

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Traumatic Brain Injury**

##### **2.1.1 Definisi**

*Traumatic Brain Injury* (TBI) adalah cedera pada otak yang diakibatkan oleh benturan, pukulan, dan gonjangan pada kepala atau cedera karena penetrasi langsung pada kepala. TBI dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup karena terjadi berbagai gangguan pada organ, kecacatan fisik dan keterbatasan fungsi. Gangguan kognitif akibat TBI dapat berupa gangguan memori, kemampuan belajar, pemahaman, dan koordinasi. Selain itu, TBI dapat mempengaruhi emosi, perilaku dan kemampuan motorik (CDC, 2015). TBI dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Secara primer, TBI terjadi sebagai akibat dari cedera langsung yang akut. TBI primer menyebabkan kerusakan pada dinding sel dan meningkatkan permeabilitas membran sehingga terjadi gangguan homeostasis terutama pada jaringan axonal. Proses kerusakan neuron terus berlangsung hingga sehari-hari dapat menyebabkan proses hiper-inflamasi dan neurotoksisitas pada TBI sekunder. Adanya akumulasi cairan vasogenik di otak menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, hipoperfusi dan iskemia serebral (Dinsmore, 2013)

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Insiden *traumatic brain injury* terjadi rata-rata 108-332 kasus baru per 100.000 populasi/tahun. Di dunia rata-rata terjadi lebih dari 10 juta jiwa mengalami rawat inap atau kematian akibat TBI tiap tahunnya. Sekitar 1,7 juta penduduk

Amerika Serikat mengalami TBI dan 1,4 juta penduduk diantaranya membutuhkan perawatan di departemen *emergency* (Faried *et al.*, 2017). Selain itu, TBI menyebabkan 40% kematian akibat cedera akut (Wee *et al.*, 2016). Prevalensi TBI di Indonesia dibandingkan dengan trauma lainnya meningkat dari 14,5% pada tahun 2007 menjadi 14,9% pada tahun 2013. Kematian akibat TBI juga meningkat dari 6 per 100.000 populasi pada tahun 2000 menjadi 9 per 100.000 pada tahun 2009 (Sekeon *et al.*, 2015).

### 2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi traumatic brain injury dibedakan menjadi tiga fase yang sering *overlapping*, yaitu fase awal, fase intermediet, dan fase lambat. Kerusakan pada fase awal sering berhubungan dengan ischemic cascade yang mengganggu aliran darah otak normal sehingga terjadi penurunan aliran darah otak regional ipsilateral dengan trauma. Proses tersebut menyebabkan metabolisme berubah menjadi metabolisme anaerob dengan laktat sebagai markernya (Stein *et al.*, 2012). Deregulasi metabolisme cerebral menyebabkan kurangnya produksi energi cerebral, penurunan ATP karena kegagalan *ATP-dependent ion channel* dan protein. Adanya iskemia, penurunan cerebral blood flow dan perubahan proses metabolisme menyebabkan kematian sel yang di mediasi oleh eksitotoksisitas. Peningkatan glutamat yang berikatan dengan reseptor NMDA, menyebabkan influks  $\text{Ca}^{2+}$  dan  $\text{Na}^{+}$  yang mengaktifasi enzim-enzim perusak sel (Wang *et al.*, 2013). Akumulasi intraseluler  $\text{Ca}^{2+}$  karena eksitotoksisitas dari glutamat menyebabkan mitokondria menyerap  $\text{Ca}^{2+}$  dan mitokondria edema sehingga mengganggu proses oksidatif fosforilasi dan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS). Gangguan pada mitokondria menyebabkan pelepasan c sitokrom

dan aktivasi protein caspase yang berperan dalam kematian sel (Algattas *et al.*, 2014).

Fase intermediet merupakan fase neuroinflamasi. *Traumatic brain injury* menyebabkan kerusakan pada *blood brain barrier* (BBB) sehingga memungkinkan sitokin-sitokin masuk ke dalam parenkim secara tidak selektif. Peningkatan sitokin dan kemokin menyebabkan pemanjangan proses inflamasi, akan tetapi proses inflamasi juga diperlukan dalam fagositosis debris untuk proses neurogenesis. Pasca TBI terjadi peningkatan CCL3, CCL20, CXCL2 dan CXCR2 menyebabkan ekstravasasi leukosit dan limfosit yang memperlama proses inflamasi (Liao *et al.*, 2013). Sitokin utama dalam proses neuroinflamasi adalah IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Aktivasi IL-1 $\beta$  menstimulasi mikroglia dan mengekspresikan Krüppel-like factor 4 (Klf4) melalui jalur PI3K/Akt. Selain itu, kerusakan pada astrosit menyebabkan pengeluaran IL-1 $\beta$  sehingga mengaktifasi jalur intraseluler ERK yang mengeluarkan matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). MMP-9 mendegradasi matriks ekstraselluler dan menyebabkan BBB *breakdown* dan pemanjangan proses neuroinflamasi (Algattas *et al.*, 2014). Sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$  dilepaskan pada 3-5 jam pasca cedera (Svennigsen, 2013). Sedangkan fase lambat terjadi beberapa minggu pasca trauma. Hippocampus bergantung pada penghambatan GABA untuk memperbaiki fungsi dan kerusakan akibat aktivitas elektrik yang abnormal. Penurunan fungsi hambatan tersebut menyebabkan kejang (Lucke-Wold *et al.*, 2015).

#### **2.1.4 Klasifikasi TBI**

Klasifikasi TBI ditentukan oleh derajat hilangnya kesadaran pasien berdasarkan pada rentang nilai Glasgow Coma Scale (GCS) dan derajat amnesia

pasca trauma. TBI diklasifikasikan menjadi TBI ringan, sedang, dan berat (Friedland, 2013). TBI ringan diindikasikan oleh GCS 13-15. Sebagian besar pasien TBI berada pada TBI ringan ini. Pasien TBI ringan masih sadar, dapat berkomunikasi dan mengikuti perintah. Pasien dengan TBI sedang (GCS 9-12) secara umum merasa mengantuk namun tidak koma. Pasien dapat membuka mata dan melokalisasi stimulasi nyeri, akan tetapi pasien beresiko tinggi terjadi deteriorasi. Sedangkan pasien dengan GCS kurang dari 8 termasuk dalam TBI berat. Pasien dengan TBI berat terjadi kelainan struktural dan metabolisme otak secara signifikan (Zollman *et al.*, 2016) Namun, beberapa faktor seperti hipoksia, hipotensi, intoksikasi alkohol dapat berefek pada GCS sehingga menyulitkan proses diagnostik (Dinsmore, 2013).

**Tabel 2.1 Glasgow Coma Scale**

Tabel Glasgow Coma Scale	
Parameter	Nilai
Membuka Mata	
- Spontan	4
- Dengan suara atau bicara	3
- Dengan rangsang nyeri	2
- Tidak ada reaksi	1
Respon verbal (bicara)	
- Baik, tidak ada disorientasi	5
- Bicara kacau	4
- Hanya kata-kata	3
- Hanya suara atau mengerang	2
- Tidak ada respon	1
Respon motorik (Gerakan)	
- Mengikuti perintah	6
- Melokalisir bagian nyeri	5
- Menghindar atau menarik tubuh	4
- Fleksi abnormal	3
- Ekstensi abnormal	2
- Tidak ada respon	1

### 2.1.5 Tatalaksana

Tatalaksana awal pada traumatic brain injury di rumah sakit adalah Advanced Trauma Life Support (ATLS). Tracheal intubation adalah gold standar dalam manajemen jalan napas pada pasien TBI berat. Selain itu, oksigenasi dan obat-obatan anestesi harus diberikan untuk mengontrol pernapasan pasien. Penggunaan obat-obatan pada TBI harus dilakukan secara multidisipliner serta jelas tujuan dan indikasi pengobatan (Talsky *et al.*, 2011). Penggunaan profilaksis hipotermia dan *Hyperbaric Oxygen Therapy* (HBOT) bertujuan untuk menurunkan energi yang digunakan otak dan meningkatkan oksigen. Dekompresi craniectomi terkadang di pilih sebagai terapi untuk memberikan ruang pada ekspansi serebral (Algattas *et al.*, 2014). Namun, *evidence base* mengenai manajemen pada TBI masih terbatas dan kurang berkembang (Dinsmore, 2013).

### 2.1.6 Prognosis

Secara umum prognosis dari TBI dipengaruhi oleh umur, nilai Glasgow coma scale, reaksi pupil, awal hipoksia dan hipotensi, refleks batang otak, dan hasil CT scan (Saini *et al.*, 2012).

## 2.2 Pegagan

### 2.2.1 Morfologi

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman tahunan yang tumbuh liar di perkebunan, ladang, dan sepanjang persawahan. Tanaman ini tumbuh di daerah tropis dan subtropis dengan ketinggian 600m. Saat ini, pegagan dapat ditemui hampir di berbagai belahan negara seperti Indonesia, Cina, Jepang, India, dan Australia. Pegagan sudah digunakan sebagai tanaman obat sejak jaman dahulu

(Samsiar *et al.*, 2013). Batang pegagan berupa stolon yang menjalar di permukaan tanah serta memiliki tinggi 15 cm dan panjang 80-100cm. Diameter daun 15mm dengan tepi beringgit hingga bergerigi. Bunga pegagan adalah tipe bunga majemuk dengan tipe payung tunggul dengan 3-5 anak bunga yang muncul pada ketiak daunnya (BPOM, 2010).



**Gambar 2.1 Tanaman Pegagan (*Centella asiatica*)**

### **2.2.2 Taksonomi**

Secara taksonomi, pegagan diklasifikasikan sebagai berikut.

Kingdom : Eukaryota  
Subkingdom : Embryophyta  
Division : Spermatophyta  
Subdivion : Angiospermae  
Class : Dicotyledoneae

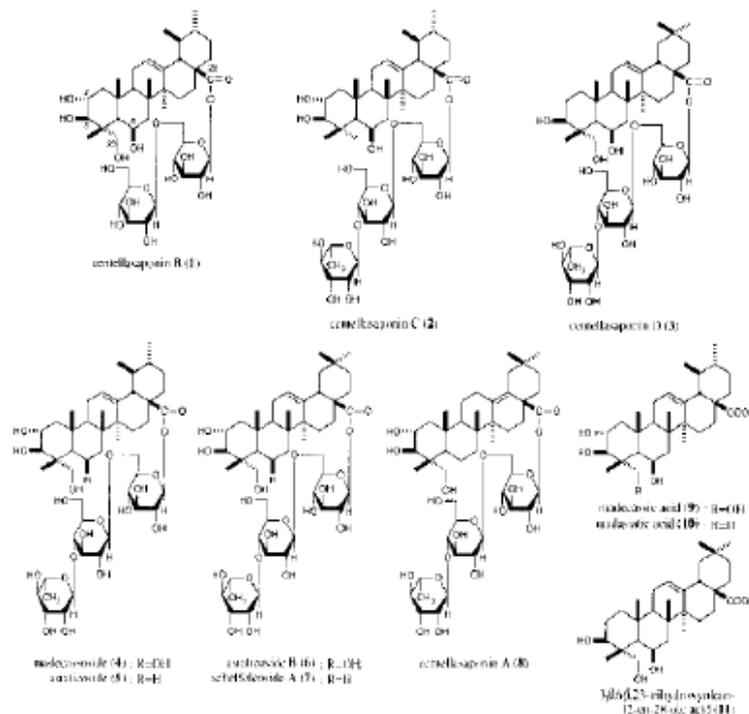
Subclass : Rosidae  
Order : Araliales  
Family : Apiaceae  
Subfamily : Hydrocotyle  
Genus : Centella  
Species : *Centella asiatica*  
Sinonim : *Hydrocotyle asiatica*  
(Pribadi, 2013)

### 2.2.3 Manfaat

Pegagan banyak dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Tanaman ini sering digunakan sebagai obat diuretika, antipiretik, meningkatkan memori, anti bakteri, antiinflamasi, stimulan (Samsiar et al., 2013). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa pegagan memiliki potensi sebagai antioksidan yang baik bagi tubuh. Konsumsi pegagan memiliki efek melindungi saraf dari kerusakan akibat radikal bebas dan reaksi oksidatif sehingga dapat dimanfaatkan sebagai neuroprotektif (Seevaratman et al., 2012). Sejak jaman dahulu, masyarakat menggunakan pegagan untuk mengobati luka dan mempercepat penyembuhan luka. Penggunaan pegagan pada luka dapat meningkatkan proliferasi sel dan sintesis kolagen sehingga mempercepat penyembuhan pada luka (Gohil et al., 2010). Senyawa asiatikosida pada pegagan bermanfaat untuk penyembuhan penyakit kusta dan tuberkulosis. Selain itu, secara empirik pegagan memiliki manfaat dalam penyembuhan disentri, rematik, wasir, asma, dan penambah nafsu makan (Sari et al., 2013).

## 2.2.4 Kandungan

Komponen terpenting pada pegagan adalah saponin triterpenoid. Triterpenoid pegagan terdiri dari asiaticosida, asam asiatik, asam madekasid, madekasosida, brahmosida, asam brahmik, brahminosida, thankinisida, isothankunisoda, centellosida, dan asam sentik. Namun, kandungan triterpenoid pegagan dipengaruhi oleh lokasi dan kondisi lingkungan tumbuhnya tanaman tersebut (Seeveratnam et al., 2012). Pegagan kaya akan vitamin C, vitamin B1, vitamin B2, niacin, karotenoid dan vitamin A. Selain itu, dalam pegagan terdiri dari 12% garam mineral seperti magnesium, kalium, kalsium, natrium, dan besi (Marliani et al., 2011)

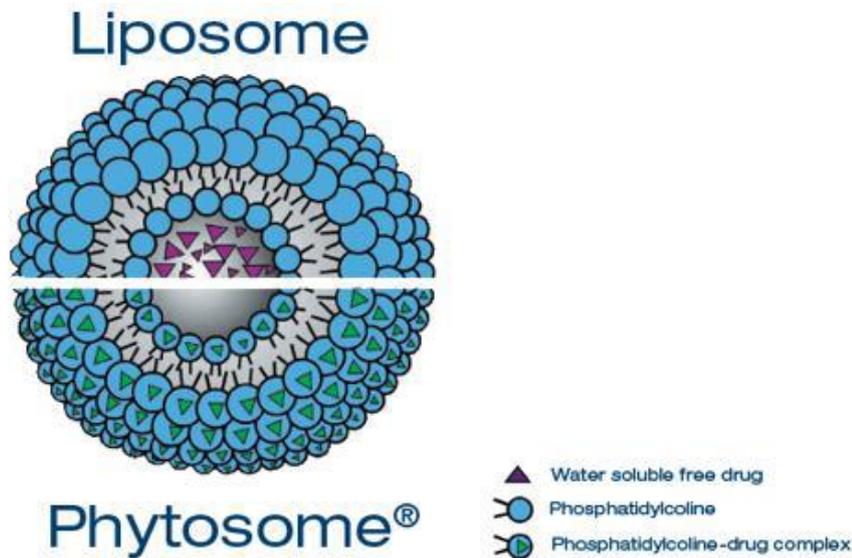


Gambar 2.2 Kandungan senyawa dalam pegagan (*Centella asiatica*)

### 2.3 Fitosom

Fitosom merupakan salah satu drug delivery system (DDS) yang meningkatkan absorpsi dan bioavailability pada fitokonstituen yang bersifat polar lipid insoluble misal flavonoid. Beberapa flavonoid sulit untuk diabsorpsi dikarenakan cincin molekul yang multipel dan kelarutan terhadap lemak dan minyak yang kecil. Ikatan yang terjadi antara molekul phosphatidylcoline pada fitosom dan fitokonstituen terbukti merupakan ikatan yang stabil (Dhyani et al., 2017). Fitosom terdiri dari fosfatidilkolin dan fitokonstituen dalam ekstrak tanaman dengan rasio 1:1 atau 2:1 tergantung pada jenis fitokonstituennya. Antara fosfatidilkolin dan fitokonstituen dihubungkan oleh suatu ikatan yang kuat yaitu ikatan hidrogen sehingga komposisi fitosom menjadi stabil (Deshpande *et al.*, 2014).

Selain sebagai DDS yang mampu memperbaiki farmakokinetik dan farmakodinamik fitokonstituen, fitosom juga bermanfaat sebagai antiinflamasi dan hepatoprotektor sehingga sering bersinergi dengan zat hepatoprotektor. Fitosom berbeda dengan liposom. Fitosom mampu berikatan dengan sisi polar pada fitokonstituen serta mampu membentuk ikatan hidrogen antara keduanya. Sedangkan liposom hanya mampu melingkupi zat aktif fitokonstituen tanpa berikatan dengan zat tersebut (Amit *et al.*, 2013).



**Gambar 2.3 Perbedaan Struktur Fitosom dan Liposom**

## 2.4 Hidrogel

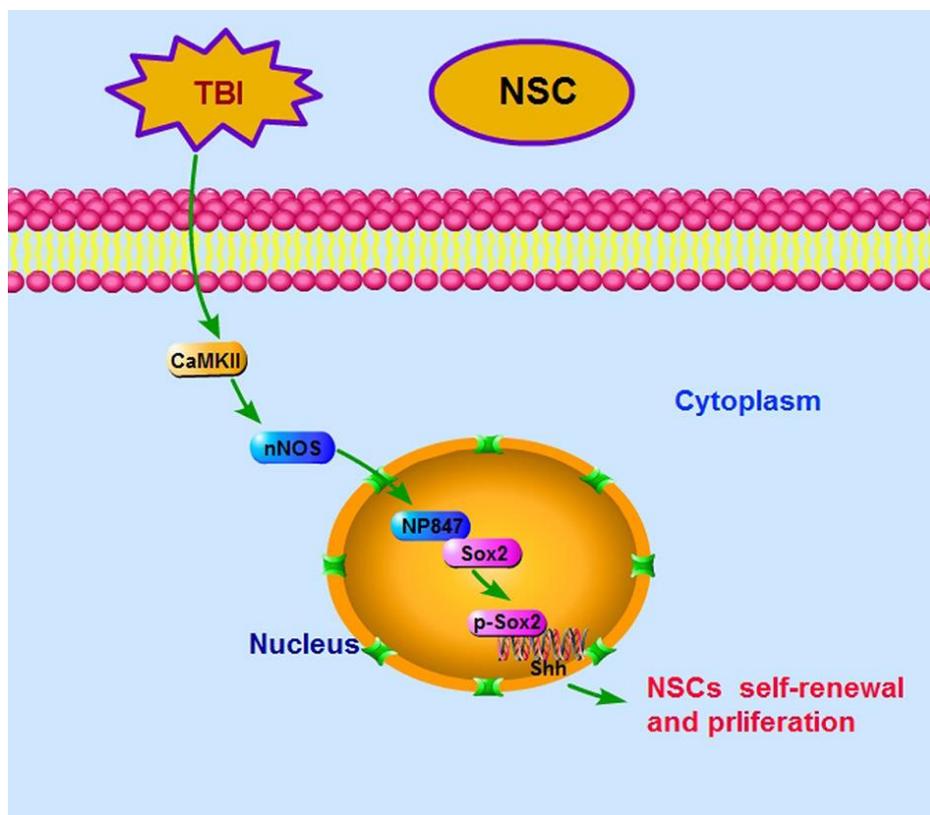
Hidrogel merupakan polimer hidrofilik yang menyerap cairan dan zat fitokonstituen (Lai et al., 2017). Hidrogel bersifat biokompatibel dan dapat melepaskan obat secara berkelanjutan. Secara kimiawi, ikatan dalam hidrogel termasuk stabil, mampu terdegradasi sehingga akan hancur dan terlarut. Sampai saat ini, terdapat dua jenis hidrogel yaitu fisik dan kimia. Hidrogel fisik terbentuk dari kombinasi antara polielektrolit dengan ion multivalen yang berlawanan sehingga dikenal sebagai hidrogel ionotropic. Sedangkan hidrogel kimia berasal dari cross-link dari polimer yang larut air atau konversi dari polimer hidrofobik menjadi polimer hidrofilik dengan cross-link yang membentuk jaringan (Kalshetti et al., 2012).

Hidrogel biasanya digunakan sebagai pembawa zat-zat yang bersifat hidrofilik. Akan tetapi, beberapa penelitian mengungkapkan bahwa hidrogel dapat digunakan sebagai pembawa zat hidrofobik. Penggunaan hidrogel mampu meningkatkan kelarutan obat hidrofobik didalam air, memperbaiki fungsi pengeluaran obat dengan baik, dan meminimalisasi efek samping (McKenzie *et al.*, 2015). Beberapa manfaat hidrogel antara lain mempertahankan dan memperpanjang aksi DDS, menurunkan dosis obat, menurunkan efek samping obat, meningkatkan efek obat, membawa obat ke sisi spesifik, mencegah iritasi pada mukosa, melindungi obat dari metabolisme first pass, serta membantu obat untuk beradaptasi dengan ritme sirkadian tubuh (Sandeep *et al.*, 2012).

## **2.5 SOX2**

Sex-determining region Y (SYR)- related HMG box 2 (SOX 2) adalah golongan dari faktor transkripsi SOXB1 yang berperan dalam menjaga neural stem sel, serta memiliki kemampuan untuk proliferasi dan memperbaiki diri (Arjona *et al.*, 2015). Faktor transkripsi SOX2 diekspresikan pada awal perkembangan sistem saraf dan berfungsi sebagai protein marker pada perkembangan neuronal. SOX2 ditemukan di embrionik neural stem sel pada daerah subventrikular dan zona subgranular hipocampus dentate gyrus. SOX2 berperan penting dalam menjaga neural stem sel. Penurunan ekspresi SOX2 dapat menyebabkan defek pada perkembangan neuron yang berasal dari stem sel tersebut. Selain berfungsi dalam neurogenesis, SOX2 berperan dalam meregulasi gen pada sel untuk memperbaiki diri dan menghambat apoptosis atau diferensiasi (Thiel, 2013). TBI dapat mengaktivasi proses neurogenesis yang berperan dalam regenerasi dan perbaikan neural. Salah satu marker untuk menginvestigasi proliferasi NSCs adalah SOX2. Ekspresi SOX2 pada proliferasi NSCs relatif stabil dan berperan

untuk memelihara NSCs di sistem saraf pusat (Ye *et al.*, 2014). SOX2 mulai diekspresikan pada 12 jam pasca trauma dan puncaknya pada 3 hari pasca trauma. Pasca cedera otak terjadi peningkatan aktivitas CaMKII yang menyebabkan peningkatan fosforilasi dari nNOS pada Ser847. Hal tersebut meningkatkan interaksi antara NP847 dan SOX 2 untuk memfasilitas aktivitas NSCs melalu Shh *signaling pathway* (Gu *et al.*, 2016).



**Gambar 2.4** Mekanisme neurogenesis pada TBI dan ekspresi SOX2

## 2.6 Neurogenesis

Neurogenesis merupakan proses pembentukan neuron fungsional baru dari prekursor neuron yang dihasilkan karena adanya penambahan atau penggantian neuron di sistem saraf pusat, baik secara fisiologi atau patologi (Ruan

*et al.*, 2014). Pasca cedera kepala, endogenous neural stem cells (NSCs) berproliferasi dan migrasi ke jaringan otak yang mengalami kerusakan untuk menstimulasi terjadinya neuroregenerasi (Gu *et al.*, 2016). Neurogenesis pada TBI dapat terjadi apabila inflamasi dapat dikendalikan. Proses tersebut melibatkan proliferasi dan diferensiasi. Neurogenesis diawali dengan terbentuknya NSCs yang utamanya terdapat pada zona subgranuler dari *dentate gyrus hippocampus* dan zona subventricular dari ventrikel lateral (Zheng *et al.*, 2013). TBI dapat mengaktifasi proses neurogenesis yang berperan dalam regenerasi dan perbaikan neural. Salah satu marker untuk menginvestigasi proliferasi NSCs adalah SOX2. Ekspresi SOX2 pada proliferasi NSCs relatif stabil dan berperan untuk memelihara NSCs di sistem saraf pusat (Ye *et al.*, 2014).