

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi merupakan penyakit neurologis kronis yang umum dengan jumlah penderita global sebesar 60 juta orang dengan bangkitan berulang di seluruh dunia. Insiden epilepsi di seluruh dunia adalah 50,4 per 100.000 per tahun (Chen *et al.*, 2023). Hampir 80% dari orang dengan epilepsi tinggal di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah yang terbatas sumber dayanya. Di Asia, yang memiliki populasi lebih dari 4 miliar atau sekitar 50% dari populasi dunia, sekitar 23 juta orang mengidap epilepsi (Adamu *et al.*, 2023). Prevalensi kasus epilepsi di Indonesia sebanyak 8,2 per 1.000 penduduk dengan angka insiden mencapai 50 per 100.000 penduduk (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (Perdossi, 2019 dan Riskekdas, 2018).

Bangkitan yang terjadi pada epilepsi disebabkan oleh hiperaktivitas neuron yang tidak terkendali, menyebabkan lonjakan listrik yang dapat mempengaruhi kesadaran, gerakan, atau sensasi penderitanya. Penyebab epilepsi beragam, meliputi faktor genetik, kerusakan struktural pada otak, serta pengaruh lingkungan seperti stres atau kurang tidur. Dalam banyak kasus, epilepsi juga dapat terjadi tanpa penyebab yang jelas, yang dikenal sebagai epilepsi idiopatik (Smith *et al.*, 2017)

Epilepsi dapat menyebabkan perubahan morfologi dan fungsional otak dengan berbagai manifestasi klinis salah satunya berupa gangguan kognitif. Kejang berulang dapat mengakibatkan stres oksidatif terutama di area hipokampus yang merupakan area pemrosesan kognitif. Gangguan kognisi merupakan salah satu masalah paling umum pada penderita epilepsi, namun hal ini sering diabaikan. Beberapa penelitian menunjukkan sekitar 60%-70 % orang dengan epilepsi kronis mengalami gangguan kognitif (Poudel *et al.*, 2021 dan Novak *et al.*, 2022), tidak berbeda dengan penelitian sebelumnya studi Tedrus *et al* (2020) menyatakan terdapat hubungan antara gangguan kognitif dengan epilepsi (Tedrus *et al.*, 2020).

Gangguan kognitif pada penderita epilepsi merupakan fenomena kompleks yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti durasi dan frekuensi kejang, kondisi neurologis yang mendasari, serta efek samping dari obat antikejang. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan epilepsi memiliki risiko lebih tinggi mengalami

penurunan fungsi kognitif, terutama pada aspek memori, perhatian, dan fungsi eksekutif (Sayed *et al.*, 2023). Selain itu, penggunaan obat antikejang ganda (politerapi) juga meningkatkan risiko gangguan kognitif, meskipun ini lebih sering dikaitkan dengan tingkat keparahan epilepsi daripada pengaruh obat itu sendiri. Modifikasi jalur sinyal dan jaringan neuron, yang merupakan bagian dari patofisiologi epilepsi, juga berkontribusi pada gangguan kognitif (Zawar *et al.*, 2023)

Bangkitan berulang berkontribusi terhadap perburukan fungsi kognitif pasien epilepsi. Mekanisme epilepsi sangat kompleks dan respon neuroinflamasi berkaitan erat dengan epilepsi. Faktor inflamasi dapat memengaruhi aktivitas listrik neuron dan sel glial menyebabkan reaksi neuroinflamasi, yang semakin memperparah kerusakan sel saraf, sehingga membentuk lingkaran setan yang mengakibatkan cedera otak (Zhang *et al.*, 2022). Berdasarkan penelitian sebelumnya, tingkat keparahan epilepsi dapat diprediksi melalui pemeriksaan biomarker. Biomarker yang tersedia saat ini diantaranya adalah protein S 100 B, *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP), *Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1* (UCHL1). Beberapa penelitian menemukan biomarker ini memiliki kelemahan, salah satunya memiliki sensitifitas yang rendah (Banote *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan level S 100 B dan GFAP dalam serum pasien epilepsi, namun sensitivitas dan spesifisitas S 100 B dan GFAP sebagai biomarker epilepsi masih menjadi subjek penelitian dan validasi lebih lanjut. Peningkatan level protein S100 B dan GFAP juga dapat terjadi dalam kondisi lain yang menyebabkan kerusakan otak (Liang *et al.*, 2019 dan Elhady *et al.*, 2021). Biomarker UCHL1 merupakan enzim deubiquitinase yang berperan dalam penghilangan residu ubiquitin, dan juga berperan dalam fungsi sinaptik dan neuroproteksi. Peningkatan enzim UCHL1 dikaitkan dengan kondisi cedera otak traumatis. Konsentrasi UCHL1 serum yang meningkat telah dilaporkan pada epilepsi, dengan konsentrasi yang signifikan terdeteksi dalam plasma pasien dengan kejang berulang, namun dalam konteks epileptogenesis masih memerlukan pemahaman dan penelitian lebih lanjut (Mondello *et al.*, 2012). Dengan demikian pengembangan biomarker baru yang dapat memprediksi dan menilai kondisi penyakit serta hasil terapi pasien epilepsi menjadi kebutuhan para klinisi yang hingga saat ini masih sedang didalami (D. Wang, 2017, Zhao, 2017 dan Andersson, 2018). Salah satu jalur pensinyalan yang diketahui terlibat dalam proses inflamasi pada epileptogenesis adalah protein *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) (Zhang *et al.*, 2022).

Protein HMGB1 adalah golongan *Damage Associated Molecular Pattern* (DAMP) yang merupakan inti *non-histone* yang sangat terkonservasi dan berkontribusi terhadap arsitektur DNA kromatin (Paudel *et al.*, 2018). Protein HMGB1 diketahui berperan sebagai sitokin inflamasi dalam respons terhadap eksitasi epileptogenik (Kanek *et al.*, 2017) dan memiliki potensi besar dan mulai banyak studi praklinis yang mendalami perkembangan terapeutik epilepsi (D. Wang, 2017, Zhao, 2017 dan Andersson, 2018). Beberapa studi terbaru sudah mulai mendalami HMGB1 dan perannya dalam epilepsi (Zhao *et al.*, 2017). Hipotesis bahwa HMGB1 kemungkinan terlibat dalam epileptogenesis dengan cara merusak *Blood-Brain Barrier* (BBB) dan memicu proses inflamasi, meskipun mekanisme yang tepat masih belum sepenuhnya dipahami (Fu *et al.*, 2017). Protein HMGB1 memainkan peran penting dalam penurunan kognitif di mana HMGB1 menyebabkan gangguan pada BBB yang menyebabkan defisit kognitif pada subjek tikus (He *et al.*, 2012). Penelitian Paudel *et al* (2021) menggunakan model hewan *zebrafish* mendapatkan peningkatan kadar HMGB1 pada hewan epilepsi berhubungan dengan gangguan kognitif terutama fungsi memori (Paudel *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian mendapatkan temuan gangguan kognitif yang signifikan pada pasien epilepsi di bandingkan subjek yang sehat. Lebih dari 80% pasien yang di periksa mengalami gangguan dalam atensi, memori, bahasa dan fungsi visuospatial (Sayed *et al.*, 2023). Hingga saat ini penelitian terhadap potensi HMGB1 pada pasien epilepsi masih sangat sedikit, terutama di Indonesia. Pendekatan terapi epilepsi yang lebih optimal dan adanya biomarker progresifitas epilepsi sangat diperlukan bagi penderita epilepsi supaya dapat memiliki kualitas hidup yang jauh lebih baik. Pemahaman yang tepat tentang jalur mekanisme HMGB1 dalam menginduksi kejang melalui pensinyalan inflamasi akan memainkan peran penting dalam merancang terapi baru yang menargetkan jalur inflamasi dalam menekan eksitasi kejang (Paudel *et al.*, 2018 dan Ravizza *et al.*, 2018).

Berdasarkan data diatas, penulis tertarik untuk mendalami dan meneliti relevansi klinis kadar *High Mobility Group Protein B1* (HMGB1) terhadap fungsi kognitif pada pasien epilepsi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, penulis menyusun rumusan masalah penelitian berupa, apakah ada hubungan kadar serum *High Mobility Group Protein*

B1 (HMGB1) dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi yang berobat ke poliklinik Neurologi RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar serum *High Mobility Group Protein Box1* (HMGB1) dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian yang akan dilakukan adalah:

- 1.3.2.1 Untuk mengetahui gambaran fungsi kognitif pada pasien epilepsi.
- 1.3.2.2 Untuk mengetahui kadar serum HMGB1 pada pasien epilepsi
- 1.3.2.3 Untuk mengetahui hubungan kadar serum HMGB1 dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi
- 1.3.2.4 Mengetahui hubungan karakteristik dasar dengan fungsi kognitif pada pasien epilepsi.
- 1.3.2.5 Mengetahui hubungan karakteristik dasar dengan kadar serum HMGB1 pada pasien epilepsi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah khasanah ilmu pengetahuan mengenai peran hubungan kadar serum HMGB1 terhadap fungsi kognitif pada pasien epilepsi di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4.2 Bagi Pelayanan

Dapat mengetahui perbedaan kadar serum HMGB1 pada pasien epilepsi yang mengalami gangguan fungsi kognitif dan yang tidak.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Dengan diketahui kadar serum (HMGB1) dan fungsi kognitif pada pasien epilepsi dapat memperbaiki prognostik epilepsi kedepannya