

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Masalah di bidang kesehatan yang hingga saat ini masih minimal pemecahannya adalah gangguan sistem saraf pusat (SSP). Morbiditas jangka panjang sebagai akibat gangguan SSP ini dapat berefek pada terbatasnya kemampuan penderita dalam beraktivitas sehari-hari. Hal ini semakin diperparah dengan disertainya serangan berulang. Beberapa penyakit gangguan sistem saraf pusat yang saat ini banyak terjadi adalah stroke, parkinson, demensia, dan *Traumatic Brain Injury* (TBI) (WHO, 2006).

TBI merupakan pemicu gangguan mekanik langsung jaringan otak yang menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan di negara maju maupun negara berkembang (Albert dan Siren, 2010). TBI didefinisikan sebagai gangguan fungsi otak yang disebabkan karena adanya tekanan dari kekuatan eksternal. Dampak yang terjadi karena TBI berupa trauma pada kepala yang akan mengganggu fungsi otak, baik yang bersifat sementara maupun permanen. Bukti terbaru mengidentifikasi terjadinya degenerasi aksonal dalam otak manusia setelah TBI. Kerusakan akson menyebabkan penurunan sintesis protein *Neuregulin-1* (NRG-1) sehingga tidak terjadi proses mielinasi. Setiap tahunnya, di Amerika Serikat tercatat sekitar 1,7 juta orang menderita TBI (CDC, 2013). Di Indonesia, tepatnya di DKI Jakarta, tercatat 53,4% korban kecelakaan mengalami cedera parah pada bagian kepala (Riyadina *et al.*, 2009). Sementara itu, di Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) disebutkan terdapat 88% dari kejadian

kecelakaan disebabkan oleh cedera kepala dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (DINKES DIY, 2012).

TBI dapat mengakibatkan beberapa gangguan fungsional tubuh, diantaranya gangguan *mood*, kecemasan, hingga gangguan kognitif. Terjadinya gangguan ini disebabkan adanya kerusakan pada akson dan mielin sel saraf sehingga mengganggu proses transduksi sinyal saraf baik untuk komunikasi di dalam otak, maupun di luar otak. Gangguan ini terjadi akibat adanya kerusakan langsung (primer) pada jaringan otak yang diakibatkan oleh TBI. Kerusakan ini ditandai dengan kerusakan sel saraf dan iskemia jaringan. Proses kerusakan yang berlanjut, akan mengaktifasi 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.

Salah satu sasaran terapi baru yang cukup berpotensi untuk kondisi pasca TBI adalah melalui peningkatan distribusi fosfolipid, sebagai kompensasi terhadap degradasi membran fosfolipid seluler yang terjadi akibat inhibisi aksi gen *Krox-20*. Oleh karena itu, perlu substansi terapi yang mampu mengendalikan abnormalitas fosfolipid dan meningkatkan distribusinya di otak dan cairan serebrospinal untuk menurunkan mortalitas atau peningkatan keparahan pasca TBI.

Bangsa Indonesia memiliki kekayaan sumber daya alam melimpah dan hasil tersebut digunakan oleh masyarakat salah satunya sebagai obat tradisional. Penggunaan obat tradisional merupakan bagian dari budaya bangsa dan banyak dimanfaatkan masyarakat sejak berabad-abad lalu. Terjadinya peningkatan penggunaan obat tradisional memicu munculnya industri yang bergerak di bidang obat tradisional. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2010 menunjukkan bahwa presentase penggunaan obat tradisional oleh masyarakat Indonesia sebanyak 59,12% dan dari jumlah tersebut sekitar 95,60% merasakan manfaatnya (Yuningsih, 2012).

Pegagan (*Centella asiatica*) merupakan tanaman yang tersebar luas di seluruh wilayah Indonesia dan sering digunakan sebagai obat tradisional. Pegagan secara tradisional digunakan untuk penyakit kulit. Selain itu, juga digunakan untuk mengobati sakit perut, batuk, penyembuh luka, radang, asma, wasir, pegal linu, dan penambah selera makan (BPOM RI, 2010). Berdasarkan data klinis yang tercantum pada WHO *selected medicinal plant*, secara *etnomedicine* Pegagan juga digunakan sebagai neuroprotektor. Senyawa kimia (fitokonstituen) yang terkandung dalam pegagan, yaitu golongan triterpen antara lain asam asiatik, asam madekasik, derivat glikosida triterpen, asiatikosida dan madekasosida (WHO, 1999). Menurut beberapa studi, Pegagan berkhasiat sebagai hepatoprotektif, kardioprotektif, dan radioprotektif. Kandungan aktif dalam Pegagan ternyata mampu memberikan efek farmakologis terhadap sistem saraf pusat. Selain itu, menurut pengobatan kuno Ayurveda dari India, Pegagan juga digunakan untuk merevitalisasi sel saraf dan sel otak (Gohil *et al.*, 2010, Kwon *et al.*, 2011, Xu *et al.*, 2013).

Ekstrak Pegagan memiliki efek neuroprotektor, salah satunya dengan memperbaiki fungsi saraf melalui aktivasi gen regulator *Krox-20* sebagai faktor transkripsi dari protein NRG-1 (Alfiantya *et al.*, 2014). Namun, komponen fitokimia Pegagan cenderung bersifat polar sehingga diperlukan perbaikan farmakokinetika bahan aktif ekstrak menggunakan teknologi *phytosome* (Sharma dan Roy, 2010).

*Phytosome* merupakan suatu teknologi yang dikembangkan dari pembuatan obat dan *nutraceutical* untuk menggabungkan ekstrak dari tanaman yang larut di dalam fitokonstituen ke dalam fosfolipid untuk membentuk kompleks molekul lipid (Jain *et al.*, 2010). *Phytosome* terbentuk dari ikatan kimia antara fosfatidilkolin dan fitokonstituen, menunjukkan stabilitas yang baik. Dengan ikatan kimia tersebut *phytosome* mampu membawa bahan aktif yang terkandung dalam tanaman, baik yang bersifat polar ataupun non polar, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya dalam darah, serta meningkatkan absorpsi fitokonstituen dari tanaman tersebut menuju target organ (Sharma dan Roy, 2010).

Di sisi lain, Indonesia masih memakai terapi sintesis, Citicoline sebagai obat neuroprotektor utama. Citicoline diketahui dapat memperbaiki dan mencegah kerusakan lebih lanjut pada membran sel saraf yang rusak akibat trauma. Namun, dalam sebuah penelitian dengan menggunakan dosis Citicoline 2000 mg/d digunakan kepada manusia untuk pemakaian 90 hari tidak memberikan perbaikan dari segi fungsional maupun kognitif pasca TBI (Zafonte *et al.*, 2012). Berdasarkan hal tersebut, melalui penelitian ini mencoba untuk dibandingkan efek neuroprotektif *phytosome* ekstrak Pegagan dengan Citicoline sebagai obat yang digunakan saat ini terhadap tikus model TBI.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penulisan tugas akhir ini adalah sebagai berikut.

- 1.2.1 Bagaimana pengaruh pemberian *phytosome* ekstrak Pegagan terhadap peningkatan distribusi fosfolipid sebagai neuroprotektor pada tikus model TBI?
- 1.2.2 Bagaimana perbandingan efek neuroprotektor *phytosome* ekstrak Pegagan terhadap Citicoline dalam meningkatkan distribusi fosfolipid pada tikus model TBI?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penulisan tugas akhir ini adalah untuk membuktikan dan membandingkan efek neuroprotektor *phytosome* ekstrak Pegagan terhadap terapi Citicoline yang ditandai dengan peningkatan distribusi fosfolipid.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penulisan tugas akhir ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian *phytosome* ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) pada tikus model TBI terhadap peningkatan distribusi fosfolipid membran sel saraf.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penulisan tugas akhir ini bagi penulis dalam institusi adalah dapat membuktikan pengaruh pemberian *phytosome* ekstrak Pegagan terhadap peningkatan distribusi fosfolipid sebagai neuroprotektor pada tikus model TBI dan perbandingannya terhadap terapi Citicoline. Manfaat

terhadap pengembangan ilmu adalah dapat digunakan sebagai dasar pengembangan terapi TBI dengan formulasi *phytosome* ekstrak Pegagan.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penulisan tugas akhir ini bagi masyarakat luas adalah potensi *phytosome* ekstrak Pegagan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif pilihan terapi pada TBI.

