

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Traumatic Brain Injury (TBI) merupakan cedera struktural akibat trauma atau gangguan fisiologis fungsi pada otak akibat kekuatan eksternal (Blyth and Bazarian, 2010). TBI merupakan penyebab utama disabilitas jangka panjang pada anak-anak dan remaja (Patel *et al.*, 2009). TBI pada orang dewasa pada umumnya meliputi: terjatuh (28%), microvascular angina (20%), Benturan (19%), Serangan (11%), lain-lain (13%). Tingkat insiden umum TBI di Amerika Serikat antara 1,5 sampai 2 juta kasus baru tiap tahun (sekitar 140.000 berusia di atas 65 tahun) dengan kematian sekitar 51.000 (Farrer, 2017). Di Indonesia insiden keparahan TBI sebesar 6-12% dari semua cedera otak traumatis dengan angka kematian berkisar antara 25-37% (Tjahjadi *et al.*, 2013).

Patofisiologi dari *traumatic brain injury* ketika adanya benturan atau trauma dari luar yang berdampak pada tulang tengkorak yang menyebabkan cedera otak. Parenkim otak rentan terhadap cedera aksonal dari pergeseran dan tegangan dari jaringan di sekitar trauma. Gangguan ini memengaruhi fungsi fisiologis neuron (Bigler and Maxwell, 2012). Jika cedera dari trauma tersebut ringan dengan perubahan morfologi sel minimal, fungsi fisiologis dapat normal kembali tanpa kerusakan permanen. Namun, cedera yang lebih berat akan merusak sel dan dapat menyebabkan hilangnya fungsi fisiologis dari sel tersebut dan terjadi degenerasi sel secara bertahap (Maxwell, 2013).

TBI mengakibatkan kerusakan pada mielin yang dapat menurunkan kecepatan konduksi sinyal sehingga mengganggu fungsi kognitif. Kerusakan mielin meningkatkan aktivasi oligodendrosit yang ditandai dengan peningkatan ekspresi S100B. Gangguan fungsi kognitif yang mungkin terjadi adalah kesulitan dalam berkonsentrasi, pembuatan memori dan gangguan fungsi eksekutif (Sadock, 2010). Cedera aksonal traumatis atau cedera aksonal difus menjadi ciri khas dari *traumatic brain injury*. *Traumatic brain injury* juga memiliki dampak pada pembuluh darah otak dan kapiler. Cedera pada mikrovaskuler ini memiliki efek berkurangnya glukosa dan oksigen sebagai fungsi hemodinamik (Bigler, 2013).

Saat ini, penelitian terbaru menemukan bahwa pada zona subventrikular (SVZ) ventrikel lateral dan zona subgranular (SGZ) girus dentatus hipokampus mampu menghasilkan Neural Stem Cells (NSCs) atau sel progenitor neuronal sehingga proses neurogenesis dapat berlangsung. Imunohistokimia menunjukkan bahwa NSCs mengekspresikan marker protein proliferasi yang meningkat secara signifikan setelah TBI (Zheng *et al.*, 2013). Adanya trauma mampu merangsang perbaikan saraf, namun neurogenesis oleh *endogenous* NSCs tidak dapat sepenuhnya mengimbangi hilangnya sel neuron. Faktor pertumbuhan yang berperan untuk merangsang neurogenesis salah satunya adalah *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). BDNF secara aktif diproduksi di beberapa daerah di otak orang dewasa dan mempengaruhi aktivitas neuron dan fungsi (Nagahara and Tuszynski, 2011). BDNF terlibat dalam mengatur neurogenesis pasca TBI dengan meningkatkan generasi neuron baru dan mempertahankan kelangsungan hidup neuron baru (Castrén and Antila, 2017). BDNF merupakan faktor

gliogenik yang mampu memodulasi transkripsi SOX2 (Bani-Yaghoub *et al.*, 2006). SOX2 dengan mekanisme downregulasi merangsang transkripsi S100B yang berperan dalam perbaikan fungsi kognitif dan memori (Caglayan *et al.*, n.d.).

Pegagan merupakan tanaman obat psikoaktif dan telah digunakan sebagai ramuan obat selama ribuan tahun di India, China, Sri Lanka, Nepal, dan Madagaskar. Konstituen aktif pegagan ini memiliki aktivitas farmakologi sebagai penyembuh luka, antidepresan, antioksidan, antikanker, neuroprotektif, meningkatkan memori, memperbaiki sistem saraf pusat dengan meningkatkan konsentrasi GABA di otak dan antiinflamasi (Lin *et al.*, 2017). Keefektifan obat herbal bergantung pada tingkat efektifitas senyawa aktif. Fitokonstituen dalam pegagan menunjukkan potensi yang baik secara *in vitro* namun kurang baik secara *in vivo* karena senyawa ini bersifat polar sehingga ada beberapa keterbatasan ekstrak dalam menembus membran sel yang memiliki karakteristik hidrofobik (Yasurin *et al.*, 2015). Untuk itu ekstrak pegagan mulai dikembangkan teknologi penghantarannya ke dalam tubuh seperti *drug delivery system* (DDS) fitosom untuk meningkatkan penyerapan, stabilitas, dan kelarutan (Patel *et al.*, 2009). Fitosom adalah teknologi baru dalam formulasi obat herbal dengan mereaksikan ekstrak tanaman herbal yang larut dalam air dengan fosfolipid. Fitosom memperbaiki farmakokinetik bahan aktif herbal tersebut dengan meningkatkan penetrasi melewati membran lipid dibandingkan dengan ekstrak herbal konvensional sehingga meningkatkan bioavailibilitasnya (Patel *et al.*, 2009).

Pada kondisi TBI, diperlukan bentuk sediaan yang sesuai dalam administrasinya untuk mencegah kondisi menjadi lebih buruk. Hidrogel dipilih

karena pemberiannya dapat terlokalisasi dan cross-linked *gutaraldehid* hidrogel memungkinkan pelepasan fitosom ekstrak pegagan dalam hidrogel yang berkelanjutan selama beberapa hari sampai beberapa minggu (Brandl *et al.*, 2010). Dengan demikian, hidrogel fitosom ekstrak pegagan sangat biokompatibel untuk strategi regenerasi jaringan.

Saat ini, pengobatan untuk TBI menggunakan citicoline. Pada penelitian terbaru, citicoline tidak direkomendasikan untuk TBI akut maupun kronis. Bukti yang ada tidak mendukung penggunaan citicoline karena tidak memberikan manfaat pada TBI akut dan manfaat neurokognitif pada pasien TBI kronis perlu diteliti lebih lanjut (Meshkini *et al.*, 2016). Berdasarkan data-data tersebut, penulis ingin meneliti pengaruh fitosom ekstrak pegagan dalam meningkatkan ekspresi S100B pada tikus model TBI sehingga dapat menjadi terapi alternatif pada kasus TBI.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Apakah pemberian hidrogel fitosom ekstrak pegagan dapat mempengaruhi ekspresi S100B pada tikus model *traumatic brain injury*?
- 1.2.2 Apakah pemberian hydrogel dapat mempengaruhi ekspresi S100B pada tikus model *traumatic brain injury*?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian hidrogel fitosom ekstrak pegagan terhadap ekspresi S100B sebagai metode pengobatan yang efektif pada *traumatic brain injury*.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian terapi fitosom ekstrak pegagan dengan teknologi *time release* pada peningkatan ekspresi S100B pada model tikus TBI.

1.3.2.1 Mengetahui ekspresi S100B pada tikus normal.

1.3.2.2 Mengetahui ekspresi S100B pada tikus model TBI.

1.3.2.3 Mengetahui ekspresi S100B pada tikus model TBI yang diberi hidrogel

1.3.2.4 Mengetahui ekspresi S100B pada tikus model TBI yang diberi hidrogel fitosom ekstrak pegagan

1.3.2.5 Mengetahui hasil analisa data dari masing-masing kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan serta sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang pengobatan *traumatic brain injury* menggunakan ekstrak pegagan.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat dijadikan sebagai pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pengobatan *traumatic brain injury* dengan hidrogel fitosom untuk meningkatkan efek terapeutik dan sediaan obat.