

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Traumatic Brain Injury (TBI) adalah cedera pada otak yang diakibatkan oleh benturan, pukulan, dan guncangan pada kepala atau cedera karena penetrasi langsung pada kepala (CDC, 2015). Penyebab TBI tersering adalah kecelakaan lalu lintas, jatuh, dan kekerasan. TBI merupakan masalah kesehatan dan sosioekonomi di beberapa negara berkembang. Insiden TBI mengalami peningkatan dan diprediksikan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan (Tjahjadi *et al.*, 2013). Insiden TBI 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 kegawatdaruratan (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).

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 berhari-hari sehingga 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). 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).

Neurogenesis pada TBI dapat terjadi apabila inflamasi dapat dikendalikan. Proses tersebut melibatkan proliferasi dan diferensiasi. Neurogenesis diawali dengan terbentuknya *Neural Stem Cells* (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). Saat ini, terapi farmakologi yang digunakan pada TBI adalah pemberian citicoline. Akan tetapi, penelitian menyebutkan bahwa citicoline tidak memberikan manfaat yang signifikan pada TBI, namun bermanfaat pada penyakit neurodegeneratif kronis (Grieb, 2014).

Indonesia adalah negara yang kaya akan hasil alam yang dapat dimanfaatkan sebagai obat-obatan. Pegagan (*Centella Asiatica*) merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat yang digunakan untuk pengobatan berbagai macam penyakit. Pegagan dimanfaatkan sebagai obat penyembuh luka, neuroprotektor, antiinflamasi, antioksidan, peningkat kognitif, imunomodulator, antikanker, dan antihipertensi (Gohil *et al.*, 2010). Tanaman ini

mengandung triterpenoid seperti asiaticoside, *amino acid glutamate*, madekasosida, asam asiatik, dan asam madekasat (BPOM RI, 2010). Asiaticoside dan *amino acid glutamate* berperan penting dalam neurogenesis sel saraf. Amino acid glutamate adalah prekursor GABA yang meningkatkan ekspresi BDNF melalui *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) (Kamelia, 2017) . Sedangkan Asiaticoside akan menginisiasi transkripsi BDNF melalui aktivasi siklus kreb. Peningkatan BDNF akan menghasilkan neurogenesis yang ditandai dengan peningkatan SOX2 (Carlson *et al.*, 2014).

Akan tetapi, komponen dalam pegagan bersifat polar sehingga sulit untuk menembus membran sel, sehingga saat ini banyak dikembangkan *drug delivery system* (DDS) berupa fitosom untuk memudahkan fitokonstituen pegagan menembus membran sel. Beberapa dekade ini, fitosom merupakan salah satu DDS yang meningkatkan absorpsi dan *bioavailability* pada fitokonstituen yang bersifat polar lipid *insoluble*. Ikatan yang terjadi antara molekul *phosphatidylcoline* pada fitosom dan fitokonstituen terbukti merupakan ikatan yang stabil (Dhyani *et al.*, 2017). Pada kondisi TBI, administrasi fitosom ekstrak pegagan memerlukan bentuk administrasi yang sesuai yaitu penggunaan teknologi hidrogel.

Hidrogel merupakan polimer hidrofilik yang menyerap cairan dan zat fitokonstituen. Hidrogel bersifat biokompatibel dan dapat melepaskan obat secara berkelanjutan. Glutaraldehid adalah agen *cross-link* pengatur pelepasan obat yang membentuk ikatan kovalen serta larut dalam air (Radhika *et al.*, 2017). Potensi penggunaan hidrogel yang digabungkan dengan zat fitokonstituen yang tinggi sebagai pembawa obat-obat herbal, maka penulis memilih teknologi hidrogel fitosom ekstrak pegagan sebagai inovasi terapi pada *traumatic brain injury*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terapi hidrogel fitosom ekstrak pegagan mampu meningkatkan SOX2 pada tikus model *traumatic brain injury*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hidrogel fitosom ekstrak pegagan sebagai teknologi terapi *traumatic brain injury* terhadap ekspresi SOX2 pada tikus coba.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui ekspresi SOX2 pada tikus model TBI.
- b. Mengetahui ekspresi SOX2 pada tikus model TBI yang diberi hidrogel fitosom ekstrak pegagan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini bermanfaat untuk mengembangkan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan serta sebagai dasar teori untuk menambah wawasan dan rujukan penelitian selanjutnya mengenai terapi pada *traumatic brain injury* khususnya dalam penggunaan ekstrak pegagan.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Memberikan landasan bagi pengembangan obat dari ekstrak pegagan lebih lanjut yang memperkaya manfaat bahan obat alam Indonesia.

- b. Memberikan informasi kepada kalangan perindustrian obat mengenai manfaat ekstrak pegagan sebagai salah satu pilihan terapi dalam pengobatan *traumatic brain injury*.