

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fungsi kognitif adalah kemampuan berpikir dan memberikan rasional, termasuk proses mengingat. Defisit neurologis berupa nekrosis otak akan berpengaruh pada fungsi kognitif (Huwae, 2006).

Di dalam otak terdapat system saraf. System saraf dibentuk oleh jaringan saraf yang terdiri atas beberapa macam sel. Komponen utamanya adalah sel saraf atau neuron didampingi oleh sel glia sebagai sel penunjang. Neuron atau sel saraf adalah sejenis sel dalam tubuh yang bertanggung jawab atas reaksi, tranmisi, dan proses pengenalan stimuli; merangsang aktivitas sel-sel tertentu dan melepas neurotransmitter. Sedangkan sel glia mempunyai beberapa fungsi, termasuk sebagai sel pendukung, untuk nutrisi, perbaikan jaringan rusak, pertahanan, isolasi suatu neuron, dan fungsi fagositosis (Wibowo, 2011).

Gangguan fungsi otak berkaitan dengan kerusakan neuron. Kerusakan neuron otak dapat dipicu oleh berbagai hal salah satunya adalah diabetes mellitus. Tingginya kadar gula darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar berpengaruh terhadap nekrosis neuron otak (Sandy, 2009). Kondisi diabetes mellitus dalam jangka waktu lama dan tidak mendapatkan pengobatan dapat meningkatkan komplikasi seperti penyakit jantung coroner, *diabetic nephropathy*, *retinopathy* hingga kebutaan, *peripheral neuropathy*, hingga kematian akibat thrombosis otak (Utami, 2003).

Dalam penelitian ini digunakan aloksan sebagai pemicu terjadinya nekrosis neuron otak hewan coba karena aktivitas alloxan yang dapat menyebabkan diabetes dengan jalan oksidasi glukosa, gliserin non enzimatis yang kemudian mengalami degradasi oksidatif (Lukacinova *et al.*, 2008).

Komplikasi kronik diabetes mellitus, khususnya kerusakan mikrovaskular terjadi dalam kurun waktu 10-15 tahun. Untuk itu dilakukan konversi usia manusia ke usia tikus, dimana 10 tahun kurun waktu pada manusia sama dengan 1 bulan (4 minggu) kurun waktu tikus (Djari, 2008). Diperkirakan dalam kurun waktu 4 minggu sudah terjadi kerusakan mikrovaskular yang menyebabkan terjadinya nekrosis akut pada neuron otak yang ditandai dengan terjadinya oedema intraseluler (Sandy, 2009).

Kadar gula darah normal yang tidak meningkatkan resiko kejadian penyakit Alzheimer adalah ≤ 7 mMol. Jika kadar gula darah 10-11,9 mMol, maka resiko Alzheimer meningkat 13%, kadar gula darah 12-14,9 mMol meningkat 24% dan jika ≥ 15 mMol meningkat 83% (Rubin, 2006).

Otak penderita Alzheimer jaringan sarafnya menyusut. Plak timbul di sekitar sel-sel saraf. Pada tahap awal, protein berubah menjadi potongan toksik amyloid yang umumnya hancur dan dibuang. Kekebalan tubuh bereaksi terhadap plak sehingga terjadi peradangan. Selanjutnya protein menjerat sel-sel saraf. Pada tahap akhir, protein abnormal mengacaukan struktur internal sel-sel saraf sehingga neuron tidak berfungsi dengan normal. Neuron tidak bisa melepaskan neurotransmitter dalam jumlah normal pada sinaps sehingga penyaluran akan terganggu. Itu sebabnya penderita diabetes mellitus beresiko menderita

Alzheimer, akibat terjadi kerusakan mikrovaskular pada jaringan sarafnya (Ide, 2008). Pada penderita Alzheimer juga terjadi kerusakan neuron sehingga terjadi penurunan kadar *acetylcholine* (Ach) (Kandell, 2000).

Baru-baru ini di laporkan bahwa perubahan morfologi pada dendrit apical neuron pyramidal CA3, penurunan proliferasi sel pada *dentate gyrus* (DG) dan abnormalitas elektrofisiologis hipokampus terjadi pada penderita penyakit psikiatrik seperti demensia, depresi berat dan diabetes tipe 1. Ini menunjukkan bahwa hal-hal tersebut menyebabkan penurunan volume *hippocampus*, serta pengurangan pembelajaran dan daya ingat pada penderita diabetes (Ahmadpour, 2008).

Tanaman pegagan (*Centella asiatica* L. Urban) merupakan tanaman liar yang banyak tumbuh di ladang, perkebunan, tepi jalan maupun di pekarangan. Pegagan berasal dari Asia tropik, menyukai tanah yang agak lembab, cukup sinar atau agak terlindung serta dapat ditemukan di dataran rendah sampai dengan ketinggian 2500 m dpl (Heyne 1987; Dalimartha 2000). Tanaman ini sering dianggap sebagai gulma yang kurang diperhatikan manfaatnya, padahal sudah banyak masyarakat yang memanfaatkan pegagan sebagai bahan obat. Sejak jaman dahulu, pegagan telah dipergunakan sebagai obat kulit, berkhasiat untuk memperbaiki gangguan syaraf dan peredaran darah. Di Jawa Barat, daun pegagan juga dikenal sebagai lalapan yang dikonsumsi dalam bentuk segar maupun direbus, bahkan ada juga yang mencampurkannya dalam asinan (Steenis 1997). Di Australia, pegagan digunakan sebagai bahan baku obat yang bermanfaat sebagai anti pikun dan juga anti stress (Januwati dan Yusron, 2004).

Tanaman pegagan telah terbukti berkhasiat sebagai obat melalui beberapa penelitian ilmiah terdahulu. Pegagan dikenal sebagai obat yang memiliki berbagai macam efek pada sistem saraf pusat seperti stimulasi saraf, peningkatan memori serta intelegensi, penenang dan sedasi, karenanya pegagan dapat diberikan sebagai obat untuk penderita insomnia, maupun penderita kelainan mental (Amalia, 2009 dan Sulastry,2009). Pegagan bekerja baik untuk meningkatkan kemampuan kognitif dan kadar neurotransmitter monoamine pada *hippocampus* tikus (Annisa, 2006), meningkatkan β amyloid dalam *hippocampus* pada hewan coba dengan penyakit Alzheimer (Dhanasekaran *et.al.*, 2007).

Berdasarkan uji klinis, tanaman ini dapat meningkatkan *Intelegency Quality* (IQ), kemampuan mental, serta menanggulangi lemah mental pada anak-anak. Penelitian lain membuktikan daun pegagan dapat meningkatkan kemampuan belajar dan memori seseorang. Berdasarkan manfaat tersebut, tanaman ini juga dikenal sebagai “makanan otak”. Pada orang dewasa dan tua, penggunaan daun pegagan sangat baik untuk membantu memperkuat daya kerja otak, meningkatkan memori dan menanggulangi kelelahan (Prakoso, 2007).

Allah SWT menciptakan berbagai macam tumbuh-tumbuhan di muka bumi sebagai salah satu tanda-tanda dari kekuasaannya bagi kaum yang berfikir. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Q.S Ar-Ra'd ayat 4:

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزُرْعٌ وَنَخِيلٌ وَسَبَّوَاتٌ مُّغْتَابَاتٌ
 وَسَبَّوَاتٌ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفُضٌ بَعْضُهَا عَلَىٰ بَعْضٍ فِي الْأُكُلِ ۚ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ
 لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿٤﴾

Dan di bumi itu terdapat bagian-bagian yang berdampingan dan kebun-kebun anggur, tanam-tanaman dan pohon kurma yang yang bercabang dan tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebagian tanam-tanaman itu atas sebagian yang lain, tentang rasa (dan bentuknya). Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang berfikir (Al-Qur'an Surat Ar-Ra'd ayat 4)

Dari ayat diatas menunjukkan bahwa Allah SWT menciptakan tumbuhan sebagai salah satu tanda dari kekuasaannya. Kita sebagai makhluk ciptaannya yang dibekali dengan akal dan fikiran, maka sepatutnya kita mengagumi ciptaan Allah SWT dan tidak sepatasnya jika kita mengingkari kekuasaan Allah tersebut. Semakin kita mengagumi ciptaannya maka nilai dari keimanan juga akan bertambah, karena dalam tanam-tanaman (tumbuhan) yang diciptakan Allah terdapat kelebihan yaitu berupa manfaat yang ada di dalamnya salah satunya dapat digunakan sebagai obat. Salah satu tanaman yang bisa dimanfaatkan sebagai obat adalah pegagan, karena didalamnya banyak mengandung berbagai bahan aktif meliputi triterpenoid saponin, triterpenoid genin, minyak essensial, flavonoid, fitosterol, dan bahan aktif lainnya.

Dalam upaya meregenerasi jaringan neuron otak yang mengalami nekrosis, pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) diduga dapat dijadikan solusi alternatif sebagai obat tradisional. Alasan menggunakan obat tradisional adalah mudah didapatkan serta diharapkan aman jika dikonsumsi dan tidak menimbulkan efek samping. Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) memiliki kandungan

triterpenoid saponin (*asiaticoside*) yang dapat merevitalisasi pembuluh darah sehingga peredaran darah ke otak menjadi lancar. Efek farmakologi pegagan sebagai suplemen otak diketahui berasal dari kandungan senyawa triterpenoid khususnya *asiatic acid* dan *asiaticoside* (Lee, *et al.*, 2000). Ekstrak pegagan memiliki khasiat untuk meningkatkan fungsi kognitif (Kumar, 2007), memiliki aktivitas untuk menstimulasi pertumbuhan dendrit dari sel-sel saraf serta dapat meningkatkan kerja dendrit neuron saat stress, degenerasi sel-sel neuron dan akibat gangguan ingatan (Mohandas, *et al.*, 2005).

Menurut Wijayakusuma *et al.* (1994), tanaman pegagan yang dikonsumsi dalam bentuk segar mempunyai khasiat yaitu untuk membersihkan darah dan memperbaiki gangguan pencernaan. Rebusan daun pegagan mempunyai daya antihelmintik terhadap cacing tambang (Duke, 1987).

Penggunaan ekstrak herba didasarkan pada penelitian terdahulu yaitu oleh Kumar dan Gupta (2003), yang menyatakan bahwa *Centella asiatica* (L.) Urban dapat meningkatkan fungsi kognitif dan oksidatif stress yang diinduksi dengan streptozotocin secara intracerebroventricular pada tikus dengan penyakit Alzheimer. *Centella asiatica* (L.) Urban juga dapat meningkatkan fungsi kognitif dan oksidatif stress pada tikus normal. Asam medassic *Centella asiatica* (L.) Urban dapat melindungi neuron dari kerusakan. Selain itu, ekstrak herba tanaman pegagan memiliki daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* (Prihastanti, 1998).

Mengingat betapa luas dan seringnya pemakaian pegagan ini sebagai obat berbagai macam penyakit, maka penggunaan tanaman ini harus melalui

serangkaian uji, seperti uji khasiat, toksisitas dan uji klinik. Dengan dasar tersebut dan mempertimbangkan potensinya yang cukup tinggi, maka penulis tertarik untuk mengetahui apakah sediaan yang diolah secara tradisional mampu memperbaiki histologis neuron otak yang mengalami nekrosis dibandingkan dengan ekstrak pegagan yang telah diteliti secara ilmiah berdasarkan pada penelitian Kumar dan Gupta (2003). Untuk mengetahui manfaat pegagan dalam meregenerasi sel otak dilakukan pengamatan. Parameter yang digunakan adalah pengamatan secara histologis.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah bentuk sediaan Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*)?
2. Apakah lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*)?
3. Apakah interaksi bentuk dan lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui pengaruh bentuk sediaan Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).

2. Untuk mengetahui pengaruh lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).
3. Untuk mengetahui pengaruh interaksi bentuk dan lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bentuk sediaan Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).
2. Lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).
3. Interaksi bentuk dan lama pemberian Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) berpengaruh terhadap perbaikan histologis neuron otak tikus (*Rattus norvegicus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini, antara lain:

1. Memberi informasi kepada masyarakat dan kalangan medis bahwa pegagan (*Centella asiatica*) dapat dipakai sebagai suplemen otak, sehingga diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu pilihan terapi obat tradisional.
2. Menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang pengobatan tradisional menggunakan pegagan.

3. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.6 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini antara lain:

1. Daun pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) yang digunakan dalam bentuk ekstrak, air rebusan, dan daun segar.
2. Dosis ekstrak pegagan yang digunakan berdasarkan penelitian Kumar dan Gupta (2003) yaitu 300 mg/kg BB. Sedangkan dosis untuk air rebusan dan daun segar didasarkan pada kebiasaan yang ada di masyarakat. Dosis untuk air rebusan yaitu segenggam penuh daun pegagan (kira-kira 20 lembar) direbus dengan 1 gelas air sampai menjadi $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ gelas (50-100 ml) sehingga dosis per kg BB adalah 3,2 ml yang dikonversikan keberat badan tikus menjadi 0,64ml. Dosis untuk pegagan segar yaitu 70 g daun pegagan sehingga dosis per kg BB adalah 1 gram yang dikonversikan keberat badan tikus menjadi 0,2 gram.
3. Penyebab nekrosis neuron otak diperoleh dari kondisi diabetes mellitus kronis pada hewan coba
4. Kondisi diabetes mellitus kronis pada hewan coba diperoleh dari penyuntikan alloxan monohidrat yang diinjeksikan secara intravena dengan dosis 65 mg/kg BB yang diinjeksikan sebanyak 2 kali dan ditunggu hingga 6 minggu.
5. Aspek regenerasi neuron otak meliputi gambaran histopatologis neuron piramid *hippocampus*, neuron piramid *cerebrum*, neuroglia *hippocampus* dan neuroglia *cerebrum* otak tikus (*Rattus norvegicus*) yang mengalami nekrosis.