

REVIEW ARTICLE

TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP KINERJA *MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9)*

Nisa Amaliya Variansyah¹⁾, Anisa Fathonah¹⁾, Fakhri Muhammad²⁾

¹Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya

² Skadron 13/Serbu Pusat Penerbangan Angkatan Darat

Corresponding author: nisavariansyah@gmail.com

ABSTRACT

Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) is a therapy that uses 100% oxygen concentration. This is closely related to hyperoxygenation. Hyperbaric therapy is becoming second-line therapy for diseases related to cell recovery. In the medicine, MMP-9 is thought to increase the incidence of cancer metastasis. This is usually a contraindication to present HBO therapy and based on the results of our study, hyperbaric oxygen therapy can reduce the expression of MMP-9 when combined with primary therapy (radiotherapy). Besides that, HBOT can also increase the effectiveness of radiotherapy and HBOT can build up to MMP-9 levels.

Keywords : *Hyperbaric Oxygen Therapy, Matrix Metalloproteinase-9, Metastatic Cancer*

PENDAHULUAN

Terapi Oksigen Hiperbarik (HBOT) adalah suatu terapi yang menggunakan pemberian oksigen konsentrasi 100% dan tekanan lebih dari 1 atmosfer absolut (ATA), yang dilakukan di ruang udara bertekanan tinggi/ruang hiperbarik dengan tekanan lebih dari 1 atmosfer (Atm). Regimen HBO (hiperbarik oksigen) menggunakan tekanan 1,5 hingga 2,5 Atm untuk durasi 30 hingga 90 menit, yang dapat diulang beberapa kali. Waktu antara dan jumlah total sesi berulang sangat bervariasi. Tujuan terapi oksigen hiperbarik untuk perawatan dan pengobatan beberapa penyakit seperti emboli intravaskular, penyakit dekompresi, infeksi anaerob, keracunan CO (Rosyanti *et al.*, 2019)

Terapi oksigen hiperbarik telah menunjukkan bahwa terapi oksigen hiperbarik bermanfaat dengan meningkatkan endotel vaskular, faktor pertumbuhan dan angiogenesis (McMonnies, 2018). HBO telah banyak

digunakan untuk mengobati penyakit otak, termasuk *brain contusion, peripheral nerve injury, brain embolism, cerebral blood supply insufficiency and polyneuritis* (Leber *et al.*, 1998).

Matriks metaloproteinase (MMP)-9 adalah golongan MMP, yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dan metastasis (Deryugina and Quigley, 2006). MMP-9 telah dilaporkan bahwa dapat meningkatkan kejadian metastasis kanker payudara ke otak (Castellano *et al.*, 2008).

TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (HBOT)

Terapi oksigen hiperbarik adalah perawatan di mana pasien menghirup oksigen 100% sementara di dalam ruang hiperbarik yang ditekan hingga lebih besar dari permukaan laut (1 atmosfer absolut [ATA]). Sesi terapi per hari tergantung pada indikasi.

Pasien dapat diobati dengan 3 sesi terapi hiperbarik oksigen setiap hari dan protokol dilakukan 1,5 hingga 2 jam per perawatan selama 20 hingga 40 perawatan dan bahkan dapat mencapai 60 perawatan (Lam *et al.*, 2017).

Beberapa indikasi terapi hiperbarik oksigen telah dilaporkan antara lain: Embolisme udara atau gas, Keracunan karbon monoksida, Myositis dan mionekrosis klostridial (gas gangrene), Cidera kecelakaan, sindrom kompartemen, dan iskemia traumatis akut lainnya, Penyakit dekompresi, Insufisiensi arteri, Anemia berat, Abses intracranial, Infeksi jaringan lunak nekrotikan, Osteomielitis (refraktori), Cedera akibat radiasi yang tertunda (jaringan lunak dan nekrosis tulang), Cangkok dan flap yang terkompromikan kemudian Cedera bakar termal akut dan Gangguan pendengaran sensorineural mendadak yang idiopatik (Lam *et al.*, 2017).

Efek samping terapi oksigen hiperbarik yang serius yaitu toksisitas oksigen, kejang, eksaserbasi gagal jantung kongestif, edema paru, dan perubahan retina, tetapi kondisi tersebut jarang terjadi dan kontraindikasi paling serius adalah pneumotoraks yang akan memburuk di bawah tekanan kamar. Kontraindikasi relatif meliputi: demam, yang menurunkan ambang batas toksisitas kejang sistem saraf pusat, gangguan kejang yang tidak terkontrol, hipertiroidisme, dan pasien dengan penyakit paru yang mendasarinya, seperti penyakit paru obstruktif kronik, dan claustrophobia yang parah (Lam *et al.*, 2017).

Tekanan arteri parsial O₂ adalah 100mmHg, saturasi Hb 95% dan 100ml darah membawa 19 ml O₂ terkombinasi dengan Hb dan 0,32ml terlarut dalam plasma. Jika konsentrasi O₂ yang terinspirasi meningkat menjadi 100% dikombinasikan dengan Hb dapat meningkat maksimum 20 ml ketika Hb saturasi 100%, jumlah O₂ terlarut

dalam plasma mungkin meningkat menjadi 2,09 ml (Wadhawan *et al.*, 2014).

Selama terapi oksigen hiperbarik pada Hb yang tersaturasi 100% oleh O₂ akan meningkat menjadi 4,4ml% pada tekanan 2 ATA sampai 6,8 ml% pada 3 ATA dimana hampir cukup menyuplai semua kebutuhan oksigen pada jaringan tanpa kontribusi dari ikatan oksigen - hemoglobin.

Peningkatan oksigen dalam plasma yang bertanggung jawab untuk kebanyakan efek menguntungkan oksigen hiperbarik. Meningkatnya tekanan oleh efek mekanik langsung mengurangi ukuran gelembung pada kondisi seperti emboli udara dan dekompresi (Wadhawan *et al.*, 2014).

Hiperoksigenasi menstimulasi imunitas dengan mengembalikan fungsi sel darah putih, meningkatkan kemampuan fagositosis neutrofil yang dimediasi untuk membunuh bakteri. HBO₂ mempercepat neovaskularisasi pada area hipoksia oleh augmentasi kerja fibroblastik yang selanjutnya akan mendorong pertumbuhan kapiler. BHOT menyebabkan vasokonstriksi pada jaringan normal dengan meningkatkan tekanan oksigen. Hal ini merupakan dasar terapi yang digunakan dalam mengurangi edema dan pembengkakan jaringan. Pada pasien dengan edema otak ini membantu untuk mengurangi edema dan tetap menjaga tetap hiperoksia.

Hal ini juga mengurangi penempelan sel darah putih ke dinding kapiler dan berguna pada cedera otak akut dan cedera tulang belakang. BHOT juga bersifat bakterisida pada organisme anaerob seperti *Clostridia welchii*, dan juga menghambat pertumbuhan organisme aerob dan juga sebagai terapi pilihan pada keracunan karbonmonoksida, inhalasi asap dan sianida akut (Wadhawan *et al.*, 2014).

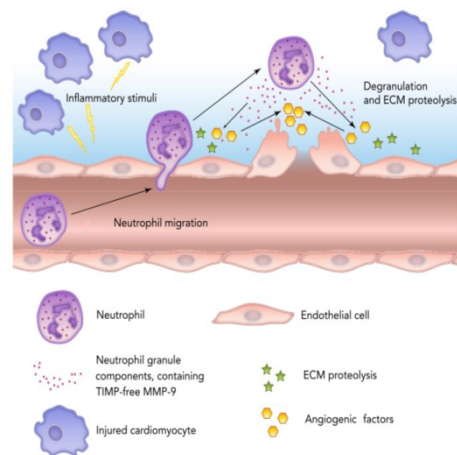
MATRIKS METALOPROTEINASE-9 (MMP-9)

Matrix metalloproteinase (MMP) merupakan famili *zinc-c dependent endopeptidase*, yang memiliki kemampuan untuk membelah matriks ekstraseluler. MMP dapat dipakai sebagai petanda diagnostik dan prognostik pada beberapa tumor seperti tumor payudara, paru, kelenjar liur dan usus besar. MMP-9 merupakan salah satu subfamili enzim MMP yang ekspresinya meningkat pada lingkungan tumor serta berperan penting dalam invasi dan metastasis. Matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) juga mampu mendegradasi sebagian besar komponen matriks ekstraselular pada membran desidua. MMP-9 juga sebagai enzim proteolitik utama, dimana aktivitasnya tergantung pada ion Zn^{2+} dan Ca^{2+} , dan juga sebagai enzim utama untuk mendegradasi ECM (Matriks Ekstraseluler) (Ferrand *et al.*, 2002).

Struktur MMP-9, berasal dari kelompok Matrix Metalloproteinases (MMPs) gelatinase, yaitu Gelatinase A (MMP-2) dan Gelatinase B (MMP-9). MMP-2 dan MMP-9 pertama kali dinamakan kolagenase tipe IV di membran basalis. Kemudian zat tersebut diberi nama gelatinase berdasarkan pada aktivitasnya yang berlawanan dengan aktivitas alami kolagen seperti gelatin. MMP-2 berbeda dengan MMP-9 yang dapat mendegradasi kolagen tipe I, II, dan III menjadi bagian spesifik $\frac{3}{4}$ dan $\frac{1}{4}$ yang dilakukan oleh kolagenases. MMP-2 sering terlihat berkelanjutan khususnya di sel-sel mesenkim dan profil penampaknya mempunyai skala yang luas termasuk di berbagai sel-sel normal dan malignant. Tampilan dari profil MMP-9 lebih terbatas. MMP-9 ini hanya ditemukan pada leukosit PMN, yang disimpan dalam granula-granula sekretori sebagai monomer, dimer, atau campuran kovalen untuk lipocalin. Dalam beberapa penampakan sel-sel MMP-9, contohnya pada makrofag dan keratinosit,

ketika sintesis *de novo* dibutuhkan untuk sekresi MMP-9 (Nurrohman, 2009).

Eksresi Sel MMP-9 disekresikan oleh banyak tipe sel, termasuk neutrofil, makrofag, dan fibroblas. Neutrofil mengandung banyak protease, seperti protease serin (elastase, cathepsin G, dan proteinase 3), MMPs (MMP-8 dan -9), dan aktivator plasminogen urokinase (uPA). Semua protease yang dilepaskan dari neutrofil mendorong aktivasi MMP-9. Dalam neutrofil, MMP-9 disintesis selama diferensiasi granulosit di sumsum tulang. Pada manusia, neutrofil MMP-9 secara kovalen terkait dengan lipocalin, yang melindunginya dari degradasi proteolitik. MMP-9 mendegradasi ECM dengan aktivasi selanjutnya dari faktor proangiogenik utama seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular dan faktor pertumbuhan fibroblast-2 (Gambar 1). (Yabluchanskiy *et al.*, 2014).



Gambar 1. Skema representasi peran neutrofil dalam inflamasi dan pelepasan MMP-9 (Yabluchanskiy *et al.*, 2014)

Menurut Song *et al.*, (2009) Telah dilaporkan sebelumnya bahwa lingkungan mikro pada jaringan tumor berubah dalam kondisi hipoksia, yang berarti bahwa tekanan hipoksia dapat memicu sel tumor untuk meningkatkan kemampuan menyerang dan mempercepat laju proliferasinya sendiri.

Berdasarkan penelitian Jr & Gentene, (2010) pada studi kasus, menunjukkan seorang

wanita sehat tanpa kondisi penyerta menjalani pengangkatan alis endoskopik, pelapisan platysmal, dan prosedur rhytidectomy servikofasial dapat mengakibatkan kerusakan pembuluh darah dan jaringan, yang dapat meningkatkan ekspresi MMP-9, tetapi secara signifikan akan dikurangi ketika paparan HBO selama 60 menit. pada 2,5 ATA tanpa efek samping. Paparan pengobatan HBO menurunkan ekspresi MMP-9, penurunan terbesar 46% diamati setelah paparan HBO pertama. Ada banyak patologi yang terkait dengan proteinase ini. Beberapa bersifat akut dan beberapa bersifat kronis. Studi kasus ini menunjukkan bahwa jika dilakukan segera setelah kerusakan pembuluh darah atau jaringan, HBO dapat mengurangi ekspresi MMP-9. Patologi vaskular kronis, seperti plak aterosklerotik dan aneurisma di mana ekspresi MMP-9 yang berlebihan dapat menyebabkan *Acute Coronary Syndrome* (ACS) atau CVA, dapat dikurangi dengan serangkaian perawatan HBO dalam rangka mengurangi ekspresi MMP-9.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yang tahun 2013, bahwa terapi HBO dapat mengatur tingkat MMP-2, MMP-9, dan VEGF, dan mengurangi *Spinal Cord Injury* SCI sekunder terkait respons peradangan, mengurangi edema sumsum tulang belakang, menstabilkan sawar darah-sumsum tulang belakang, dan meningkatkan fungsi sumsum tulang belakang, serta meningkatkan angiogenesis pada sumsum tulang belakang. Namun, waktu yang ideal untuk intervensi terapi HBO setelah SCI dan mekanisme yang mendasari stabilisasi sawar medula spinalis darah dan regenerasi saraf membutuhkan studi lebih lanjut. (Yang et al., 2013)

MMP-9 berperan penting dalam perkembangan dan metastasis tumor, dan mendorong adhesi, kemotaksis dan migrasi sel tumor serta degradasi matriks ekstraseluler. MMP-9 terkait erat dengan infiltrasi dan metastasis tumor. Menurut penelitian sebelumnya (Tao et al., 2019) MMP-9

meningkat secara signifikan pada tumor metastasis otak dibandingkan dengan jaringan normal. Menggabungkan HBO dengan radioterapi dapat meningkatkan efektivitas radioterapi untuk metastasis otak, meningkatkan kualitas hidup pasien dan mengurangi metastasis tumor dan infiltrasi. Selain itu juga dapat menurunkan kejadian kerusakan otak akibat radiasi. Berdasarkan penelitian ini, terapi kombinasi layak untuk diselidiki lebih lanjut dan berpotensi untuk diterapkan secara klinis (Tao et al., 2019).

HBO dapat meningkatkan efisiensi radioterapi dengan menurunkan ekspresi MMP-9 melalui mekanisme molekuler. MMP-9 diukur pada setiap kelompok setelah pengobatan. Menurut Tao et al., (2019) bahwa tidak ada perbedaan statistik terhadap ekspresi MMP-9 pada setiap kelompok. Setelah pengobatan, ekspresi MMP-9 pada setiap kelompok telah menurun secara signifikan dibandingkan dengan sebelum pengobatan. Selain itu, MMP-9 pada kelompok observasi menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah pengobatan. Hasil ini menunjukkan bahwa HBO meningkatkan efisiensi radioterapi dengan menurunkan MMP-9 (Tao et al., 2019).

KESIMPULAN

Terapi oksigen hiperbarik dapat menurunkan ekspresi MMP-9, jika di kombinasi dengan terapi utama (radioterapi), selain itu HBOT juga dapat meningkatkan efektifitas radioterapi dalam menurunkan ekspresi MMP-9.

DAFTAR PUSTAKA

- Castellano, G. et al. (2008) 'Activation of the osteopontin/matrix metalloproteinase-9 pathway correlates with prostate cancer progression', *Clinical Cancer Research*, 14(22), pp. 7470–7480. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0870.
- Deryugina, E. I. and Quigley, J. P. (2006)

- 'Matrix metalloproteinases and tumor metastasis', *Cancer and Metastasis Reviews*, 25(1), pp. 9–34. doi: 10.1007/s10555-006-7886-9.
- Ferrand, P. E. *et al.* (2002) 'A polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with increased risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans', *Molecular Human Reproduction*, 8(5), pp. 494–501. doi: 10.1093/molehr/8.5.494.
- Jr, F. J. C. and Gentene, L. J. (2010) 'Hyperbaric Oxygen Effect on MMP-9 After a Vascular Insult', (September), pp. 683–687. doi: 10.1007/s12265-010-9221-7.
- Lam, G. *et al.* (2017) 'Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the clinical evidence', *Advances in Skin & Wound Care*, 30(8), pp. 372–378. doi: 10.1097/01.ASW.0000521048.64537.6e
- Leber, K. A. *et al.* (1998) 'Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy', *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 70(SUPPL. 1), pp. 229–236. doi: 10.1159/000056426.
- McMonnies, C. (2018) 'Especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, glaucoma y terapia de oxígeno hiperbárico', *Journal of Optometry*, 11(1), pp. 3–9. doi: 10.1016/j.optom.2017.06.002.
- Nurrohman, H. (2009) 'The role of matrix metalloproteinases in dentin caries', *J Indonesian Dent Assoc.*
- Rosyanti, L. *et al.* (2019) 'HIJP : HEALTH INFORMATION JURNAL PENELITIAN MEKANISME YANG TERLIBAT DALAM TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (Theoretical Review Hyperbaric Oxygen Therapy /HBOT)', *HIJP : Health Information Jurnal Hiperbarik*, 11(2), pp. 182–205.
- Song, G. *et al.* (2009) 'Osteopontin promotes gastric cancer metastasis by augmenting cell survival and invasion through Akt-mediated HIF-1alpha up-regulation and MMP9 activation.', *Journal of cellular and molecular medicine*, 13(8B), pp. 1706–1718. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00540.x.
- Tao, J. *et al.* (2019) 'Therapeutic effect of combined hyperbaric oxygen and radiation therapy for single brain metastasis and its influence on osteopontin and MMP-9', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(1), pp. 465–471. doi: 10.3892/etm.2018.6930.
- Wadhawan, R. *et al.* (2014) 'Acta Biomedica Scientia', in.
- Yabluchanskiy, A. *et al.* (2014) 'Matrix Metalloproteinase-9 : Many Shades of Function in Cardiovascular Disease REVIEWS Matrix Metalloproteinase-9 : Many Shades of Function in Cardiovascular Disease', pp. 391–403. doi: 10.1152/physiol.00029.2013.
- Yang, J. *et al.* (2013) 'Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expression and spinal cord edema after spinal cord injury', *Life Sciences*, 93(25–26), pp. 1033–1038. doi: 10.1016/j.lfs.2013.10.015.