

RINGKASAN

Kejang merupakan manifestasi berbagai kelainan di otak. Depresi sering ditemukan pada pasien yang mengalami kejang berulang. Adanya depresi dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Kegagalan dalam mengenali depresi ataupun terapi yang kurang adekuat dapat menyebabkan percobaan bunuh diri. Insiden depresi pada kejang berulang berkisar antara 20% – 80%. Pada umumnya gejala-gejala depresi lebih sering dijumpai pada pasien kejang berulang karena epilepsi dengan fokus di lobus temporalis dibandingkan dengan di luar lobus temporalis maupun epilepsi general.

Faktor psikososial telah lama diketahui memberikan kontribusi terhadap depresi pada pasien dengan kejang berulang, tetapi akhir-akhir ini semakin banyak bukti yang menyatakan keterkaitan dasar neurobiologi pada kondisi tersebut. Namun demikian, sampai saat ini mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test control group design*, menggunakan hewan model mencit putih (*Mus musculus*). Sebanyak 48 mencit putih jantan dewasa usia 10-12 minggu dengan berat badan berkisar antara 25-30 gram dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri 12 hewan model. Keempat kelompok tersebut yaitu kelompok P1, diberi injeksi pilokarpin, mengikuti penelitian sampai

dengan 3 minggu, kelompok K1, diberi injeksi NaCl 0,9%, mengikuti penelitian sampai dengan 3 minggu, kelompok P2, diberi injeksi pilokarpin, mengikuti penelitian sampai dengan 8 minggu, serta kelompok K2 mendapat injeksi NaCl 0,9%, mengikuti penelitian sampai 8 minggu. Tanda dan gejala depresi diperoleh melalui pengukuran berat badan, uji *light dark box* (LDB) untuk mengukur kecemasan, dan uji *taste preference test* (TPT) untuk mengukur anhedonia. Pengukuran kadar kortisol dilakukan pada darah tepi, sedangkan ekspresi Hsp 70, IL-1 β , glutamat, glutamin sintetase, norepinefrin dan serotonin didapatkan dari jaringan hipokampus otak dengan pengecatan imunohistokimia.

Hasil pengukuran berat badan, uji LDB, uji TPT dan pemeriksaan ekspresi serotonin dan norepinefrin memperlihatkan hewan model kelompok P2 mengalami depresi, sedangkan hewan model kelompok K1 tidak mengalami depresi. Terdapat korelasi yang sangat bermakna antara perubahan berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan ekspresi norepinefrin. Hubungan positif kuat terlihat antara Hsp 70 dengan IL-1 β dan kortisol serta antara IL-1 β dengan glutamat. Hasil ini memperlihatkan bahwa proses inflamasi sangat berperan terhadap mekanisme depresi pada kejang berulang. Hubungan negatif kuat terlihat antara glutamat dan kortisol dengan norepinefrin. Pengecatan jaringan hipokampus dengan hematoksin eosin dan GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) memperlihatkan adanya sklerosis hipokampus.

Berdasarkan berbagai hasil penelitian, dapat dijelaskan peran Hsp 70, enzim glutamin sintetase, kortisol dan IL-1 β dalam mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang. Kejang menginduksi sistem inflamasi, terlihat peningkatan ekspresi IL-1 β . Interleukin 1 β menghambat enzim glutamin sintetase, sehingga

terjadi peningkatan glutamat. Glutamat yang berlebih menyebabkan penurunan ambang kejang, sehingga terjadi lagi kejang. Akibat kejang berulang terjadi peningkatan Hsp 70 intraseluler, dan dikeluarkan menjadi Hsp 70 ekstraseluler (eHsp 70) yang menginduksi enzim glutamin sintetase dan proses inflamasi. Kejang berulang menyebabkan aktivasi aksis HPA, terlihat peningkatan kadar kortisol. Hasil dari pengaruh Hsp 70, IL-1 β dan kortisol terhadap enzim glutamin sintetase adalah terjadi penurunan enzim glutamin sintetase, sehingga terjadi peningkatan glutamat. IL-1 β menginduksi glutamat secara langsung serta menginduksi kortisol. Kortisol dan glutamat yang berlebih menghambat serotonin dan norepinefrin, dimana pengaruh kortisol dan glutamat terhadap norepinefrin lebih kuat dibandingkan pengaruh terhadap serotonin. Serotonin dan norepinefrin yang rendah menyebabkan depresi.

Berdasarkan berbagai hasil yang didapatkan pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa mekanisme depresi pada kejang berulang adalah melalui peningkatan IL-1 β , Hsp 70, kortisol dan glutamat.

ABSTRAK

Latar belakang : Depresi sering ditemukan pada pasien yang mengalami kejang berulang. Komorbiditas depresi dapat meningkatkan frekuensi kejang dan menurunkan kualitas hidup pasien. Walaupun faktor psikososial berperan pada kejadian depresi pada kejang berulang, namun akhir-akhir ini banyak diteliti tentang keterkaitan neurobiologi pada kondisi tersebut. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjelaskan peran Hsp 70, IL-1 β , kortisol dan enzim glutamin sintetase terhadap mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang.

Metoda : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test control group design*. Sebanyak 48 mencit putih jantan dewasa dibagi menjadi 4 kelompok. Dua kelompok mengikuti penelitian sampai dengan minggu ketiga, sedangkan 2 kelompok lainnya mengikuti penelitian hingga minggu kedelapan. Kelompok perlakuan mendapatkan injeksi pilokarpin untuk menjadi status kejang, sedangkan kelompok kontrol mendapatkan injeksi NaCl 0,9%. Depresi diukur dengan pengamatan berat badan dan uji perilaku hewan model yang menggambarkan kecemasan dan anhedonia, serta ekspresi serotonin dan norepinefrin di hipokampus. Hubungan antar variabel dianalisis menggunakan analisis jalur dengan bantuan SPSS versi 21.

Hasil : Anhedonia, kecemasan dan perubahan berat badan mempunyai korelasi yang bermakna dengan norepinefrin. Hubungan positif yang kuat didapatkan antara Hsp 70 dengan IL-1 β dan kortisol, serta antara IL-1 β dengan glutamat. Didapatkan juga hubungan negatif yang kuat antara glutamat dengan norepinefrin serta antara kortisol dengan norepinefrin, dengan nilai $p < 0,05$.

Kesimpulan : Kenaikan IL-1 β , Hsp 70, kortisol dan glutamat berperan pada mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang. Peran Hsp 70 adalah melalui induksi sistem inflamasi. Hasil ini menunjukkan keterlibatan proses inflamasi pada mekanisme depresi pada kejang berulang.

Kata kunci : kejang berulang– depresi - inflamasi.

ABSTRACT

Background : Depression is often found in patients who experience recurrent seizures. Depression comorbidity can raise seizures frequency and lower the patients' quality of life. Although psychosocial factors contribute to this condition, in recent years, many have researched about the relevance of neurobiology within such seizures. This study was designed to explain the role of glutamine synthetase enzyme, Hsp 70, cortisol and IL-1 β in the mechanism of depression in recurrent seizures.

Methods : This study was an experimental laboratory research with post test control group design. Fourty eight male adult mice were divided into four groups. Two groups were observed until the third week, while the other two groups were observed until the eighth week. Study groups received pilocarpine injection, and control groups received NaCl 0,9% injection. Depressive condition was measured by the observation of body weight, behavioral test depicting anxiety and anhedonia, as well as expression of serotonin and norepinephrine in the hippocampus. Correlation between variables was analyzed with regression analysis by SPSS 21 version.

Results : Anhedonia, anxiety and weight gain were correlated significantly with norepinephrine. Possitive significant correlations were found between Hsp 70 with IL-1 β and cortisol, and also IL-1 β with glutamate. There was negative significant correlation between glutamate and cortisol with norepinephrine. The p value was below 0,05.

Conclusion : Increasing of IL-1 β , Hsp 70, cortisol and glutamate plays a role in the mechanism of depression on recurrent seizures. The role of Hsp 70 is through inducing inflammation process. This result shows the involvement of inflammation system in the mechanism of depression in recurrent seizures.

Keywords : recurrent seizures – depression – inflammation