



Volume 1 Nomor 1, Januari 2021

## Korelasi Kadar HMGB1 dalam Serum dengan Derajat Fungsional Neurologik Yang Diukur Dengan NIHSS Pada Pasien Stroke Trombotik Akut

Aris Widayati<sup>1</sup>\*, Mohammad Saiful Islam\*

\* Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Penulis Korespondensi: Mohammad Saiful Islam (msaifulislam1952@gmail.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** High mobility group box 1 (HMGB1), akhir-akhir ini diketahui sebagai salah satu mediator yang memicu proses inflamasi setelah terjadi iskemia di otak. Saat ini telah dikenal beberapa reseptor HMGB1 yang memerantarai proses inflamasi di otak yaitu RAGE, TLR2 dan TLR4. Ikatan HMGB1 dengan reseptornya akan menyebabkan kerusakan neuron otak yang memberikan kontribusi perburukan defisit neurologi klinis. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar HMGB1 meningkat secara signifikan pada pasien stroke dibandingkan kelompok kontrol. Studi lain menunjukkan bahwa kadar HMGB1 yang tinggi setelah iskemia otak akan memperluas area infark. **Tujuan:** untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar HMGB1 dalam serum dengan derajat fungsional neurologik yang diukur dengan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut. **Metode:** Telah diukur kadar HMGB1 pada 43 pasien stroke trombotik akut yang di rawat di ruang saraf RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode September 2012 sampai Januari 2013 diukur kadar HMGB1 dengan metode ELISA - Sandwich menggunakan Indirect Capture Re Capture dan diukur derajat fungsional neurologik dengan NIHSS. **Hasil:** Rerata usia subyek penelitian ini  $60.40 \pm 9.346$  tahun. Subyek penelitian terdiri dari 24 wanita dan 19 pria. Rerata kadar HMGB1 serum adalah  $62.57 \pm 54.164$  ng/ml. Rerata nilai NIHSS adalah  $6.47 \pm 3.261$ . Terdapat korelasi positif dengan kekuatan lemah antara kadar HMGB1 serum dengan nilai NIHSS pada pasien stroke trombotik akut yang bermakna secara statistik ( $r = 0.353$  dan  $p = 0.02$ ) **Kesimpulan:** Terdapat korelasi positif antara kadar HMGB1 dalam serum dengan derajat fungsional neurologik yang diukur dengan skala NIHSS pada pasien stroke trombotik akut.

**Kata kunci:** HMGB1, NIHSS, penyakit, Stroke trombotik akut,

### ABSTRACT

**Introduction:** HMGB1 has recently been recognized as one of mediator promoting inflammation after brain ischemia. There are some receptors of HMGB1 mediated inflammation process in brain. They are RAGE, TLR2 and TLR4. Interaction of HMGB1 and these receptors induce neuron damage that contributes to severity of neurologic deficit. Some studies showed the high level of HMGB1 after brain ischemic correlated with infarct size. **Objective:** The goal of this study is to know correlation of serum level of HMGB1 and clinical functional neurologic measured by NIHSS in stroke ischemic patient. **Methods:** Forty three patients with ischemic stroke admitted in neurology department general hospital of Dr. Soetomo, Medical Faculty of UNAIR period September 2012 until January 2013. Exam of Level HMGB1 done by ELISA Sandwich use Indirect Capture Re Capture method and than by NIHSS. **Result:** The mean of age is  $60.40 \pm 9.346$  years old. Twenty four subjects are women and the others (19 subjects) are men. Serum level of HMGB1 is  $62.57 \pm 54.164$  ng/ml. Mean of NIHSS is  $6.47 \pm 3.261$ . There is positive correlation of serum level of HMGB1 and NIHSS. This result is significant ( $r=0.353$ ,  $p= 0.02$ ). **Conclusion:** There is positive correlation between serum level of HMGB1 and clinical functional neurologic measured by NIHSS.

**Keyword:** HMGB1, NIHSS, disease, Acute stroke ischemic

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan suatu kondisi yang diakibatkan oleh gangguan aliran darah ke otak. Otak merupakan organ dengan metabolisme yang aktif. Glukosa dan oksigen merupakan substrat penting dalam proses metabolisme di otak untuk menghasilkan energi. Tiap menit otak membutuhkan O<sub>2</sub> sebanyak 500 ml dan glukosa 75 – 100 mg. Aliran darah otak (ADO) normal sebanyak 53 ml/100 gram otak/menit.<sup>1</sup> Pada stroke iskemik, kerusakan jaringan otak terjadi akibat penurunan aliran darah ke otak. Iskemia menyebabkan kerusakan otak melalui jalur kaskade iskemik, dimana pengurangan oksigen dan glukosa lokal yang progresif menyebabkan gagalnya produksi energi berupa molekul adenosin trifosfat (ATP).<sup>2</sup> Jaringan otak yang mengalami iskemia akan melepaskan molekul- molekul yang dapat mengaktifkan jaringan sekitarnya yang masih hidup. Beberapa molekul activator (*danger-associated molecular patterns* atau DAMPs) seperti ATP, *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD), *heat shock protein* (HSP), dan *high-mobility group box 1* protein (HMGB1) akan muncul sebagai respon imun lokal akibat rusaknya jaringan otak setelah iskemia.<sup>5</sup>

Akhir – akhir ini, HMGB1 yang merupakan protein non histon yang terikat pada *deoxyribonucleic acid* (DNA), telah banyak diteliti. Banyak penelitian yang menjelaskan bahwa protein ini akan dilepas ke celah ekstra seluler dalam jumlah besar segera setelah terjadi iskemia. *High mobility group box 1* (HMGB1) akan menginduksi proses neuroinflamasi dan mengaktifasi mikroglia setelah iskemia otak. Sebuah penelitian mengenai pemberian anti-HMGB1 antibodi pada hewan coba menunjukkan adanya hambatan proses inflamasi dan aktivasi mikroglia akibat iskemia jaringan otak.<sup>4</sup>

*High-mobility group box 1* (HMGB1) terekspresi pada hampir semua jaringan termasuk otak. *High-mobility group box 1* (HMGB1) adalah protein kromosomal yang memiliki berbagai fungsi. Salah satu fungsi HMGB1 adalah sebagai stabilisasi struktur nukleosom dan memfasilitasi gen – gen transkripsi. *High-mobility group box 1* (HMGB1) akan di ekskresi setelah ada rangsangan sitokin dan terlibat dalam proses inflamasi. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa HMGB1 merupakan mediator inflamasi seperti halnya sitokin yang mampu menimbulkan kerusakan jaringan otak.<sup>4</sup>

*High-mobility group box 1* (HMGB1) akan meningkat pada sel yang mengalami iskemia, nekrosis dan pada sel yang mengalami apoptosis.<sup>5</sup> Seperti yang telah dikemukakan sebelumnya bahwa stroke merupakan penyebab kecacatan utama di dunia. *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) merupakan salah satu skala yang dapat digunakan untuk mengukur berbagai aspek fungsi otak, termasuk kesadaran, penglihatan, sensori, motorik, bahasa, dan fungsi bicara. Cacatan yang terjadi setelah stroke disebabkan oleh kerusakan

pada sel yang mengalami iskemia melalui kaskade inflamasi. Sehingga disini muncul suatu pertanyaan apakah HMGB1 yang diketahui sebagai salah satu mediator inflamasi dapat mempengaruhi derajat fungsional neurologik pada pasien stroke trombotik akut yang dapat diukur dengan menggunakan NIHSS.

## TUJUAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya korelasi antara kadar HMGB1 dalam serum dengan derajat fungsional neurologik yang diukur dengan skala NIHSS pada pasien stroke trombotik akut.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional, dengan desain studinya adalah *cross sectional study*. Lokasi penelitian dilakukan di ruang rawat inap seruni A, seruni B dan stroke unit RSUD Soetomo Surabaya, periode September 2012 - Pebruari 2013. Teknik pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling* yaitu berdasarkan sampel yang datang berturut turut dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel darah pasien dilakukan padahari ke 4 atau 5 atau 6 dari onset stroke. Derajat fungsional neurologik diukur dengan skala NIHSS pada saat yang sama dengan pengambilan sampel darah.

Pemeriksaan kadar serum HMGB1 dikerjakan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Kadar serum HMGB1 diperiksa dengan menggunakan teknik *ELISA KIT IBL*, dengan metode *Sandwich Indirect Capture Re Capture*. Analisa korelasi antara kadar HMGB1 dengan NIHSS digunakan uji *statistic pearson* (distribusi normal).

## HASIL

Proses pengumpulan data dan pemeriksaan kadar serum HMGB1 dilakukan mulai periode September 2012 - Februari 2013 di ruang rawat inap seruni A, seruni B dan stroke unit RSUD Soetomo Surabaya.

Rancangan yang dipakai adalah *cross sectional study*. Rancangan ini dipilih karena dianggap sesuai dengan masalah yang diteliti serta tujuan yang hendak dicapai. pengambilan sampel dengan metode *consecutive sampling* yaitu berdasarkan sampel yang datang berturut turut dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel darah pasien dilakukan padahari ke 4 atau 5 atau 6 dari onset stroke. Derajat fungsional neurologik diukur dengan skala NIHSS pada saat yang sama dengan pengambilan sampel darah.

Karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan usia, didapatkan bahwa usia berkisar antara usia 31 hingga 78 dengan rerata 60.40±9.346 yang dapat dilihat pada tabel 1. Kemudian pada tabel yang sama

didapatkan bahwa subjek penelitian berjumlah 43 orang dengan wanita sejumlah 24 orang dengan persentase 55.8%, sedangkan pria sejumlah 19 orang dengan persentase 44.2%.

Data klinis yang diperoleh dalam penelitian ini meliputi gula darah acak (GDA), kadar HMGB1, dan NIHSS. Kisaran nilai gula darah acak (GDA) didapatkan rerata  $142.3 \pm 77.76$  yang memiliki kisaran antara 73 sampai 547 yang dapat dilihat pada tabel 2.

Pada tabel 2 juga didapatkan data kadar HMGB1 yang memperoleh rerata  $62.57 \pm 54.164$  (ng/mL) yang memiliki kisaran antara 0.30 sampai 230.57. Nilai rerata NIHSS didapatkan rerata  $6.47 \pm 3.261$  yang memiliki kisaran antara 2 sampai 12 yang dapat dilihat pada tabel 2. Pada tabel 3 menunjukkan korelasi antara kadar HMGB1 dengan nilai NIHSS. Hasil uji korelasi dengan menggunakan uji *statistic pearson*. Dari data tersebut diperoleh koefisien korelasi yang bernilai  $0.353$  dengan  $p = 0.02$ .

## PEMBAHASAN

Dari hasil uji korelasi didapatkan hasil  $r = 0.353$  yang bermakna secara statistika  $p = 0.02$ . Hal ini menunjukkan bahwa adanya peningkatan kadar serum HMGB1 akan diikuti pula dengan peningkatan nilai NIHSS. Kondisi ini juga menunjukkan bahwa adanya peningkatan HMGB1 dalam serum pasien stroke trombotik akut akan diikuti pula dengan peningkatan derajat keparahan stroke. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa HMGB1 akan dilepas ke celah ekstraseluler dalam jumlah besar sesaat setelah adanya iskemia di otak.<sup>6</sup> Bahkan kadar HMGB1 secara dramatis juga meningkat di serum atau plasma pada pasien stroke iskemik dalam waktu 4 jam setelah terjadi iskemia di otak. Pada penelitian tersebut pemberian injeksi HMGB1 intraventrikuler ternyata meningkatkan derajat keparahan infark dan neuroinflamasi.<sup>8</sup>

Nilai  $r = 0.535$  menunjukkan tingkat korelasi yang lemah. Kemungkinan hal ini disebabkan saat pengambilan sampel pada hari ke 4 atau 5 atau 6 dari onset kadar HMGB1 mulai menurun, sebab HMGB1 akan di lepas secara cepat dalam jumlah yang tinggi pada 3 – 4 jam setelah *injury* sel. Selain itu HMGB1 memiliki *biphasic effect* yaitu setelah periode post iskemia HMGB1 akan berperan dalam proses neurogenesis dan remodeling vaskuler (melalui pembentukan EPC), yang selanjutnya akan meningkatkan proses angiogenesis pada areapenumbra.

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata kadar HMGB1 adalah  $62.57 \pm 54.164$ . Walaupundemikian

dalam penelitian ini belum bisa disimpulkan bahwa kadar HMGB1 meningkat atau tinggi pada pasien stroke trombotik akut. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa akan terjadi peningkatan kadar HMGB1 pada serum setelah terjadi iskemia di otak, seperti penelitian yang dilakukan Wang Y *et al.* dan Yang Q *et al.* yang menunjukkan adanya peningkatan kadar HMGB1 pasien stroke trombotik dibandingkan kelompok control.<sup>7,9</sup> Kondisi ini disebabkan karena pada penelitian ini tidak didapatkan adanya kelompok pembanding atau kelompok kontrol yang kondisinya normal. Sehingga hasil HMGB1 yang ada ini tidak dapat menunjukkan tinggi rendahnya kadar HMGB1 tanpa adanya kelompok pembanding (kontrol).

Pada penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara kadar serum HMGB1 dengan derajat fungsional neurologic yang diukur dengan NIHSS pada pasien stroke trombotik akut.

## KESIMPULAN

Terdapat korelasi positif antara kadar HMGB1 dalam serum dengan derajat fungsional neurologik yang diukur dengan skala NIHSS pada pasien stroke trombotik akut.

## DAFTAR PUSTAKA

- 1 Alfa AY, Penatalaksanaan stroke fase akut. Dalam Andi B, Sofiati D (Eds). Neurology in Daily Practice. Bandung: Bagian Ilmu Penyakit Saraf UNPAD. 2010; hlm: 67–83.
- 2 Deb P, Sharma S, Hassa KM, Pathophysiologic mechanism of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. J. pathophys. 2010; 17: 197 – 218.
- 3 Hayakawa K et al, Delayed treatment with minocycline ameliorates neurologic impairment through activated microglia expressing a high mobility group box 1-inhibiting mechanism. Stroke. 2008; 39: 951–958
- 4 Hayakawa K et al, Astrocytic high –mobility group 1 promotes endothelial progenitor cell mediated neurovascular remodeling during stroke recovery. PNAS. 2012; 1: 1–6.
- 5 Magnus T et al, Immune mechanism of stroke. Curr Opin Neurol. 2012; 25(3): 334–340.
- 6 Tang S et al, Functional role of soluble receptor for advance glycation end products in stroke. Arterioscler Thrombosc Biol. 2013; 33: 1-10.
- 7 Wang Y et al, Toll- like receptors in cerebral ischemic inflammatory injury. J neuroinflammation. 2011; 8 (134): 1-11.
- 8 Yang Q et al, High mobility group protein box1 and its relevance to cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2010; 30: 243–254.
- 9 Yang Q et al, HMGB1 mediates ischemia – reperfusion injury by TRIF – adaptor independent Toll- like receptor 4 signaling. J Cereb Blood Flow Metab. 2011; 31: 593-605.

**LAMPIRAN****Tabel 1.** Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Rerata	Kisaran
Usia(Tahun)	60.40±9.346	31–78

  

Variabel	Jumlah	Persentase
Pria	24	55.8%
Wanita	19	48.2%
Jumlah	43	100%

**Tabel 2.** Nilai Gula Darah Acak (GDA), HMGB1, dan NIHSS

Variabel	Rerata	Kisaran
Gula Darah Acak (GDA)	142.3±77.76	73–547
HMGB1 (ng/mL)	62.57±54.164	0.30–230.57
NIHSS	6.47±3.261	2–12

**Tabel 3.** Korelasi antara kadar HMGB1 dengan nilai NIHSS

Variabel	Koefisien	P
Kadar HMGB1 vs nilai NIHSS	<b>Korelasi</b> 0.353	0.02