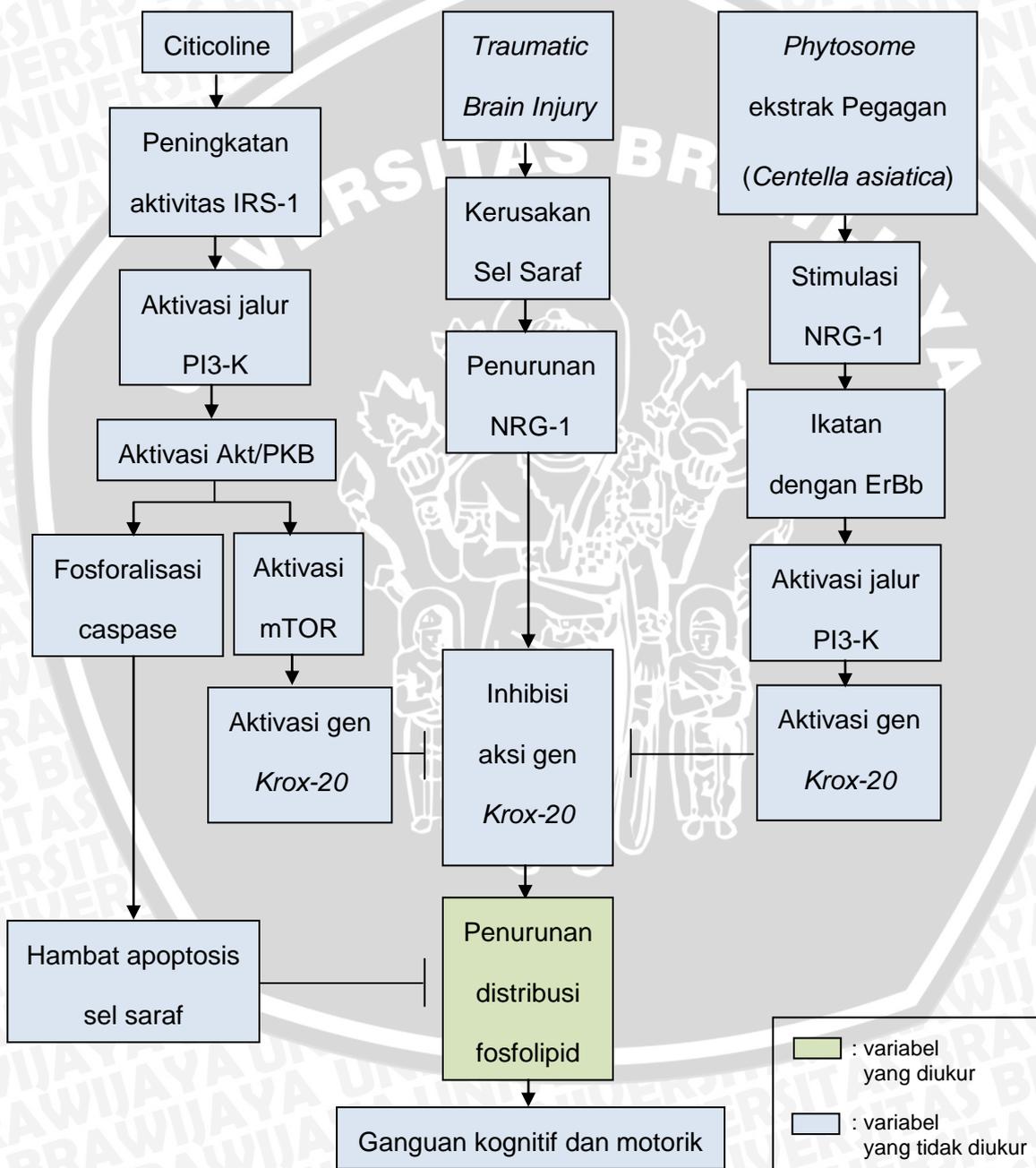


BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1. Skema Kerangka Konsep Penelitian

**Keterangan :**

*Traumatic Brain Injury* (TBI) terjadi karena adanya tekanan atau benturan kuat dari luar. Kerusakan langsung pada jaringan otak yang diakibatkan oleh TBI disebut kerusakan primer. Kerusakan ini ditandai dengan kerusakan sel saraf dan iskemia jaringan. Proses kerusakan yang berlanjut, akan mengaktivasi respon imun dan melepaskan sitokin pro inflamasi, serta komponen neurotoksik, yaitu NO dan ROS. Substansi ini menyebabkan kerusakan membran fosfolipid sel saraf.

Kerusakan sel saraf menyebabkan penurunan NRG-1 dan selanjutnya menyebabkan inhibisi aksi gen *krox-20*. Inhibisi ini mengganggu proses pembentukan fosfolipid sehingga menurunkan distribusi fosfolipid dalam membran plasma sel saraf. Gangguan proses ini pada tingkat keparahan tertentu dapat berujung pada gangguan kognitif dan motorik bagi penderitanya.

*Phytosome* ekstrak Pegagan dengan kandungan fitokonstituennya asiatikosida yang bermanfaat sebagai antiinflamasi dan antioksidan diduga mampu mengaktivasi *krox-20*. Sifat anti inflamasi dan antioksidan pegagan akan melindungi sel saraf dari lipid peroksidase sehingga kerusakan membran fosfolipid sel saraf dapat diminimalisir. Mekanisme Pegagan dalam memperbaiki distribusi fosfolipid adalah dengan menstimulasi NRG-1 pada oligodendrosit. Proses mielinasi sel saraf dimulai dengan ekspresi NRG-1 oleh akson yang akan berinteraksi dengan reseptor ErBb pada oligodendrosit. Ikatan NRG-1 dengan ErBb akan memulai proses *cascade second messenger*, dimulai dari peningkatan akumulasi ion  $Ca^{2+}$ , pengaktifan *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K), fokal adhesi kinase, dan pengaktifan mTOR kinase yang menyebabkan

aktivasi gen mielin (*Krox-20* dan *P0*) pada inti sel oligodendrosit (Taveggia et al., 2010). Aktivasi gen *Krox-20* diperkirakan menjadi pemicu pembentukan fosfolipid baru dalam sel saraf.

Disisi lain, penggunaan terapi Citicoline dalam studi disebutkan, mampu meningkatkan aktivitas *Insulin reseptor substrat-1* (IRS-1), yaitu anggota dari protein adaptor yang membentuk tautan sinyal dari aktivator ke beberapa efektor untuk memodulasi proses normal dalam pertumbuhan, metabolisme, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel. Meskipun sinyal protein IRS melalui banyak jalur, fungsi utamanya adalah mengatur jalur *extracellular signaling-regulated kinase* (ERK) dan jalur *phospholipid kinase phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3-K). PI3-K dikenal untuk menghubungkan sinyal IGF-IR dengan aktivasi jalur Akt / PKB terkait perlindungan sel dari proses apoptosis. Aktivasi PI3-K mengatur Akt, yaitu *serine-threonine kinase* yang memainkan peran penting dalam kelangsungan hidup sel. Perlindungan Akt terhadap apoptosis melibatkan penghambatan langsung (fosforilasi) dari sinyal pro-apoptosis seperti Bad dan FOXO3A (Pan, 2007).

Caspase merupakan protease yang terekspresi selama iskemia fokal dan global pada otak (Khoo, 2010). Pada kondisi TBI, caspase juga diekspresikan. Sehingga, melalui fosforilasi caspase, maka proses apoptosis sel saraf pasca TBI dapat dihambat dan efek neuroprotektif pun dihasilkan. Dengan terhambatnya proses apoptosis sel, maka distribusi fosfolipid plasma membran sel saraf tidak terganggu dan terhambat penurunan distribusinya.

Jalur lain menyebutkan PI3K berperan memfosforilasi *phosphatidylinositol-biphosphates* (PIP2) menghasilkan *phosphatidyl-inositol-trifosfat* (PIP3). PIP3 bertindak sebagai situs *docking* untuk Akt dan PDK di

membran plasma. Setelah fosforilasi oleh PDK, Akt menjadi aktif dan memfosforilasi, sehingga terjadi aktivasi *mammalian target of rapamycin* (mTOR) yang berperan dalam regulasi pertumbuhan sel (Alshammari, 2014). Diketahui bahwa dengan terjadinya aktivasi mTOR, maka akan mengaktifkan gen mielin (*Krox-20* dan *P0*) pada inti sel oligodendrosit (Taveggia et al., 2010). Aktivasi gen *Krox-20* diperkirakan menjadi pemicu pembentukan fosfolipid baru dalam sel saraf.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah pemberian *phytosome* ekstrak Pegagan akan meningkatkan distribusi fosfolipid pada tikus model TBI. Pemberian *phytosome* ekstrak Pegagan akan memberikan hasil yang lebih baik, jika dibandingkan dengan pemberian Citicoline.

