

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera paru-paru, termasuk kontusio paru, adalah komplikasi serius yang sering terjadi pada individu yang mengalami berbagai bentuk trauma fisik, utamanya *high energy trauma*. Kontusio paru yang juga dikenal dengan memar paru adalah cedera pada jaringan paru-paru tanpa kerusakan struktural yang sebenarnya akibat kecelakaan atau tertimpa beban berat. Akibatnya, darah dan cairan lain menumpuk di dalam jaringan paru-paru terutama pada alveoli. Cairan yang berlebih dalam alveoli akan menyebabkan penurunan permukaan pernapasan sehingga proses pertukaran oksigen dan karbondioksida terganggu yang akan menyebabkan hipoksia dan hiperkarbia. Patofisiologi kontusio paru meliputi perubahan ventilasi dan perfusi (proses deoksigenasi dan reoksigenasi darah di paru), peningkatan tekanan intrapulmoner, kerusakan paru segmental ([atelektasis](#)), dan penurunan fungsi kerja paru (Ganie et al. 2013).

Kontusio paru menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, dengan tingkat kejadian yang tinggi di seluruh dunia. Dalam konteks epidemiologi, kontusio paru merupakan salah satu cedera yang paling sering akibat trauma tumpul toraks dengan prevalensi sekitar 25 sampai 75% dalam berbagai penelitian. Kontusio paru sering kali ditemukan terutama pada populasi yang rentan, seperti pengemudi kendaraan bermotor, pekerja di sektor konstruksi, atau individu yang terlibat dalam olahraga ekstrem (Dogrul et al. 2020; Mardani et al. 2021).

Kontusio paru-paru disebabkan oleh karena trauma tumpul pada dada. Trauma tumpul tersebut dapat diakibatkan oleh kecelakaan lalu-lintas, jatuh dari ketinggian, kecelakaan kerja atau yang lainnya. Awalnya kontusio paru lebih dikenal sebagai akibat

perang dunia I dengan banyaknya korban yang mengalami perdarahan paru. Memar paru pertama kali dijelaskan pada tahun 1761 oleh ahli anatomi



asal [Italia](#) bernama Morgagni. Istilah 'memar paru' diciptakan oleh ahli bedah militer asal [Prancis](#), Dupuytren, pada abad ke-19. Pada tahun 1840, kerusakan parenkim paru-paru ini dinyatakan sebagai penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Investigasi dilakukan menggunakan jaringan paru-paru hewan yang ditempatkan pada berbagai jarak dari lokasi ledakan mendapatkan adanya memar pada paru akibat gelombang kejut dari ledakan. Selama tahun 1960-an, pengobatan ventilasi tekanan positif untuk cedera paru-paru tertentu telah diakui. Selama beberapa dekade berikutnya, Patofisiologi dari kontusio paru dapat lebih diketahui sehingga diagnosa dini dan terapi semakin efisien dapat dilakukan yang akan meningkatkan prognosis secara signifikan.

Kontusio paru dapat bermanifestasi dalam beberapa presentasi klinis. Kondisi ini sering kali tidak disadari dan hanya dicurigai secara retrospektif setelah masalah lain yang signifikan muncul. Kontusio paru dapat muncul menyertai trauma dada yang lain, walaupun kontusio paru dapat juga terjadi secara tunggal tanpa trauma lainnya. Manifestasi klinis kontusio paru tidak selalu bergantung pada adanya cedera tumpul atau cedera tembus dada. Kontusio paru akibat kecelakaan lalu lintas semakin sering terjadi yang mengakibatkan adanya akibat gaya deselerasi secara cepat yang menyebabkan penurunan energi kinetik yang signifikan. Penurunan energi kinetik tersebut akan dikonversi menjadi tekanan yang menghantam dinding dada yang akan berdampak pada kontusio pada paru-paru. Mekanisme memar paru kemungkinan besar merupakan konsekuensi dari kerusakan alveolar dan ketegangan alveolar yang disertai dengan alveoli yang terkoyak dari bronkus dan terkilir yang menyebabkan berkurangnya permukaan pernapasan (Rendeki & Molnár, 2019). Walaupun demikian, kontusio paru-paru dapat pula muncul tanpa adanya kerusakan fisik yang terlihat pada dinding dada. Oleh karena itu, kontusio paru merupakan proses sistemik yang berbeda dan berbahaya yang dapat mengancam nyawa seseorang. Beberapa variabel dan cedera penyerta lain berkontribusi pada etiologi dan patologinya. Cedera langsung pada paru tidak hanya menyebabkan hematoma pada struktur alveolar dan api juga menyebabkan kerusakan pada parenkim paru-paru. Cedera yang



kompleks ini, yaitu kerusakan alveolar, pembuluh darah dan parenkim paru-paru pada akhirnya menyebabkan hipoksia berat, penurunan *compliance* dari paru-paru, kebocoran kapiler dan edema paru non kardiogenik, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) hingga gagal napas (Rendeki & Molnár, 2019).

Tinjauan data dari Trauma Registry di Rumah Sakit Universitas di San Antonio, TX, Amerika Serikat menunjukkan bahwa 1722 (27%) dari 6332 pasien dengan cedera traumatis multipel dengan *Injury Severity Score* (ISS) 15 atau lebih tinggi mengalami kontusio paru. Angka mortalitas dilaporkan 10 sampai 25%, dan 40-60% dari pasien akan memerlukan ventilasi mekanis. Komplikasi kontusio paru dapat berupa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), kegagalan pernafasan, atelektasis serta pneumonia (Beshay et al. 2020). Gejala klinis, termasuk distres pernapasan dengan hipoksemia dan hiperkarbia, mencapai puncaknya sekitar 72 jam setelah cedera. Diagnosis kontusio paru sedini mungkin membutuhkan kecurigaan klinis tingkat tinggi. Perdarahan alveolar dan kerusakan parenkim maksimal selama 24 jam pertama setelah cedera dan kemudian biasanya sembuh dalam 7 hari (Yaqoob Khan 2021).

Patofisiologi kontusio paru yang ditandai dengan perdarahan alveolar dan kerusakan parenkim paru memiliki keterkaitan erat dengan aktivasi mediator inflamasi, salah satunya adalah High Mobility Group Box-1 (HMGB1). Ketika terjadi trauma pada jaringan paru, sel-sel yang rusak akan melepaskan HMGB1 ke ruang ekstraseluler, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor seperti Toll-like Receptor (TLR) dan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE). Interaksi ini mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler seperti MAPK, ERK1/2, dan NF-κB yang berperan penting dalam kaskade inflamasi. Proses ini menjelaskan mengapa gejala klinis kontusio paru, termasuk distres pernapasan dengan hipoksemia dan hiperkarbia, mencapai puncaknya sekitar 72 jam setelah cedera, seiring dengan peningkatan aktivitas HMGB1 dan mediator inflamasi lainnya.



sebagai mediator inflamasi akhir memainkan peran krusial dalam
1 komplikasi kontusio paru seperti ARDS, kegagalan pernapasan,

atelektasis, dan pneumonia. Setelah dilepaskan ke ekstraseluler, HMGB1 memicu sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF- α , yang pada gilirannya mendorong pelepasan lebih banyak HMGB1, menciptakan loop umpan balik positif yang memperkuat respons inflamasi. Siklus ini berkontribusi pada kerusakan jaringan paru yang berkelanjutan dan menjelaskan mengapa 40-60% pasien dengan kontusio paru memerlukan ventilasi mekanis. Selain itu, aktivasi HMGB1 yang berkepanjangan dapat menyebabkan apoptosis sel dan autofagi, yang semakin memperburuk kerusakan parenkim paru dan memperpanjang waktu pemulihan, yang biasanya membutuhkan waktu hingga 7 hari pada kasus tanpa komplikasi.

Pemahaman tentang peran HMGB1 dalam patofisiologi kontusio paru membuka peluang untuk intervensi terapeutik yang lebih terarah. Mengingat HMGB1 berpartisipasi dalam proses replikasi, rekombinasi, transkripsi, dan perbaikan DNA, serta memfasilitasi pembentukan pembuluh mikro dan proliferasi sel, modulasi aktivitas HMGB1 dapat menjadi strategi potensial untuk mengurangi tingkat keparahan kontusio paru dan mencegah komplikasi yang mengancam jiwa. Hal ini sangat relevan mengingat angka mortalitas kontusio paru yang dilaporkan mencapai 10 sampai 25%. Intervensi yang menargetkan jalur pensinyalan HMGB1, seperti penghambatan interaksi HMGB1 dengan reseptor TLR dan RAGE atau penghambatan jalur hilir seperti NF- κ B, dapat mengurangi respons inflamasi berlebihan, mempercepat penyembuhan jaringan paru, dan pada akhirnya meningkatkan hasil klinis pada pasien dengan kontusio paru (Luan et al. 2018a). HMGB1 adalah mediator inflamasi akhir yang dapat ditemukan secara ekstraseluler dan dapat menginduksi cedera paru, apoptosis serta autofagi dengan mempromosikan translokasi nuclear factor (NF) - κ B yang mengarah pada pelepasan sitokin inflamasi. Sitokin inflamasi selanjutnya mendorong pelepasan HMGB1, menghasilkan loop umpan balik positif yang memperkuat kaskade inflamasi (Entezari et al. 2014). HMGB1 ekstraseluler berikatan

or Toll-like (TLR) dan reseptor untuk produk akhir glikasi lanjutan ; mengaktifkan protein kinase yang diaktifkan mitogen P38 intraseluler



(MAPK), protein kinase yang diatur oleh sinyal ekstraseluler (ERK1/2), NF- κ B, dan jalur pensinyalan hilir lainnya. Kaskade ini menghasilkan sekresi transforming growth factor (TGF)- β 1, faktor pertumbuhan trombosit (PDGF), dan peningkatan cedera jaringan (Qu et al. 2019).

Perdarahan alveolar dan kerusakan parenkim paru akibat kontusio paru memiliki keterkaitan dengan peningkatan stres oksidatif dan respons inflamasi yang dimediasi oleh HMGB1. Dalam konteks ini, astaxanthin (ASX) sebagai antioksidan kuat memiliki potensi terapeutik yang menjanjikan. Kemampuan ASX untuk melindungi berbagai organ, termasuk paru-paru, dari stres oksidatif dapat menjadi mekanisme penting dalam mengurangi kerusakan jaringan paru akibat kontusio. ASX dapat mengintervensi proses ini dengan menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan selama respons inflamasi, sehingga potensial mengurangi pelepasan HMGB1 dan memutus siklus umpan balik positif yang memperburuk kerusakan jaringan paru. ASX telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang kuat dengan menghambat aktivasi NF- κ B dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Efek ini sangat relevan dalam konteks kontusio paru, di mana 40-60% pasien memerlukan ventilasi mekanis akibat respons inflamasi yang berlebihan. Kemampuan ASX untuk didistribusikan ke seluruh tubuh dan menunjukkan efek sistemik menjadi keunggulan tersendiri, mengingat kontusio paru sering terjadi sebagai bagian dari cedera traumatis multipel dengan Injury Severity Score (ISS) 15 atau lebih tinggi. Dengan demikian, ASX tidak hanya berpotensi mengurangi inflamasi lokal di paru-paru tetapi juga inflamasi sistemik yang sering menyertai trauma multipel.

Persetujuan FDA terhadap ASX sebagai pewarna makanan pada pakan hewan dan ikan, serta pengakuan Komisi Eropa terhadap ASX alami sebagai pewarna makanan, menunjukkan profil keamanan yang baik untuk penggunaan pada manusia. Hal ini menjadi pertimbangan penting dalam pengembangan terapi untuk kontusio paru yang

dan mortalitas mencapai 10-25%. Kemampuan ASX sebagai satu-satunya zat yang dapat melewati sawar darah-otak melalui transkitosis juga



menunjukkan potensinya untuk mencapai jaringan target dengan efektif. Dalam konteks patofisiologi kontusio paru yang melibatkan HMGB1, ASX dapat menjadi agen terapeutik yang menjanjikan dengan mekanisme ganda: mengurangi stres oksidatif yang memicu pelepasan HMGB1 dan menghambat jalur pensinyalan inflamasi yang diaktifkan oleh HMGB1. Pendekatan ini dapat mengurangi tingkat keparahan kontusio paru, mencegah komplikasi, dan pada akhirnya meningkatkan hasil klinis pada pasien dengan kontusio paru (Ambati et al. 2014).

Beberapa penelitian *in vivo* telah melaporkan bahwa ASX dapat melindungi otak, mata, kelenjar ludah, otot rangka, hati, ginjal, dan paru-paru dari stres oksidatif (Cheng and Eroglu 2021). ASX adalah satu-satunya ketokarotenoid yang diketahui dapat diangkut ke otak dengan transkitosis melalui sawar darah-otak. Dengan demikian, bukti ini semakin mendukung bahwa ASX dapat didistribusikan ke seluruh tubuh dan dapat menunjukkan efek sistemik (Yuan et al. 2011).

ASX menyajikan sifat antioksidan yang lebih tinggi berdasarkan struktur molekulnya yang unik: ASX mengandung gugus hidroksil dan gugus keto pada setiap cincin ionon, yang berkontribusi dalam mendonorkan elektron dan bereaksi dengan radikal bebas untuk mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil, yang mengarah pada penghentian reaksi berantai radikal bebas. Faktanya, dalam pengaturan *in vitro*, aktivitas antioksidan ASX 65 kali lebih kuat daripada vitamin C, 55 kali lebih kuat daripada β -karoten, 10 kali lebih kuat daripada canthaxanthin, zeaxanthin, dan lutein, dan 100 kali lebih efektif daripada α -tokoferol (Shah et al. 2016).

Menurut Park et al., 2010, penelitian komprehensif pertama pada manusia yang menyelidiki kemanjuran ASX dalam mengurangi stres oksidatif di mana partisipan yang menerima 2 atau 8 mg ASX selama 8 minggu memiliki kadar 8-hidroksi-2 - deoksiguanosin (biomarker kerusakan DNA) yang jauh lebih rendah, subpopulasi sel T dan B total yang lebih tinggi, serta peningkatan aktivitas sitotoksik sel pembunuh alami

dengan kelompok kontrol. Dalam sebuah penelitian baru-baru ini, ASX terus menerus (4 mg / hari) selama 4 minggu secara substansial



menurunkan konsentrasi plasma malondialdehida (penanda stres oksidatif), yang menunjukkan bahwa ASX mampu mengurangi stres oksidatif sistemik (Park et al. 2010; Chalyk et al. 2017).

Berdasarkan laporan yang disebutkan sebelumnya, ASX memiliki aplikasi yang menjanjikan dalam nutrisi dan kesehatan manusia, dan dapat bertindak sebagai senyawa ampuh dalam melindungi terhadap berbagai macam penyakit.

1.2 Rumusan Masalah

1. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap edema alveolar pada model kontusio paru.
2. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap infiltrasi leukosit pada model kontusio paru.
3. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap tekanan parsial oksigen pada model kontusio paru.
4. Bagaimana pengaruh astaxanthin terhadap derajat infiltrasi leukosit pada jaringan paru setelah kontusio?
5. Apakah terdapat perbedaan tekanan parsial oksigen (PaO_2) antara kelompok kontrol dan kelompok yang mendapat astaxanthin pada model kontusio paru?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui efek pemberian astaxanthin terhadap ekspresi High Mobility Group Box-1 (HMGB-1), perbedaan histopatologi dan tekanan parsial oksigen pada model kontusio paru.

1.3.2 Tujuan khusus



husus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

mengukur ekspresi *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1) pada kontusio paru.

2. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap ekspresi *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1) pada model kontusio paru.
3. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap edema alveolar pada model kontusio paru.
4. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap infiltrasi leukosit pada model kontusio paru.
5. Membandingkan efek pemberian astaxanthin terhadap tekanan parsial oksigen pada model kontusio paru.

1.4 Manfaat penulisan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat berupa:

- 1) Bagi klinisi: dapat menambah referensi dalam menunjang tatalaksana kontusio paru melalui pemberian astaxanthin.
- 2) Bagi peneliti: dapat dijadikan penelitian pendahuluan dalam meningkatkan akurasi diagnosis dan prognosis kontusio paru melalui analisa ekspresi *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1).



BAB II

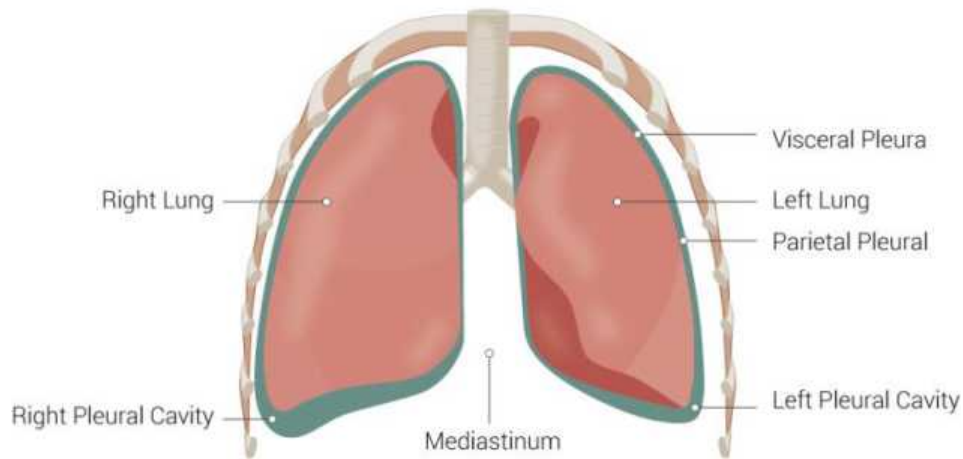
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kontusio Paru

Kontusio paru merupakan istilah medis yang menggambarkan adanya cedera langsung ataupun tidak langsung pada parenkim paru yang menyebabkan edema atau hematoma alveolar dan hilangnya fungsi fisiologis paru tanpa adanya laserasi pada jaringan paru. Penyakit ini sering kali tidak teridentifikasi dan baru dicurigai setelah terjadi komplikasi. Jenis cedera ini dapat menyebabkan gangguan pertukaran gas, peningkatan resistensi pembuluh darah pada paru, penumpukan darah dan cairan pada jaringan paru-paru, serta penurunan kepatuhan paru dalam waktu 24 jam. Pada kasus dengan cedera parah, respon inflamasi dapat menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Rendeki and Molnár, 2019)

Secara anatomi, paru-paru mempunyai puncak, tiga batas, dan tiga permukaan. Puncaknya terletak di atas tulang rusuk pertama. Ketiga batas tersebut meliputi batas anterior, posterior, dan inferior. Batas anterior paru berhubungan dengan refleksi pleura dan menciptakan takik jantung di paru kiri. Takik jantung adalah cekungan di paru-paru yang terbentuk untuk menampung jantung. Batas inferior tipis dan memisahkan dasar paru dari permukaan kosta. Batas posteriornya tebal dan memanjang dari vertebra C7 hingga T10, yang juga dari apeks paru hingga batas inferior (Chaudhry R, 2023).





Gambar 1. Anatomi Paru-Paru

Tiga permukaan paru-paru meliputi permukaan kosta, medial, dan diafragma. Permukaan kosta ditutupi oleh pleura kosta dan berada di sepanjang tulang dada dan tulang rusuk. Ia juga bergabung dengan permukaan medial pada batas anterior dan posterior dan permukaan diafragma pada batas inferior. Permukaan medial terbagi ke anterior dan posterior. Di anterior berhubungan dengan tulang dada, dan di posterior berhubungan dengan vertebra. Permukaan diafragma (dasar) berbentuk cekung dan bertumpu pada kubah diafragma; kubah sebelah kanan juga lebih tinggi dari kubah sebelah kiri karena adanya liver (Chaudhry R 2023).

Anatomi paru kanan dan kiri serupa tetapi asimetris. Paru-paru kanan terdiri dari tiga lobus: lobus kanan atas, lobus tengah kanan, dan lobus kanan bawah. Paru-paru kiri terdiri dari dua lobus: lobus kiri atas dan lobus kiri bawah. Lobus kanan terbagi oleh fisura oblique dan horizontal, dimana fisura horizontal membagi lobus atas dan tengah, dan fisura oblique membagi lobus tengah dan bawah. Pada lobus kiri hanya terdapat celah miring yang memisahkan lobus atas dan bawah. Lobus selanjutnya terbagi menjadi segmen-segmen yang berhubungan dengan bronkus segmental tertentu. Bronkus segmental merupakan cabang tingkat ketiga dari cabang tingkat kedua (bronkus lobar) yang keluar dari bronkus utama (Chaudhry R, 2023).



ur) adalah permukaan cekung di tengah permukaan medial paru-paru dan anterior hingga vertebra toraks kelima hingga ketujuh. Ini adalah titik di

mana berbagai struktur masuk dan keluar dari paru-paru. Hilus dikelilingi oleh pleura, yang meluas ke inferior dan membentuk ligamen pulmonal. Hilus sebagian besar berisi bronkus dan pembuluh darah paru, bersama dengan saraf frenikus, limfatik, kelenjar getah bening, dan pembuluh bronkial. Hilus kiri dan kanan berisi arteri pulmonalis, vena pulmonalis (superior dan inferior), dan arteri bronkial. Selain itu, pada hilus kiri terdapat satu bronkus, yaitu bronkus utama, dan pada hilus kanan terdapat dua bronkus, yaitu bronkus eparterial dan bronkus hiperterial. Dari anterior ke posterior, urutan di hilus adalah vena, arteri, dan bronkus (Chaudhry R, 2023).

Fungsi paru-paru adalah menyalurkan oksigen dari udara ke darah yang dilakukan oleh alveoli. Alveoli adalah membran sel tunggal yang memungkinkan pertukaran gas ke pembuluh darah paru. Ada beberapa otot yang membantu inspirasi dan ekspirasi, seperti diafragma dan otot interkostal. Otot sternokleidomastoid dan skalenus digunakan untuk pernapasan aksesori ketika pasien mengalami gangguan atau kegagalan pernapasan. Otot membantu menciptakan tekanan negatif di dalam dada, dimana tekanan paru-paru lebih kecil dari tekanan atmosfer, untuk membantu inspirasi dan pengisian paru-paru. Selain itu, otot membantu menciptakan tekanan positif di dalam dada, di mana tekanan paru-paru lebih besar daripada tekanan atmosfer, untuk membantu ekspirasi dan pengosongan paru-paru (Chaudhry R, 2023).

Kontusio paru ditandai dengan kerusakan parenkim paru, yang menyebabkan pecahnya alveoli dan kapiler. Gangguan ini menyebabkan aliran darah dan cairan interstisial lainnya, seperti air dan serum, melewati membran alveolar-kapiler ke dalam jaringan paru-paru dan ruang alveolar. Adanya cairan di dalam ruang alveolar menyebabkan terjadinya edema alveolar, yang kemudian menyebabkan penurunan jumlah surfaktan. Penurunan kadar surfaktan ini menyebabkan kolapsnya alveoli dan terjadinya atelektasis. Perubahan yang diamati menyebabkan berkurangnya *compliance* paru-paru, ketidaksesuaian ventilasi-perfusi, dan shunting intra-paru. Ventilasi dari paru yang terkena terganggu karena ketidakmampuan udara beroksigen memasuki

erisi cairan selama proses inspirasi. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi
erkurangnya aliran darah, yang mengakibatkan kondisi kadar oksigen
ang rendah (hipoksemia), kadar karbon dioksida dalam darah yang tinggi



(hiperkapnia), dan peningkatan upaya untuk bernapas (Prentice and Ahrens 1994; Miller and Mansour 2007).

Kontusio paru dilaporkan terjadi pada 20% pasien dengan trauma berat dan paling sering teridentifikasi (30-75%) pada trauma tumpul dada dengan angka kematian 10-25% akibat gagal napas jangka panjang. Sebuah studi melaporkan kejadian trauma tumpul dada terjadi pada lebih dari 17% pasien yang dirawat di unit gawat darurat dan dalam waktu observasi 24 jam terdapat 20-22% di antara pasien yang mengalami cedera tersebut berkembang menjadi kontusio paru. Selain itu, tinjauan data dari *Trauma Registry at University Hospital in San Antonio* melaporkan bahwa 1.722 (27%) dari 6.332 pasien dengan cedera traumatis multipel dan *Injury Severity Score* (ISS) lebih dari sama dengan 15 mengalami kontusio paru (Cohn and DuBose 2010; Rendeki and Molnár 2019a; Choi et al. 2021; Choudhary S [no date]).

2.1.1 Patofisiologi Kontusio Paru

Berdasarkan mekanisme kecelakaannya, kontusio paru dapat terjadi akibat cedera tumpul, cedera tembus, ataupun kombinasi dari keduanya. Kontusio paru umumnya dialami akibat kasus trauma tumpul pada dada dan dapat juga terjadi akibat gelombang kejut yang berhubungan dengan cedera tembus dada, cedera ledakan, jatuh dari ketinggian, serta cedera saat berolahraga. Tujuh puluh persen kontusio paru terjadi akibat kecelakaan lalu lintas. Terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan terjadinya kontusio paru, yaitu tidak menggunakan sabuk pengaman saat berkendara, tidak memakai helm saat mengendarai motor atau sepeda, berolahraga tanpa menggunakan alat pelindung diri yang memadai, serta jauh dari ketinggian. Penyebab utamanya adalah perlambatan tubuh secara tiba-tiba yang menyebabkan dada bertabrakan dengan benda yang diam atau tidak bergerak (Ganie et al. 2013). Penilaian cedera pada paru menggunakan The Murray Lung Injury Score (LIS) berdasarkan

han dari cedera paru yang akut. Ada empat parameter yang dinilai dan)-4) berdasarkan tingkat keparahannya. Keempat parameter tersebut



adalah: (Rendeki and Molnár, 2019)

- Atelectasis
- Skor hipoksia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
- Skor PEEP
- *Compliance* dari paru-paru

Cedera paru yang diinduksi oleh memar paru memicu aktivasi sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan aktivasi makrofag jaringan, penumpukan leukosit darah, dan peningkatan produksi sitokin, kemokin, metabolit asam arakidonat, radikal oksigen, komplemen, dan kaskade koagulasi. Peningkatan respons inflamasi selanjutnya menyebabkan apoptosis neutrofil yang terganggu dan apoptosis epitel alveolar yang meningkat. Terjadinya Sindrom Gangguan Pernapasan Akut (ARDS) dapat dikaitkan dengan adanya peradangan yang parah, edema dan peradangan dapat terjadi pada dada kontralateral yang tidak rusak (Ward 2003; Sutyak et al. 2007; Ahmad Ganie et al. 2013).

Tiga jalur potensial telah diusulkan sebagai penyebab potensial memar paru (Allen dan Cox, 1998).

- Efek spalling menghasilkan peningkatan permeabilitas membran sel. Hal ini terjadi sebagai konsekuensi dari terganggunya lapisan lipid ketika gelombang tekanan berinteraksi dengan antarmuka cairan-gas, seperti dinding alveolar.
- Efek inersia terjadi ketika gelombang tekanan berinteraksi dengan jaringan dengan kepadatan yang berbeda-beda, sehingga menyebabkan perbedaan dalam tingkat akselerasi dan deselerasi. Akibatnya, hal ini menyebabkan pemisahan alveoli yang lebih ringan dari jaringan bronkus yang lebih padat.
- Efek ledakan terjadi ketika gelombang tekanan berinteraksi dengan jaringan yang mengandung gelembung udara. Interaksi ini menyebabkan kompresi gas di dalam jaringan, diikuti oleh pantulan berikutnya yang mengakibatkan peregangan dan robekan karena ekspansi yang berlebihan.

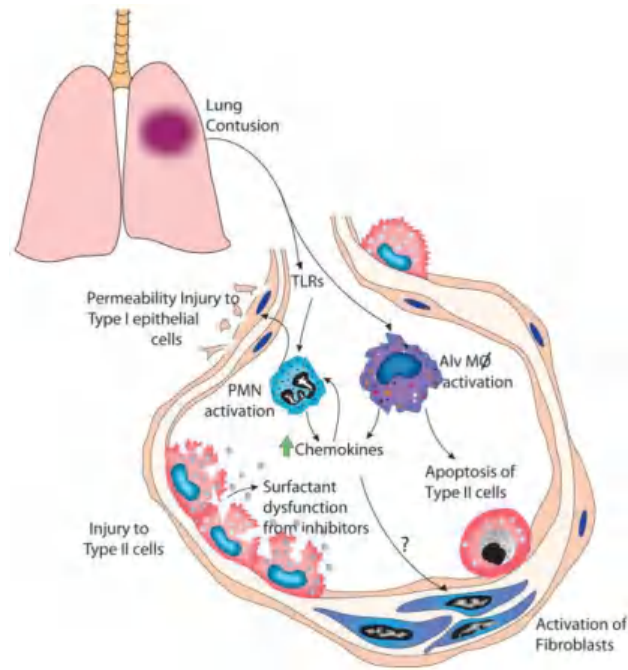


paru menyebabkan robeknya alveoli dan kapiler, sehingga terjadi

kebocoran darah dan cairan interstisial lainnya melewati membran alveolar-kapiler ke dalam jaringan paru dan ruang alveolar. Cairan yang terakumulasi di ruang alveolar menyebabkan edema alveolar dan penurunan jumlah surfaktan yang mengakibatkan terjadinya kolaps alveolar dan atelektasis (Choudhary et al., 2023 ; Ganie et al., 2013 ; Rendeki & Molnar, 2019).

Patofisiologi kontusio paru melalui berbagai mekanisme proses peradangan, peningkatan permeabilitas alveolus dan kapiler, edema paru, ketidaksesuaian proses ventilasi dan perfusi, dan penurunan komplians paru. Skema yang menggambarkan patofisiologi yang berkontribusi pada kontusio paru dipaparkan dalam gambar 2. Cedera paru akibat kontusio dapat memicu proses sistem imun, sehingga terjadi aktivasi makrofag jaringan, penumpukan leukosit pada darah, serta peningkatan produksi sitokin, kemokin, metabolit asam arakidonat, oksigen radikal bebas, komplemen, dan kaskade koagulasi yang terakumulasi lokal pada daerah paru yang mengalami cedera. Disfungsi fisiologis pada kondisi ini berhubungan dengan inflamasi akut yang signifikan. Dalam 24 jam setelah cedera, respon neutrofil akan mendominasi dan sebagian besar berkembang menjadi respon monosit dalam 48 jam pasca terbentuknya kontusio. Peningkatan respon inflamasi dapat menimbulkan gangguan apoptosis neutrofilik dan peningkatan apoptosis epitel alveolar. Proses inflamasi yang terjadi terus menerus dan bertambah parah dapat menyebabkan terjadinya ARDS (Choudhary et al., 2023 ; Ganie et al., 2013 ; Raghavendran et al., 2009).





Gambar 2. Skema Proses Inflamasi dan Perubahan Permeabilitas Pasca Kontusio Paru (Raghavendran et al. 2009)

Skema berikut menggambarkan munculnya aspek-aspek tertentu dari proses inflamasi akut dan cedera permeabilitas yang terkait dengan kontusio paru akibat trauma tumpul. Cedera traumatis langsung pada paru-paru menghasilkan respons inflamasi bawaan yang mencakup rekrutmen dan aktivasi leukosit darah, aktivasi makrofag jaringan paru-paru, dan produksi berbagai mediator seperti sitokin dan kemokin. Neutrofil memberikan kontribusi secara signifikan terhadap keparahan cedera inflamasi pada kontusio paru dan diaktifkan sebagian melalui *Toll Like Receptor* (TLR) seperti TLR-2 dan TLR-4 di epitel. Mediator inflamasi pada kontusio paru juga dilepaskan oleh sel alveolar tipe II dan sel paru lainnya. Respons inflamasi ini terjadi bersamaan dengan cedera jaringan yang disebabkan oleh kontusio paru, merusak integritas penghalang membran alveolokapiler, dan meningkatkan apoptosis/nekrosis sel epitel. Protein plasma dan zat lain dalam edema permeabilitas memasuki alveoli

nenonaktifkan surfaktan paru, sehingga memperburuk gangguan pernafasan. Cedera kontusio paru juga dapat menginduksi aktivasi dan



proliferasi fibroblas, walaupun kontribusi mekanistik sel-sel ini terhadap perkembangan cedera inflamasi akut masih belum jelas (Raghavendran et al. 2009).

Pasien mungkin menunjukkan peningkatan laju pernapasan, adanya ronki atau mengi, atau bahkan berpotensi mengalami hemoptisis. Perubahan yang dapat diamati terkait dengan cedera mungkin tidak terlihat pada radiografi dada standar sampai periode 4-6 jam telah berlalu. Selain itu, perubahan ini mungkin tidak memberikan representasi yang memadai tentang sejauh mana jaringan paru telah terpengaruh. Biasanya, gangguan pernapasan yang terkait dengan kontusio paru cenderung sembuh setelah jangka waktu 3-5 hari. Namun, penting untuk dicatat bahwa ada kemungkinan kerusakan yang tertunda. Disfungsi paru yang tertunda juga dapat bermanifestasi setelah memar karena reaksi inflamasi lokal terhadap cedera dan akumulasi darah, reaksi inflamasi sistemik yang terkait dengan cedera yang terjadi bersamaan, atau timbulnya pneumonia nosokomial.

Pemeriksaan Hooker terhadap memar paru-paru mengungkapkan bahwa perdarahan paru yang parah, yang sering dikenal sebagai "hepatisasi paru-paru," adalah pengamatan anatomi yang umum. Pemeriksaan post-mortem telah mengidentifikasi pengamatan patologis yang terdiri dari lesi yang menunjukkan perdarahan yang meluas. Lesi ini termasuk memar pada sinus frenikus dengan kerusakan hati yang terkait, tanda pada tulang rusuk, memar yang luas pada hilus, dan bercak perdarahan.

Gambaran klinis yang muncul pada kontusio paru dapat bervariasi tergantung tingkat keparahannya dan ada tidaknya cedera lain yang terjadi bersamaan. Umumnya penyakit ini timbul dengan gejala kesulitan dalam bernapas dan batuk, sedangkan pada kondisi ringan penyakit ini mungkin tidak jukkan gejala. Area dada yang mengalami cedera dapat terasa nyeri, lami patah tulang rusuk, hematoma, dan emfisema subkutan. Gejala



berupa takikardi dan hipotensi juga dapat ditemukan. Gangguan pertukaran gas pada tingkat alveolar dapat menyebabkan penurunan saturasi oksigen dalam darah serta sianosis. Pada auskultasi, bunyi napas dapat ditemukan berkurang di atas area yang mengalami kontusio, akan tetapi dapat ditemukan normal pada kontusio paru ringan. Dalam kasus yang berat, hemoptisis dapat terjadi. Takipnea dan dispnea dapat muncul pada kasus ekstrim akibat hipoksemia dan hiperkarbia. Kondisi tersebut terjadi karena ventilasi pada area memar secara bertahap mengalami perburukan akibat udara beroksigen tidak dapat masuk ke alveoli selama inspirasi serta gangguan perfusi yang terganggu dikeluarkan melalui refleks vasokonstriksi. Pada cedera yang parah, gejala dapat muncul dalam beberapa jam, sedangkan pada cedera yang ringan, gejala dapat berkembang secara bertahap dalam waktu 24-48 jam. Anamnesis riwayat cedera yang rinci, pemeriksaan fisik menyeluruh, serta pertimbangan hasil pemeriksaan penunjang yang tepat seperti pencitraan dapat membantu dalam penegakkan diagnosis kontusio paru (Choudhary et al., 2023 ; Levey et al., 2007; Rendeki & Molnár, 2019).

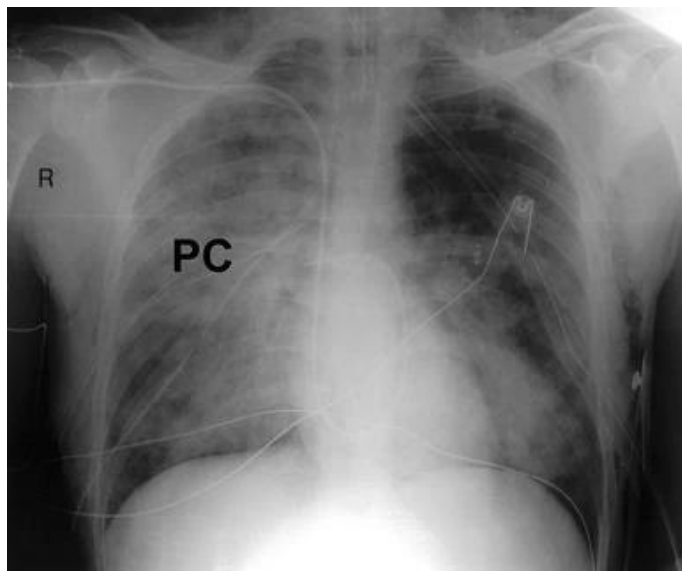
2.1.2 Pemeriksaan Penunjang Pada Kontusio Paru

Teknik pencitraan yang dapat dilakukan berupa rontgen toraks, *Computer Tomography* (CT) *scan*, dan *Ultrasonography* (USG). Rontgen toraks merupakan teknik pencitraan yang paling umum digunakan untuk mendiagnosis, akan tetapi modalitas ini tidak cukup sensitif untuk menunjukkan tanda-tanda kontusio paru pada periode awal cedera dan interpretasinya mungkin sulit dinilai karena batas anatomi lobus paru atau segmen paru tidak membatasi kontusio serta daerah kontusio dapat tertutupi dengan adanya pneumotoraks atau hemotoraks.



gambaran kontusio paru pada rontgen toraks mungkin tidak langsung segera setelah cedera dan dapat muncul dalam waktu 6 jam bahkan

terkadang tidak terlihat hingga 48 jam pasca cedera. Gambaran kontusio ringan tampak seperti kekaburan kaca pada rontgen toraks, sedangkan kontusio berat tampak sebagai konsolidasi luas menyerupai gambaran pneumonia seperti pada gambar 3. Selain rontgen toraks, USG dapat digunakan pada pasien trauma dalam posisi terlentang di unit gawat darurat untuk mendiagnosis kontusio paru. Kontusio paru didiagnosis dengan adanya gambaran jaringan yang tidak teratur berupa lesi hipo-echoic tanpa perubahan selama pernapasan atau gambar punctiform hiper-echoic yang berhubungan dengan air bronchogram. Dalam hal ini, USG dianggap menjadi alat diagnostik alternatif untuk mendeteksi kontusio paru dalam keadaan darurat (Choudhary et al., 2023 ; Sayed et al., 2022).



Gambar 3. Rontgen Toraks pada Kontusio Paru (PC : Pulmonary Contusion) (Cohn and DuBose 2010)

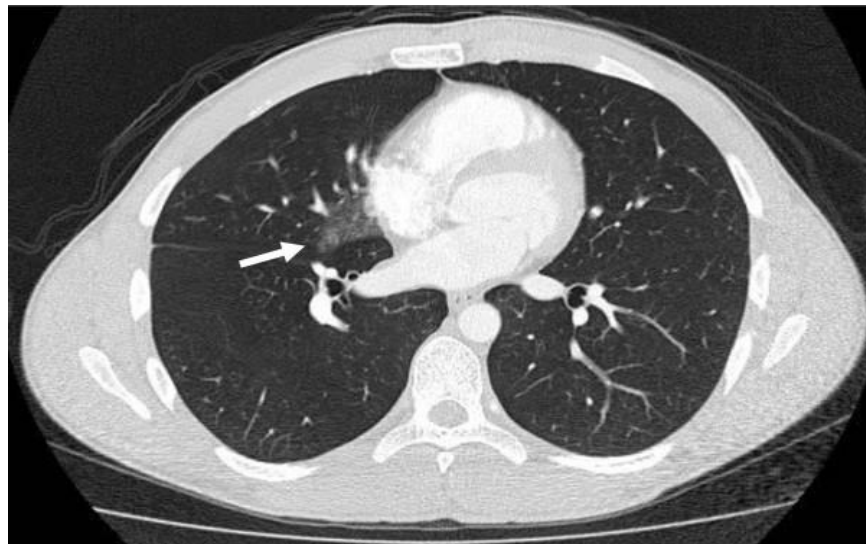
CT scan toraks merupakan teknik pencitraan yang lebih sensitif untuk mendiagnosis kontusio paru. Dengan menggunakan resolusi yang lebih tinggi, CT scan dapat mendeteksi adanya kontusio paru segera setelah trauma. Akan tetapi, besarnya biaya yang diperlukan serta kemungkinan adanya kegagalan sirkulasi pada fase awal terjadinya trauma yang menjadi kontraindikasi untuk

dan CT scan menjadi bahan pertimbangan untuk melakukan CT scan.

Studi multi-institusi dengan lebih dari 20.000 pasien trauma dada tumpul

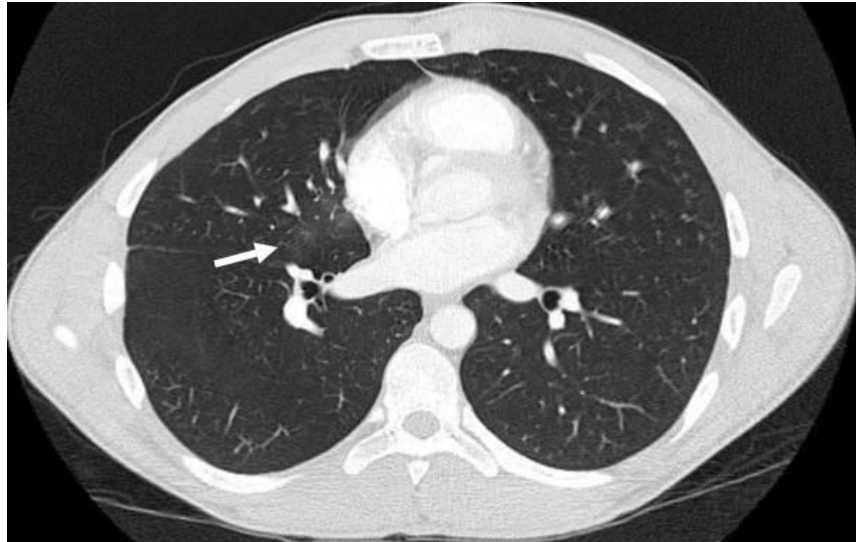


melaporkan lebih dari 70% kontusio paru terdeteksi melalui CT scan dan tidak terlihat pada rontgen toraks. CT scan sangat sensitif dalam mendeteksi kontusio paru dan volume keterlibatan paru pada CT scan yang berkorelasi dengan manifestasi klinisnya. Volume memar yang dapat direkonstruksi tiga dimensi dari hasil CT scan diklasifikasikan menjadi volume memar sedang (volume < 20%) dan volume memar berat (volume $\geq$ 20%). Interpretasi tersebut dapat membantu untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami ARDS, yaitu pasien dengan kontusio paru berat (volume luka memar $\geq$ 20%). Pada CT scan, temuan kontusio paru akan memberikan gambaran adanya *ground-glass opacity* seperti yang ditunjukkan pada gambar 4. CT scan toraks yang diperiksa segera setelah trauma menunjukkan adanya kekeruhan yang konsisten dengan gambaran kontusio paru. Selain itu, CT scan toraks juga dapat menjadi bahan evaluasi untuk menilai resolusi dari kontusio paru seperti yang ditunjukkan pada gambar 5. (Choudhary et al., 2023 ; Ganie et al., 2013 ; Lively, 2011 ; Rendeki & Molnar, 2019).



Gambar 4. CT Scan Kontusio Paru di Lobus Kanan (Lively, 2011)





Gambar 5. CT Scan Resolusi Kontusio Paru di Lobus Kanan (Lively, 2011)

Selain pencitraan, pemeriksaan histopatologi dapat menunjang diagnosis dengan mengevaluasi histopatologi jaringan paru pada 8 menit, 4 jam, dan 12 jam pasca kontusio paru yang menunjukkan adanya perdarahan intra-alveolar difus dengan gangguan alveolar disertai cedera hemoragik interstisial yang sering mengenai daerah peri-hilar dan meluas hingga permukaan visceral pleura. Pada 24 jam pasca kontusio, atelektasis terlihat jelas, dan terdapat dominasi neutrofilik di dalam alveoli dan interstitium. Pada 48 jam, infiltrasi neutrofil masih mendominasi, sementara jaringan lapisan alveolar menebal dengan peningkatan makrofag alveolar. Fibrosis pasca memar di sekitar bronkiolus mendominasi setelah 7 hari (Ahmad Ganie et al., 2013).

2.1.3 Penatalaksanaan pada Kontusio Paru

Penatalaksanaan kontusio paru memerlukan terapi suportif sampai io tersebut sembuh. Pemantauan ketat diperlukan dalam 24-48 jam a setelah trauma karena kontusio dapat berkembang secara bertahap. dilakukan penatalaksanaan adalah untuk menghindari terjadinya



kegagalan pernapasan dan memastikan oksigenasi jaringan terpenuhi. Perawatan suportif berupa drainase postural, *suction*, fisioterapi dada, spirometri insentif, dorongan batuk, dan pernapasan dalam dapat coba diberikan untuk mencegah terjadinya atelektasis. Ventilasi tekanan positif menggunakan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) dan *Bilevel Positive Airway Pressure* (BPAP) dapat diberikan untuk mencapai oksigenasi darah yang memadai. Pemberian *Positive End-Expiratory Pressure* (PEEP) penting diberikan untuk menjaga agar paru-paru tetap terbuka, merekrut alveoli secara maksimal, serta mencegah terjadinya barotrauma. Pada posisi tengkurap, tekanan pada diafragma dapat dikurangi serta paru yang mengalami kontusio dapat diposisikan dalam posisi non-dependen untuk membantu perekrutan alveoli. Pasien dengan hipoksia berat dan memberikan respon buruk terhadap terapi lain dapat diberikan oksida nitrat. Diuretik dapat digunakan untuk mengurangi resistensi vena pulmonal dan tekanan hidrostatik kapiler paru. Jika terapi cairan diperlukan dalam mempertahankan euvolemia, pemantauan pengukuran tekanan arteri pulmonal dengan kisaran normal 25-30/9-10 mmHg dianjurkan untuk menghindari edema paru.

Pada kasus yang disertai dengan beberapa patah tulang rusuk atau *flail chest*, stabilisasi bedah perlu dilakukan untuk memperbaiki mekanika paru. Kasus-kasus yang refrakter terhadap semua terapi konvensional dapat ditangani dengan *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) (Choudhary et al., 2023 ; Rendeki & Molnar, 2019).

Kontusio paru dapat sembuh tanpa komplikasi dengan perawatan suportif dalam waktu 5-7 hari. Kelainan rontgen biasanya hilang dalam waktu 10 hari dan jika menetap menandakan berkembangnya pneumonia. Skor Murray untuk cedera paru akut dengan empat parameter berupa skor hipoksemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), asis, daya pengembangan paru, serta skor PEEP dapat digunakan untuk i tingkat keparahan cedera pada paru. Penentuan parameter tersebut



memerlukan rontgen toraks, analisis gas darah, serta data lain yang ditampilkan pada alat bantu pernapasan dan diberikan skor berdasarkan tingkat keparahannya dari 0 hingga 4. Interpretasi total skornya ialah : 0 = tidak ada cedera paru ; 0,1-2:5 = cedera ringan atau sedang ; > 2,5 = cedera berat dengan adanya ARDS (Choudhary et al., 2023 ; Rendeki & Molnar, 2019).

Kontusio paru yang tidak tertangani dengan baik dapat menyebabkan komplikasi berupa kegagalan pernapasan, ARDS, pneumonia, bahkan pada kondisi yang parah dapat berkembang menjadi penyakit paru kronis. ARDS berkembang pada 17% pasien dengan kontusio paru terisolasi, sedangkan 78% pasien dengan cedera tambahan berkembang menjadi ARDS. 4 tahun setelah cedera, kapasitas sisa fungsional paru-paru mungkin menurun dan fibrosis pada paru dapat berkembang 6 tahun setelah cedera (Choudhary et al., 2023 ; Ganie et al., 2013 ; Rendeki & Molnar, 2019).

Tabel 1. Beberapa literatur pembandingan penatalaksanaan pada kontusio paru

No	Judul	Penulis	Jurnal/ Sumber	Desain Studi	Populasi	Ukuran Sampel	Intervensi	Metode Pengumpulan Data	Temuan Utama
1	Rib fixation in severe isolated chest trauma with pulmonary contusion	Gómez-Caro A, et al.	Injury, 2025	Studi retrospektif	Pasien dengan trauma dada terisolasi berat dan kontusio paru	120 pasien (60 dengan fiksasi tulang rusuk, 60 tanpa fiksasi)	Fiksasi tulang rusuk vs. perawatan konservatif	Rekam medis, data klinis, dan hasil radiologis	Fiksasi tulang rusuk mengurangi kebutuhan ventilasi mekanik dan lama ventilasi
2	Impact of the Early Use of High-flow Nasal Cannula in Patients with Post-traumatic Lung Injury	Elsayed RG, et al.	Indian J Crit Care Med, 2025	Uji klinis acak terkontrol terbuka	Pasien dengan gagal napas hipoksemik setelah kontusio paru traumatik	120 pasien (60 HFNC, 60 VM)	HFNC vs. ventiluri mask	Pengukuran klinis dan laboratorium	HFNC meningkatkan oksigenasi paru secara signifikan dibandingkan VM
3			Journal of Surgical	Studi eksperimental	Tikus Wistar albino	42 tikus (6 kelompok)	Prednison, asam traneksama	Pemeriksaan histopatologis dan analisis	Prednison dan N-asetilsistein



	Modalities on Lung Injury in Experimental Pulmonary Contusion Model		Research, 2025	pada hewan		ok dengan 7 tikus per kelompok)	t, N-asetilsistein, dan vitamin E	gas darah	berperan signifikan dalam pengobatan kontusio paru
4	Pulmonary Contusion in Adults	Coughenour J, et al.	UpToDate, 2024	Tinjauan literatur	Pasien dewasa dengan kontusio paru	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan	Tinjauan literatur	Dukungan pulmoner merupakan bagian penting dari perawatan suportif

2.2 High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)

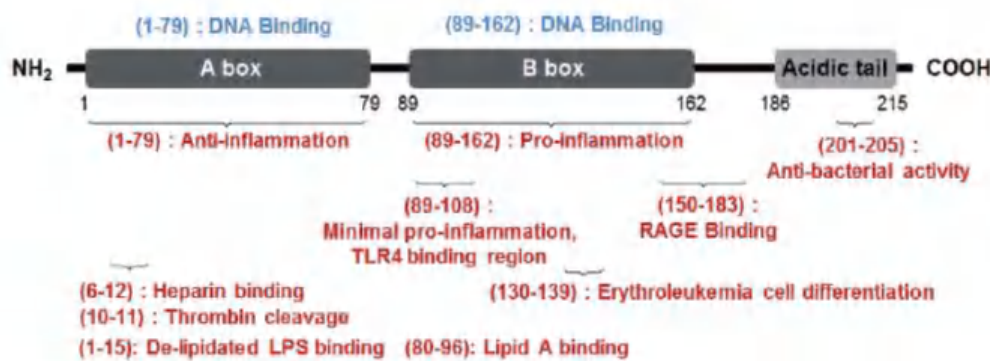
2.2.1 Definisi High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)

High mobility group box-1 protein (HMGB1) adalah protein nuklir non-histon yang dikonservasi yang didistribusikan secara luas di paru-paru, otak, hati, jantung, ginjal, dan organ lainnya. HMGB1 berpartisipasi dalam proses replikasi, rekombinasi, transkripsi, dan perbaikan DNA. HMGB1 memainkan peran penting dalam proses inflamasi (Angus et al. 2007). Sebagai respons terhadap pengobatan lipopolisakarida (LPS), faktor proinflamasi, termasuk interleukin-1 (IL-1), faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), dan HMGB1 diekspresikan dan mengarah pada pembentukan pembuluh mikro, meningkatkan migrasi sel, memfasilitasi proliferasi sel, dan meningkatkan inflamasi (Bonaldi 2003; Grover et al. 2014). HMGB1 adalah mediator inflamasi akhir yang dapat ditemukan secara ekstraseluler dan dapat menginduksi ALI dan apoptosis serta autofagi dengan mempromosikan translokasi nuklir nuclear factor (NF) - κ B yang mengarah pada pelepasan sitokin inflamasi. Sitokin inflamasi selanjutnya mendorong pelepasan HMGB1 menghasilkan loop umpan balik positif yang memperkuat kaskade (Entezari et al. 2014b; Lee et al. 2018; Li et al. 2018; Luan et al. 2018b). ekstraseluler berikatan dengan reseptor Toll-like (TLR) dan reseptor



untuk produk akhir glikasi lanjutan (RAGE), yang mengaktifkan protein kinase yang diaktifkan mitogen P38 intraseluler (MAPK), protein kinase yang diatur oleh sinyal ekstraseluler (ERK1/2), NF- κ B, dan jalur pensinyalan hilir lainnya. Kaskade ini menghasilkan sekresi transforming growth factor (TGF)- β 1, faktor pertumbuhan trombosit (PDGF), dan peningkatan cedera jaringan (Kang et al. 2014).

2.2.2 Struktur *High-Mobility Group Box 1* (HMGB1)



Gambar 6. Struktur *High-Mobility Group Box 1*

Gen HMGB1 manusia terletak di kromosom 13q12 dan enam lokus polimorfik di seluruh lokus gen yang diidentifikasi baru-baru ini (Chen Q et al., 2016). Protein HMGB1 mempunyai berat molekul 25--30 kDa terdiri dari dua domain DNA-binding homolog yaitu kotak A dan kotak B, masingmasing terdiri dari sekitar 80 residu asam amino dan ujung C terminal asam bermuatan negatif yang terdiri dari sekitar 30 residu asam aspartat dan glutamat. Struktur HMGB1 pada Gambar 7. memperlihatkan protein HMGB1 terdiri dari 215 asam amino dalam tiga domain struktural: kotak A (1--79), kotak B (89--162), dan ujung C terminal asam (186--215). Fungsi Kotak A adalah pengikatan DNA dan

efek anti-inflamasi, sedangkan domain kotak B memainkan peran dalam pengikatan DNA dan merangsang respons proinflamasi.



Domain kotak B terdiri dari dua tempat pengikatan penting untuk *Toll like receptor-4* (TLR-4) dan *Receptor for advanced glycation end products* (RAGE) yang memediasi pelepasan sitokin proinflamasi. Secara khusus, 20 asam amino tempat mengikat TLR4 (89--108) adalah urutan minimal yang diperlukan untuk menginduksi aktivitas sitokin. Dua wilayah peptida (1--15, 80--96) dari HMGB1 mengikat LPS dan LPA (Lee et al. 2014).

Domain Box A dari HMGB1 berperan dalam pengikatan HMGB 1 dengan DNA yang rusak dan bertindak sebagai antagonis spesifik HMGB 1, menunjukkan efek antiinflamasi. Hal ini juga terlihat pada domain pengikatan heparin dan tempat pemecahan yang dimediasi thrombin. Disisi lain, domain box B berhubungan dengan aktivitas sitokin pada sepanjang lengan HMGB 1 yang distimulasi oleh pelepasan *Tumor necrosis factor α* (TNF α) dan berbagai sitokin proinflamasi dalam makrofag, selain perannya dalam pengikatan DNA. Terdapat dua tempat pengikatan penting yaitu TLR4 (89 - -108) dan RAGE (105 - -183) yang krusial dalam aktivasi pelepasan sitokin oleh makrofag, dimana 20 residu pertama mewakili jumlah minimum peptida yang diperlukan untuk menginduksi respons inflamasi (Lee et al. 2014)

2.2.3 Peranan *High-Mobility Group Box 1* (HMGB1)

Bentuk HMGB1 nuklear memiliki peran pada banyak kegiatan DNA, yaitu replikasi, perbaikan, rekombinasi, transkripsi DNA serta stabilitas genomik (Kang R et al., 2014). Dalam sitoplasma, HMGB1 mengambil bagian dalam mengatur autophagy dan menjaga keseimbangan antara autophagy dan apoptosis (Tang D et al., 2010). Selain itu HMGB 1 juga mempromosikan proses autofagi melalui jalur degradasi lisosom. Dalam beberapa kasus HMGB 1 yang berada di membran sel busi pada aktivasi trombosit dan adesi sel (Yu et al. 2015).

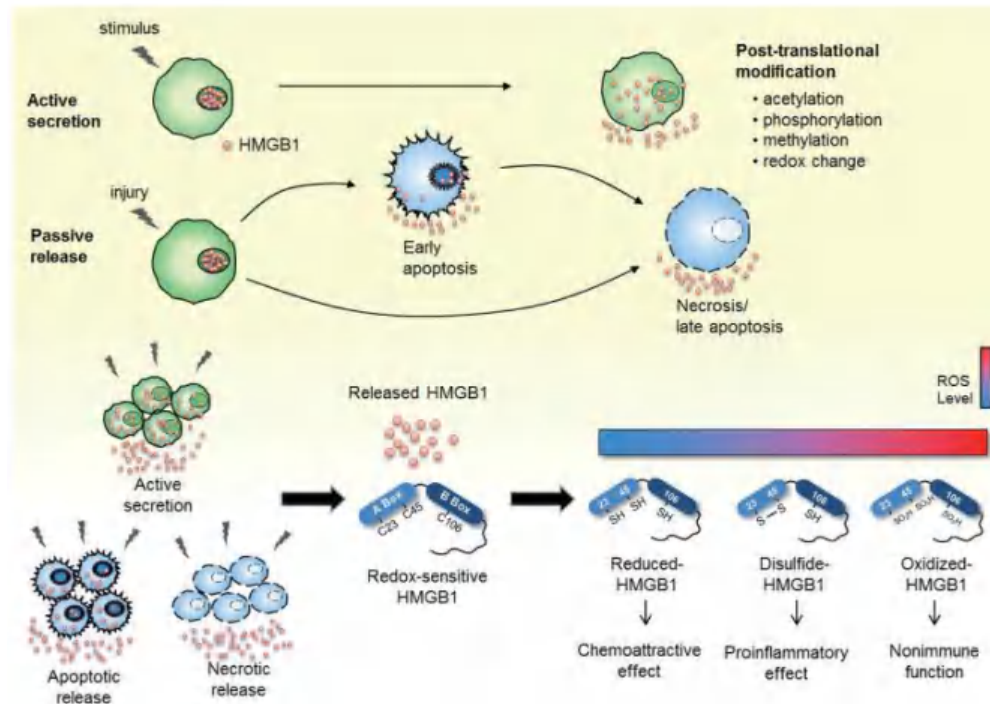
Mobility Group Box 1 ekstraseluler memiliki peranan pada proses



inflamasi, imunitas, pertumbuhan sel, proliferasi dan kematian sel. Fungsi HMGB1 ekstraseluler untuk aktivasi sitokin dan kemokin, dimediasi oleh RAGE dan toll like receptors seperti TLR2, TLR 4 dan TLR 9, untuk mengaktifkan jalur signaling akhir seperti *nuclear factor kappa β* (NF κ β), *interferon regulatory factor-3* (IRF 3) dan *phosphatidylinositol 3-kinase* yang kemudian mengaktifkan pengeluaran sitokin proinflamasi Tumour necrosis factor α (TNF α), interleukin 1 (IL 1) dan interleukin 6 (IL 6) oleh makrofag (Yu et al. 2015).

Translokasi HMGB1 ke lingkungan ekstraseluler melalui dua mekanisme sekresi: sekresi aktif oleh sel inflamasi atau sekresi pasif oleh sel nekrotik atau apoptosis. Secara aktif HMGB1 dalam nukleus disekresi ketika sel-sel imunokompeten diaktifkan oleh stimulus inflamasi dan mengalami modifikasi paska-translasi seperti asetilasi, fosforilasi, metilasi, dan perubahan redoks. Sekresi pasif HMGB1 dimediasi oleh kematian sel nekrotik dan apoptosis yang disebabkan oleh cedera. Sekresi HMGB1 memicu respons inflamasi dalam tubuh. Aktivitas inflamasi akibat sekresi HMGB1 ekstraseluler tergantung pada keadaan redoksnya. Bentuk HMGB1 terdiri dari tiga residu sistein yaitu C23, C45 dan C106 yang dimodifikasi selama perubahan redoks pada Gambar 8. Bentuk HMGB1 tereduksi pada seluruh kelompok tiol mendefinisikan aktivitas kemokin dari HMGB1, sedangkan bentuk disulfida HMGB1 pada C23 dan C45, membentuk ikatan disulfida antarmolekul, menginduksi aktivitas sitokin. Bentuk teroksidasi penuh dari HMGB1 dengan sistein bentuk sulfonat berfungsi sebagai imunitas tubuh dalam sel (Lee et al. 2014).

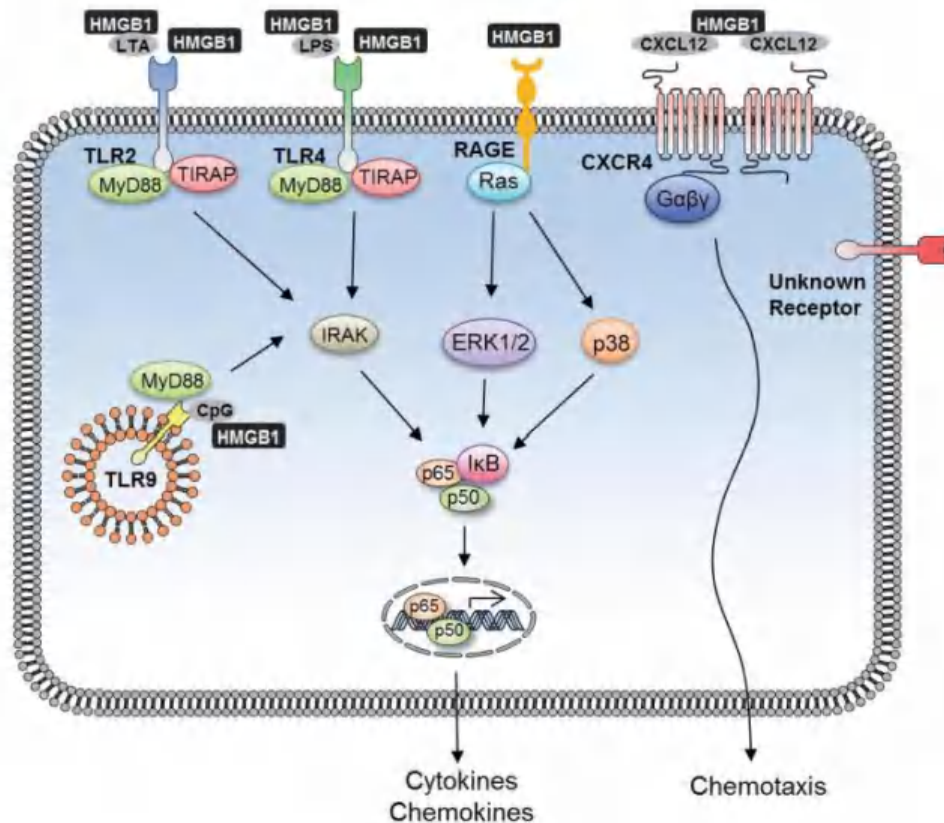




Gambar 7. Mekanisme Sekresi dan Peranan HMGB1 (Lee et al. 2014)

Interaksi HMGB1 dengan transduksi signal selular RAGE, TLR2, TLR4, dan TLR 9 melalui jalur umum yang selanjutnya akan mengaktivasi NF- κ B pada gambar 9. Interaksi HMGB1 dengan LPS, LTA, dan CpG meningkatkan signal yang dimediasi TLR4, TLR2, dan TLR9 dan mengarah ke signal akhir aktivasi NF- κ B dan produksi sitokin proinflamasi. Diaktifkannya NF- κ B akan melepaskan I κ B, kemudian akan bertranslokasi ke nukleus dan berikatan dengan DNA dalam bentuk heterodimer p65 / p50. Interaksi HMGB1 dengan CXCL12, yang mengikat CXCR4 akan menginduksi kemotaksis dan perekrutan sel inflamasi (Lee et al. 2014)





Gambar 8. Reseptor HMGB1 dan Pengaktifan Jalur Transduksi Signal (Lee et al. 2014)

2.2.4 Peranan *High-Mobility Group Box 1* (HMGB1) Pada Cedera dan Infeksi Paru.

Pelepasan HMGB1 terjadi selama infeksi atau cedera dengan mekanisme aktif dan pasif. Pengeluaran pasif diinisiasi oleh adanya kerusakan pada integritas selular yang terjadi secara langsung. Pengeluaran aktif diinisiasi oleh transduksi sinyal selular melalui interaksi reseptor membrane plasma dengan produk ekstraselular yang terjadi lebih lambat. Sekresi aktif dari HMGB1 terjadi ketika monosit, makrofag, sel Natural-killer, sel dendritik, sel endothelial, platelet, dan

sel imunologis lainnya yang terpajan *microbe associated molecular patterns* (MAMPs), *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dan



mediator inflamasi yang berasal secara endogen termasuk TNF, IL-1 dan INF- γ . Sebagai salah satu mediator proinflamasi responss lambat HMGB1 disekresi oleh makrofag 20 jam setelah aktivasi oleh LPS dari bakteri (Anderson U et al., 2011).

Sel lainnya yang dapat menstimulasi pelepasan HMGB1 secara aktif termasuk neurons, astrosit, sel eritroleukemia, sel neuroblastoma, dan sel tumor lainnya. Sebagian besar sel termasuk monosit dan makrofag dapat mengekspresikan protein HMGB1 dan mRNA HMGB1 pada kondisi basal. Akibat aktivasi makrofag oleh LPS, kadar mRNA HMGB1 akan meningkat dalam beberapa jam dan akan tetap terus meningkat selama 24 hingga 48 jam. Sekresi aktif HMGB1 ke ekstraselular dimulai 8 – 12 jam setelah ligasi dengan TLRs dan terus meningkat selama 18-36 jam (Andersson & Tracey, 2011).

Pada penelitian lain menyebutkan bahwa HMGB-1 mengalami peningkatan maksimal ada pada 24 jam setelah cedera paru dan mulai menurun setelahnya dan berada. Pelepasan HMGB1 yang terjadi selama kematian sel terprogram berasal dari paling tidak 2 sumber : 1) Secara langsung dari sel apoptotik dan 2) Oleh monosit yang teraktivasi untuk mensekresikan HMGB1 mengikuti pajanan terhadap sel apoptotik. Bukti terakhir menunjukkan bahwa sel yang mengalami apoptosis dapat menghasilkan sejumlah HMGB1 yang immunodetectable namun secara imunologikal bersifat inaktif, oleh karena itu makrofag yang berkaitan akan gagal menstimulasi pengeluaran TNF dibandingkan dengan saat terjadinya pengeluaran HMGB1 secara pasif selama nekrosis sel. Hal ini disebabkan adanya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dihasilkan oleh miktokondria pada sel apoptotik yang dapat menekan aktivitas inflamatorik dari HMGB1 dengan mengoksidasi cystein pada posisi 106. Mekanisme ini memberikan pemahaman yang penting mengapa apoptosis gagal untuk mengaktivasi responss inflamatorik yang bermakna karena adanya hambatan pada tahapan oksidasi HMGB1 yang penting dalam respons

rik. Hasil sebelumnya yang menunjukkan bahwa HMGB1 endogen (lapat dari sel nekrotik) dibutuhkan untuk stimulasi pengeluaran TNF



monosit dan HMGB1 rekombinan (rHMGB1) yang secara imunologis bersifat inaktif mengonfirmasi pentingnya C106 pada mekanisme molekular dari inflamasi yang dimediasi oleh HMGB1. Peran fungsional HMGB1 endogen sangat penting sebagai molekul pemberi sinyal yang menginformasikan sel lain bahwa kerusakan atau invasi patogen telah terjadi (Andersson and Tracey 2011).

Reseptor pertama yang diimplikasikan merupakan binding-partner untuk HMGB1 adala RAGE. Reseptor RAGE merupakan anggota superfamili immunoglobulin transmembran, berada di permukaan sel. Ikatan HMGB1 dengan RAGE memberikan sinyal untuk memediasi kemotaksis dan stimulasi pertumbuhan sel, diferensiasi sel imun, migrasi sel imun dan sel otot polos serta up-regulasi reseptor sel permukaan termasuk RAGE dan TLR4. Ikatan HMGB1 dengan TLR4-MD2 melalui transduksi sinyal yang akan menstimulasi pengeluaran TNF dari makrofag. Pengikatan dan sinyal keduanya membutuhkan suasana redoks-sensitif pada cystein posisi 106 dan penggantian pada posisi cystein ini akan mencegah pengikatan HMGB1 terhadap TLR4. Reseptor TLR4 merupakan reseptor primer dari HMGB1 dalam memediasi aktivasi makrofag, pengeluaran sitokin, dan kerusakan jaringan (Andersson and Tracey 2011).

HMGB1 merupakan mediator awal pada injuri steril dan merupakan mediator lanjut pada infeksi. Infeksi akan mengaktivasi sel imun bawaan untuk memproduksi HMGB1 yang bermakna dan kemudian akan menurun pada kemunculan responss TNF awal. Selama iskemia dan bentuk lain dari kerusakan sel steril, HMGB1 dihasilkan sebagai mediator dini yang akan mengaktivasi pengeluaran lanjut TNF dan sitokin lainnya (Andersson & Tracey, 2011).

HMGB1 merupakan protein nuklear non-histon yang memiliki peran penting sebagai *minor-groove binding enhancer*. Secara struktural, HMGB1 terdiri dari 2 kotak dasar yang berperan dalam pengikatan DNA dan ujung terminal C yang asidik. (Keyel et al., 2014) Berkebalikan dengan sitokin, HMGB1 dengan banyak reseptor, yang paling utama adalah TLR-4 dan RAGE.

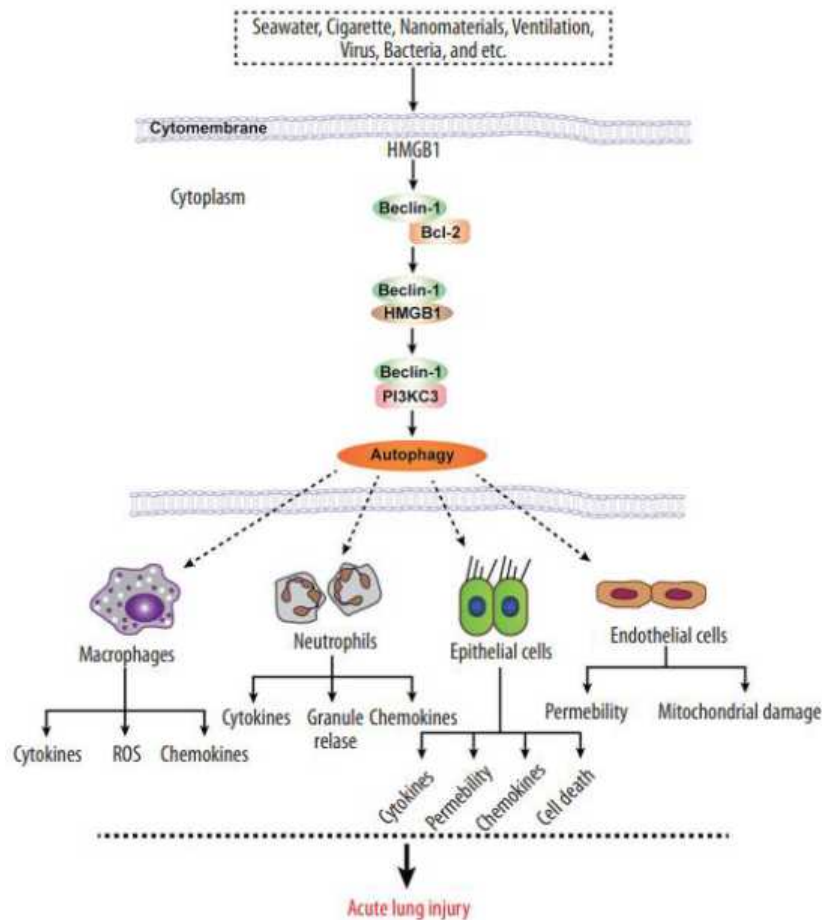


Dalam banyak kasus, pengikatan ini ditingkatkan atau dipotensiasi oleh ikatan pada PAMPs seperti LPS dan sitokin, termasuk IL-1. Walaupun HMGB1 berikatan dengan berbagai macam reseptor, namun hanya bersifat spesifik dan memiliki interaksi afinitas yang rendah. Sebagai contoh, HMGB1 tidak berikatan dan tidak bersinergi dengan IL-18. Hal ini disebabkan oleh modifikasi post-translasi dan status redoks (Keyel 2014).

2.2.5 Peranan *High-Mobility Group Box 1* (HMGB1) Pada Kontusio Paru.

Patogenesis cedera paru melibatkan gangguan keseimbangan antara oksidasi dan anti-oksidasi, yang mengakibatkan peradangan yang tidak terkendali (Zhang et al. 2015). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar HMGB1 meningkat secara signifikan dalam plasma dan paru-paru pada model tikus yang mengalami cedera, yang mendukung peran HMGB1 sebagai dalam mekanisme cedera paru (Suda et al. 2010).





Gambar 9. Peranan HMGB1 pada Cedera Paru

Efek hilir dari HMGB1 yang dapat menyebabkan perkembangan cedera paru termasuk infiltrasi neutrofil, perdarahan paru, cedera sel parenkim paru, dan pelepasan sitokin inflamasi, yang pada akhirnya menyebabkan cedera jaringan paru. Pada kondisi cedera paru, HMGB1 dilepaskan ke ruang ekstraseluler dan berikatan dengan reseptor spesifik, termasuk RAGE, TLR2, dan TLR4, dan menginduksi produksi sitokin inflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan ROS yang memperparah inflamasi dan cedera. Penghambat TLR telah terbukti memblokir kaskade ini, di bagian hilir HMGB-1 (Qu et al., 2019).

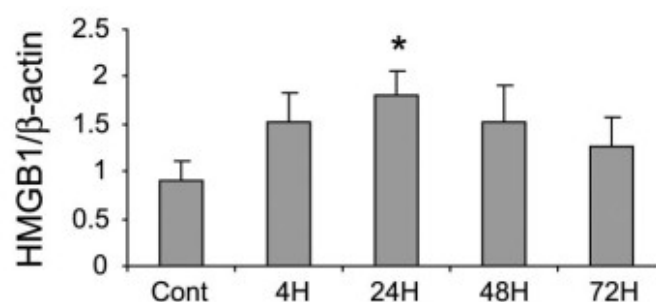


Setelah berikatan dengan reseptornya, RAGE, HMGB1 mengaktifkan NF- κ B, dan protein kinase yang diaktifkan oleh mitogen (MAPK), untuk memediasi respons inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan RAGE.

Aktivasi RAGE dapat berfungsi sebagai lingkaran umpan balik positif untuk mendorong ekspresi HMGB1 lebih lanjut. Tikus KO-RAGE telah terbukti tahan terhadap cedera paru-paru yang diinduksi endotoksin, yang menunjukkan bahwa kaskade HMGB1-RAGE memperkuat respons inflamasi. Selain itu, inhibitor RAGE telah terbukti menghambat efek kaskade yang dipicu oleh HMGB-1. Temuan ini dikonfirmasi oleh Achouiti et al., yang melaporkan bahwa penghambatan HMGB1 dan penekanan gen RAGE mengurangi cedera paru-paru yang diinduksi *Staphylococcus aureus* pada tikus (Qu et al. 2019b).

HMGB1 berikatan dengan reseptor TLR4 dan mengaktifkan jalur *interleukin-1 receptor-associated kinase* (IRAK) dengan mengaktifkan faktor pembeda myeloid 88 (MyD88). Selanjutnya, aktivasi IKK- α / IKK- β mengarah pada fosforilasi dan degradasi I κ B- α , yang selanjutnya mengaktifkan NF- κ B dan pelepasan sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. HMGB1 juga menginduksi peradangan melalui jalur PI3K / AKT / mTOR. Penggunaan inhibitor HMGB1, glycyrrhizin, atau penggunaan HMGB1 *short-interfering* RNA (siRNA) secara efektif menghambat jalur TLR4 / NF- κ B yang dimediasi oleh HMGB1 dan jalur PI3K / AKT / mTOR. Antibodi terhadap HMGB1 ditemukan untuk memperbaiki cedera paru-paru tetapi tidak mengurangi pelepasan awal TNF- α dan IL-1 β (Kwon et al. 2010).

Penelitian Kim et al menunjukkan adanya peningkatan ekspresi HMGB-1 pada 72 jam setelah cedera.



Gambar 10. Peningkatan konsentrasi HMGB-1 pada paru-paru yang diinduksi oleh perdarahan.

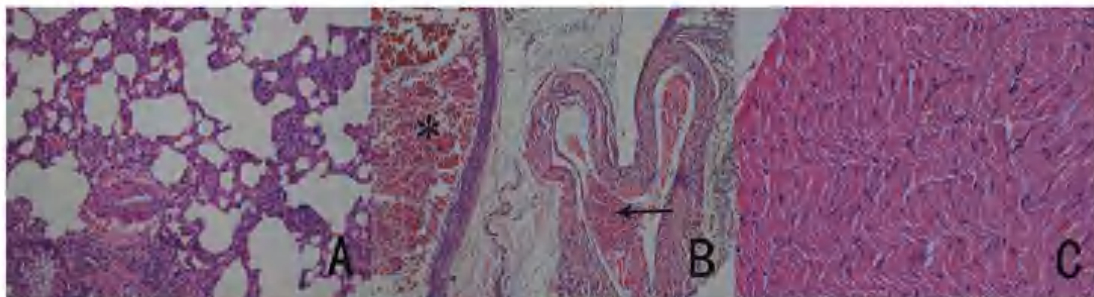
HMGB-1 yang tertinggi ada pada 24 jam setelah cedera dan mulai



menurun setelahnya hingga 72 jam setelah cedera namun penurunan tersebut masih diatas nilai pada kelompok kontrol (Yeol Kim et al. 2005).

2.3 Perbedaan histopatologi dan Gas Darah pada Kontusio Paru

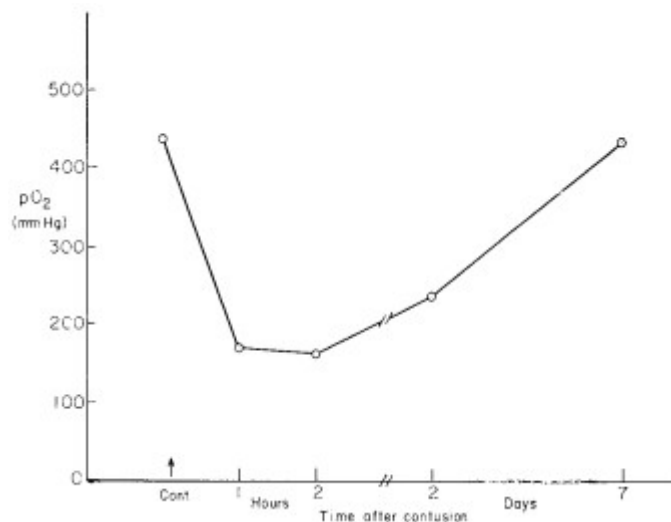
Perdarahan paru mungkin berhubungan dengan kontusio paru sehingga akumulasi cairan alveolar atau interstisial ditemukan pada sampel jaringan paru-paru pada pemeriksaan histopatologi, meskipun temuan ini awalnya dikaitkan dengan resusitasi cairan. Model hewan terbaru telah mengidentifikasi perdarahan interstisial dengan edema dan infiltrasi sel inflamasi pada pasien dengan kontusio paru. Pada penelitian sebelumnya juga menggambarkan adanya jaringan intrapulmonal yang hemoragis dan atelectasis dengan dinding alveolar yang intak. Dua hari setelah cedera, terdapat infiltrasi leukosit dan *giant cell* yang bersamaan dengan reabsorpsi dari darah. Setelah tujuh sampai sepuluh hari setelah cedera, penyembuhan mulai terjadi. Beberapa area sisa ekstrasvasi darah masih terlihat secara samar dengan arsitektur alveolar yang masih normal. Terdapat area scar pada paru akibat dampak langsung dari benturan yang tidak dapat hilang (Wang et al. 2012).



Gambar 10. Pemeriksaan histologi dengan pewarnaan H&E. (A) Infiltrasi neutrofil; beberapa monosit dan limfosit terlihat jelas dengan parenkim paru dan edema interstisial, dan masih terdapat infiltrasi sel darah merah di ruang alveolar; Pembesaran, x100. (B) Ilustrasi kongesti arteri (←) dan vena (*); DIA; Pembesaran, x40. (C) Bagian representatif dari apeks jantung tidak menunjukkan bukti adanya gangguan paru dan perdarahan; Pembesaran, x200 (Wang et al. 2012).



Pada pemeriksaan gas darah, terdapat penurunan rata-rata pO₂ arteri dari 76 mmHg pada control menjadi 55 mmHg pada 2 jam setelah terjadi kontusio. Terjadi sedikit peningkatan pada 2 hari dan pada 1 minggu setelah cedera, Dimana pO₂ arteri mendekati nilai normal. Nilai pCO₂ menurun pada 2 hari pertama dan Kembali normal pada 1 minggu setelah cedera. Nilai pH pada control berada dibawah nilai normal karena berhubungan dengan nilai pCO₂ . Ketika diberikan kadar oksigen 100%, terdapat penurunan tajam dari pO₂ dari 440 mmHg sebelum kontusio menjadi 160 mmHg pada 2 jam setelah kontusio dan kembali normal pada 1 minggu setelah cedera (Roger V. Moseley et al. [no date]).



Gambar 11. Nilai PO₂ pada kontusio paru.

2.4 Astaxanthin

Astaxanthin (ASX) merupakan karotenoid alami yang tergolong antioksidan kuat. Astaxanthin termasuk kelompok xantofil, larut lemak yang disintesis oleh tanaman dan sebagian jenis alga. Beberapa mikroalga kaya Astaxanthin salah satunya adalah Haematococcus pluvialis yang memiliki kandungan astaxanthin paling tinggi di alam sebesar sebesar > 30 gram per kg berat kering. Menurut Butler et al., astaxanthin

nsi yang sangat luas dalam dunia kesehatan seperti untuk kesehatan kulit, kesehatan mata, kesehatan jantung, detoksifikasi dan fungsi liver, respon



imun dan antikanker (Butler and Golan 2020)

Area under the curve (AUC) astaxanthin setelah pemberian oral dengan dosis 40 mg pada subjek manusia, yaitu sebesar 80,8 mikrogram menit/ml, hampir sama dengan AUC 77,3 mikrogram·menit/ml setelah pemberian oral dengan dosis 100 mg/kg pada tikus. Hal ini menunjukkan bahwa dosis oral astaxanthin pada tikus (100 mg/kg) dan pada manusia (40 mg) memiliki nilai AUC yang serupa. Pemberian astaxanthin secara parenteral dalam penelitian klinis tidak diizinkan karena sifatnya yang lipofilik.(Choi HD, et al. 2011)

Pada tahun 2011, FDA mengizinkan penggunaan ASX dengan konsentrasi hingga 12 mg per porsi harian. Namun, penting untuk dicatat bahwa ini adalah tingkat penggunaan aman atas yang disarankan, bukan pedoman diet. Selain itu, pedoman diet ini adalah untuk populasi yang sehat. Ada kekurangan informasi tentang dosis asupan harian yang direkomendasikan untuk individu dengan kondisi tertentu atau orang yang memiliki efisiensi yang lebih rendah dalam menyerap karotenoid (Cheng and Eroglu 2021). Perbandingan dosis astaxanthin yang digunakan pada penelitian yang lalu dapat dilihat di tabel 1.

Sebagai suplemen makanan untuk manusia dan hewan, ASX diperoleh terutama dari makanan laut atau diekstrak dari *Haematococcus pluvialis* (air tawar, mikroalga uniseluler). Karena perkembangan teknologi dalam memproduksi ASX secara massal dengan membudidayakan *H. pluvialis*, sejumlah besar ASX sekarang tersedia dari sumber alami (Sun et al. 2016).

Astaxanthin memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan berbagai karotenoid seperti lutein, likopen, α -karoten dan β -karoten. Astaxanthin mengandung struktur molekul unik dengan adanya gugus hidroksil dan keto pada setiap cincin ionon, yang bertanggung jawab atas sifat antioksidan yang tinggi. Aktivitas antioksidan astaxanthin 10 kali lebih tinggi dibandingkan zeaxanthin, xanthin, β -karoten dan 100 kali lebih tinggi dibandingkan α -tokoferol).





Optimized using
trial version
www.balesio.com

Tabel 2. Perbandingan Dosis Astaxanthin

No	Penulis & Tahun	Jurnal	Jenis Studi	Penyakit/ Kondisi	Subjek	Dosis	Cara Pemberian	Waktu/ Durasi	Hasil Utama	Efek Sampling	Database
1	Cheng & Eroglu (2020)	Advances in Nutrition	Review Sistematis	Asma	Hewan coba	≥5 mg/kg BB	Oral	Tidak spesifik	Mengurangi kerusakan paru akibat ochratoxin; Mengurangi infiltrasi sel inflamasi; Efek anti-asma sebanding dengan ibuprofen	Tidak dilaporkan	PubMed
2	Cheng & Eroglu (2020)	Advances in Nutrition	Review Sistematis	COPD & Emphysema	Tikus	10-20 mg/kg BB	Oral	9 hari	Mengurangi emphysema yang diinduksi asap rokok; Menurunkan IL-6, TNF- α , dan ROS; Efek sebanding dengan Roflumilast	Tidak dilaporkan	PubMed
3	Cheng & Eroglu (2020)	Advances in Nutrition	Review Sistematis	Acute Lung Injury (ALI)	Tikus	60-100 mg/kg BB	Oral	7-14 hari	Meningkatkan tingkat kelangsungan hidup signifikan; Mengurangi perubahan patologis ALI; Mengurangi apoptosis paru dan neutrofil	Tidak dilaporkan	PubMed
4	Cheng & Eroglu (2020)	Advances in Nutrition	Review Sistematis	Lung Fibrosis	Tikus	0.5-2 mg/kg BB	Oral	Tidak spesifik	Mengurangi distorsi parenkim paru; Mengurangi ketebalan alveolar dan edema; Mengurangi deposisi kolagen	Tidak dilaporkan	PubMed
5	Akduman et al. (2021)	Comb Chem High Throughput Screen	Eksperimental	Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)	42 tikus Wistar neonatal	100 mg/kg/hari	Oral	Hari 1-5 kehidupan	Tingkat kelangsungan hidup lebih baik ($p < 0.001$); Peningkatan berat badan lebih baik; Pengurangan kerusakan paru signifikan	Tidak dilaporkan	PubMed
6	Youssef et al. (2025)	Frontiers in Pharmacology	Uji Klinis RCT	Community-Acquired Pneumonia	80 pasien dewasa	12 mg/hari	Oral	7 hari	IL-6 ↓ dari 22.09 → 9 pg/mL ($p < 0.001$); TNF- α ↓ dari 45.72 → 16.28 pg/mL ($p < 0.001$); CRP menurun signifikan	Tidak ada efek samping	PubMed
7	Koçman et al. (2022)	Osmangazi Tıp Dergisi	Eksperimental	Cedera Inhalasi Asap + Luka Bakar	40 tikus Sprague-Dawley	10, 30, 100 mg/kg/hari	Orogastrik dalam minyak zaitun	3 hari post-cedera	Perbaikan histologis signifikan; 4-HNE dan NF- κ B ↓ signifikan; TNF- α , IL-6, IL-1 β ↓ (dosis 30-100 mg/kg)	Tidak dilaporkan	Google Scholar
		radiation protection isometry	Eksperimental	Radiation-Induced Lung Injury	Tikus C57BL/6 betina	Tidak spesifik	Tidak spesifik	Tidak spesifik	Melindungi terhadap RILI; Menghambat proses fibrosis paru; Mengurangi faktor inflamasi; Mengurangi apoptosis	Tidak dilaporkan	PubMed



9	Chen et al. (2020)	Journal of Cellular and Molecular Medicine	Eksperimental	Fibrosis Paru (Bleomycin-induced)	Tikus + Sel MRC-5	In vivo: 3 mg/kg/hari; In vitro: 24 µg/mL	In vivo: Oral; In vitro: Ko-treatment	In vivo: Hari 3-28 post-bleomycin; In vitro: 48 jam	Perbaikan struktur alveolar; Pengurangan serat kolagen interstisial; Penghambatan marker fibrotik	Tidak dilaporkan	PubMed
---	--------------------	--	---------------	-----------------------------------	-------------------	---	---------------------------------------	---	---	------------------	--------



2.5 Peran Astaxanthin Pada Kontusio Paru

Tiga penelitian *in vivo* melaporkan potensi kemanjuran ASX terhadap perkembangan cedera paru (Bi et al. 2017; Cai et al. 2019; Xu et al. 2019)). Satu studi menunjukkan bahwa pemberian ASX 60 mg/kg BB pada tikus selama 14 hari secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan pada tikus dengan ligasi sekum dan tusukan. Selain itu, pemberian ASX secara signifikan menurunkan perubahan patologis pada cedera paru, apoptosis paru, dan total sel dan neutrofil pada BALF (Bi et al., 2017). Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian lain di mana tikus yang diberi ASX 100 mg/kg BB mengalami ALI yang tidak terlalu parah, infiltrasi sel inflamasi yang lebih sedikit, dan penurunan apoptosis sel paru dibandingkan dengan tikus yang diberi diet chow biasa (Xu et al. 2019).

Dalam penelitian lain, para peneliti memberi makan tikus 100 mg / kg BB ASX selama 1 minggu, diikuti dengan 5 mg / kg BB LPS untuk menginduksi cedera paru, mereka menemukan bahwa suplementasi ASX secara substansial menghambat terjadinya cedera paru dan edema paru serta mengurangi infiltrasi sel inflamasi, penebalan dinding alveolar, dan edema interstitial (Cai et al. 2019).

Konsentrasi sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-18 yang tinggi dalam plasma atau paru merupakan biomarker yang dapat diandalkan untuk memprediksi penurunan morbiditas dan mortalitas pada pasien cedera paru. Menariknya, ketiga studi tersebut melaporkan penurunan konsentrasi IL-6, IL-1 β , dan TNF- α serta menghambat aktivitas mieloperoxidase pada BALF atau jaringan paru-paru tikus yang diobati dengan ASX dibandingkan dengan tikus yang tidak menerima pengobatan ASX. Singkatnya, studi praklinis ini mengungkapkan bahwa suplementasi ASX dapat melindungi terhadap timbulnya cedera paru (Cheng and Eroglu 2021).

2.6 Peran astaxanthin dalam signaling Jalur Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B)



Merupakan faktor transkripsi nukleus yang ubiquitinus dan memainkan peran berbagai proses fisiologis seperti mediasi respons imun dan inflamasi

seluler, mengatur ekspresi gen yang berkaitan dengan kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi. Stres oksidatif dapat menginduksi aktivasi jalur NF- κ B yang bergantung pada inhibitor kinase β (I κ B). Setelah teraktivasi, NF- κ B mempromosikan inflamasi pulmoner dan kanker terutama melalui mediasi sekresi sitokin inflamasi, termasuk TNF- α , IL-1, dan IL-6, serta kemokin CXC (Hayden et al, 2008, Palozza et al, 2009).

Sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa suplementasi astaxanthin dapat menghambat signaling NF- κ B sebagaimana dilaporkan dalam studi in vitro dan in vivo (Hayden et al 2008, Yasui 2011). Perlakuan astaxanthin telah menunjukkan efikasi dalam mengurangi kanker oral dan kanker kolon (Hayden et al 2008, Kavitha 2013) dengan memblokir jalur signaling NF- κ B. Dalam review ini, dua studi in vivo menunjukkan bahwa suplementasi astaxanthin pada dosis 50 dan 100 mg/kg BB, secara berturut-turut, menurunkan ekspresi protein NF- κ B-p65, yang merupakan subunit kompleks transkripsi NF- κ B. Inhibitor NF- κ B atau I κ B- α berperan sebagai regulator umpan balik negatif kunci NF- κ B melalui kemampuannya memblokir translokasi interseluler NF- κ B dari sitoplasma ke nukleus (Karin et al, 2000).

Secara konsisten, dalam studi in vitro, perlakuan astaxanthin secara signifikan menurunkan konsentrasi protein NF- κ B-p65 yang diinduksi LPS di nukleus makrofag peritoneal primer mencit, yang berkaitan dengan penurunan sel apoptotik dan penurunan sekresi TNF- α dan IL-6. Studi oleh Bi et al. menunjukkan bahwa perlakuan astaxanthin secara signifikan menurunkan tingkat stres oksidatif/nitratif, inflamasi, dan apoptosis pulmoner pada jaringan paru. Lebih lanjut, perlakuan astaxanthin secara nyata menurunkan ekspresi inducible nitric oxide synthase (i-NOS), nitrotyrosine (NT), dan nuclear factor-kappa B (NF- κ B) P65 pada jaringan paru dibandingkan dengan kelompok cedera paru akut (Lee 2003, Bi et al 2013).

Berdasarkan analisis literatur yang komprehensif, teori utama yang diajukan adalah



astaxanthin dapat memperbaiki kontusio paru melalui mekanisme modulasi yang melibatkan tiga jalur patofisiologi utama secara simultan. Teori ini

didasarkan pada konvergensi antara mekanisme patofisiologi kontusio paru dan aktivitas farmakologis astaxanthin yang telah terbukti dalam berbagai model cedera paru akut.

Premis pertama menyatakan bahwa astaxanthin dapat menekan respons inflamasi berlebihan yang karakteristik pada kontusio paru melalui inhibisi jalur NF- κ B. Kontusio paru memicu respons inflamasi akut yang melibatkan produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan kemokin seperti CINC-1, MIP-2, dan MCP-1. Respons inflamasi ini, meskipun merupakan mekanisme pertahanan alami, dapat menjadi destruktif jika berlangsung berlebihan dan berkepanjangan.

Astaxanthin menghambat aktivasi NF- κ B melalui regulasi protein inhibitor I κ B- α , mencegah translokasi NF- κ B dari sitoplasma ke nukleus, dan dengan demikian mengurangi transkripsi gen-gen pro-inflamasi. Studi menunjukkan bahwa astaxanthin secara signifikan menurunkan konsentrasi protein NF- κ B-p65 di nukleus dan mengurangi sekresi sitokin pro-inflamasi. Mekanisme ini secara langsung mengatasi respons inflamasi berlebihan yang terjadi pada kontusio paru dan mencegah kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi.

Premis kedua menyatakan bahwa astaxanthin memberikan perlindungan seluler dan memelihara integritas struktural paru melalui efek anti-apoptosis dan perlindungan terhadap disfungsi surfaktan. Kontusio paru menyebabkan peningkatan apoptosis epitel alveolar, terutama sel tipe II yang berperan dalam produksi surfaktan (Seitz, 2009). Apoptosis sel epitel alveolar yang berlebihan mengganggu integritas barrier alveolo-kapiler dan menyebabkan disfungsi surfaktan, yang selanjutnya meningkatkan tegangan permukaan alveolar dan menyebabkan kolaps serta konsolidasi alveoli (Rendeki, 2019).

Astaxanthin menunjukkan efek anti-apoptosis yang signifikan dalam berbagai model cedera paru akut. Mekanisme ini melibatkan modulasi jalur apoptosis intrinsik, serta pemeliharaan integritas mitokondria. Dengan mengurangi apoptosis epitel alveolar tipe II, astaxanthin mempertahankan produksi surfaktan

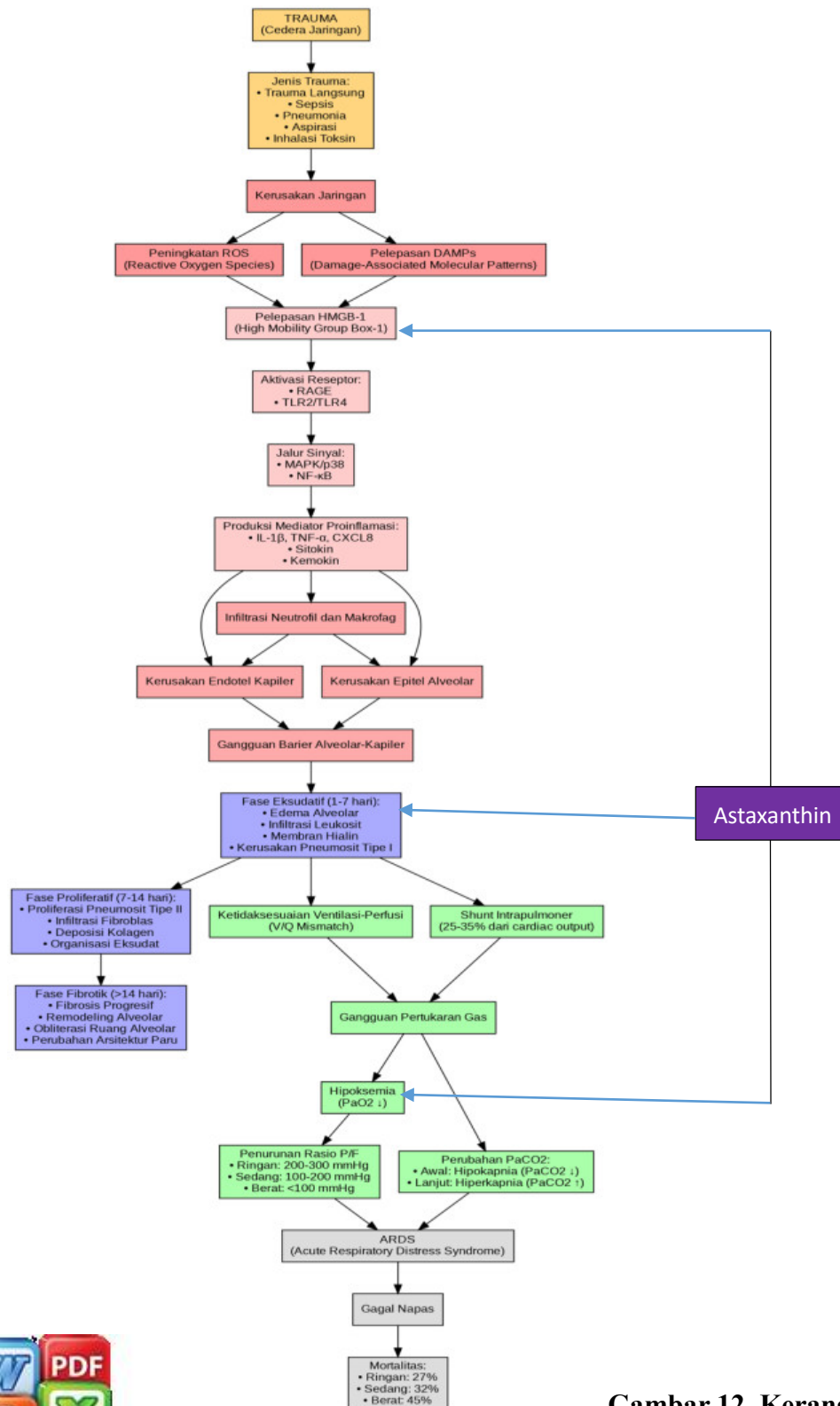


dan mencegah kolaps alveolar yang merupakan komplikasi serius dari kontusio paru.



2.5 Kerangka Teori

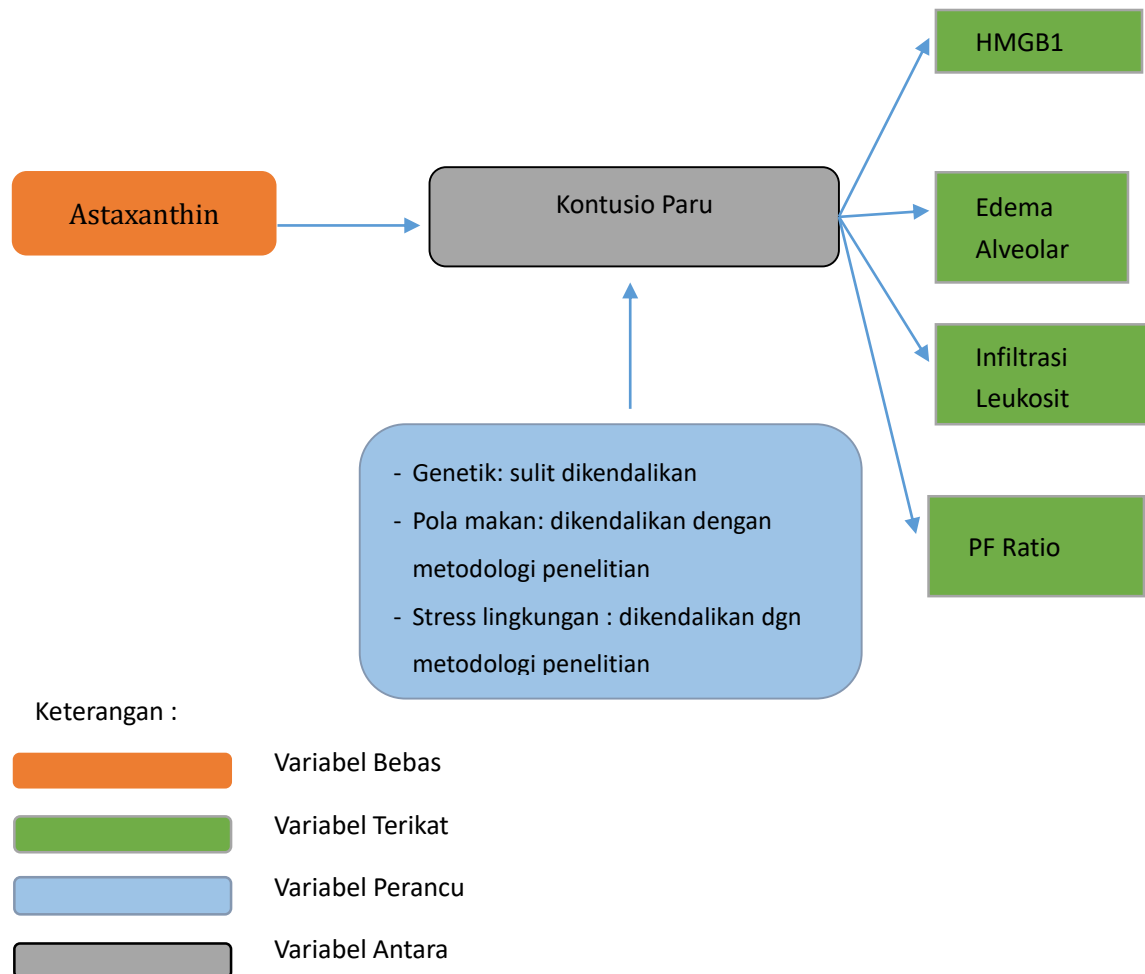
Adapun kerangka teori pada penelitian ini dapat dilihat pada gambar 13 di bawah.



Gambar 12. Kerangka Teori



2.6. Kerangka Konsep



Gambar 13. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis Penelitian

Pemberian astaxanthin pada model tikus Sprague-Dawley dengan kontusio paru diduga dapat:

1. Menurunkan ekspresi High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) dibandingkan kelompok yang hanya mengalami kontusio paru tanpa terapi.
2. Mengurangi derajat edema alveolar pada jaringan paru.
3. Menurunkan jumlah infiltrasi leukosit pada jaringan paru.
4. Meningkatkan tekanan parsial oksigen (PaO_2) sebagai indikator perbaikan oksigenasi paru.





Optimized using
trial version
www.balesio.com