

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Spinal cord injury (SCI) atau cedera korda spinalis adalah cedera yang menyebabkan perubahan pada fungsi motorik, sensori, atau autonom normal dari korda spinalis baik bersifat sementara atau permanen (Fehlings *et al.*, 2012). Pada tahun 2004 *National Spinal Cord Injury Statistical Center* (NSCISC), *University of Alabama* di Birmingham, Amerika melaporkan setiap tahunnya terdapat 11.000 insiden kasus baru traumatik SCI atau setidaknya 40 kasus per 1 juta populasi (Lim and Tow, 2007).

Cedera korda spinalis meskipun jumlahnya tidak sebanyak trauma kepala di Amerika yang dapat mencapai 235 per 100.000 penduduk, namun cedera korda spinalis sering kali menyebabkan disabilitas yang parah dan biasanya permanen. Kecacatan yang kemudian berujung pada menurunnya produktifitas, kualitas hidup, beban emosi dan ekonomi terhadap pasien maupun keluarganya (Lim *et al.*, 2007).

Dari data pada Rumah Sakit Umum Fatmawati dikatakan terdapat 104 kasus pada tahun 2014 yang terdiri dari 37 kasus akibat trauma, dan 67 kasus non trauma (Tulaar *et al.*, 2017). Data lain di dapatkan dari Rumah Sakit Dr. Soetomo, Surabaya pada tahun 2013-2017 didapatkan 442 pasien fraktur tulang belakang dan terbanyak terjadi pada laki-laki dari pada perempuan dengan perbandingan 3,3:1 (Widhiyanto *et al.*, 2019).

Seperti halnya trauma kepala, patofisiologi cedera korda spinalis juga terdiri atas cedera primer dan cedera sekunder. Cedera primer adalah cedera

akibat gaya pada saat terjadi trauma yang dapat berupa kompresi, laserasi, distraksi. Cedera korda spinalis paling sering disebabkan oleh trauma tumpul yang berujung pada terjadinya kompresi dan kontusi pada korda spinalis. Cedera sekunder merupakan serangkaian peristiwa sistemik, seluler dan molekular yang dipicu oleh cedera primer seperti iskemia, *glutaminergic excitotoxicity*, inflamasi dan apoptosis yang dapat memperburuk cedera pada korda spinalis. Intervensi dini untuk menghambat terjadinya cedera sekunder yang berujung pada apoptosis merupakan peluang terapi pada cedera korda spinalis (Fehling *et al.*, 2012).

Respon inflamasi dipengaruhi oleh sitokin baik yang bersifat proinflamasi (*IL-1, TNF, IFN-gamma, IL-12, IL-18*) maupun anti inflamasi (*IL-4, IL-10, IL-13*) (Cavaillon, 2001). Inflamasi yang terjadi pasca trauma dapat mengakibatkan apoptosis pada neuron, oligodendrosit dan juga pembentukan jaringan parut sehingga memperberat degenerasi fungsi neuronal. Metilprednisolone sebagai anti inflamasi dipercaya dapat memberikan efek neuroproteksi (Fehling *et al.*, 2012).

Sampai saat ini terapi farmakologis pada cedera korda spinalis yang pernah diteliti secara *Randomized Control Trial-RCT* adalah pemberian metilprednisolone (MPSS) dosis tinggi secara intravena (Fehling *et al.*, 2012) yang bekerja dengan jalan menekan proses inflamasi yang terjadi. Meskipun begitu pemberian MPSS masih diperdebatkan dan sampai saat ini belum di setujui oleh (*Food and Drug Administration*) FDA sebagai terapi standar pada SCI oleh karena efek samping seperti pneumonia nosokomial, infeksi saluran kemih, sepsis dan perdarahan gastrointestinal (Colaterais *et al.*, 2015).

ACTH4-10 (ACTH₄₋₁₀Pro⁸-Gly⁹-Pro¹⁰) merupakan agen neuroprotektif yang telah banyak digunakan pada penderita stroke, cedera kepala dan Alzheimer.

Strukturnya mirip dengan melanokortin sehingga dapat berikatan dengan reseptor melanokortin dan memberikan efek anti inflamasi. Sampai saat ini belum ada data dan laporan mengenai efek samping yang serius dari penggunaannya (Kolomin *et al.*, 2013).

Pemberian *ACTH4-10* diketahui dapat menurunkan angka apoptosis sel neuron pada cedera kompresi korda spinalis akut pada tikus Sprague Dawley melalui peningkatan rasio *Bcl-2/HSP70* (Subagio, 2018). Selain itu dari penelitian lainnya diketahui pemberian *ACTH4-10* juga dapat menurunkan mediator pro-inflamasi *TLR-2*, *NF-kB*, *IL-8* dan *TNF- α* pada tikus Sprague Dawley dengan perlakuan cedera kompresi korda spinalis akut (Faris et al, 2020).

Respon inflamasi yang terjadi pada cedera korda spinalis terutama diatur oleh makrofag yang terakumulasi di pusat cedera (Murray and Wynn, 2011). Makrofag mampu mengatur respon inflamasi melalui keseimbangan antara makrofag M1 dan M2, makrofag M1 menghasilkan mediator pro-inflamasi sedangkan M2 menghasilkan mediator anti-inflamasi, sehingga hasil akhir respon inflamasi sangat bergantung pada peningkatan ekspresi sitokin yang dihasilkan oleh M1 dan M2. Pemberian *ACTH4-10* dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh M1 (Faris et al, 2020).

Inflamasi yang menyebabkan terjadinya cedera sekunder paska cedera korda spinalis diketahui mulai terjadi pada jam ke 4 sampai ke 6 setelah trauma dan mencapai puncaknya pada jam ke 12 sampai ke 24 serta menurun setelah hari ke 5 (Carlson *et al.*, 1998; Taoka *et al.*, 1997). Berbeda dengan manusia pada tikus respon inflamasi sudah tampak pada jam ke 1 dan mencapai puncaknya pada jam ke 6 setelah trauma (Taoka *et al.*, 1997). Penelitian ini ditujukan untuk

mengetahui hubungan pemberian *ACTH4-10* dengan ekspresi sitokin anti-inflamasi (*IL-4*, *IL-10*, *IL-13*) pada hewan model trauma kompresi ringan dan berat pada jam ke 3 serta jam ke 6 paska trauma.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang disusun dalam studi ini adalah.

1. Apakah ada perbedaan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 3 setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi ringan?
2. Apakah ada perbedaan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 6 setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi ringan?
3. Apakah ada perbedaan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 3 setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi berat?
4. Apakah ada perbedaan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 6 setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi berat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan ekspresi sitokin anti inflamasi (*IL-4*, *IL-10*, *IL-13*) setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada cedera korda spinalis pasca kompresi ringan dan berat.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi ringan mielum dapat meningkatkan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 3.
2. Membuktikan bahwa pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi ringan mielum dapat meningkatkan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 6.
3. Membuktikan bahwa pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi berat mielum dapat meningkatkan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 3.
4. Membuktikan bahwa pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada hewan coba tikus *Sprague dawley* dengan perlakuan cedera kompresi berat mielum dapat meningkatkan ekspresi *IL-4*, *IL-10*, dan *IL-13* pada jam ke 6.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi keilmuan tentang pengaruh pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* pada ekspresi sitokin anti-inflamasi *IL-4*, *IL-10*, *IL-13* pasca cedera kompresi korda spinalis ringan dan berat.

1.4.2 Manfaat praktis

Peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi pada cedera kompresi korda spinalis ringan dan berat setelah pemberian *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-*

Pro10 dapat dijadikan dasar ilmiah penggunaan *ACTH(4-10) Pro8-Gly9-Pro10* sebagai terapi pada cedera korda spinalis akut.