

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Pendahuluan

Menurut *Brain Injury Association of America*, cedera otak merupakan suatu kerusakan pada otak, yang disebabkan oleh benturan fisik dari luar dan bukan bersifat congenital ataupun degeneratif [1]. Cedera kepala merupakan salah satu penyebab kematian dan kecacatan pada kelompok usia produktif yang umumnya terjadi akibat kecelakaan lalu lintas [2]. Menurut *World Health Organization* (WHO) (2009) Sekitar 16.000 orang meninggal di seluruh dunia setiap hari diakibatkan oleh semua jenis cedera. Cedera mewakili sekitar 12% dari beban keseluruhan penyakit, sehingga cedera merupakan penyebab penting ketiga kematian secara keseluruhan. Indonesia menjadi Negara ketiga di Asia di bawah Tiongkok dan India dengan total 38.279 total kematian akibat kecelakaan lalu lintas di tahun 2015 menurut WHO. Angka kejadian cedera otak pada tahun 2008-2010 di RS. Hasan Sadikin Bandung, kejadian cedera otak ringan terdapat 1641 kasus, cedera otak sedang 1086 kasus, dan cedera otak berat 109 kasus dengan penyebab utama yaitu kecelakaan kendaraan roda dua [3].

Traumatic Brain Injury terjadi ketika kepala mengalami suatu trauma yang menyebabkan otak bergerak cepat dalam tempurung tengkorak yang menyebabkan terjadinya cedera otak. Cedera primer disebabkan oleh benturan pertama, yaitu saat otak bergeser dari tempat semula, mengakibatkan cedera jaringan langsung dan kematian sel nekrotik. Selanjutnya akan terjadi cedera sekunder di tingkat seluler dimana sel-sel sekitar lokasi trauma secara bertahap akan mengalami kematian sel akibat tidak terjadi perbaikan, ditandai dengan peningkatan tekanan intrakranial dan penurunan aliran darah otak. Secara bersamaan, mekanisme tersebut menyebabkan degradasi membrane struktur pembuluh darah dan sel, serta kematian sel dan berujung pada nekrosis atau apoptosis pada sel [4].

Kematian sel apoptosis berkontribusi atas disfungsi neurologis dan hilangnya kontribusi sel saraf. Beberapa intervensi farmakologi telah dikembangkan berdasarkan mekanisme yang mendasari ini, meskipun penelitian telah menunjukkan tidak ada peningkatan yang signifikan di hasil klinis. Terapi dan mekanisme baru dibutuhkan untuk mengatasi cedera setelah trauma otak pada tikus [1]. Pada saat cedera otak maka beberapa sel inflamasi akan teraktivasi seperti makrofag. Inflamasi pada cedera kepala juga akan mengaktivasi sel inflamasi seperti eosinofil, neutrofil, limfosit, sel microglia, dan sel mast. Sel inflamasi yang teraktivasi akan memicu terjadinya ROS. Adanya ROS yang berlebih akan mengaktifasi NFkB yang akan menghasilkan protease sebagai respon terhadap inflamasi. Sitokin proinflamasi berupa IL-1 dan TNF- α dihasilkan akibat aktivasi makrofag tersebut. [5]. Sitokin proinflamasi dalam jumlah besar dapat menyebabkan kerusakan jaringan sebagai manifestasi klinis infeksi bakteri yang tidak terkontrol. IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang dapat menghambat reaksi inflamasi non spesifik maupun spesifik yang diperantarai sel T, Karena itu meningkatnya IL-10 untuk mencapai keseimbangan Th1 dan Th2 dapat menghambat kerusakan jaringan [6]

Studi yang berkaitan dengan tanaman tradisional merupakan alternatif sebagai obat antiinflamasi. Penelitian-penelitian terhadap aktivitas tanaman selama dua abad terakhir telah menghasilkan senyawa-senyawa untuk perkembangan obat modern. Beberapa studi menunjukkan bahwa ekstrak kulit manggis dapat dimanfaatkan dalam farmakologi sebagai antiinflamasi, antihistamin, pengobatan penyakit jantung, antibakteri, anti jamur bahkan untuk pengobatan atau terapi penyakit HIV [7]. Terapi menggunakan minocycline merupakan terapi untuk cedera otak yang sudah ada. Selain itu, Tetrasiklin, dan turunan dari minocycline selain memiliki sifat antibiotic, baru-baru ini ditemukan memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-apoptosis [8]. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui apakah pengaruh terapi ekstrak kulit manggis dapat digunakan untuk menggantikan terapi minocycline

dari traumatic brain injury sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dilihat dari sitokin antiinflamasi (IL-10) pada otak dan aktivitas protease pada plasma darah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah di buat, dapat dirumuskan beberapa permasalahan sebagai berikut :

1. Apakah terapi menggunakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat menurunkan aktivitas protease pada plasma darah tikus (*Rattus norvegicus*) model *Traumatic Brain Injury* (TBI)?
2. Apakah terapi menggunakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dapat meningkatkan ekspresi Interleukin-10 (IL-10) pada otak tikus (*Rattus norvegicus*) model *Traumatic Brain Injury* (TBI)?

1.3 Batasan Masalah

1. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang digunakan berasal dari Laboratorium, Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya strain Wistar sejumlah 28 ekor, jenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan, berat badan 250-350 gram dan penggunaan hewan model telah mendapat sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian (KEP) nomor 763-KEP-UB Universitas Brawijaya.
2. Induksi Traumatic Brain Injury pada hewan model tikus (*Rattus norvegicus*) dilakukan dengan penjatuhan selongsong silinder besi seberat 40 gram dengan ketinggian 180 centimeter pada tengkorak kepala tikus.
3. Ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang digunakan berasal dari Laboratorium Materia Medica Batu.
4. Dosis terapi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) yang diberikan pada hewan coba Tikus (*Rattus norvegicus*) adalah sebesar 0,5 mL dan dilakukan selama 5 hari setelah dijatuhkan beban.
5. Variabel yang diamati dalam penelitian ini adalah aktivitas protease pada plasma darah dan ekspresi Interleukin-10 otak tikus TBI.

6. Sel yang diamati pada pengukuran ekspresi IL-10 adalah inti sel yang terletak pada bagian koteks otak.
7. Minocycline merupakan antibiotic standar untuk pengobatan cedera otak.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang telah dibuat, tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui efek terapi menggunakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam penurunan aktivitas protease pada plasma darah tikus (*Rattus norvegicus*) model *Traumatic Brain Injury* (TBI).
2. Mengetahui efek terapi menggunakan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam meningkatkan ekspresi Interleukin-10 (IL-10) pada otak tikus (*Rattus norvegicus*) model *Traumatic Brain Injury* (TBI).

1.5 Manfaat Penelitian

Melalui penelitian ini diharapkan dapat mengetahui aktivitas protease pada plasma darah dan ekspresi Interleukin-10 otak tikus (*Rattus norvegicus*) model TBI setelah di terapi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) sehingga dapat dijadikan acuan untuk menjadi salah satu alternative penanganan cedera otak.