

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kortikosteroid sering digunakan pada dosis terapi untuk berbagai penyakit inflamasi dan autoimun karena memiliki efek antiinflamasi. Kortikosteroid dapat menimbulkan efek pada sistem organ pada penggunaan klinis dan penghentian penggunaan kortikosteroid menjadi sulit karena berpotensi menimbulkan berbagai efek samping serius yang beberapa di antaranya mengancam jiwa. Oleh sebab itu, penggunaan kortikosteroid dalam suatu terapi selalu membutuhkan pertimbangan yang hati-hati mengenai risiko dan manfaat yang akan diterima pasien (Goodman, 2014).

Sekresi kortikosteroid endogen diatur oleh hipotalamus yang akan mengeluarkan CRH (*Corticotropin-releasing hormon*) dan mengatur hipofisis anterior untuk mengeluarkan ACTH (*Adrenocorticotropin Hormon*) yang akan memengaruhi korteks adrenal untuk mengeluarkan kortisol (Sherwood, 2012).

Penggunaan kortikosteroid eksogen dalam jangka panjang merupakan penyebab tersering *Glucocorticoid induced myopathy* seperti yang terjadi pada Sindroma Cushing, 60 % penderitanya akan mengalami kelemahan otot (Gupta, 2013).

Glucocorticoid induced myopathy dapat akut dan kronis. Miopati akut ditandai dengan kelemahan otot proksimal dan distal yang cepat dan progresif, biasanya terjadi pada pasien unit pelayanan intensif yang disebabkan oleh immobilisasi, defisiensi nutrisi, sepsis, dan pemberian kortikosteroid dosis tinggi. Miopati kronis ditandai dengan terjadinya kelemahan otot yang perlahan-lahan dan tidak nyeri, terutama pada otot proksimal dan menyebabkan atrofi otot dalam beberapa minggu sampai bulan (Gupta, 2013).

Pada *Glucocorticoid induced myopathy*, kortikosteroid dapat dijelaskan menggunakan tiga hipotesis. Hipotesis pertama, inhibisi sintesis protein; Hipotesis kedua dijelaskan berdasarkan mekanisme proteolisis otot menggunakan *Ubiquitin*

proteasome-pathway; Hipotesis ketiga terjadi peningkatan jumlah reseptor *3H-deksametason binding* di sitosol otot gastrocnemius (Gupta, 2013).

Melalui penelitian ini, peneliti tertarik untuk mengetahui efek kortikosteroid jangka panjang terhadap perubahan kerusakan otot secara histopatologi.

1.2 Identifikasi Masalah

1. Apakah terjadi perubahan diameter serabut otot rangka tikus wistar setelah pemberian kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang.
2. Apakah terjadi perubahan gambaran histopatologi otot rangka tikus wistar jantan setelah pemberian kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian adalah untuk mengetahui efek kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang terhadap otot rangka.

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui kerusakan otot rangka tikus wistar jantan baik diameter serabut otot maupun gambaran histopatologi setelah diberi kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Untuk menambah pengetahuan tentang efek samping kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang khususnya pada otot rangka.

1.4.2 Manfaat Praktis

Untuk menginformasikan kepada masyarakat tentang efek samping kortikosteroid oral dosis tinggi dan jangka panjang terhadap otot rangka.

1.5 Kerangka Penelitian dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Penelitian

Patogenesis atrofi otot akibat pemberian kortikosteroid berdasarkan jenis otot yang terjadi pada *type II muscle fibers* dapat dijelaskan menggunakan tiga hipotesis (Gupta, 2013). Hipotesis pertama, inhibisi sintesis protein yang meliputi: inhibisi transportasi asam amino yang mengakibatkan defosforilasi dari 4E-BP1 dan 40S protein ribosom S6 kinase di dalam otot dan inhibisi stimulasi *insulin-like growth factor-I*. Faktor tersebut menghambat sintesis protein dengan cara inisiasi dan translasi mRNA. Selain itu, terjadi juga peningkatan MyoD1, myf-5, dan MRF4 mRNA sehingga terjadi inhibisi myogenesis dengan cara *down regulation* myogenin yang akan mengurangi differensiasi sel mioblas C2C12 dan sel satelit. (Shah OJ *et all.*, 2000).

Hipotesis kedua dijelaskan berdasarkan mekanisme proteolisis otot menggunakan *Ubiquitin proteasome-pathway*. *Ubiquitin proteasome-pathway* (UPP) adalah mekanisme utama untuk katabolisme protein dalam sitosol dan inti yang terdiri dari konjugasi dan deubiquitinasi (Boston Biochem, 2016).

Konjugasi adalah ubiquitin yang menjadi rantai kovalen yang terkait dengan ubiquitin dan atau protein lain, baik sebagai molekul tunggal atau sebagai rantai poli-ubiquitin. Penempelan ubiquitin ke ϵ -amina residu lisin protein target memerlukan serangkaian langkah enzimatik ATP-dependent oleh enzim E1 (mengaktifkan ubiquitin), enzim E2 (konjugasi ubiquitin) dan enzim E3 (pengikat ubiquitin). Enzim E3 mengikat substrat protein dan enzim E2 untuk membentuk kompleks E2-E3-substrat yang memiliki spesifisitas substrat tertinggi untuk

cascade konjugasi. C-terminal residu Gly75-Gly76 dari ubiquitin adalah residu kunci yang berfungsi dalam reaksi kimia ubiquitin (Boston Biochem, 2016).

Deubiquitinasi adalah ikatan kovalen ubiquitin (isopeptide hubungan) antara ubiquitin dan protein target serta antara molekul ubiquitin dengan *Deubiquitinating Enzym* (DUBs). *Deubiquitinating Enzym* (DUBs) diperlukan untuk memroses kumpulan beragam monoubiquitin dan polyubiquitin, mengatur aktivitas kedua ligase dan substrat. (Boston, Biochem, 2016).

Hipotesis ketiga terjadi peningkatan jumlah reseptor *3H-deksametason binding* di sitosol otot gastrocnemius (Schakman O *et al.*, 2008, DuBois DC *et al.*, 1980).

1.5.2 Hipotesis

Kortikosteroid memperkecil diameter serabut otot setelah pemberian oral dosis tinggi dan jangka panjang.

