.

Pengukuran kadar MDA pada otak tikus dilakukan menggunakan metode MDA-TBA dan diukur menggunakan spektrofotometri. Organ otak dipotong kecil-kecil lalu dicuci dengan menggunakan PBS. Organ otak yang sudah bersih ditimbang sebanyak 1 gram dan digerus dalam mortar di atas balok es kemudian ditambahkan NaCl 0,9% dingin. Dari masing-masing kelompok setelah dilakukan pembuatan homogenat, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 8000 rpm selama 20 menit, supernatan diambil, dan dipindahkan dalam microtube. Sebanyak 100 µL supernatan otak ditambahkan 550 µL aquades steril, 100 µL TCA, 250 µL HCl 1 M, dan 100 µL Na-Thiobarbiturat. Supernatan dipanaskan dalam waterbath dengan suhu 100 °C selama 20 menit, diangkat, dan dibiarkan dingin pada suhu ruang. Selanjutnya, disentrifugasi dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil, dan dipindahkan dalam microtube baru. Sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum 533 nm. Hasil dinyatakan dengan satuan µg/mL.

Analisis data yang digunakan adalah uji normalitas dengan *Saphiro-Wilk*. Jika data terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji korelasi *Pearson* untuk

mengetahui hubungan antara pemberian ALA dengan kadar MDA otak antar kelompok ($p < 0,05$). Uji regresi digunakan untuk menentukan dosis efektif ALA.

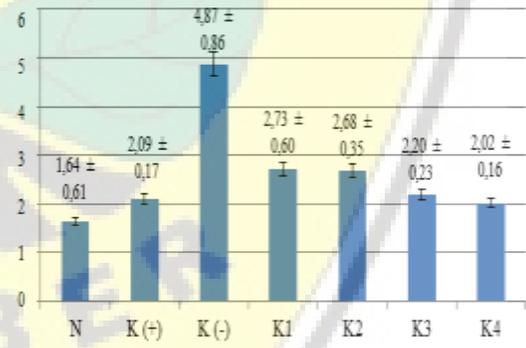
Tabel 1. Rata-rata dan standar deviasi kadar MDA otak tikus.

Kelompok Perlakuan	Rata-rata Kadar MDA Otak (µg/mL ± SD)
N	1,64 ± 0,61
K(+)	2,09 ± 0,17
K(-)	4,87 ± 0,86
K1	2,73 ± 0,60
K2	2,68 ± 0,35
K3	2,20 ± 0,23
K4	2,02 ± 0,16

*data disajikan sebagai rata-rata ± SD.

Hasil Penelitian

Data yang didapatkan berupa kadar MDA otak dengan satuan µg/mL dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.



Gambar 1. Histogram hasil rata-rata kadar MDA otak ± standar deviasi

Hasil uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk* menunjukkan $p > 0,05$ menunjukkan bahwa data ketujuh kelompok perlakuan terdistribusi normal sehingga syarat untuk melakukan uji korelasi *Pearson* terpenuhi. Hasil uji korelasi *Pearson* menghasilkan data seperti pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji korelasi Bivariat *Pearson*.

		Kadar MDA Otak
Dosis	<i>Pearson Correlation</i>	-0,790
	<i>Sig. (2-tailed)</i>	0,000
	N	20

Hasil uji korelasi *Pearson* menunjukkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) maka terdapat korelasi yang bermakna antara pemberian dosis ALA dengan kadar MDA otak tikus. Nilai koefisien korelasi *Pearson* $r = -0,790$ menunjukkan arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang kuat. Arah korelasi negatif menunjukkan hubungan negatif, yaitu semakin tinggi pemberian dosis *alpha lipoic acid* maka semakin turun kadar MDA otak.

Selanjutnya, dilakukan uji regresi untuk mengetahui dosis efektif. Dari kurva yang dihasilkan, didapatkan persamaan yang digunakan untuk mencari dosis efektif dengan memasukkan rata-rata kelompok normal dan didapatkan dosis efektif dari ALA adalah 8,625 mg/150 gBB.

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, kelompok normal yang tidak diberikan perlakuan cedera otak traumatik memiliki rata-rata kadar MDA otak sebesar 1,64 $\mu\text{g/mL}$ sedangkan kelompok kontrol negatif yang diberikan perlakuan cedera otak traumatik dan NaCl 0,9% sebesar 1,5 mL memiliki rata-rata kadar MDA otak sebesar 4,87 $\mu\text{g/mL}$. Hasil rata-rata kadar MDA otak kelompok normal lebih rendah daripada kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan perlakuan cedera otak traumatik meningkatkan kadar MDA otak dari 1,64 $\mu\text{g/mL}$ ke 4,87 $\mu\text{g/mL}$. Kadar MDA yang tinggi pada kelompok kontrol negatif menunjukkan adanya peningkatan peroksidasi lipid dan stres oksidatif. Cedera otak traumatik yang terjadi dapat menyebabkan disfungsi neuron, iskemi, edema, ketidakseimbangan ion dan perubahan proses biokimiawi yang menghasilkan neurotoksisitas bahkan kematian. Eksotoksisitas yang dimediasi oleh aktivasi reseptor glutamat dan influks Ca^{2+} terbukti menyebabkan terbentuknya ROS terutama anion superoksida dan hidrogen peroksida yang akan meningkatkan *toxic oxygen metabolites* serta terjadinya peroksidasi lipid yang berkontribusi dalam menyebabkan disfungsi neuron dan kerusakan sel seiring adanya kerusakan akibat trauma dan iskemi

pada sistem saraf pusat (Ersahin *et al.*, 2009; Toklu *et al.*, 2010).

Tingginya kadar ROS akibat cedera otak traumatik dapat meningkatkan kadar MDA otak. Malondialdehid merupakan senyawa aldehid yang terbentuk selama tahap propagasi dalam proses terjadinya kerusakan sel. Radikal bebas seperti radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$), radikal anion superoksida ($\bullet\text{O}_2^-$) dan radikal peroksil ($\text{ROO}\bullet$) tidak dapat diikat oleh glutathion (GSH). Radikal bebas tersebut bereaksi dengan asam lemak tak jenuh lebih dari satu pada membran sel otak sehingga menginisiasi peroksidasi lipid, yaitu suatu keadaan dimana asam lemak tidak jenuh yang ada pada membran sel berikatan dengan radikal bebas yang selanjutnya akan mengubah struktur dan fungsi membran sel berupa meningkatnya permeabilitas membran hingga kerusakan sel (Aytul, 2010; Damayanti *et al.*, 2016).

Pada Tabel 1 dan Gambar 1 dapat diketahui terdapat perbedaan kadar MDA otak tikus antara kelompok kontrol negatif atau K(-) dan kelompok perlakuan dengan perbedaan pemberian dosis ALA yaitu 8,1 mg/150 gBB; 4,05 mg/150 gBB; 2,025 mg/150 gBB; dan 1,0125 mg/150 gBB. Rata-rata kadar MDA pada kelompok yang diberi ALA yaitu K1 2,73 $\mu\text{g/mL}$; K2 2,68 $\mu\text{g/mL}$; K3 2,20 $\mu\text{g/mL}$; dan K4 2,02 $\mu\text{g/mL}$ lebih rendah jika dibandingkan dengan kadar MDA pada kelompok kontrol negatif yaitu kelompok perlakuan cedera otak traumatik tanpa pemberian ALA. Hal ini menunjukkan pemberian ALA pada perlakuan cedera otak traumatik dapat mencegah peningkatan kadar MDA otak tikus. Hasil ini diperkuat oleh penelitian dari Ersahin *et al.*, (2009) yang menyatakan bahwa pemberian ALA dapat mencegah peningkatan kadar MDA otak tikus yang diberi perlakuan cedera otak hingga mengalami perdarahan subaraknoid.

Alpha lipoic acid sebagai antioksidan eksogen membantu mengatasi ketidakseimbangan kadar oksidan dan antioksidan dalam tubuh akibat berkurangnya antioksidan endogen. ALA mampu mengurangi aktivitas hiperfosforilasi oksidatif penyebab radikal bebas karena dapat melewati sawar darah otak dan bertindak sebagai pasangan redoks dengan potensial reduksi yang sangat rendah. Karena sifat ini ALA mampu meregenerasi antioksidan penting lainnya seperti glutathion, vitamin C, dan vitamin E yang melindungi tubuh dari kerusakan oksidatif (Kim *et al.*, 2011; Gomes *et al.*, 2014). ALA juga memiliki kemampuan untuk menetralkan radikal bebas dan mengikat radikal bebas serta berfungsi sebagai kelasi ion logam yang

terlibat dalam pembentukan ROS (Perera *et al.*, 2011; Wold *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini rata-rata kadar MDA otak pada kelompok kontrol positif atau K(+) yaitu kelompok perlakuan cedera otak traumatik yang diberi terapi citicoline sebesar 2,09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan cedera otak yang diberi dosis ALA (K1-K3). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian citicoline dengan dosis 6,75 mg/150gBB pada tikus model cedera otak traumatik lebih efektif dalam mencegah peningkatan kadar MDA otak daripada pemberian ALA pada kelompok K1-K3 dengan dosis 1,0125 mg/150gBB, 2,025 mg/150gBB dan 4,05 mg/150gBB. Tetapi pada kelompok K4 yaitu kelompok perlakuan cedera otak traumatik yang diberi ALA dengan dosis 8,1 mg/150gBB memiliki rata-rata kadar MDA otak 2,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ yang sedikit lebih rendah daripada kelompok K(+) yaitu 2,09 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ALA lebih efektif dibandingkan dengan citicoline dalam mencegah peningkatan kadar MDA otak.

Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya mengenai pemberian suplemen ALA, magnesium, taurin dan koenzim Q10 terbukti membantu penyembuhan pasien cedera otak traumatik dan stroke sedangkan terapi menggunakan citicoline menunjukkan hasil yang kurang efektif (Curtis & Epstein, 2014). Penelitian sebelumnya oleh Senoglu *et al.*, (2009) menunjukkan bahwa ALA memiliki efek proteksi yang signifikan pada cedera kompresi saraf skiatik dengan menurunkan stres oksidatif dan menurunkan kadar MDA secara signifikan pada satu jam pertama sehingga ALA disarankan menjadi terapi untuk cedera saraf perifer.

Kadar MDA otak paling rendah terdapat pada kelompok K4 yaitu kelompok dengan pemberian dosis ALA tertinggi (8,1 mg/150 gBB) dengan rata-rata sebesar 2,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sebaliknya, rata-rata kadar MDA otak paling tinggi sebesar 2,73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ terdapat pada kelompok K1 yaitu kelompok dengan pemberian dosis ALA terendah (1,0125 mg/150gBB). Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis ALA yang diberikan maka akan semakin rendah hasil rata-rata kadar MDA otak. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Wei *et al* (2015) tentang efek ALA dalam menghambat apoptosis neuron melalui jalur mitokondria pada tikus yang telah mengalami cedera otak traumatik terbukti menurunkan kadar MDA dan meningkatkan aktivitas GPx sehingga ALA dikatakan memiliki efek antioksidan yang baik dalam

melindungi mitokondria. Penelitian sebelumnya oleh Toklu *et al* (2010) menunjukkan efek neuroprotektif ALA terhadap cedera medula spinalis pada tikus metode penjatuhan beban standar 10 gram dari ketinggian 10 cm dengan dosis 50 mg/kg. Selain itu efek neuroprotektif ALA juga terbukti pada tikus yang diinduksi haloperidol dengan dosis 2 mg/kgBB selama 21 hari (Perera *et al.*, 2011).

Pemberian ALA terbukti mampu mencegah peningkatan kadar MDA pada jaringan otak tikus model cedera otak traumatik. Hasil uji korelasi bivariat Pearson menghasilkan nilai korelasi -0,790 yang menunjukkan adanya hubungan negatif yang kuat antara pemberian dosis ALA dengan kadar MDA otak tikus model cedera otak traumatik. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan antioksidan yang terdapat pada ALA memiliki efek neuroprotektif karena mampu menghambat pembentukan radikal bebas sehingga kadar MDA menurun. Semakin tinggi dosis ALA yang diberikan memiliki kecenderungan untuk mencegah peningkatan kadar MDA pada jaringan otak tikus model cedera otak traumatik.

Penelitian terdahulu oleh Ersahin *et al* (2009) menyatakan bahwa ALA terbukti memiliki efek neuroprotektif dengan meringankan stres oksidatif dan mempertahankan permeabilitas sawar darah otak tikus yang mengalami perdarahan subaraknoid. ALA berhasil memperbaiki kerusakan neurologis yang terjadi dilihat berdasarkan beberapa perubahan biokimiawi seperti menurunkan kadar MDA otak dan meningkatkan kadar GSH sehingga ALA disarankan untuk menjadi terapi potensial dalam mengurangi kerusakan sekunder yang terjadi setelah SAH.

Kesimpulan

Pemberian ALA dan kadar MDA otak tikus model cedera otak traumatik memiliki hubungan yang kuat dan bermakna dengan arah korelasi negatif yaitu semakin tinggi pemberian ALA maka semakin rendah kadar MDA otak tikus. Dosis efektif ALA dalam mencegah peningkatan kadar MDA pada otak tikus model cedera otak traumatik sebesar 8,625 mg/150 gBB.

Ucapan Terima Kasih

Pada kesempatan ini peneliti mengucapkan terimakasih kepada dr. Dini Agustina, M.Biomed. dan dr. Erfan Efendy, Sp.An. atas bimbingan yang diberikan hingga tersusunnya artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Ayala A, Muñoz MF, dan Argüelles S. 2014. *Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2014: 2.
- Aytul KK. 2010. *Antimicrobial and Antioxidant Activities of Olive Leaf Extract And its Food Applications*. [Tesis]. Graduate School of Engineering and Sciences of Izmir Institute of Technology, Turki.
- Baugh CM, et al. 2012. *Chronic traumatic encephalopathy: neurodegeneration following repetitive concussive and subconcussive brain trauma*. Brain Imaging Behavior (mTBI Special Issue). 6: 244–54.
- Curtis L, dan Epstein P. 2014. *Nutritional treatment for acute and chronic traumatic brain injury patients*. Journal Of Neurosurgical Sciences. 8(3): 151-60.
- Cusimano MD, Nassiri F, dan Chang Y. 2010. *The effectiveness of interventions to reduce neurological injuries in rugby union: a systematic review*. Neurosurgery, Oxford Academic. 67(5): 1404-18.
- Damayanti R, Fitri LE, dan Dalhar M. 2016. *Pengaruh pemberian propolis terhadap ekspresi INOS dan MDA pada otak tikus model cedera otak traumatik*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 29(2): 110-116.
- Ersahin M, et al. 2009. *Alpha lipoic acid alleviates oxidative stress and preserves blood brain permeability in rats with subarachnoid hemorrhage*. Neurochemical Research Journal. 35: 418–428.
- Gomes MB, dan Negrato CA. 2014. *Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases*. Diabetol Metabolic Syndr. 6(1):80.
- Homi HM, et al. 2002. *Changes in superoxide dismutase and catalase activities of rat brain regions during early global transient ischemia/reperfusion*. Neurosci Lett. 333: 37-40.
- Kim DC, et al. 2013. *Lipoic acid prevents the changes of intracellular lipid partitioning by free fatty acid*. Gut and Liver. 7(2): 221-227.
- Lisnawati KL, et al. 2012. *Hubungan antara Skor Cognitive Test For Delirium (CTD) dengan Outcome menurut Glasgow Outcome Scale (GOS) pada Penderita Cedera Kepala Tertutup Ringan Sedang*. Jurnal Sains & Teknologi Seri Ilmu-Ilmu Kesehatan. 2(2): 163-170.
- McKee AC, et al. 2009. *Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 68(7): 709–735.
- Omalu B, et al. 2011. *Chronic traumatic encephalopathy in an Iraqi war veteran with posttraumatic stress disorder who committed suicide*. Journal of Neurosurgery. 31(5):E3.
- Perera J, et al. 2011. *Neuroprotective effects of alpha lipoic acid on haloperidol-induced oxidative stress in the rat brain*. Cell & Bioscience. 1:12.
- Purwati WD, et al. 2009. *Penggunaan suksinilkolin setelah rapid sequence intubation tidak meningkatkan kadar kalium plasma pasien dengan cedera kepala berat*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2009. 25(2): 71-76.
- Senoglu M, et al. 2009. *Intraperitoneal alpha-lipoic acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve*. Journal of Brachial plexus and Peripheral Nerve Injury. 5(4): 22.
- Stahl W, dan Sies H. 2002. *Carotenoid and protection against solar uv radiation*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 15(5): 291-296.
- Suzuki YJ, Tsuchiya M, dan Packer L. 1993. *Antioxidant activities of dihydrolipoic acid and its structural homologues*. Free Radic Res Commun. 18(2): 115–122.
- Toklu HZ, et al. 2010. *Neuroprotective effects of alpha-lipoic acid in experimental spinal cord injury in rats*. J Spinal Cord Med 33 (4), 401-409.
- Wei W, et al. 2015. *Alpha lipoic acid inhibits neural apoptosis via a mitochondrial pathway in*

rats following traumatic brain injury.
Neurochemistry International. 87: 85-91.

Wold BPL, et al. 2015. *Amelioration of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate mediated*

stress reduces cell death after blast induced traumatic brain injury. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 166(6): 509–528.

