

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Epilepsi adalah gangguan neurologis kronis yang ditandai dengan terjadinya bangkitan kejang. Penyebab bangkitan kejang belum diketahui secara pasti, dan tingkat keparahan kejang pada setiap individu dipengaruhi oleh adanya kelainan reseptor di Sistem Saraf Pusat (Sun et al., 2019). Epileptogenesis adalah proses biologis yang menjadi dasar terjadinya bangkitan kejang yang berulang. Proses ini menggambarkan perubahan pada neuron normal yang berkembang menjadi hipereksitabilitas, yang ditandai dengan terjadinya eksitotoksisitas, neurodegenerasi, gliosis, serta perubahan pada metabolisme sel saraf (Amhaoul et al., 2016). Epileptogenesis merupakan proses yang melibatkan perubahan biologis dan struktural yang berdampak pada fungsi fisiologis tubuh (Anwar et al., 2020).

Insiden epilepsi di negara berkembang lebih tinggi dibandingkan negara maju (Portnoy et al., 2016). Diperkirakan sekitar 65 juta orang di seluruh dunia menderita epilepsi, dan 80% diantaranya tinggal di negara berkembang (Chen et al., 2020). Insiden epilepsi pada anak sekitar 50 per 100.000, sedangkan pada remaja 20 per 100.000 setara dengan insiden dewasa di negara maju (Passat & Solek., 2022). Sekitar 5% anak usia kurang dari 16 tahun pernah mengalami kejang selama hidupnya dengan kejadian paling sering usia 17-34 bulan (Affandi H et al., 2018). Hingga saat ini, data nasional mengenai angka kejadian epilepsi pada anak di Indonesia masih belum tersedia. Namun, data dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta selama periode 2009–2010 menunjukkan

terdapat 218 kasus baru epilepsi umum dan 71 kasus epilepsi fokal dari total sekitar 1.700 pasien baru per tahun (Passat & Solek., 2022).

Mekanisme dan faktor pemicu epileptogenesis masih menimbulkan pertanyaan, namun diduga adanya keterlibatan gangguan koneksi neural, neurogenesis, neuroinflamasi, neurotransmitter yang terganggu, kelainan akson dan kematian sel (Pitkänen et al., 2015; Terrone et al., 2016). Sekitar 50% penderita epilepsi masih tidak diketahui penyebab pastinya (Arulsamy et al., 2020). Beberapa penelitian mendukung peran proses inflamasi dalam patofisiologi epilepsi pada manusia. Bahkan, beberapa peneliti berpendapat bahwa kadar sitokin plasma berhubungan dengan frekuensi dan keparahan kejang (Gómez-Eguílaz et al., 2018). Adanya keterlibatan aktivasi jalur inflamasi pada epilepsi, diduga menjadi salah satu etiopatogenesis dari berbagai bentuk bangkitan kejang. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa proses inflamasi di otak bukan hanya merupakan temuan patologi, tetapi juga dapat memicu bangkitan kejang serta kematian sel (Vezzani A et al., 2012). Ketidakseimbangan GABA dan glutamat berperan penting dalam patologi neurologis untuk stabilitas membran dan fungsi neurologis (Allen MJ et al., 2023; Ting Wong et al., 2003)

Peningkatan kadar interleukin 1β (IL- 1β), IL-6 dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) pada mikroglia dan astrosit yang akan memicu teraktivasinya kaskade inflamasi. Mikroglia, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh pada SSP yang berperan dalam fagositosis, bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC), yang terlibat dalam proses proliferasi, migrasi sel dan produksi sitokin. Penelitian

sebelumnya menunjukkan bahwa mikroglia tidak hanya memproduksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β tetapi juga sitokin anti inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 pada SSP (Sun et al., 2019).

Ada beberapa mekanisme patofisiologis yang saat ini sedang diteliti, kemungkinan hubungan disbiosis usus dengan epileptogenesis. Mekanisme ini melibatkan efek langsung pada jaringan saraf melalui pelepasan neurotransmitter seperti serotonin (*5-hydroxytryptamine/5-HT*), GABA, glutamat, maupun prekursornya (*Tryptophan* dan metabolitnya) yang dihasilkan oleh microbiota usus (Chatzikonstantinou et al., 2021). Mikrobiota usus merupakan suatu sistem yang sangat kompleks, terdiri dari lebih dari 1000 spesies mikroorganisme yang berbeda termasuk bakteri, virus, fungi, *archaea* dan parasit dalam saluran gastrointestinal (Iannone et al., 2019; Zmora et al., 2019). Sekitar 90% bakteri mikrobiota usus berasal dari kelompok *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*, sedangkan sisanya terdiri dari *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, dan *Verrucomicrobia* (Thursby & Juge, 2017). Mikrobiota usus memiliki kemampuan menghasilkan berbagai substansi neurotropik seperti *Short Chain Fatty Acids* (SCFAs) seperti asetat, propionat, dan butirat; neurotransmitter seperti γ - *amino butyric acid* (GABA), serotonin, dan asetilkolin; serta asam amino seperti *tryptophan* (TRP), tirosin dan fenilalanin (Barrett et al., 2012; Lyte., 2011; O'Mahony et al., 2015) Mikrobiota usus berperan dalam perkembangan sistem saraf, respon terhadap stresor eksogen serta proses transmisi saraf. Selain itu, otak juga dapat memengaruhi mikrobiota usus. Hubungan timbal balik anatar SSP dan mikrobiota usus ini dikenal dengan *Microbiota-Gut Brain Axis* (MGBA) (Grenham et al., 2011).

Tatalaksana untuk pasien epilepsi saat ini menggunakan obat-obatan dan pembedahan. Namun, kedua pendekatan ini memiliki keterbatasan, seperti respon terapi yang lambat serta risiko efek samping yang signifikan (Gómez-Eguílaz et al., 2018). Saat ini, hanya sekitar 70% pasien epilepsi yang dapat dikontrol dengan obat-obatan., sekitar 1 dari 3 pasien tetap mengalami kejang. Hal ini membatasi kemampuan pasien dalam melakukan aktivitas sehari-hari, meningkatkan risiko kematian hingga lima kali lipat, serta menimbulkan risiko cedera fisik, disfungsi psikososial, dan penurunan kualitas hidup (Arulsamy et al., 2020; Gómez-Eguílaz et al., 2018; Portnoy et al., 2016). Sekitar 30% pasien epilepsi dikategorikan sebagai *drug-resistant epilepsy* (DRE) yaitu epilepsi yang tidak terkontrol meskipun telah menggunakan dua atau lebih obat antiepilepsi yang tepat. Efek jangka panjang dari epilepsi dapat menyebabkan cedera dan kematian sel saraf yang permanen, serta penurunan fungsi kognitif sebesar 10–25% (Li et al., 2021). Kejang berulang dan gangguan kognitif yang dialami pasien DRE menjadi beban sosial dan ekonomi (Chen et al., 2020). Penderita epilepsi menghabiskan biaya perawatan kesehatan hingga 13 kali lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Selain itu juga ketersediaan pengobatan yang efektif masih terbatas (Arulsamy et al., 2020). Obat antiepilepsi yang tersedia saat ini, seperti fenobarbital, *ethosuximide*, karbamazepin, fenitoin, benzodiazepin, trimetadion dan *valproic acid* (VPA) masih sangat terbatas, termasuk efek samping terkait dosis, hipersensitivitas, teratogenisitas, sedasi, dan neurotoksisitas. Oleh karena itu, pendekatan terapeutik diperlukan untuk mencegah terjadinya kerusakan otak akibat serangan epilepsi (Li et al., 2021).

Selain medikamentosa, terapi diet mulai dikembangkan salah satunya dengan pemberian *Ketogenic Diet* (KD) yaitu diet rendah karbohidrat dan tinggi lemak yang mulai digunakan dalam pengobatan epilepsi, gangguan spektrum autisme, dan penyakit Alzheimer. Saat ini *High Tryptophan Diet* (HTD) merupakan salah satu intervensi diet untuk mencegah *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) pada tikus DBA/1. HTD meningkatkan jumlah dan jenis mikrobiota usus dibandingkan dengan Normal Diet (ND). Mikrobiota usus tikus yang mendapat terapi HTD (didominasi oleh *Proteobacteria* dan *Actinobacteria*) meningkatkan SCFAs, yang meningkatkan produksi 5-HT di darah. Perubahan kadar TRP makanan menjadi metode untuk memanipulasi kadar TRP tubuh yang memengaruhi neurotransmisi 5-HT di SSP dan sintesa protein. HTD telah diterapkan dalam pengobatan *fatty liver disease*, diabetes melitus, dan penyakit Alzheimer, yang menunjukkan bahwa HTD aman dan dapat digunakan sebagai terapi tambahan (Yue et al., 2022).

Pendekatan tatalaksana bangkitan kejang yang berkaitan dengan mikrobiota usus saat ini sedang dikembangkan termasuk suplementasi probiotik, prebiotik, sinbiotik dan intervensi pola diet. Pemberian probiotik, prebiotik atau sinbiotik dapat dalam bentuk sayuran, buah, makanan fermentasi maupun produk susu yang dapat memberikan manfaat bagi keseimbangan mikrobiota usus (Dahlin & Prast-Nielsen, 2019). Pengaruh pemberian suplementasi probiotik pada tikus epilepsi yang dimodifikasi secara genetik selama 1 bulan, dilakukan pengukuran dengan *electroencephalography* (EEG) selama 3 hari untuk mengukur aktivitas kejang. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol. Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan

imunohistokimia, sehingga pengaruh atau aktivitas neurotransmitter otak tidak dapat dianalisis (Akkol, 2017). Penelitian lain menunjukkan adanya penurunan aktivitas kejang pada tikus yang diberikan suplementasi probiotik selama 24 hari (Bagheri et al., 2019). Selain itu pemberian suplementasi probiotik jangka panjang selama 60 hari memberikan efek proteksi terhadap serangan epilepsi, dan mengurangi peradangan saraf dan stres oksidatif yang berperan dalam patofisiologi epilepsi (Kilinc et al., 2021).

Sinbiotik merupakan kombinasi probiotik dan prebiotik yang bekerja secara sinergis (Markowiak & Ślizewska., 2017). Pemberian prebiotik, probiotik dan sinbiotik terhadap profil kejang dan defisit kognitif pada tikus coba yang diinduksi kejang dengan asam kainik, didapatkan perubahan aktivasi mikroglia dan astrosit, penurunan kadar IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan interferon- γ (IFN- γ). Sinbiotik menghambat aktivasi mikroglia, astrosit, dan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF- α , dan pelepasan glutamat pada hipokampus tikus (Wang et al., 2022). Pemberian probiotik kombinasi selama empat bulan pada pasien epilepsi resisten obat menunjukkan penurunan frekuensi kejang $\geq 50\%$ dan meningkatkan peningkatan kualitas hidup. Namun, efek terapeutik probiotik tidak dapat ditentukan, karena analisis mikrobiota tidak dilakukan (Gómez-Eguílaz et al., 2018).

Masih tingginya prevalensi epilepsi, efek samping dan resistensi obat anti epilepsi, penulis tertarik untuk meneliti terapi alternatif atau tambahan yang dapat menurunkan kejadian kejang pada epilepsi. Melihat peranan yang baik dari mikrobiota pada usus terhadap sistem saraf, maka penulis ingin melakukan penelitian

melihat pengaruh pemberian sinbiotik terhadap epilepsi melalui hubungannya dengan manifestasi klinis kejang, biomarker inflamasi, prekursor dan kadar neurotransmitter pada hewan coba, yang diharapkan dapat menjadi terapi *adjuvant* untuk epilepsi. Hal ini yang akan menjadi *novelty* pada penelitian ini. Karena pada saat ini belum ada penelitian yang melaporkan pengaruh pemberian sinbiotik terhadap manifestasi klinis kejang, biomarker inflamasi, prekursor neurotransmitter, kadar neurotransmitter, dan histopatologi jaringan otak pada model epilepsi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka rumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Apakah onset kejang lebih lama setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?
2. Apakah durasi kejang lebih singkat setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?
3. Apakah derajat kejang lebih rendah setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?
4. Apakah kadar IL-1 β lebih rendah setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?
5. Apakah kadar *tryptophan* lebih tinggi setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?

6. Apakah rasio GABA/Glutamat lebih tinggi setelah pemberian sinbiotik dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?
7. Apakah terdapat perbedaan pengaruh pemberian sinbiotik terhadap gambaran histopatologi jaringan otak dibandingkan dengan yang tidak mendapat sinbiotik pada tikus model epilepsi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian sinbiotik pada tikus model epilepsi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap onset kejang pada tikus model epilepsi.
2. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap durasi kejang pada tikus model epilepsi.
3. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap derajat kejang pada tikus model epilepsi.
4. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap kadar IL-1 β jaringan otak tikus model epilepsi.
5. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap kadar *tryptophan* jaringan otak tikus model epilepsi.



6. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap rasio GABA/glutamat jaringan otak tikus model epilepsi.
7. Menganalisis pengaruh pemberian sinbiotik terhadap gambaran histopatologi jaringan otak pada tikus model epilepsi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis pada Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan pengetahuan mengenai pengaruh sinbiotik terhadap manifestasi kejang pada tikus model epilepsi.
- b. Memberikan pengetahuan mengenai pengaruh sinbiotik terhadap kadar IL- 1β , *tryptophan*, rasio GABA/Glutamat jaringan otak pada tikus model epilepsi.
- c. Memberikan pengetahuan mengenai pengaruh sinbiotik terhadap histopatologi jaringan otak pada tikus model epilepsi.

1.4.2 Manfaat Praktis Bagi Klinisi dan Masyarakat

- a. Sebagai terapi/*adjuvant* yang dapat diterapkan pada epilepsi di masa yang akan datang.
- b. Dapat dijadikan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya