

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Gangguan sistem saraf pusat merupakan salah satu masalah pada bidang kesehatan yang masih minim pemecahannya. Adanya serangan berulang merupakan efek morbiditas jangka panjang sebagai akibat dari gangguan sistem saraf pusat. Gangguan sistem saraf pusat ini membatasi gerak sensorik dan motorik penderitanya, sehingga akan berefek pada kemampuan penderita dalam beraktivitas sehari-hari. Beberapa penyakit gangguan sistem saraf pusat yang banyak terjadi diantaranya demensia, Parkinson, stroke, dan *Traumatic Brain Injury* (TBI) [1].

TBI merupakan cedera fisik pada jaringan otak yang dapat merusak fungsi otak, baik bersifat sementara maupun permanen [2]. TBI adalah salah satu cedera kepala yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Gangguan ini terjadi pada 2% dari seluruh populasi di dunia setiap tahunnya dan menjadi penyebab utama kematian serta kecacatan yang berat pada anak-anak dan dewasa muda [3]. TBI menjadi penyebab utama kasus kematian dan disabilitas di Amerika Serikat. Di negara tersebut, TBI paling banyak disebabkan oleh kecelakaan kendaraan bermotor, terjatuh, dan cedera ketika berolahraga [2]. Menurut *Brain Injury Assosiation of America*, cedera otak adalah suatu kerusakan pada otak, bukan bersifat kongenital ataupun degeneratif, tetapi disebabkan oleh serangan atau benturan fisik dari luar [4,5]. Di Amerika Serikat sebanyak 1,7 juta orang mengalami TBI dalam hitungan prevalensi. TBI merupakan faktor ketiga (30,5%) yang berkontribusi terhadap semua kematian terkait cedera di Amerika Serikat [6].

Di Indonesia sendiri, jumlah kasus TBI terus meningkat. Data cedera kepala di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makasar, pada tahun 2005, 861 kasus, tahun 2006, 817 kasus dan tahun 2007, 1078 kasus. Data pada Bagian Bedah Saraf Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2007 menunjukkan terdapat 89 pasien cedera kepala berat yang dirawat dengan angka kematian 42,7% [3]. Angka kematian pada laki-laki tercatat tiga kali lebih tinggi (28,8 tiap 100.000 penduduk) dibandingkan angka kematian pada perempuan (9,1 tiap 100.000 penduduk). Tingginya insiden

pada laki-laki disebabkan karena laki-laki dominan melakukan aktivitas beresiko tinggi, resiko kerja, dan cedera yang berhubungan dengan kekerasan, jika dibandingkan dengan perempuan. Perkiraan insiden cedera otak meningkat dua kali lipat pada umur 5 hingga 14 tahun. Puncak insiden pada laki-laki dan perempuan dewasa dan dewasa muda mencapai 250 kasus tiap 100.000 populasi, 20% diantaranya mengalami cedera otak sedang hingga berat [7].

Cedera otak traumatik (TBI) dapat diklasifikasikan menjadi dua mekanisme berdasarkan akibat yang ditimbulkan pada kepala, yaitu cedera primer (*primary insult*) dan cedera sekunder (*secondary insult*). Cedera primer merupakan akibat langsung trauma yang menimbulkan kerusakan primer atau kerusakan mekanis. Sedangkan cedera sekunder merupakan proses patologis yang dimulai pada saat cedera dengan presentasi klinis tertunda [8]. Cedera otak sekunder sensitif terhadap terapi dan proses terjadinya dapat dicegah [9].

Superoksida radikal akan diproduksi segera setelah terjadi cedera kepala traumatik. Mekanisme ini dicetuskan oleh disregulasi  $Ca^{2+}$  yang terjadi akibat eksitotoksitas yang dimediasi oleh glutamate post trauma. Superoksida radikal akan berikatan dengan NO membentuk oksidan neurotoksik yang kuat, yaitu peroksinitrit. Peroksinitrit ini nantinya akan berperan dalam peroksidasi lemak, disfungsi mitokondria serta kerusakan DNA. Superoksida radikal merupakan salah satu jenis *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang peningkatannya dapat dideteksi dengan pengukuran kadar malondialdehide sebagai hasil dari degradasi lemak tak jenuh [3].

MDA terbentuk dari peroksidasi lipid pada membran sel yang merupakan reaksi radikal bebas (radikal hidroksi) dengan *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) [10]. Radikal bebas berusaha menstabilkan diri dengan mengambil elektron dari molekul lain. Pada keadaan normal terjadi keseimbangan antara pembentukan ROS dan aktivitas antioksidan di dalam sel. Jika keseimbangan tersebut terganggu akan menimbulkan stress oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan komponen-komponen sel [11].

*Heat Shock Protein 70* (HSP70) adalah *ATP-dependent* molekul chaperon yang mengatur beragam fungsi sel, termasuk pelipatan dan perakitan protein yang baru disintesis, pelipatan protein yang gagal melipat (*misfolded protein*), transportasi protein melalui membrane intraseluler serta menjaga homeostasis protein

dalam sel [12]. Ekspresi Hsp dapat diinduksi oleh berbagai macam *stressors*, diantaranya kenaikan temperature, logam-logam berat, *small molecule chemical toxicants*, infeksi, dan gangguan radikal bebas. Mutasi dan pengaruh lingkungan seperti peradangan, iskemia, luka dan pemulihan jaringan, kanker serta penyakit-penyakit neurodegeneratif juga diketahui berkaitan dengan ekspresi Hsp abnormal [13].

Salah satu cara untuk mengatasi stress oksidatif sebagai respon terhadap cedera otak adalah dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar (eksogen), salah satunya yaitu ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.). Kulit manggis mengandung beberapa antioksidan, salah satunya xanthone.  $\alpha$ -mangostin ( $\alpha$ -MG) dan  $\gamma$ -mangostin ( $\gamma$ -MG) merupakan senyawa xanthone yang paling melimpah di dalam kulit buah manggis. Dalam studi *in vitro* menunjukkan bahwa senyawa xanthone dapat digunakan sebagai antioksidan, antiproliferatif, antimikroba, antiinflamasi, dan anti kanker [14].

Di sisi lain, minocycline sebagai obat neuroprotektor masih digunakan untuk terapi sintesis. Minocycline diketahui dapat memperbaiki dan mencegah kerusakan lebih lanjut pada membran sel saraf rusak akibat trauma karena sifatnya sebagai antiinflamasi dan antiapoptosis [15]. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh terapi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) jika dibandingkan dengan minocycline (*gold standart*) terhadap kadar malondialdehida serum darah serta ekspresi *Heat Shock Protein 70* (HSP70) pada otak tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Apakah terjadi penurunan kadar malondialdehida pada serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI setelah dilakukan terapi ekstrak kulit manggis?
2. Apakah pemberian terapi ekstrak kulit manggis berpengaruh terhadap penurunan ekspresi HSP70 pada otak tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI?

### 1.3 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tikus yang digunakan berasal dari Laboratorium Fisiologi FKUB strain Wistar berjenis kelamin jantan sebanyak 20 ekor yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan sebesar 300-350 gram. Penggunaan hewan coba sudah mendapatkan sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian (KEP) Universitas Brawijaya No. 763-KEP-UB.
2. Ekstrak kulit manggis yang digunakan untuk terapi pasca TBI berasal dari Laboratorium Materia Medica Batu dengan dosis 0,5 mL/hari selama 5 hari, sedangkan minocycline yang digunakan sebagai *gold standart* diberikan dengan dosis 0,5 mL/hari selama 5 hari.
3. Tikus TBI dibuat dengan cara menjatuhkan besi silinder seberat 40 gram dengan diameter 4 mm dari ketinggian 180 cm sebanyak 1 kali tepat pada kepala tikus (model Feeney).
4. Bagian yang diamati pada pengukuran ekspresi HSP70 secara imunohistokimia adalah sitoplasma dan membran sel pada korteks otak.

### 1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan permasalahan, maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pengaruh terapi ekstrak kulit manggis terhadap penurunan kadar malondialdehida pada serum darah tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI.
2. Mempelajari pengaruh terapi ekstrak kulit manggis terhadap penurunan ekspresi HSP70 pada otak tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah dapat memberikan informasi bahwa ekstrak kulit manggis dapat digunakan sebagai alternatif terapi pengganti obat minocycline dalam mengatasi cedera otak traumatik (TBI) serta sebagai kajian ilmiah tentang keparahan trauma otak.