

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera otak traumatika merupakan prioritas kesehatan global yang semakin dipentingkan (Maas et al., 2017). Cedera ini tidak hanya menyebabkan hilangnya kesehatan dan menimbulkan kecacatan bagi individu dan keluarga penderitanya, tetapi juga merupakan beban bagi sistem pelayanan kesehatan dan ekonomi suatu negara melalui hilangnya produktivitas dan biaya perawatan yang tinggi (Te et al., 2014).

Angka COT mewakili lebih dari 50% dari semua cedera yang terjadi di dunia dengan perkiraan kejadian 64 hingga 74 juta kasus per tahun dan merupakan penyebab utama morbiditas mortalitas secara global (Sharma & Lawrence, 2014) (Dewan et al., 2018). Kejadian di Indonesia menempati urutan ketiga setelah cedera anggota gerak bagian bawah dan atas yang menempati urutan pertama dan kedua (Oktavian et al., 2021). Di Makassar, data tahun 2006 sampai 2010 menunjukkan tingkat kematian 23% pada 29 orang dari 101 kasus yang menjalani operasi (Samma & Widodo, 2019).

Penanganan COT diutamakan pada tatalaksana yang bersifat suportif karena belum ada terapi farmakologis tertentu ditemukan mampu memberikan bukti output yang lebih pada perbaikan neurologis penderitanya. Oleh karena itu perlu terus dilakukan studi dan pengembangan novel target atau bahan baru untuk melakukan intervensi dalam pengelolaan penanganan cedera ini kedepannya (O'leary & Nichol, 2018). COT merupakan kondisi penyakit yang kronis dan progresif, penatalaksanaanya dilakukan menyeluruh terhadap cedera neurologis primer dan cedera sekunder yang juga mempengaruhi sistem organ perifer termasuk saluran cerna. Disautonomia dan inflamasi sistemik yang diinduksi COT menimbulkan perubahan pada usus berupa dismotilitas dan peningkatan permeabilitas mukosa. Perubahan ini mengakibatkan perubahan komposisi mikrobiota usus dan aktifitas sel sel imun, kemudian produk mikrobiom dan mediator sel imun memodulasi aktifitas otak dan aktifitas usus. Keterkaitan sistem otak-usus dalam mempertahankan homeostasis saluran cerna merupakan target terapeutik yang cukup layak dieksplorasi dalam tatalaksana COT (Hanscom et al., 2021).

Perubahan komposisi mikrobiota usus bisa terjadi dalam 72 jam pertama setelah COT. Temuan pada hewan coba menunjukkan adanya perubahan komposisi bakteri dan keragaman mikrobiota sejak 2 jam hingga 1 minggu onset COT (Zhu et al., 2018). Mikrobiota usus mengubah asupan diet baik makronutrien, mikronutrien, komponen serat, dan komponen polifenol menjadi beberapa metabolit termasuk salah satunya *short-chain fatty acids* (Parker et al., 2020). Metabolit SCFA yang diproduksi oleh mikrobiota usus dimungkinkan mampu meregulasi inflamasi mikroglia secara tidak langsung melalui persumbuan usus-otak atau secara langsung dengan masuk mencapai jaringan otak (Caetano-Silva et al., 2023).

TNF- α merupakan sitokin inflamasi yang terkait dengan pertahanan inang dan respon hemostasis terhadap suatu cedera. Cedera terhadap SSP memiliki konsekuensi patobiologis yang bersifat adaptif dimana pada kejadian COT, kadar TNF- α meningkat di dalam serum dan cairan serebrospinal (Ross et al., 1994). Pada model COT tertutup dan *lateral fluid percussion* diketahui peningkatan TNF- α sudah mulai terjadi pada 1-4 jam onset cedera. Respon cepat tersebut menunjukkan sintesis TNF- α dilakukan oleh sel yang telah menetap di SSP dan bukan pengaruh infiltrasi dari pembuluh darah (Knoblach et al., 1999).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan SCFA sebagai metabolit mikrobiota usus yang masuk ke dalam sirkulasi darah terhadap neuroinflamasi yang ditandai oleh TNF- α dalam serum pasien COT pada 3 serial pengukuran.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketuinya perbedaan kadar SCFA dan perubahan kadar TNF- α dalam serum pasien COT dan hubungan keduanya berdasarkan derajat COT dan paparan ventilator dalam tatalaksana COT.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Diketuinya perbedaan kadar SCFA pada onset hari ke 1, ke 3, dan ke 5 berdasarkan derajat COT dan paparan ventilator dalam tatalaksana COT.
2. Diketuinya perubahan kadar TNF- α pada onset hari ke 1, ke 3, dan ke 5 berdasarkan derajat COT dan paparan ventilator dalam tatalaksana COT.

3. Diketahuinya hubungan perbedaan kadar SCFA terhadap perubahan kadar TNF- α berdasarkan derajat COT dan paparan ventilator dalam tatalaksana COT.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Mengeksplorasi sumber endogen potensial untuk menekan neuroinflamasi yang dipicu COT.
2. Mendukung penggunaan SCFA sebagai parameter monitoring dan modalitas tambahan dalam intervensi tatalaksana COT.
3. Membuka kesempatan menjadikan SCFA sebagai prediktor pemulihan pasca COT.

1.5 Kebaruan Penelitian

Menggunakan mesin pencarian Google pada Februari 2024 dengan kata kunci: *SCFA human brain injury* belum ditemukan studi terkait SCFA dengan COT pada manusia. Pada hasil teratas muncul tulisan berjudul *Sustained dysbiosis and decreased fecal short-chain fatty acids after traumatic brain injury and impact on neurologic outcome*. Studi menggunakan hewan coba yang disuplementasi SCFA melalui air minumnya sebelum diberi perlakuan COT, didapatkan adanya disbiosis mulai 72 jam pasca perlakuan COT dan penurunan kadar SCFA di fesesnya.

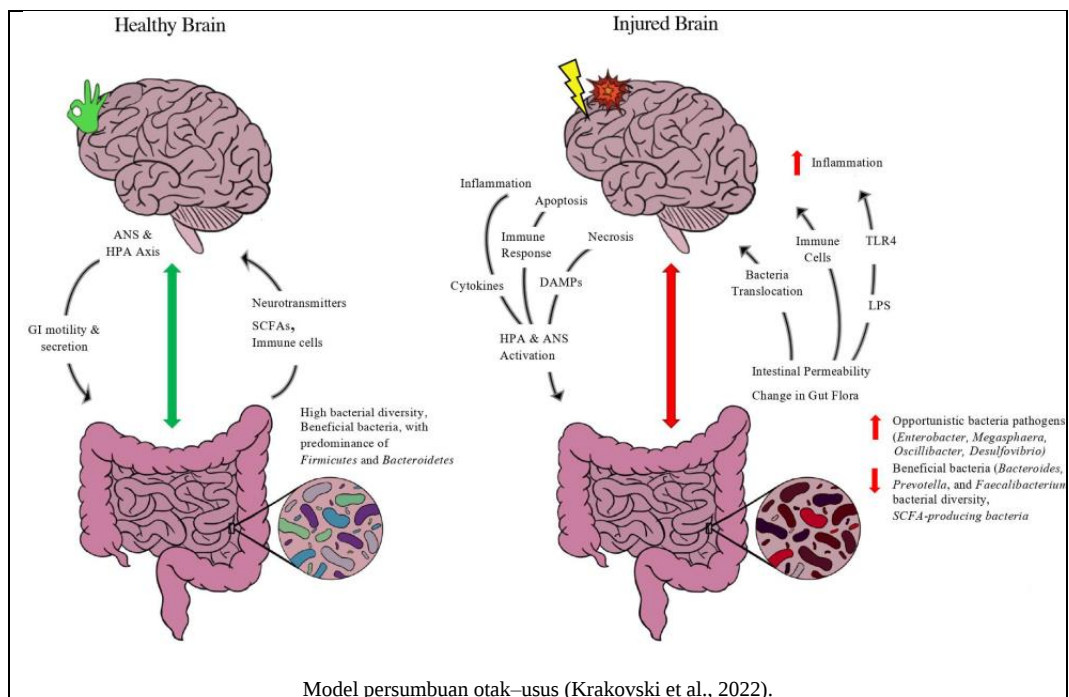
Pencarian pada laman Pubmed dengan kata kunci yang sama, diperoleh 4 artikel dengan 1 artikel yang terkait berjudul *Susceptibility to epilepsy after traumatic brain injury is associated with preexistent gut microbiome profile*. Dimana studi tersebut juga dilakukan pada hewan coba untuk melihat resiko kejang pasca COT berdasarkan keberagaman mikrobiota usus dan SCFA yang dihasilkan dan hasilnya menunjukkan tidak ada hubungan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Persumbuan Otak-Usus

Gut-brain axis (persumbuan otak-usus) didefinisikan sebagai komunikasi dua arah antara usus dan sistem saraf pusat yang terintegrasi dengan berbagai jalur persinyalan meliputi sistem saraf enteral, sistem saraf otonom simpatis dan parasimpatis, sistem endokrin, dan sistem imun (Wang & Wang, 2016). Hubungan komunikasi antara usus dan otak tersebut bertujuan menjaga hemoestasis dan mendukung fungsi sistem antar organ (Krakovski et al., 2022).



Pada kondisi normal, neuroendokrin otak mengendalikan usus melalui sistem saraf otonom dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal melalui nervus vagus yang melepaskan molekul-molekul seperti asetilkolin dan *corticotropin releasing hormone* (CRH) untuk memodulasi fungsi enterik seperti kontraktilitas usus, sekresi enzim pencernaan, dan fungsi imun. Mikrobioma yang seimbang dengan karakteristik yang menguntungkan seperti keanekaragaman yang tinggi dan melimpahnya golongan bakteri menguntungkan seperti golongan *Firmicutes* dan bakteri yang memproduksi *short chain fatty acids* (SCFA) seperti *Roseburia*

dan *Faecalibacterium* akan menyumbang metabolit-metabolitnya ke persumbuan otak usus (Krakovski et al., 2022).

2.2 Gangguan Persumbuan Otak-Usus Akibat COT

COT berdampak pada sistem organ lain termasuk salah satunya saluran cerna (Iftikhar et al., 2020). Fisiologi dan fungsi dari usus akan terpengaruh sehingga akan terkait juga dengan morbiditas dan mortalitas COT (Harrison, 2009). Homeostasis pada usus pada dasarnya bergantung pada pensinyalan dua arah yang kompleks melalui persumbuan otak-usus, interaksi dari beberapa sistem yang menjalankan fungsi kompleks dalam saluran cerna dan sistem saraf pusat (Sundman et al., 2017). Hubungan kesemuanya memengaruhi banyak proses fisiologis yang kompleks, termasuk motilitas dan peristaltik pencernaan, simbiosis mikrobiota usus, integritas mukosa saluran cerna, dan fungsi inflamasi serta imunologi sistemik. Pada COT, kontrol fisiologi usus oleh sistem saraf otonom berubah mengikuti gangguan traumatis pada otak karena pensinyalan aferen dan eferen menjadi terganggu dalam waktu 24 jam setelah cedera (Esterov & Greenwald, 2017).

Serabut simpatis preganglionik muncul dari sinaps jaras simpatis di salah satu dari tiga ganglia visceral (celiac, superior, atau mesenterika inferior) sebelum memberikan serabut postganglionik ke beberapa jenis sel yang berbeda, termasuk otot polos sfingter, otot polos pembuluh darah, dan sel saraf enterik lainnya (Lemke, 2004). Serabut aferen teraktivasi oleh inflamasi dan cedera, COT meningkatkan tonus simpatis sejak awal setelah terjadinya cedera, yang berpuncak pada badai katekolamin di banyak sistem organ, termasuk saluran cerna (Holzer, 2007). Proses ini mengakibatkan vasokonstriksi splanknikus, aliran peredaran darah menjauh dari usus dan mengubah motilitas pencernaan, berkontribusi terhadap diare dan gastroparesis yang terjadi pada pasien COT (Vieira et al., 2018)

Persarafan parasimpatis saluran cerna juga berubah setelah COT (Robinson & Gebhart, 2008). Sebagian besar persarafan parasimpatis muncul dari saraf vagus, menyediakan neuron eferen postganglionik yang mengatur fungsi sekretomotor di saluran cerna. Input saraf vagus membantu dalam lengkung refleks usus setelah mengalami distensi saat dilewati makanan dan memfasilitasi pelepasan neuropeptida, juga diperlukan dalam menjaga integritas mukosa usus pada saat stres

fisiologis dan pada kondisi inflamasi (Zhou, et al., 2014). Bersamaan dengan sistem saraf enteral, aktivasi parasimpatis eferen melalui refleks yang dimediasi kolinergik mampu menghambat sitokin pro-inflamasi, dan pada hewan coba menunjukkan bahwa tidak adanya input vagal memperburuk kondisi usus setelah COT dan memperberat inflamasi setelah COT (Bansal et al., 2012). Disregulasi sistem parasimpatis pada COT mengakibatkan dismotilitas dan inflamasi usus yang berdampak negatif pada fungsi SSP (Marshall et al., 2022).

Pada kondisi terjadi COT, interaksi otak dan usus terjadi penyesuaian akibat berbagai perubahan dan proses inflamasi. Setelah kerusakan akibat trauma dan akibat gangguan suplai darah, jaringan otak yang nekrotik memulai apoptosis dan proses inflamasi memicu pelepasan *damage associated molecular patterns* (DAMPs), sitokin, dan sel-sel imun lain yang mempengaruhi sistem saraf otonom dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal melalui nervus vagus sebagai jalur saraf simpatik. Respon cedera ini menyebabkan perubahan pada usus berupa komposisi mikroba menjadi disbiosis dan dominasi dari bakteri oportunistis, serta peningkatan permeabilitas sawar epitel usus. Usus menjadi terganggu integritasnya, melepaskan bakteri dan metabolitnya berupa lipopolisakarida yang merupakan endotoksin dari bakteri gram negatif, selanjutnya mengaktifasi *transmembrane toll-like receptor 4* (TLR4) dan menginisiasi respon imun yang memperberat neuroinflamasi. Sel-sel imun seperti makrofag dan neutrofil juga dilepaskan dari usus dan bermigrasi ke lokasi cedera. Migrasi pendukung imun ini awalnya membantu pemulihan COT, namun apabila terus berlanjut akan mengganggu pemulihan jaringan otak dan respon inflamasi memanjang (Krakovski et al., 2022).

2.3 COT dan Disbiosis

Berbeda dengan eksperimental laboratorium yang menggunakan hewan coba, COT pada kejadian sehari-hari menciptakan suatu trauma yang tidak terbatas di sistem organ otak saja namun juga berdampak pada keseluruhan tubuh dimana COT mengganggu keseimbangan mikroflora mulai dari orofaring dan sistem gastrointestinal (Norins, 2019). Studi observasional terhadap 101 penderita COT pada hari 0, 3, dan hari 7 masuk rumah sakit mengungkapkan adanya mikrobiota dominan dari swab rektum berupa filum *Proteobacteria* dengan kelompok terbesarnya *Enterobacteriaceae* (Mahajan et al., 2023). Studi lain terhadap 24

penderita COT dibandingkan 10 kontrol didapatkan jumlah *Enterococcus*, *Parabacteroides*, *Akkermansia*, dan *Lachnoclostridium* meningkat secara signifikan, sedangkan jumlah *Bifidobacterium* dan *Faecalibacterium* menurun (Hou, et al., 2021).

Transmisi sinaptik vago-vagal dimodulasi oleh berbagai input aferen dan neurohormon seperti CCK (Browning & Travagli, 2011). Sensitivitas aferen vagal dapat menurun tergantung pada aktivasi reseptor spesifik CCK-A telah ditemukan pada jalur aferen vagal (Li, 2007) dan aktivasi elektrofisiologi reseptor ini mengubah sensitivitas jalur yang kemudian memodulasi keluaran eferen ke saluran cerna, sehingga mempengaruhi sistem *messenger* di neuron *nucleus tractus solitarius* (NTS) dan mengaktifkan jalur eferen penghambat impuls ke saluran cerna. Mekanisme tersebut diketahui dari ditemukannya kadar CCK di plasma dan jejunum meningkat pada hewan coba tikus pasca COT (Hang et al., 2004). Peningkatan kadar CCK setelah kejadian COT inilah yang dimungkinkan menjadi salah satu penyebab disfungsi saluran cerna melalui aktivasi penghambatan jalur NTS vago-vagal sehingga terjadi perubahan input aferen (Blanke et al., 2021). Disfungsi saluran cerna akan menurunkan motilitas dan mengakibatkan kerusakan mukosa pada saluran cerna akibat adanya pelepasan hormon adrenokortikotropik dari kejadian COT juga akibat pelepasan neurotransmitter yang secara tidak langsung dapat mempengaruhi integritas mukosa (Taraskina et al., 2022). Kerusakan mukosa saluran cerna inilah yang berhubungan dengan perubahan komposisi mikrobiota berserta fungsinya (Karl et al., 2017).

Studi yang melibatkan sampel terbesar mengenai mikrobioma tinja setelah kejadian COT memeriksa 34 pasien dengan riwayat COT sedang atau berat dan membandingkannya dengan 79 pasien tanpa COT dan 297 pasien riwayat COT ringan. Sampel tinja dikumpulkan dengan onset rata-rata 28 tahun setelah cedera dan tidak menemukan perbedaan dalam keragaman atau komposisi mikrobiota antara kelompok pasien. Studi ini menyimpulkan bahwa disbiosis setelah COT akan teratasi pada titik waktu berikutnya setelah onset cedera dengan kemungkinan masih adanya perbedaan mikrobiota dalam 20 tahun pasca COT namun tidak signifikan (Brenner et al., 2020). Studi eksperimental hewan coba menggunakan

disbiosis yang diinduksi dengan pemberian antibiotik menunjukkan derajat neuroinflamasi akibat COT yang lebih berat (Celorrio et al., 2021).

2.4 Neuroinflamasi

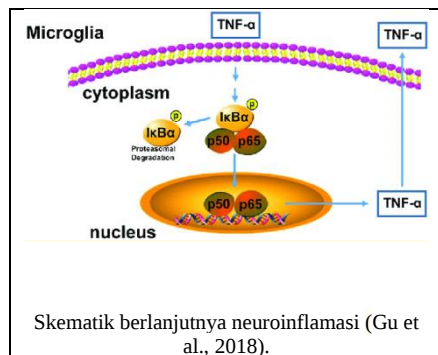
Inflamasi merupakan respons pertahanan klasik dari suatu jaringan hidup yang memperoleh vaskularisasi terhadap adanya infeksi dan cedera. Pada sistem saraf pusat digunakan istilah neuroinflamasi dalam mendeskripsikan respons inflamasi dan respons seluler dari jaringan saraf melalui aktivasi sel-sel yang menghuni jaringan otak (mikroglia, astrosit, sel endotel), terjadinya perekrutan leukosit darah (neutrofil, limfosit, makrofag) dan sejumlah besar faktor-faktor humoral lainnya (Wang et al., 2013). Penyebutan neuroinflamasi digunakan untuk menunjukkan proses inflamasi pada organ otak yang ditandai dengan adanya aktivasi mikroglia dan ekspresi mediator inflamasi utama terjadi tanpa adanya gambaran peradangan perifer seperti edema dan infiltrasi neutrofil (Song et al., 2013). Neuroinflamasi seharusnya memiliki efek positif seperti peningkatan aliran darah dan dihilangkannya jaringan yang rusak melalui fagositosis. Namun dalam keadaan cedera otak, inflamasi menyebabkan efek negatif yang jauh lebih besar (Denes et al., 2010).

Konsekuensi patologis yang diakibatkan cederanya otak membuat respons mikroglia menjadi berlebihan dan tidak tepat guna. Mikroglia ketika diubah menjadi fagosit melepaskan berbagai zat yang sebagian besar bersifat sitotoksik dan ada yang bersifat sitoprotektif seperti BDNF, IGF-I, beberapa *growth factor*, dan faktor-faktor anti-inflamasi. Zat sitotoksik mencakup sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 serta molekul sitotoksik poten NO, ROS, dan prostanoide. TNF- α bersifat proinflamasi yang ditengarai memperburuk kejadian cedera otak (Lakhan et al., 2009). Astrosit seperti halnya mikroglia, juga mampu mensekresi faktor inflamasi seperti sitokin, sitokin kemotaksis (kemokin), dan NO sebagai respons terhadap keadaan patologis otak (Muhammad, 2020).

Neuroinflamasi melibatkan aktivasi mikroglia dan astrosit, masuknya sel-sel hematogen yang direkrut oleh sitokin, molekul adhesi, dan kemokin melintasi dinding pembuluh darah yang mengalami disrupsi (Moskowitz et al., 2010). Selama terjadi proses neuroinflamasi, mikroglia menjadi overaktif sehingga melepaskan sitokin proinflamasi (Keren et al., 2017). Pelepasan yang berlebihan dari mediator

proinflamasi menyebabkan neurodegenerasi melalui berbagai jalur persinyalan, termasuk salah satunya nuclear factor κ B. NF κ B adalah faktor transkripsi yang mengalami perpindahan hingga ke nukleus sel dan menginduksi ekspresi dari gen proinflamasi (Eikelenboom & van Gool, 2004).

2.5 Jalur Pensinyalan NF- κ B Dalam Neuroinflamasi



Pensinyalan neuroinflamasi

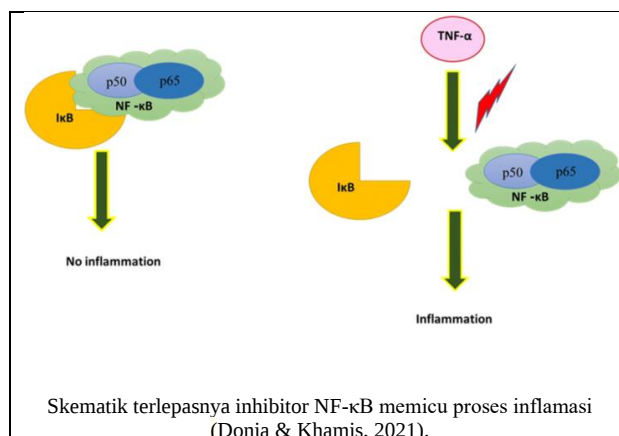
melibatkan upaya terkoordinasi dari berbagai molekul dan jenis sel yang sebagian besar dikoordinasi oleh faktor transkripsi NF κ B yang berada di sitosol. Jalur transduksi sinyal untuk aktivasi faktor transkripsi NF κ B ini selanjutnya mengarah pada kontrol ekspresi berbagai gen

yang diaktifkan selama inflamasi (sitokin, kemokin, *growth factor*, reseptor imun, ligan seluler, dan molekul adhesi). NF κ B mengatur gen yang mengkode sitokin inflamasi utama TNF- α dan IL-6, menjadikannya faktor transkripsi terpenting yang memainkan peran kunci dalam respon inflamasi (Aronowski & Zao, 2011). Berbagai stimulus seperti sitokin, virus, dan oksidan mengakibatkan faktor transkripsi NF κ B terpisah dari ikatan protein inhibitor NF κ B alfa (I κ B α) di sitoplasma, memungkinkan NF κ B berpindah ke nukleus yang kemudian akan berikatan dengan DNA gen berbagai mediator inflamasi, sehingga meningkatkan produksi dan sekresinya (Barrett et al., 2010).

TNF- α proinflamasi menjadi inisiator awal neuroinflamasi melalui persinyalan NF κ B (Sedger & McDermott, 2014). NF κ B dalam keadaan dorman berada di sitosol dan terikat pada protein penghambatnya I κ B, terutama I κ B α sehingga tidak dapat bertranslokasi ke dalam nukleus (van Berlo et al., 2010). Stimulus inflamasi akibat berbagai proses patologis otak menyebabkan degradasi I κ B α setelah terfosforilasi oleh I κ B kinase, memungkinkan NF κ B bermigrasi ke dalam nukleus, berikatan dengan DNA, dan mengaktifkan transkripsi banyak gen proinflamasi (Oeckinghaus & Ghosh, 2009). TNF- α mengaktifkan dan diaktifkan oleh NF κ B, memunculkan loop regulasi positif yang memperkuat dan memperpanjang inflamasi (Barnes & Karin, 1997). Studi yang pernah dilakukan terhadap kadar TNF- α pada penderita COT selama 7 hari pengukuran mendapatkan

titik potong 17.8 pg/mL pada ICP >20 mmHg dan 15.6 pg/mL pada ICP >30 mmHg menggunakan mesin analisa *Luminex 200 system* dan *Millipore assay kits* (Stein et al., 2012).

NF- κ B memediasi transkripsi berbagai sitokin seperti TNF- α , TNF- β , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-5, IL-12, dan IL-18 serta kemokin IL-8, MIP-1 α , MIP-2, dan MCP-1 (Li et al, 2018). NF- κ B bertindak sebagai “saklar utama” untuk ekspresi gen inflamasi. Faktor transkripsi NF- κ B ditemukan pada semua jenis sel berinti dan terdiri dari lima protein: p105/p50 (NF- κ B1), p100/52 (NF- κ B2), p65 (RelA), RelB, dan c-Rel (Singh et al., 2020). Dari 5 protein faktor transkripsi ini, subunit p50 dan p65 adalah yang paling banyak ditemukan pada inti sel dan bentuk heterodimer p50/p65 merupakan gen yang bersifat *constitutive expression* pada jaringan otak usia dewasa (Kaltschmidt et al., 2005 Meffert & Baltimore 2005).

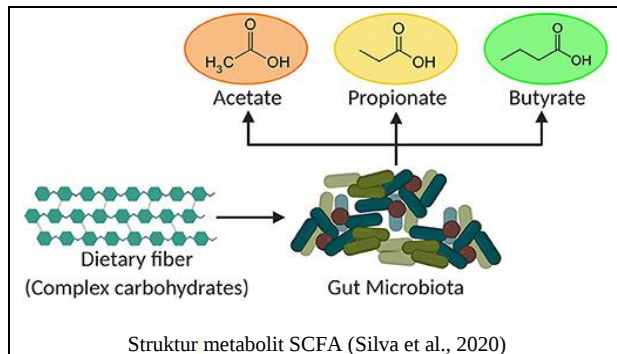


Dua subunit NF- κ B, P50 dan P65, mengalami diasetilasi dan ditransfer dari sitoplasma ke dalam nukleus untuk mendorong sekresi sitokin proinflamasi (Vallabhapurapu & Karin, 2009). Teraktifasinya NF- κ B merupakan respons terhadap berbagai agen

eksternal termasuk efek dari lipopolisakarida, rangsangan inflamasi, sinar UV, radikal bebas, karsinogen, promotor tumor, asap rokok, sitokin, dan berbagai mitogen (Baldwin, 1996). NF- κ B memainkan peran penting dalam mengatur berbagai gen, seperti pengaturan siklus sel molekul, enzim 5-lipoksigenase, *inducible NO syntase iNOS*, dan siklooksigenase COX-2, molekul adhesi molekul, faktor angiogenik, sitokin interleukin IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF (Gupta et al., 2010). Sel glia memiliki aktifitas basal NF- κ B pada kondisi fisiologis, namun bersifat sangat mudah diinduksi sehingga memainkan peran dalam terjadinya neuroinflamasi apabila teraktifasi. Ekspresinya pada jaringan otak cukup banyak meskipun kadar basalnya masih lebih tinggi pada jaringan organ perifer (Kaltschmidt, 2009).

2.6 Short Chain Fatty Acid (SCFA)

SCFA adalah asam lemak dengan rantai alifatik atom carbon 1-6 pada susunan yang lurus atau susunan rantai bercabang (asetat, propionat, butirrat, isobutytrat, valerat, isovalerat, dan corporat).



Sumber utama SCFA di dalam organisme mamalia adalah fermentasi dari asupan diet yang tidak dapat dicerna dan serat yang tidak dapat diserap oleh bakteri colon, diproduksi oleh berbagai golongan bakteri yang umum ditemukan pada flora normal usus seperti *Bifibacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, dan *Firmicutes* (Dalile et al., 2019) (O'Riordan et al., 2022). Sejumlah kecil SCFA bersumber dari asupan makanan seperti susu sapi dan bersumber dari metabolisme tubuh. Asetat, propionat, dan butirrat membentuk 95% total SCFA yang dibentuk mikrobiota. Asam lemak tersebut terakumulasi dalam konsentrasi milimolar di kolon dan perbandingan molar ketiganya adalah 4:1:1 (Niccolai et al., 2019). Dalam hal kandungan konsentrasi dalam suatu campuran, lebih dari 400-600 mM SCFA dapat diproduksi di kolon, dan dalam sirkulasi berada dalam kisaran $79 \pm 22 \mu\text{M}$ untuk total SCFA (Cummings et al., 1987 & Chambers et al., 2015).

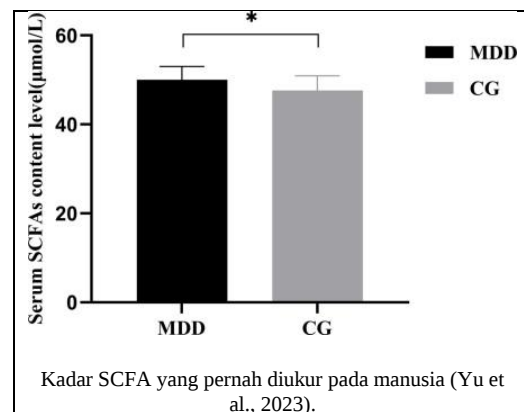
SCFA diserap oleh sel kolonosit, memasuki sirkulasi portal, dan dimetabolisme liver. Hanya sebagian kecil yang masuk kembali sirkulasi sistemik dan mencapai jaringan perifer. Kadar sirkulasi SCFA dan ketersediaannya sangat bergantung pada asupan diet fiber dan keberadaan bakteri yang memproduksi SCFA di kolon (Opeyemi et al., 2021). Konsentrasi dalam darah dilaporkan paling tinggi pada sirkulasi porta, lebih rendah pada sirkulasi hepatic, dan paling rendah pada sirkulasi perifer dimana konsentrasi rata-rata berada pada $70 \mu\text{mol/L}$ untuk asetat, $5 \mu\text{mol/L}$ propionat, dan $4 \mu\text{mol/L}$ butirrat (Cummings et al., 1987).

SCFA beredar masuk sirkulasi darah sebagai substrat energi setelah diserap sel kolonosit menggunakan transporter monokarboksilat (MCT) dan memberikan pengaruh secara fisiologis dengan persinyalan melalui reseptor asam lemak bebas GPR43 dan GPR41 pada sel aferen vagal dan sel imun. Sehingga memungkinkan

SCFA masuk melewati SDO dan berakumulasi di jaringan otak, selain MCT juga banyak diekspresikan oleh sel endothelial penyusun SDO yang memungkinkan SCFA butirat di jaringan otak lebih tinggi dibandingkan sirkulasi perifer (Caetano-Silva et al., 2023).

Otak mengambil SCFA plasma dengan sangat cepat. Eksperimen menggunakan 14 C-butirat yang diinjeksi ke dalam arteri karotis tikus menunjukkan bahwa dalam 15 detik setelah injeksi, konsentrasi butirat di otak mencapai 46% dari tingkat plasma. Perbandingannya organ lain dalam 10 menit penyerapan butirat, liver dan limpa menyerap butirat paling intensif. Penyerapannya di jaringan otak 6 kali lebih rendah tetapi dengan kadar yang sama seperti di liver (Oldendorf, 1973). Kandungan rata-rata butirat 17,0 pmol/mg jaringan dan propionat 18,8 pmol/mg jaringan di dalam jaringan otak manusia. Dari 75% berat otak, kadar SCFA diketahui sama dengan kadar di dalam plasma, 21 μ M untuk butirat dan 23 μ M untuk propionat (Bachmann et al., 1979).

Untuk kadar SCFA pada manusia, salah satu yang telah melakukan pengukuran adalah studi terhadap penderita gangguan depresif mayor. Dimana didapatkan kadar yang lebih tinggi pada 17 sampel yang diperiksa dibandingkan 22 sampel kontrolnya. Pengukuran dilakukan

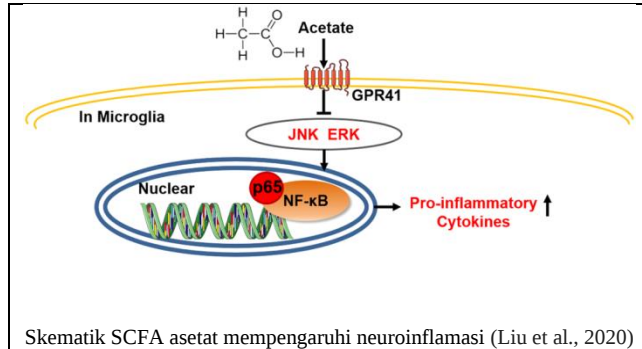


menggunakan ELISA metode *double-antibody sandwich* dan dari analisa korelasi pada studi ini diketahui antara SCFA dengan mikrobiota usus dominan tidak didapatkan hubungan antar keduanya (Yu et al., 2023).

2.7 Mikrogliia dan Hubungannya Dengan SCFA

Mikrogliia merupakan makrofag menetap yang telah ada di susunan saraf pusat. Terbentuk oleh progenitor makrofag primitif dari yolk sac yang bermigrasi dan kemudian berada di sistem saraf pusat menyebar ke seluruh otak dan sumsum tulang belakang, kemudian membentuk populasi yang dapat memperbaharui dirinya sendiri (Deczkowska et.al., 2018). Mikrogliia menyusun dan melindungi parenkim otak dari patogen ataupun molekul yang merusak melalui berbagai

reseptor berbeda dan berperan penting dalam remodeling sinaps dan fagositosis debris seluler. Mikroglia juga dapat menginisiasi respon neuroinflamasi serta merekrut mikroglia tambahan sebagai sel-sel imun (Prinz et al., 2021).



Pada mikroglia, pemberian SCFA asetat (in vitro dan in vivo) dengan stimulus inflamasi mampu mengurangi pelepasan mediator proinflamasi IL-1 β , IL-6, TNF- α serta meningkatkan asetilasi histon (Wenzel et al., 2020). Hasil dari peningkatan asetilasi histon ini diwujudkan dalam penurunan ekspresi sitokin proinflamasi dari respon imunitas bawaan. Efek akhir dari rantai proses tersebut secara in vivo dimungkinkan sebagai preservasi neuron dan perubahan klinis yang lebih baik pasca terjadinya neuroinflamasi (Soliman et al., 2012).

Studi lainnya telah mengevaluasi peran SCFA pada mikroglia yang inflamasinya diinduksi menggunakan lipopolisakarida pada hewan coba tikus yang diberi asupan inulin, serat larut yang difermentasi oleh mikrobiota usus menghasilkan SCFA secara in vivo. Kemudian SCFA diaplikasikan terhadap sel mikroglia secara in vitro. Asupan inulin meningkatkan kadar SCFA di caecum dan dalam plasma yang diambil dari vena portal hepatic. Mikroglia diisolasi dari hewan coba yang telah diberi inulin dan distimulasi dengan lipopolisakarida secara in vitro mensekresi lebih sedikit TNF- α dibandingkan dengan mikroglia dari hewan coba yang tidak diberi inulin. Hewan coba yang diberi asupan inulin dan diinjeksi lipopolisakarida intraperitoneal, sekresi TNF- α dari mikroglianya lebih rendah dibandingkan sekresi TNF- α mikroglia dari tikus yang diinjeksi lipopolisakarida namun tidak diberi asupan inulin (Caetano-Silva et al., 2023).

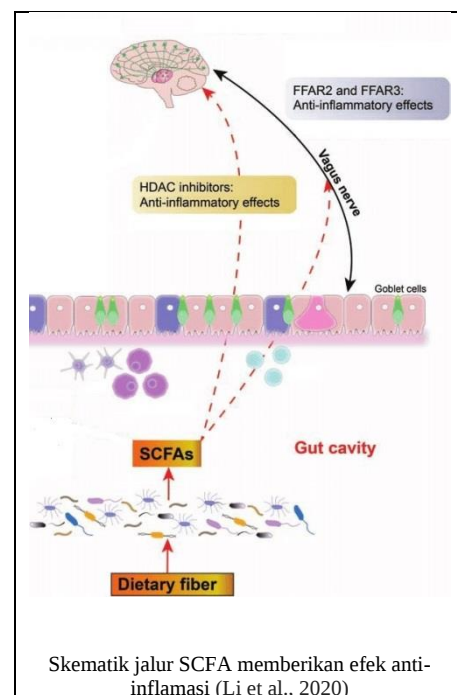
SCFA beredar melintasi membran sel dengan bantuan transporter monokarboksilat berpasangan H⁺ (MCT) dan transporter monokarboksilat berpasangan natrium (SMCT). Distribusi transporter ini di otak bersifat spesifik terhadap sel penyusun jaringan otak, SMCT1 ditemukan terutama di neuron dan MCT1 sebagian besar diekspresikan dalam sel glia, termasuk astrosit, mikroglia,

dan oligodendrosit (Moreira et al., 2009 & Lee et al., 2012). Dalam kondisi fisiologis, MCT dan SMCT penting untuk memindahkan laktat dan aseton dari astrosit ke neuron untuk metabolisme energi. SCFA butirat dapat ditransfer dari sirkulasi ke sel glial dan neuron untuk memediasi efek langsung di jaringan otak (Vijay & Morris, 2014).

2.8 Peran SCFA Dalam Neuroinflamasi

SCFA yang merupakan produk dari fermentasi serat makanan yang tidak dapat dicerna oleh mikrobiota usus dan dapat berinteraksi dengan sel-sel imun, sehingga kemudian berubah fungsinya (Richards et al., 2016). Asetat merupakan salah satu SCFA yang berperan menonjol dibanding propionat dan butirat dengan konsentrasi serum yang lebih tinggi, juga berfungsi sebagai substrat untuk sintesis asetil koenzim A dan regulasi ekspresi gen melalui asetilasi histon. SCFA memberikan efek melalui aktivasi reseptor G-protein, juga menghambat aktifitas *histones deacetylase* melalui kontrol epigenetik. (Sun et al., 2017). SCFA selain bertindak sebagai inhibitor diasetilasi juga menghasilkan efek anti-inflamasi dengan menghambat NF- κ B. Tingkat kemampuan penghambatan aktivitas NF- κ B oleh SCFA secara berurutan adalah butirat > propionat > asetat (Tedelind et al., 2007).

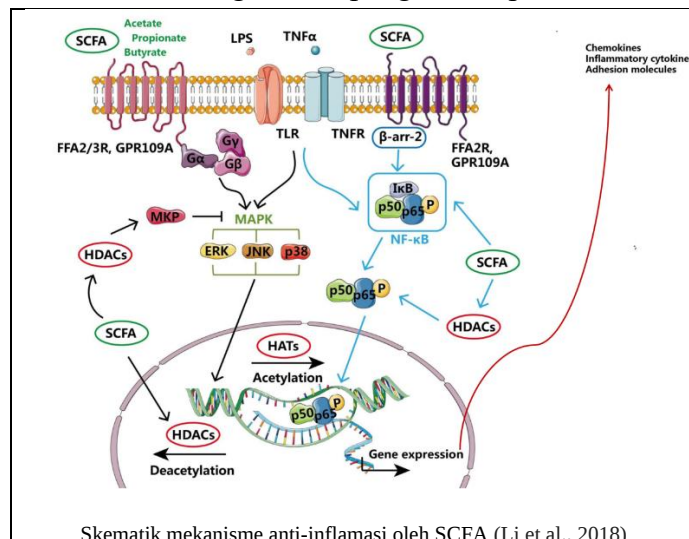
SCFA di jaringan otak mampu mengikat dan mengaktifkan reseptor G protein GPR43 dan GPR41 (reseptor asam lemak bebas FFAR2 dan FFAR3). Kedua reseptor tersebut secara luas juga diekspresikan dalam mukosa gastrointestinal dan sistem imun (Mohajeri et al., 2013). FFAR3 diekspresikan dalam jaringan otak dan BBB (Hoyles et al., 2018), berdasarkan temuan bahwa ditemukan tiga SCFA utama berada dalam cairan serebrospinal, meskipun dengan konsentrasi yang relatif rendah (Wishart et al., 2018). Reseptor SCFA juga bisa ditemukan di beberapa jenis sel lain, termasuk neuron. FFAR2 dan FFAR3



diekspresikan dalam neuron simpatis norepinefrinergik dan terikatnya reseptor ini dengan SCFA propionat meningkatkan pelepasan norepinefrin (Kimura et al., 2011). SCFA butirat dapat secara langsung mengaktifkan serabut saraf vagus aferen dan reseptor FFAR3 yang terdapat pada ganglion vagal batang otak tikus, efeknya dapat dimediasi oleh SCFA butirat (Lal et al., 2001). FFAR2 dan FFAR3 juga diketahui telah diekspresikan di ganglia dorsal root dan ganglia trigeminal yang diperlukan untuk transduksi nyeri. (Offermanns & Schwaninger, 2015).

Inhibisi terjadi dimana HDAC mengatur sekresi sitokin inflamasi dengan menghambat asetilasi NF- κ B. Ditemukan bahwa subunit p65 dan p50 dari NF- κ B berinteraksi dengan HDAC untuk menghambat transkripsi (Ashburner et al., 2001). Deasetilasi p65 oleh HDAC3 meningkatkan pengikatan p65 ke I κ B α ,

menjadikan ekspor kompleks NF- κ B dari nukleus kembali ke sitoplasma untuk menghambat transkripsi faktor proinflamasi (Chen et al., 2001). Propionat dan butirat dikenal sebagai penghambat diasetilasi histon dan telah terbukti



Skematis mekanisme anti-inflamasi oleh SCFA (Li et al., 2018)

mengatur aktivitas NF- κ B. Butirat meningkatkan produksi IL-10 dan menghambat produksi molekul proinflamasi TNF- α , IL-1 β , IL-12, dan NO dengan menghambat aktivitas NF- κ B (Ni et al., 2010).

Nukleosom yang terdiri dari 147 pasangan basa DNA yang dikelilingi oleh salinan ganda histon merupakan bahan penyusun dasar kromosom (Berson et al., 2018). Regulasi nukleosom dalam ekspresi gen melibatkan dua mekanisme utama, yaitu remodeling kompleks kromatin yang bergantung pada ATP akan menghasilkan penataan ulang kromosom yang cepat (Racki & Narlikar, 2008), dan modifikasi histone pasca-translasi di lebih dari 20 lokasi yang memungkinkan dengan berbagai cara asetilasi, sumoylasi, metilasi, ubikuitas, dan fosforilasi (Liu et al, 2018). Asetilasi histon adalah hasil aktivitas dinamis dua jenis enzim dengan

fungsi berlawanan: histone acetyltransferases (HATs) dan histone deacetylases (HDACs) (Fischer, 2014). Histon diasetilasi oleh HAT akan melonggarkan struktur kromatin dan memudahkan faktor transkripsi untuk berikatan dengan promotor gen dan mempengaruhi transkripsi. HDAC bertindak berlawanan dengan cara menghilangkan gugus asetil dari histon (Haberland et al., 2009).

Inhibitor diasetilasi histon dibagi menjadi beberapa kelas berdasarkan struktur molekulnya: asam alifatik, hidroksamat, benzamida, dan peptida siklik (Kim & Bae, 2011). SCFA termasuk dalam kelas asam alifatik dan bertindak sebagai penghambat spektrum luas enzim deasetilasi histon dalam kisaran milimolar (Licciardi et al., 2011). HDAC kelas I, HDAC kelas II, dan beberapa HDAC kelas III dapat bekerja menghambat secara non-kompetitif dengan butirat dan propionat (Vinolo et al., 2011). Efisiensi penghambatan butirat adalah sekitar 80%, yang merupakan yang tertinggi di antara SCFA; propionat memiliki efisiensi penghambatan sekitar 60% (Kasubuchi et al., 2015).

Reseptor G protein mentransduksi sinyal dengan mengaktifkan protein G hilirnya bersama subunit α , β , dan γ (Layden et al., 2013). Subunit $G\alpha$ berhubungan dengan berbagai mitogen-activated protein kinase (MAPK), seperti p38MAPK, JNK, dan ERK1/2 untuk mentransduksi sinyal pembentukan protein (Goldsmith & Dhanasekaran, 2007). Subunit $G\alpha i/o$ dapat bergabung dengan GPR41 dan GPR43, sedangkan $G\alpha q$ hanya dengan GPR43 (Hirasawa et al., 2008). Reseptor G protein mempengaruhi sekresi sitokin inflamasi dengan mengatur jalur β -arrestin 2 di bagian hulu jalur pensinyalan NF- κ B. Reseptor GPR43 mengurangi tingkat NF- κ B melalui jalur pensinyalan β -arrestin 2 dan mengurangi jumlah subunit p65 dan p50 yang memasuki nukleus. Dengan demikian, reseptor GPR43 menghambat transkripsi sitokin proinflamasi (Lee et al., 2013).

2.9 COT dan Paparan Ventilator

Pada kondisi akut, COT melibatkan berbagai entitas klinis yang mungkin memerlukan dukungan ventilasi mekanis. Tujuan dilakukan ventilasi pada pasien COT utamanya adalah melindungi jaringan otak dari cedera sekunder yang terjadi lebih lanjut (Frisvold et al., 2023). COT berbeda dengan kondisi neurokritikal yang lain, dimana pada kejadian COT biasanya tidak memiliki indikasi primer pada sistem respirasi sehubungan penggunaan ventilatornya dan bahkan memerlukan

Ventilator meskipun kemampuan bernafas spontan penderitanya masih ada (Robba et al., 2020).

Penggunaan ventilasi mekanis, selain pemberian antibiotik, pemberian produk darah, intervensi imunosupresif, juga intervensi non invasif lain memungkinkan dilakukan pada pasien yang diobservasi pada ruangan intensif (Martin et al., 2020). Berbagai intervensi tersebut mempengaruhi komposisi dan keberagaman mikrobiotanya yang selanjutnya juga berpengaruh terhadap progresifitas penyakit, respon obat, respon inflamasi sistemik, bahkan disfungsi organ yang terjadi (Garcia et al., 2022).

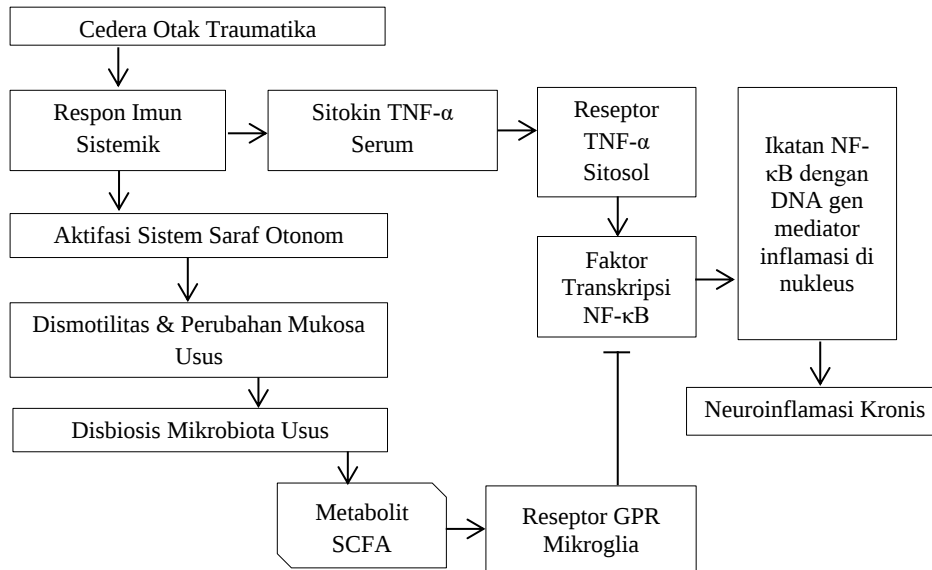
2.10 Paparan Ventilator Mempengaruhi Saluran Cerna

Ventilasi mekanis berpotensi memicu hipoperfusi pada saluran cerna dengan mengurangi *mean arterial pressure*. Terutama pada penggunaan *positive end-expiratory pressure* (PEEP) tinggi, terjadi penurunan venous return akibat berkurangnya gradien tekanan antara vena sistemik dan atrium kanan jantung. Preload yang berkurang mengakibatkan turunnya *cardiac output* dan hipotensi, yang lebih rentan dialami apabila pasien mengalami hipovolemia dan gangguan venokonstriksi. Aliran darah mesenterika berkurang seiring dengan berkurangnya *cardiac output*. Kejadian yang diinduksi PEEP ini bisa dicegah dengan mengoreksi aliran mesenterika menggunakan resusitasi cairan untuk mengembalikan *cardiac output* (Love et al., 1995).

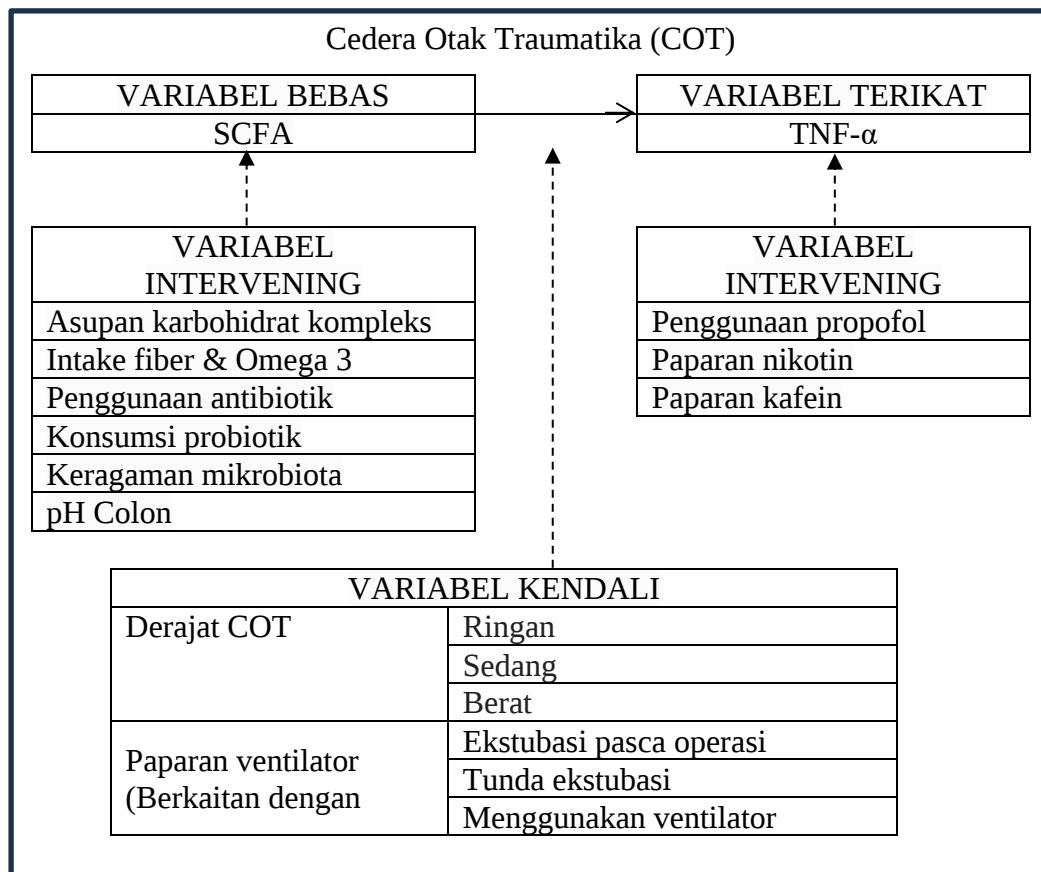
PEEP tinggi juga bisa memicu peningkatan tekanan intraabdomen akibat diafragma yang jauh tertekan ke bawah. Pada hewan coba, tekanan intraabdomen yang mencapai 20 mmHg sudah mengganggu aliran darah mesenterika sekaligus mengganggu aliran darah mukosa dan intramukosa saluran cerna, ketika mencapai 40mmHg sudah terjadi penurunan aliran darah pada semua organ saluran cerna (Diebel et al., 1992).

BAB III KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



3.3 Kerangka Konsep



tatalaksana operatif dan non operatif)	Tanpa penggunaan ventilator
--	-----------------------------

Keterangan:

- Variabel bebas ; mempengaruhi variabel terikat
 Variabel terikat ; bergantung dari variabel lainnya
 Variabel kendali ; dalam penelitian netral
 Variabel intervening ; pengaruhnya dalam penelitian tidak diutamakan

3.2 Definisi Operasional Yang Digunakan

1. *Short-Chain Fatty Acids* (SCFA) adalah asam lemak yang dihasilkan oleh mikrobiota usus dan beredar dalam sirkulasi darah. Diukur kadar totalnya menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dalam satuan pengukuran $\mu\text{mol/liter}$ dan pengolahannya sebagai data numerikal.
2. $\text{TNF-}\alpha$ adalah sitokin penanda neuroinflamasi COT pada serum darah manusia. Diukur menggunakan metode ELISA dalam satuan pengukuran pg/mL dan pengolahannya sebagai data numerikal.
3. Derajat COT adalah tingkat keparahan gangguan fungsi yang disebabkan oleh trauma mekanik terhadap jaringan otak secara langsung maupun tidak langsung. Dinilai menggunakan instrumen *Glasgow Coma Scale* (GCS) dalam skala ringan, sedang, dan berat. Pengolahannya sebagai data katagorikal.
4. Paparan ventilator adalah tatalaksana dukungan fungsi pernafasan terkait dengan penanganan definitif dari COT. Dinilai dengan cara observasi langsung hingga onset hari 5 yang dikelompokkan menjadi: ekstubasi dan tunda ekstubasi untuk tatalaksana operatif, serta kelompok menggunakan ventilator dan tanpa ventilator untuk tatalaksana konservatif. Pengolahannya sebagai data katagorikal.

3.4 Kriteria Objektif

1. Dinamika adalah kadar SCFA serum yang berbeda pada 3 serial pengukuran yaitu onset hari 1, hari 3 dan hari 5.
2. Perubahan adalah hasil pengukuran kadar $\text{TNF-}\alpha$ serum yang diasumsikan menurun antar 3 serial pengukuran.