

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cedera otak traumatik atau *Traumatic Brain Injury* (TBI) dapat didefinisikan sebagai benturan, penetrasi atau pergerakan cepat otak di dalam tulang tengkorak akibat gaya dari luar yang dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan gangguan fungsi otak pada penderitanya (Prinset *al.*, 2013). Cedera otak traumatik merupakan masalah besar bagi kesehatan dan tantangan sosioekonomi di seluruh dunia (Brain Trauma Foundation, 2007).

Di Amerika Serikat sekitar 1,5 juta pasien menderita cedera otak setiap tahun, dan angka kematian pada cedera otak berat berada pada kisaran 35-40% (Beauchamp *et al.*, 2008). Menurut data Direktorat Keselamatan Transportasi Darat Departemen Perhubungan (2005), jumlah korban kecelakaan lalu lintas pada tahun 2003 terdapat 24.692 orang dengan jumlah kematian 9.865 orang (39,9%), tahun 2004 terdapat 32.271 orang dengan jumlah kematian 11.204 orang (34,7%), dan pada tahun 2005 menjadi 33.827 kasus dengan jumlah kematian 11.610 orang (34,4%) (DEPHUB, 2005)

Data epidemiologis tentang cedera kepala di Indonesia hingga saat ini belum banyak tersedia, namun dari data yang ada dikatakan dari tahun ke tahun mengalami peningkatan. Angka kejadian cedera kepala di RSUD Dr. Moewardi dari bulan Januari-Oktober 2012 sebanyak 453 kasus, dan selama bulan Juli 2012 di RSUD Dr.Moewardi Surakarta terdapat 43 kasus cedera kepala ringan sampai berat (Hariyani, 2012). Pasien dengan cedera kepala ringan (CKR) sebanyak 21 (48,8%) , cedera kepala sedang (CKS) 8 (18,6%) dan cedera kepala berat (CKB) 14 (32,5%). Cedera ini mayoritas disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas. Data-data statistik ini menekankan keperluan yang mendesak terhadap

modalitas terapi efisien untuk memperbaiki morbiditas dan mortalitas post trauma (Beauchamp *et al.*, 2008). Dari berbagai penelitian dan pengalaman klinis, salah satu konsep yang menjadi pusat perhatian adalah bahwa tidak semua kerusakan neurologis pada cedera otak traumatik terjadi pada saat kejadian, namun justru berkembang setelah beberapa jam dan hari (Brain Trauma Foundation., 2007).

Terapi pada cedera kepala sebagian besar masih merupakan suportif, langsung mengarah kepada edema otak dan tekanan tinggi intrakranial melalui tindakan sementara, seperti pemberian obat osmotik, hiperventilasi, dan drainase ventrikel. Tidak satu pun intervensi ini secara definitif memperlihatkan perbaikan jangka panjang hasil akhir terapi secara fungsional. Mungkin ini disebabkan oleh heterogenya patologi cedera kepala yang meliputi : Cedera otak difus, perdarahan *intracerebral*, perdarahan *subarachnoid*, dan lain-lain (Indharty, 2007)

Patofisiologi cedera otak ditinjau dari saat kejadiannya terdiri atas cedera otak primer yaitu kerusakan jaringan otak langsung akibat trauma dan cedera otak sekunder yaitu akibat perluasan kerusakan pada jaringan otak melalui proses patologis yang berlanjut (Kasan, 2006). Cedera otak primer diperburuk oleh *cascade* neuroinflamasi sekunder dari hipoperfusi, iskemik, stress oksidatif, edema otak dan peningkatan tekanan dalam otak. Salah satu faktor yang merupakan pusat perhatian terhadap cedera kepala adalah faktor-faktor yang mungkin dapat berperan pada neuroprotektif yang berfungsi secara primer ataupun secara sekunder terutama yang memengaruhi cedera kepala sekunder dan berperan dalam perdebatan hasil akhir pengobatan penderita cedera kepala (Indharty, 2013)

Walaupun demikian, terapi untuk mencegah cedera sekunder atau mengurangi tingkat keparahan yang diakibatkan oleh cedera sekunder banyak memiliki kekurangan saat diaplikasikan secara klinis (Marmarou *et al.*, 2007),

sedangkan untuk terapi pada anti inflamasi dijelaskan melalui penelitian Figiel (2008) bahwa TNF- α dapat melindungi neuron dari reaksi eksitotoksik, stress oksidatif dan cedera iskemik, karena Pada kasus cedera otak traumatik, keberadaan TNF- α yang dapat menyebabkan perburukan kondisi, telah dikonfirmasi pada berbagai studi klinis. Salah satunya adalah studi kohort pada 1096 pasien cedera otak traumatic, yang dianalisis untuk mengetahui pengaruh polimorfisme gen sitokin terhadap hasil nilai Glasgow. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karier homozigot TNF- α 308 single nucleotide polymorphisms (SNP) memiliki outcome cedera otak traumatic yang lebih buruk secara signifikan dibandingkan dengan kelompok yang lain. SNP sendiri merupakan promoter TNF- α dan berhubungan dengan peningkatan kadar TNF- α (Algattas and Huang, 2014). Hipotesis yang ada, bahwa pada banyak kasus, TNF- α tidak cukup kuat untuk merusak neuron sebagai factor tunggal, namun bisa jadi berfungsi sinergis dengan agen sitokin dan agen toksik lainnya, seperti NO, radikal bebas atau glutamate (Figiel, 2008).

Teh yang telah ditanam di Indonesia sejak tahun 1826, merupakan minuman yang paling banyak dikonsumsi masyarakat setelah air, baik dinikmati dingin ataupun panas. Konsumsi teh nasional mencapai 350 gram/kapita/ tahun, diperkirakan konsumsi teh tak kurang dari 120 ml setiap hari. Teh merupakan tanaman obat yang mempunyai efek farmakologis antara lain menurunkan berat badan, menurunkan kolesterol, trigliserida, serta glukosa, dapat mencegah karies pada gigi, antimutagenik, antioksidan, dan antibakteri (Rahayuningsih, 2014)

Teh dikelompokkan berdasarkan cara pengolahannya yang dilakukan dengan cara oksidasi, yaitu teh hijau, teh oolong, dan teh hitam. Ketiganya berasal dari daun teh yang sama, namun karena cara pengolahannya berbeda, maka memiliki komposisi kimia dan rasa yang berbeda (Hartoyo, 2003; Tourle, 2004). Kandungan teh hijau yang paling utama adalah polifenol *catechins* yaitu

epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin-3-gallate (ECG), dan epicatechin (EC). EGCG merupakan yang terbanyak yaitu 50-80% dari jumlah total *catechins* (Hariman, 2010)

Dari penelitian yang dilakukan Kategaris *et al.*, (2015), diketahui bahwa EGCG murni dan *catechins* teh hijau dapat mencegah neurodegenerasi dan berperan sebagai neuroprotektif, karena adanya struktur seperti katekol yang berpotensi menjadi antioksidan dan menghilangkan radikal bebas. Pada penelitian lain, telah dibuktikan bahwa penggunaan *catechins* pada tikus dengan terapi antineoplasma, dapat mencegah neuroinflamasi dan neurodegenerasi, dan memiliki peran neuroprotektif dengan menurunkan mediator proinflamasi neurotoksik TNF α , NF- κ B, dan iNOS (Mohamed *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini, *Catechins* diharapkan mampu menurunkan ekspresi TNF- α dengan menurunkan ekspresi gen STAT-1 dan melalui hambatan pada NF κ B. Serta menurunkan apoptosis sel neuron, dengan menghambat pembentukan radikal bebas melalui hambatan jalur NADPH oksidase, menetralkan radikal bebas yang telah terbentuk, serta meningkatkan protein antiapoptosis (Bcl-2) dan menurunkan protein sel proapoptosis (Bax, Bcl-XS) (Berridge *et al.*, 2012). Pemilihan waktu evaluasi 3 dan 7 hari berdasarkan pada teori, bahwa proses kerusakan otak sekunder, dimulai sejak 24 jam pertama trauma dan mencapai puncaknya pada hari ke-7, walaupun masih akan terus berlangsung hingga beberapa minggu dan bulan. Karena kemungkinan setelah 24 jam pertama, masih sulit sehingga, perbaikan hasil penelitian antara hari ke-3 dan ke-7, bisa mengindikasikan adanya perbaikan kondisi akibat pemberian perlakuan pada subyek penelitian, dalam hal ini adalah *catechins*.

Berdasarkan latar belakang diatas mendorong peneliti mengajukan penelitian mengenai pengaruh pemberian *catechins* terhadap ekspresi TNF- α , apoptosis pada jaringan otak dan status fungsional tikus model *traumatic brain*

injury (TBI) yang diukur dengan NSS (*Neurological Severity Score*). NSS merupakan metode evaluasi kerusakan neurologis trauma kepala tertutup pada hewan coba tikus dan mencit, yang menilai fungsi motoris dan perilaku.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian total *catechins* dapat mempengaruhi ekspresi TNF- α , jumlah sel apoptosis jaringan otak dan status fungsional tikus jantan model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh pemberian *catechins* terhadap ekspresi TNF- α dan apoptosis jaringan otak serta status fungsional tikus jantan model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh pemberian *catechins* dalam menurunkan ekspresi TNF- α jaringan otak tikus jantan model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan
2. Membuktikan pengaruh pemberian *catechins* dalam menurunkan jumlah sel apoptosis jaringan otak tikus jantan model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan
3. Membuktikan pengaruh pemberian *catechins* dalam meningkatkan status fungsional tikus jantan model *Traumatic Brain Injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan

4. Membuktikan adanya hubungan antara ekspresi TNF- α dengan jumlah sel apoptosis jaringan otak tikus jantan model *traumatic brain injury* (TBI)
5. Membuktikan adanya hubungan antara ekspresi TNF- α dengan status fungsional tikus jantan model *traumatic brain injury* (TBI) pada hari ke-3 dan ke-7 setelah perlakuan

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademis:
 - a. Penelitian ini bermanfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan praktek klinis penggunaan *catechins* sebagai terapi alternatif pada TBI
 - b. Penelitian ini juga dapat menjadi sumber referensi bagi penelitian lanjutan mengenai pemanfaatan *catechins* sebagai terapi TBI
2. Manfaat bagi masyarakat secara umum:

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penggunaan *catechins* sebagai terapi alternatif dan ajuvan pada *traumatic brain injury* (TBI) di masyarakat sehingga dapat mengurangi jumlah kematian serta kecacatan akibat TBI.