

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kejang merupakan manifestasi kelainan di otak. Kejang (*seizure*) terjadi akibat ketidak seimbangan neurotransmitter eksitatori dan inhibitori sehingga terjadi lepas muatan yang abnormal dan berlebihan pada sel-sel di otak. Berbagai gangguan di otak, misalnya infeksi, kelainan vaskular, tumor, gangguan metabolik, gangguan hormonal dan masih banyak gangguan yang lain bisa menyebabkan kejang. Terdapat istilah “*seizure beget seizure*”, yang berarti kejang akan memicu terjadinya kejang berikutnya, sehingga terjadi kejang berulang.

Menurut *International League Against Epilepsy (ILAE)* kejang epileptik (*epileptic seizure*) adalah suatu tanda atau gejala yang terjadi sesaat sebagai akibat dari aktivitas neuronal di otak yang abnormal dan berlebihan (Fisher *et al.*, 2014). Manifestasi klinik kejang tergantung pada area di mana neuron yang mengalami abnormalitas berada. Konvulsi (kejang motorik) dapat terjadi akibat abnormalitas neuron di area kortek motorik dengan manifestasi klinik berupa gerakan-gerakan abnormal sekelompok otot, dan relatif mudah diamati.

Kejang berulang akan menimbulkan berbagai konsekuensi, antara lain gangguan neurobehavior. Depresi sering ditemukan pada pasien yang mengalami kejang berulang dan seringkali lebih berat, bila dibandingkan dengan depresi pada gangguan neurologis maupun gangguan medis lain. Depresi dapat menurunkan kualitas hidup pasien, walaupun dalam kondisi kejang yang terkontrol. Salah satu

gejala depresi adalah gangguan tidur, di mana telah diketahui kurang tidur merupakan salah satu faktor yang dapat menurunkan ambang kejang, sehingga depresi dapat meningkatkan frekuensi kejang secara langsung melalui mekanisme kurang tidur. Kegagalan dalam mengenali depresi ataupun terapi yang kurang adekuat dapat menyebabkan percobaan bunuh diri (Jackson dan Turkinton, 2005). Insiden bunuh diri maupun ide untuk bunuh diri meningkat pada pasien kejang berulang yang mengalami depresi (Seethalakshmi dan Krishnamoorthy, 2007). Derajat berat depresi berkaitan dengan frekuensi dan tipe kejang, durasi epilepsi serta gangguan EEG (Cardamone *et al*, 2013). Insiden depresi pada kejang berulang berkisar antara 20% – 80% (Kandratavicius *et al*, 2012). 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. (Garcia SC, 2012). Walaupun faktor psikososial 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.

Glutamat dan GABA (*gamma amino butyric acid*) merupakan neurotransmitter yang penting dan terlibat pada hampir semua gangguan neurologi dan psikiatri, termasuk juga kejang berulang dan depresi. Kejang berulang dan depresi kemungkinan sama-sama mengalami gangguan transmisi glutamat pada lobus temporalis bagian medial. Peningkatan glutamat berkorelasi dengan

penurunan serotonin yang berimplikasi pada depresi. Demikian juga dilaporkan penurunan GABA mempunyai implikasi pada depresi pada otak tikus (Sharpley, 2009).

Astrodit berhubungan erat dengan metabolisme glutamat dan berperan dalam menjaga konsentrasi glutamat. Hal ini disebabkan oleh kedudukan astrodit secara anatomi di antara pembuluh darah dan neuron, kemampuan anaplerosis (pengisian kembali siklus asam trikarboksilat, *tricarboxylic acid cycle*, TCA), pengambilan kembali glutamat ekstraseluler dan adanya enzim glutamin sintetase (Eid^b *et al.*, 2008). Maka diperkirakan astrodit memiliki peran yang penting pada kejang berulang dan depresi.

Pada pasien kejang berulang akibat epilepsi lobus temporalis, jumlah maupun aktivitas enzim glutamin sintetase pada astrodit di hipokampus sangat berkurang. Penurunan glutamin sintetase membuat lambatnya konversi glutamat menjadi glutamin sehingga berakibat penumpukan glutamat di dalam astrodit dan ekstraseluler (Eid^b *et al.*, 2008). Penelitian post mortem menunjukkan fungsi glutamin sintetase di otak tersupresi pada pasien gangguan mood dan kejang berulang. Dari penelitian otak pasien skizofrenia yang meninggal karena bunuh diri, didapatkan ekspresi glutamin sintetase berkurang (Kalkman, 2011). Beberapa kemungkinan penyebab penurunan enzim glutamin sintetase adalah akibat berkurangnya neuron di hipokampus, pengaruh gen c-jun yang meregulasi glutamin sintetase dan keterlibatan faktor-faktor inflamasi seperti sitokin dan kemokin proinflamatori (Eid^a *et al.*, 2008).

Hormon glukokortikoid diketahui dapat menginduksi enzim glutamin sintetase, dan induksi ini dihambat oleh IL-1 beta dan TNF-alfa. Oleh karena itu pelepasan sitokin proinflamasi pada cedera akut atau gangguan neurodegeneratif dapat melemahkan kemampuan astrosit untuk melindungi neuron dari eksitotoksitas (Huang dan O'Bonian, 1998).

Terdapat peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi yakni IL-1 β , IL 6 dan TNF- α yang diinduksi oleh kejang. Pada hewan coba, IL-1 β dapat dideteksi sampai dengan 60 hari setelah kejang (Vezzani dan Granata, 2005 ; Lehtimaki *et al.*, 2007). Berbagai penelitian telah membuktikan pemberian IL-1 α maupun IL-1 β pada tikus atau mencit akan merangsang sekresi *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) dan glukokortikoid, yang menunjukkan aktivasi aksis *hipotalamus-pituitary-adrenal* (HPA). Selain IL-1, beberapa sitokin lain juga terbukti mempengaruhi aktivitas sekresi aksis HPA pada penelitian *in vivo* (Turnbull dan Rivier, 1999). Penelitian yang dilakukan oleh Marek dan kawan-kawan menunjukkan terdapat hiperaktivitas aksis pituitary-adrenal pada pasien epilepsi aktif yaitu yang masih sering mengalami kejang berulang, independen terhadap frekuensi kejang dan lama menderita epilepsi (Marek *et al.*, 2010). Peningkatan signaling IL-1 β di hipokampus terbukti berperan dalam mekanisme depresi pada epilepsi (Mazarati *et al.*, 2010).

Respon segera terhadap kejang oleh asam kainat pada model hewan adalah induksi mRNA Hsp 70 dan ekspresi *heat shock protein* (Hsp) 70/72 (Ferrer, 2002). Ekspresi HSP dapat dideteksi pada berbagai populasi sel, termasuk neuron, glia dan sel endotel (Yenari, 2005). Peningkatan Hsp 70 intraseluler pada

umumnya bersifat sitoprotektif dan menginduksi mekanisme anti apoptosis, serta anti inflamatori. Sedangkan peningkatan Hsp 70 ekstraseluler pada umumnya merangsang sistim imun dan merangsang sintesis sitokin proinflamatori, meningkatkan sintesis kemokin serta meningkatkan regulasi molekul kostimulator (Asea, 2005).

Teori monoamin yang menyatakan terdapat abnormalitas serotonin dan norepinefrin pada depresi mayor dan gangguan bipolar telah lama mendasari pemahaman tentang patofisiologi dan terapi gangguan mood. Tetapi telah dibuktikan terdapat berbagai keterbatasan dari teori tersebut (Kugaya dan Sanacora, 2005). Berbagai penelitian akhir-akhir ini membuktikan proses inflamasi berperan penting pada patogenesis depresi. Angka kejadian depresi pada pasien infeksi, penyakit autoimun maupun degenerasi yang tinggi, tidak dapat diterangkan hanya dengan penjelasan stres psikologis pada awal penyakit. Di lain pihak, pasien depresi memperlihatkan kadar sitokin proinflamatori, protein fase akut, kemokin, dan *cellular adhesion molecule* yang tinggi. Terdapat pula bukti bahwa pemberian terapi dengan interferon alfa menimbulkan gejala depresi pada lebih 50% pasien, yang mirip dengan gejala depresi mayor (Zunszain *et al*, 2011).

Atas dasar fakta-fakta tersebut di atas, maka terdapat peluang untuk menerangkan mekanisme terjadinya depresi pada kejang berulang melalui mekanisme inflamasi, serta peran enzim glutamin sintetase dan aksis HPA. Diperkirakan sintesis sitokin proinflamatori yang diinduksi oleh kejang berulang akan menghambat induksi enzim glutamin sintetase oleh glukokortikoid

(kortisol). Selain itu sitokin proinflamatori diperkirakan menghambat aktivitas enzim glutamin sintetase secara langsung. Diperkirakan pula kejang berulang akan merangsang pembentukan Hsp70 intrasel, dimana ekspresi berlebih Hsp70 intrasel akan dikeluarkan ke ekstrasel menjadi eHsp70. Hsp70 ekstraseluler bersifat proinflamatori, sehingga akan semakin banyak sitokin proinflamatori yang terbentuk.

Salah satu bahan yang diperiksa untuk kepentingan penelitian ini yaitu enzim glutamin sintetase, di otak hanya terdapat di astrosit, sehingga tidak memungkinkan untuk mengambil jaringan otak pada manusia. Oleh karena itu penelitian ini dirancang dengan menggunakan hewan model. Konvulsi (kejang motorik) yang terjadi pada hewan model relatif mudah diamati secara visual, sehingga penelitian ini memfokuskan pada konvulsi.

Pada hewan model, depresi dapat ditandai dengan penurunan berat badan, berkurangnya waktu keberadaan di tempat terang pada uji menggunakan *light dark box* (LDB) yang menggambarkan kondisi kecemasan, dan berkurangnya volume air manis yang diminum pada *taste preference test* (TPT) yang menggambarkan kondisi anhedonia.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal tersebut di atas maka timbul suatu permasalahan yang dirumuskan sebagai berikut :

1. Apakah terdapat penurunan ekspresi enzim glutamin sintetase pada astrosit hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi

dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?

2. Apakah ekspresi Hsp 70 intrasel hipokampus meningkat pada hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?
3. Apakah terdapat peningkatan kadar kortisol pada darah tepi hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?
4. Apakah terdapat peningkatan ekspresi sitokin proinflamatori (IL-1 β) pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?
5. Apakah terdapat peningkatan ekspresi glutamat pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?
6. Apakah terdapat penurunan serotonin pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?

7. Apakah terdapat penurunan norepinefrin pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?
8. Apakah terdapat hubungan antara penurunan berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan penurunan serotonin dan norepinefrin pada hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi ?
9. Apakah terdapat pengaruh penurunan enzim glutamin sintetase, peningkatan ekspresi Hsp70 intrasel, IL-1 β dan kadar kortisol terhadap depresi yang terjadi pada hewan model yang mengalami konvulsi berulang dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum :

Menjelaskan mekanisme terjadinya depresi pada hewan model yang mengalami konvulsi berulang, melalui pemeriksaan ekspresi enzim glutamin sintetase, Hsp70 intrasel, IL-1 β , glutamat, serotonin, norepinefrin dan kadar kortisol.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan penurunan enzim glutamin sintetase pada astrosit hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan

dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.

2. Membuktikan peningkatan ekspresi Hsp70 intrasel pada astrosit hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.
3. Membuktikan peningkatan ekspresi kortisol pada darah tepi hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.
4. Membuktikan peningkatan ekspresi IL-1 β pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.
5. Membuktikan peningkatan ekspresi glutamat pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.
6. Membuktikan penurunan ekspresi serotonin pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.

7. Membuktikan penurunan norepinefrin pada hipokampus hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi dibandingkan dengan hewan model yang mengalami konvulsi berulang namun tidak mengalami depresi maupun hewan model kontrol.
8. Menganalisis hubungan antara penurunan berat badan, kecemasan dan anhedonia dengan penurunan serotonin dan norepinefrin pada hewan model yang mengalami konvulsi berulang dan depresi
9. Menganalisis pengaruh penurunan enzim glutamin sintetase, peningkatan ekspresi Hsp70 intrasel, IL1 β dan kadar kortisol terhadap hewan model yang mengalami depresi akibat konvulsi berulang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Dari segi pengembangan ilmu, hasil penelitian ini diharapkan :

1. Dapat memberikan kontribusi keilmuan dalam mekanisme terjadinya depresi akibat konvulsi berulang, melalui pemeriksaan enzim glutamin sintetase, Hsp70, IL-1 β dan kortisol.
2. Bisa dijadikan dasar/model untuk pengembangan penelitian ataupun penatalaksanaan depresi pada kejang berulang dengan berbagai macam penyebab.

1.4.2. Manfaat praktis

Dari segi penerapan ilmu, hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar untuk :

1. Memperkaya titik tangkap kerja obat sehingga pada akhirnya diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan tatalaksana yang lebih baik bagi pasien yang mengalami kejang berulang dan depresi.
2. Menjadi peringatan bagi para klinisi agar mewaspadaai gejala depresi yang terjadi pada pasien kejang berulang dengan penyebab apapun, sehingga dapat dilakukan penanganan sejak awal dan tidak berdampak buruk bagi pasien.

