

## **BAB I. PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Epilepsi merupakan penyakit neurologi tersering pada anak dengan insidensi tertinggi pada anak usia muda yakni 300-600/100.000 anak, yang sering mengakibatkan penurunan kualitas hidup (Zhu *et al.*, 2018). Epilepsi memiliki karakteristik kejadian kejang epileptik yang rekuren, periodik dan tidak dapat diprediksi, yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan jalur eksitatori dan inhibitori dalam sistem saraf pusat (Ana *et al.*, 2019). Semakin sering dan beratnya kejang epileptik yang dialami akan mengakibatkan kerusakan otak, dan gangguan neurobehavioural dan neuropsikiatrik yang permanen (Yang *et al.*, 2017). Epilepsi memberikan beban yang sangat besar tidak hanya pada individu yang terkena dampak, termasuk juga keluarga, dan masyarakat.

Penemuan terbaru mengatakan 30% pasien epilepsi tidak responsif terhadap lebih dari 20 obat antiepilepsi (OAE) yang saat ini tersedia (Chen *et al.*, 2018). OAE yang beredar juga hanya bersifat untuk simtomatis namun tidak mengatasi langsung mekanisme dari kejang yang dialami (Fu dan Nishibori, 2019). Selain itu, saat ini terdapat peningkatan laporan kejadian efek samping penggunaan jangka panjang dari OAE seperti gangguan kognitif, kelelahan, dan gangguan perilaku (Sarkis *et al.*, 2018). Mekanisme molekuler dari epileptogenesis sendiri sampai saat ini masih belum jelas. Oleh karena itu dibutuhkan pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme molekuler yang mendasari terjadinya kejang dan pengembangan terapi dengan pendekatan spesifik (Di Maio, 2014).

Mediator inflamasi seperti sitokin, faktor komplemen, dan prostaglandin yang disekresikan sel otak selama aktivitas epileptik memiliki peran penting dalam epileptogenesis, tidak hanya merangsang inflamasi tetapi berperan sebagai neuromodulator yang mempengaruhi fungsi neuronal dan stimulabilitas (Walker dan Sills, 2012; Vezzani dan Viviani, 2015). *Toll-like Receptors* (TLRs) adalah protein fundamental dalam induksi sistem imun dan reaksi inflamasi (Kan *et al.*, 2019). Di antara grup TLR, *Toll-like receptors-4* (TLR4) merupakan reseptor lipopolisakarida yang memicu peradangan dengan menginduksi transkripsi gen. TLR4 telah menarik perhatian banyak para ilmuwan untuk melakukan penelitian lebih lanjut pada berbagai penyakit (Dey *et al.*, 2016). *High Mobility Group Box-1* (HMGB1) merupakan ligan endogen dari TLR4 dan salah satu *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) yang dilepaskan dari jaringan yang terluka (Mazarati *et al.*, 2011). Beberapa studi pada model hewan coba dan atau spesimen otak telah menunjukkan bahwa baik HMGB1 dan TLR4 berkontribusi pada terjadinya dan persistensi dari kejang (Iori *et al.*, 2013; Chiavegato *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2015). Aksis regulasi HMGB1-TLR4 terlibat dalam generasi dan eksaserbasi kejang epileptik yang nantinya dapat dikembangkan sebagai terapi inovatif yang bertindak melalui penghambatan aksis. Aksis penjalaran sinyal ini menjadi strategi pengembangan OAE baru (Paudel *et al.*, 2019). Antibodi monoklonal terhadap HMGB1 telah muncul sebagai target baru terhadap epileptogenesis, tetapi masih banyak yang harus dieksplorasi sebelum dilakukan pengujian ke pasien (Fu *et al.*, 2017).

Penemuan korelasi antara inflamasi, sistem imun dan epilepsi memunculkan harapan baru yang signifikan dalam pencarian pengobatan baru epilepsi, dan sebagai langkah pertama untuk menetapkan peran yang tepat dari penanda inflamasi atau sistem imun dalam epilepsi. Identifikasi dari dasar molekuler epilepsi dapat memberikan tambahan informasi mengenai patofisiologi, prognosis, pilihan terapi, *personalized medicine precision*, termasuk peluang terapi target di masa depan. Identifikasi molekuler ini penting untuk intervensi khusus yang tujuan akhirnya meningkatkan prognosis dan mengurangi beban bagi keluarga.

## **B. Perumusan Masalah**

Mengevaluasi data penelitian yang terdahulu yang menunjukkan peran HMGB1 dalam epileptogenesis, peneliti bermaksud mengkaji dan mengemukakan masalah sebagai berikut:

- Bagaimana profil ekspresi protein HMGB1 dan TLR4 serum pada anak yang terdiagnosis epilepsi?
- Apakah terdapat hubungan antara peningkatan ekspresi kadar HMGB1 dan TLR4 serum dengan derajat keparahan epilepsi pada anak?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan biomarker baru untuk melihat derajat keparahan epilepsi anak.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui profil ekspresi protein HMGB1 serum pada pasien anak dengan berbagai tingkat derajat keparahan epilepsi
2. Mengetahui profil kadar TLR4 serum pada pasien anak dengan berbagai tingkat derajat keparahan epilepsi
3. Mengetahui korelasi HMGB1 dan TLR4 serum pada pasien anak dengan berbagai tingkat derajat keparahan epilepsi
4. Membandingkan kadar ekspresi HMGB1 dan TLR4 serum pada pasien anak dengan epilepsi resistan dan epilepsi responsif obat.

### **D. Manfaat**

1. Pengembangan ilmu pengetahuan:

Dengan penelitian ini diharapkan dapat diketahui karakteristik biomarker HMGB1 dan TLR4 serum pada pasien anak dengan berbagai tingkat derajat keparahan epilepsi. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat menjadi salah satu pertimbangan untuk melakukan penelitian lain, yang berhubungan dengan pengembangan biomarker baru pada epilepsi resistan obat.

## 2. Klinis/Pelayanan:

Dalam bidang pelayanan diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pasien dan keluarga pasien beberapa manfaat juga dapat diperoleh:

- a. Penemuan karakteristik profil biomarker baru pada pasien anak dengan berbagai tingkat derajat keparahan epilepsi di Indonesia
- b. Terciptanya alur diagnosis epilepsi resistan obat pada anak yang melibatkan hasil penemuan biomarker baru
- c. Pengembangan terapi target terhadap HMGB1.

### **E. Keaslian Penelitian**

Keaslian penelitian ini dapat dibuktikan karena belum pernah ada penelitian dengan subjek, metode, waktu, dan tempat yang sama persis dengan penelitian ini. Pencarian artikel penelitian sebelumnya dilakukan melalui beberapa *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan *Web of Science*, menggunakan bahasa Inggris atau Indonesia, dengan pembatasan waktu publikasi hingga Desember 2021 (Tabel 1). Berikut ini adalah penelitian serupa yang terkait dengan variabel peneliti:

Tabel 1. Perbandingan dan Keaslian Penelitian

No.	Penulis dan jurnal	Judul	Hasil atau Luaran Yang Diperoleh	Perbedaan Dengan Studi Ini
1.	Kan M <i>et al.</i> , 2019. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 52(7), e7374	<i>Circulating high mobility group box-1 and toll-like receptor 4 expressions increase the risk and severity of epilepsy</i>	Didapatkan area dibawah kurva ROC untuk HMGB1 dan TLR 4 sebesar 0,905 (95%CI, 0,864-0,946) dan 0,908 (95%CI, 0,868-0,947) untuk risiko epilepsi. Terdapat korelasi positif antara HMGB1 dan TLR 4	Penelitian ini menggunakan metode ELISA untuk menguji ekspresi HMGB1 dan TLR4 menggunakan darah perifer vena 12 jam setelah kejang. Pada karakteristik dasar mayoritas sampel adalah pasien epilepsi dewasa. Jumlah sampel sebanyak 67 pasien
2.	Zhu M <i>et al.</i> , 2018 Journal of Child Neurology, XX(X), pp.1-9.	<i>High Mobility Group B1 (HMGB1) and Interleukin-1 <math>\beta</math> as Prognostic Biomarkers of Epilepsy in Children</i>	Didapatkan nilai ambang atau cut-off, sensitivitas dan spesifisitas sebesar >9,625 ng/ml, 80,6% dan 92,5% untuk memprediksi reduksi frekuensi kejang	Penelitian ini menggunakan metode ELISA untuk menguji ekspresi HMGB1 pada serum pasien kelompok kasus dan kontrol. Follow-up dilakukan pada 18 bulan sejak kunjungan pertama. Peneliti juga memeriksa IL-1 $\beta$ , S-100B, dan GFAP sebagai prediktor epilepsi. Jumlah sampel sebanyak 105 sampel
3.	Kamasak T <i>et al.</i> , 2020. Epileptic Disord. 22(2): 183-93	<i>HMGB-1, TLR4, IL-1R1, TNF-<math>\alpha</math>, and IL-1<math>\beta</math>: novel epilepsy markers?</i>	Didapatkan area dibawah kurva ROC untuk HMGB1 dan TLR 4 sebesar 0,723 (95%CI, 0,607-0,839) dan 0,880 (95%CI, 0,810-0,950) yang membandingkan pasien epilepsi dan kontrol sehat	Penelitian ini menggunakan metode ELISA untuk menguji ekspresi HMGB1 & TLR4 pada serum pasien kelompok epilepsi berat, epilepsi ringan dan kontrol sehat. Peneliti juga memeriksa IL-1 $\beta$ , IL-1R1, dan TNF- $\alpha$ dalam penelitian ini. Jumlah sampel sebanyak 57 sampel.