

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Acute Spinal Cord Injury (SCI) merupakan suatu peristiwa trauma yang mengakibatkan gangguan pada fungsi sensoris, motoris, atau fungsi otonom dan berpengaruh pada kondisi pasien secara sosial, fisik maupun psikologis (Fehlings 2017). Permasalahan SCI meliputi pada bidang kesehatan dengan skala berat karena menyebabkan disfungsi motorik atau sensorik permanen dan secara signifikan menurunkan kualitas hidup (Okada, 2016). Proses SCI berkelanjutan dapat mengakibatkan perubahan patofisiologi yang dapat berkembang dari menit ke menit sampai tahunan setelah trauma berdasarkan pengalaman penulis selama menangani kasus SCI. Penyebab SCI umumnya terjadi akibat jatuh dari ketinggian, kecelakaan lalu lintas, kecelakaan olah raga dan trauma yang lain yang dapat mengakibatkan fraktur atau pergeseran satu atau lebih tulang belakang sehingga mengakibatkan defisit neurologis. Penanganan SCI perlu dilakukan secara tepat untuk mendapatkan hasil fungsional yang baik pada pasien.

Angka prevalensi dari SCI merupakan salah satu hal penting dalam memperhitungkan perkiraan besar kebutuhan perawatan serta dukungan sosial pada suatu negara. Di salah satu negara di Asia yaitu Jepang kejadian SCI yaitu sekitar 40 per 1 juta individu per tahun. Berdasarkan sebuah studi lokal di salah satu rumah sakit di Jakarta pada tahun 2014 terdapat 104 kasus SCI (Tulaar *et al*, 2017). Sedangkan angka insidensi secara global dari SCI adalah sekitar 40 hingga 80 kasus baru per 1 juta populasi setiap tahunnya. Harapan hidup pasien SCI sangat tergantung pada tingkat cedera dan fungsi yang dipertahankan. Misalnya,

pasien dengan *ASIA Impairment Scale* (AIS) kelas D yang membutuhkan kursi roda untuk aktivitas sehari-hari diperkirakan 75% dari harapan hidup normal, sedangkan pasien yang tidak memerlukan kursi roda dan kateterisasi dapat memiliki harapan hidup yang lebih tinggi hingga 90 % dari individu normal. Saat ini, perkiraan biaya perawatan seumur hidup dari pasien SCI adalah 2,35 juta dolar tiap pasien (Alizadeh *et al.*, 2019).

Penanganan SCI membutuhkan dana perawatan yang signifikan bagi pasien dan keluarga. Biaya perawatan kasus SCI di Kanada diperkirakan 3 juta dolar untuk kasus yang menyebabkan kelumpuhan. Beban ekonomi yang ditimbulkan pada kasus SCI mencapai 2,5 juta dolar per tahunnya baik secara langsung maupun tidak langsung (Krueger *et al.*, 2013).

Manajemen pasien pada kasus SCI telah berubah secara drastis selama abad yang lalu sebagai hasil dari peningkatan pengetahuan tentang mekanisme cedera, patofisiologi penyakit, medikamentosa, rehabilitasi medis serta tindakan operasi. Namun, dalam hal penanganan masih menjadi perdebatan, termasuk penggunaan kortikosteroid seperti *methylprednisolone sodium succinate* (MPSS), waktu optimal intervensi bedah, jenis dan waktu profilaksis antikoagulasi, peran *magnetic resonance imaging* (MRI), dan jenis serta waktu rehabilitasi. Kurangnya konsensus ini telah menyulitkan standarisasi perawatan (Fehlings *et al.*, 2017).

Pada fase akut SCI, dari menit ke jam, terjadi perubahan patofisiologis termasuk edema vasogenik, vasospasme pembuluh darah mikro, trombosis, ketidakseimbangan ion, kehilangan gradien natrium, pelepasan opioid neurotoksik, inflamasi, peroksidasi lipid, eksitasi glutamatergik, edema sitotoksik, dan pembentukan radikal bebas (Wilson dan Fehlings, 2011). Pemahaman lebih

lanjut tentang inflamasi pascatrauma dan bagaimana pengaruhnya terhadap cedera sekunder menjadi dasar strategi terapi dengan target yang spesifik. Secara khusus, komponen penting pada SCI adalah *ischemic-reperfusion injury* (IRI) yang mengakibatkan disfungsi endotelial dan perubahan pada permeabilitas vaskular, memicu kaskade inflamasi secara keseluruhan yang berasal dari aktivasi sel-sel imun *innate* (mikroglia dan astrosit) dan menginfiltrasi leukosit (neutrofil dan makrofag) (Anwar, 2016). Sel-sel inflamasi ini mengeluarkan neurotoksin (sitokin dan kemokin pro-inflamasi), radikal bebas, asam amino eksitotoksik, nitrit oksida (NO), yang seluruhnya berperan dalam defisit aksonal dan neuronal (Anwar 2016).

Pada kasus SCI, mekanisme trauma dapat terjadi berupa *impact* dengan *persistent compression*, *impact* dengan *transient compression*, distraksi dan laserasi (Rowland *et al.*, 2008). Melalui mekanisme tersebut, gaya yang ditimbulkan pada saat trauma primer dapat menimbulkan kerusakan sekunder atau lebih lanjut pada *spinal cord*. Hal tersebut membutuhkan penatalaksanaan yang tepat dengan tujuan mencegah terjadinya kerusakan sekunder atau lebih lanjut. Saat ini terapi ideal dalam menjaga kerusakan lebih lanjut pada kasus trauma kompresi berat adalah dilakukannya *early decompression* dan manajemen pencegahan kerusakan sekunder (Alizadeh, Dyck dan Karimi-Abdolrezaee, 2019). Kelompok Studi Trauma Tulang Belakang telah mengidentifikasi 24 jam pertama sebagai waktu terbaik di mana tindakan dekompresi dapat memberi efek protektif terhadap saraf (Fehlings *et al.*, 2012). Sayangnya sampai saat ini, belum ada pedoman bedah yang secara ketat mengeksplorasi manfaat dari tindakan bedah yang dilakukan pada fase awal atau lanjut untuk SCI. Pedoman sebelumnya

mengenai waktu tindakan bedah menunjukkan bahwa ada bukti (kelas II) yang mendukung (1) bahwa operasi awal (<72 jam) dapat dilakukan dengan aman pada pasien dengan SCI jika mereka memiliki hemodinamik yang stabil, (2) rekomendasi untuk tindakan dekompresi segera pada pasien dengan tetraplegia inkomplit, dan (3) rekomendasi untuk dekompresi yang *urgent* pada pasien dengan SCI dengan kerusakan neurologis (Fehlings dan Perrin, 2006; Batchelor *et al.*, 2013). Cukup banyak modalitas terapi yang telah dikembangkan seperti terapi hormonal (estrogen, progesterone, HCG), asam folat, *naftidrofuryl oxalate* yang masih dalam penelitian untuk SCI akut baik mempengaruhi atau dipengaruhi reaksi inflamasi pascatrauma (De Backer *et al.*, 2009; Kronenberg dan Endres, 2010; Stammers, Liu dan Kwon, 2012; Kramer, Freund dan Curt, 2014). Penatalaksanaan secara medikamentosa saat ini terfokus pada penggunaan steroid yang masih menjadi perdebatan. *National Acute SCI Study* (NASCIS) adalah studi multisenter berbentuk RCT double-blinded yang meneliti pengaruh steroid pada SCI. NASCIS I pada 1984 mendapatkan tidak ada perbedaan dalam perbaikan yang diamati antara kelompok dosis tinggi dan rendah (Bracken *et al.*, 1984). NASCIS II pada 1990 adalah menyatakan tidak adanya perbedaan dalam skor motorik atau sensorik yang diamati ketika membandingkan hasil dari kelompok penelitian (Bracken, 2012). Percobaan terakhir, NASCIS 3 tahun 1997 mengevaluasi 499 pasien yang diberi dosis Metil Prednisolon 30 mg / kg dalam delapan jam, menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan dalam pemulihan neurologis (Bracken, 2012). Beberapa ulasan sistematis terbaru telah dipublikasikan terkait penggunaan Metilprednisolon pada pasien dengan SCI

namun belum ada bukti kelas I atau kelas II yang menunjukkan manfaat metilprednisolon untuk pasien SCI.

Pada penelitian *randomized controlled trial* mengenai inflamasi terhadap 20 pasien yang mengalami SCI tersebut dilakukan pengaturan diet anti-inflamasi sebagai metode untuk mengatasi nyeri neuropatik (Alison,2016). Penelitian lainnya menggunakan Zafirlukast dan Pseudohypericin, sebagai zat yang berfungsi untuk menghambat sintesis leukotrien, pada tikus dengan SCI (Chen, 2018). Hong membandingkan kadar sitokin proinflamasi pada cedera servikal dan torakal. Penelitian mengenai topik ini kebanyakan masih dilakukan pada hewan coba. Usaha yang dilakukan untuk mendapatkan modalitas terapi medikamentosa untuk kasus SCI masih belum membuahkan hasil yang memuaskan (Hong *et al.*, 2018).

Mediator pro-inflamasi berperan penting dalam proses SCI. Sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan di tempat cedera, memediasi respon inflamasi dan dapat menghasilkan kerusakan jaringan lebih lanjut. Sebagaimana peranan sitokin pro-inflamasi terhadap proses peradangan. Mempelajari regulasi inflamasi yang disebabkan oleh sitokin anti-inflamasi ini cukup rumit dikarenakan sejumlah faktor eksternal terkait yang harus dipertimbangkan untuk pemahaman yang tepat dan analisa dari sitokin ini (Opal, 2000).

Toll-like receptor (TLR) merupakan salah satu bentuk *pattern recognition receptor* (PRR) yang diekspresikan dalam mikroglia dan astrosit dalam SSP. TLR sendiri dapat mengenali pola *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) ketika distress sel terjadi. Manusia memiliki memiliki 10 TLR dan 22 NLR, sedangkan tikus memiliki 12 TLR dan 34 NLR. Salah satu contoh ligan TLR adalah TLR-2 dan TLR-4. TLR secara luas diekspresikan dalam SSP dan

memainkan peran yang berbeda dalam kelangsungan hidup atau kematian sel. TLR berkontribusi pada induksi awal peradangan saraf di SSP (Freria *et al.*, 2012). Penelitian sebelumnya terlihat ekspresi mRNA TLR-4 dan TLR-2 mengalami peningkatan namun dalam kadar yang berbeda. TLR-4 akan mengalami peningkatan sampai 25 kali lebih banyak pada makrofag (CD11b) dibandingkan dengan astrosit dan oligodendroglia sedangkan TLR-2 mengalami peningkatan yang sama pada sel glia makrofag, astrosit, dan oligodendroglisit (Kigerl *et al.*, 2007).

Neutrofil pada SCI berpotensi menimbulkan efek merugikan. Akumulasi neutrofil yang lebih rendah pada lesi dikaitkan dengan berkurangnya sitokin proinflamasi, berkurangnya apoptosis dan stres oksidatif serta pemulihan motorik yang signifikan. Peran jalur pensinyalan NF- κ B dikaitkan dalam hal ini, baik dalam invasi neutrofil dan aktivitas neutrofil dalam lesi. (Kang *et al.*, 2011). Dalam sel-sel makro dan mikroglial, aktivasi NF- κ B pasca-lesi memicu program permisif pertumbuhan yang berkontribusi terhadap peradangan jaringan saraf, pembentukan bekas luka, dan ekspresi inhibitor pertumbuhan aksonal. Mediator pro-inflamasi IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α yang merupakan produk hasil dari monosit dan limfosit T memiliki fungsi yang hampir sama tapi masing-masing memiliki karakteristik yang berbeda. IL-8 dihasilkan oleh makrofag dan sel somatik. IL-8 memiliki peran dalam meningkatkan regulasi dari neutrofil dan sel T. Paska cedera, terjadi peningkatan sinyal inflamasi melalui peningkatan ekspresi reseptor CD14/TLR4 dan TLR-2. Terjadi peningkatan ekspresi mRNA pada TLR-2 yang akan merangsang sinyal inflamasi berikutnya (Kigerl *et al.*, 2007). Aktivasi TLR kemudian akan menginduksi peningkatan ekspresi dari MyD88,

Traf6, Mal, dan Tollip yang merupakan protein perantara utama untuk reseptor tersebut (Medzhitov, 2001). Proses ini akan kembali menginduksi kaskade inflamasi berikutnya di mana terjadi peningkatan ekspresi dari kompleks IKK yang akan menghambat protein negatif IKB sehingga sitokin proinflamasi berikutnya dapat teraktivasi (Kigerl et al., 2007). Peningkatan ekspresi tersebut akan menyebabkan peningkatan akut dari ekspresi TNF- α . Dari sub tipe TLR yang mengalami peningkatan, diketahui terutama peningkatan TLR-2 yang secara signifikan mempengaruhi ekspresi dari TNF- α (Kigerl et al., 2007).

Penggunaan ACTH₄₋₁₀Pro⁸Gly⁹Pro¹⁰ (ACTH4-10) sudah pernah dilakukan terhadap tikus wistar, untuk menilai perbaikan motorik. Tetapi penelitian ini tidak mengukur kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi (Sim, 2017). ACTH memiliki struktur yang sangat mirip dengan melanocortin, tetapi fungsinya pada SCI belum pernah dievaluasi (Brzoska *et al.*, 2008). ACTH 4-10 merupakan analog dengan struktur fragmen yang stabil, yaitu Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro *mutation* yang membuat durasi kerjanya lebih lama. ACTH 4-10 telah diketahui dapat menginduksi BDNF yang memiliki fungsi sebagai modulator plastisitas sinaps. ACTH 4-10 telah diketahui memiliki efek anti radang dan terkait dengan peningkatan fungsi motorik (Sim, 2017). ACTH 4-10 memiliki sifat neuroprotektif dengan cara mengurangi stres oksidatif (Kolomin 2013). Pada keadaan iskemik atau hipoksia, ACTH 4-10 meningkatkan resistensi mitokondria terhadap "*calcium stress*". Dengan demikian menunda disregulasi kalsium dan mengurangi fungsi mitokondria di sel granular akibat neurotoksisitas glutamat (Sim, 2017). Analog sintesis ACTH ini (ACTH 4-10) merangsang ekspresi BDNF

(Brain-derived Neurotropic Factor), yang menunjukkan modulator plastisitas sinaptik ampuh pada astrosit (Zolotarev *et al.*, 2006).

Berdasarkan pemahaman tentang kaitan ACTH 4-10 terhadap inflamasi, maka pemberian ACTH 4-10 intranasal pada hewan coba model SCI diharapkan dapat memperjelas hubungan dengan proses inflamasi yang terjadi pada kasus cedera akut SCI. Regulasi inflamasi pada pemberian ACTH 4-10 dalam cedera akut SCI diharapkan dapat menurunkan mediator pro-inflamasi TLR-2, NF- κ B, IL-8, TNF- α dan neutrofil.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ACTH 4-10 pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI dapat menurunkan ekspresi TLR-2, NF- κ B, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada jam ke-3?
2. Apakah pemberian ACTH 4-10 pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI dapat menurunkan ekspresi TLR-2, NF- κ B, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada jam ke-6?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah menjelaskan pengaruh pemberian ACTH 4-10 terhadap penurunan ekspresi TLR-2, NF- κ B, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa pemberian ACTH 4-10 pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI dapat menurunkan ekspresi TLR-

2, NF-kB, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada jam ke-3.

2. Membuktikan bahwa pemberian ACTH 4-10 pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI dapat menurunkan ekspresi TLR-2, NF-kB, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada jam ke-6.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memperoleh informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian ACTH 4-10 terhadap penurunan ekspresi TLR-2, NF-kB, IL-8, TNF- α , dan jumlah Neutrofil pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI.
2. Memberikan informasi terapi farmakologi baru dalam menangani kerusakan jaringan akibat inflamasi pada hewan coba Tikus *Sprague-Dawley* dengan perlakuan SCI.
3. Dapat dipakai sebagai acuan ilmiah untuk penelitian berikutnya terkait dengan luaran fungsional pada SCI akibat trauma kompresi.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Sebagai dasar pengembangan penanggulangan inflamasi pada SCI.
2. Diharapkan dapat menjadi bahan masukan agar penanganan kasus SCI dapat menjadi lebih optimal.
3. Menciptakan protokol baru dalam manajemen pasien SCI akibat trauma kompresi.
4. Memberikan alternatif baru dalam penanganan kasus SCI.