

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Crush injury adalah cedera saraf tepi yang disebabkan oleh kompresi trauma akut oleh obyek tumpul (Menorca, *et al.*, 2013). *Crush injury* menempati posisi tertinggi dari berbagai cedera saraf tepi, dengan angka kejadian 1,91% pada trauma ekstremitas di Amerika Serikat (Taylor, *et al.*, 2008). Cedera saraf tepi ditemukan pada 2,8% penderita trauma (Belkas, *et al.*, 2004). Saraf tepi ekstremitas inferior yang paling sering mengalami cedera pada trauma adalah saraf isiadikus (Immerman, *et al.*, 2014). Prevalensi cedera saraf isiadikus pada trauma sebesar 30%, pada kejadian fraktur sebesar 7,9% - 75%, dan pada perioperatif sebesar 5 - 15% (Issack & Helfet, 2009; Immerman, *et al.*, 2014). Angka pemulihan sempurna pada cedera saraf isiadikus karena fraktur tulang di sekitarnya, hanya sebesar 57%. Lesi komplisit saraf isiadikus yang tidak disertai pemulihan akan menyebabkan 100% kecacatan tungkai (Immerman, *et al.*, 2014).

Tiga fase yang diperlukan dalam pemulihan *crush injury* saraf tepi adalah degenerasi Wallerian, regenerasi aksonal, dan reinervasi fungsional dari *end-organ*. Degenerasi Wallerian harus terjadi sebelum proses regenerasi aksonal (Alvites, *et al.*, 2018), karena degenerasi Wallerian menghasilkan lingkungan mikro yang kondusif untuk pertumbuhan akson dan reinervasi *end-organ* (Menorca, *et al.*, 2013). Sel Schwann dan makrofag adalah dua sel penting imunitas alamiah yang terlibat pada degenerasi Wallerian (Mokarram, *et al.*, 2012). Sel Schwann mengalami aktivasi faktor transkripsi *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) sebagai respon pertama ketika terjadi *crush injury*. Aktivasi NF-κB pada

sel Schwann akan menginduksi sitokin inflamasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Interleukin-1beta* (IL-1 β), dan peningkatan aktivitas *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9). Peningkatan aktivitas enzim MMP-9 ini akan melemahkan sawar darah saraf, sehingga terjadi infiltrasi sel imunitas alamiah, yaitu makrofag hematogen, dan terjadi pemecahan mielin lebih lanjut (Rotshenker, 2011; de Francesco-Lisowitz, *et al.*, 2015).

Degenerasi Wallerian juga melibatkan respon imunitas adaptif, ditandai dengan perubahan rasio CD4⁺:CD8⁺ darah tepi dan ditemukannya Imunoglobulin-G (IgG) lokal pada distal lesi. Trauma saraf tepi menekan respon sel T-CD4 (Stoecklein, *et al.*, 2012). Rasio CD4⁺:CD8⁺ darah tepi yang merupakan indikator status imunitas, mengalami penurunan pada tujuh hari setelah cedera saraf isiadikus (Yuan & Feng, 2016). Akumulasi antibodi Imunoglobulin-G (IgG) pada segmen distal saraf yang cedera pada hari ke-6 setelah *crush injury*, menunjukkan adanya autoantibodi pada saraf yang mengalami degenerasi (Vargas & Barres, 2007). Penemuan IgG lokal ini memiliki korelasi negatif dengan regenerasi saraf, artinya semakin tinggi kadar IgG lokal maka akan menghambat regenerasi saraf (Chen YM., *et al.*, 2015).

Sejumlah terapi pemulihan fungsional sensorik dan motorik cedera saraf tepi yang telah dilakukan adalah pembedahan, medikamentosa, stimulasi elektrik, dan terapi herbal. Semua terapi tersebut masih memberikan hasil yang tidak optimal. Pemulihan *crush injury* saraf tepi seringkali tidak sempurna dan memerlukan waktu beberapa bulan hingga beberapa tahun (Hussain *et al.*, 2020). Noble *et al.* menunjukkan bahwa keluaran pemulihan fungsional dari cedera saraf tepi ekstremitas adalah normal 40%, baik 16%, sedang 10%, buruk 22%, dan

tidak berfungsi sama sekali 12% (Noble *et al.*, 1998). Penelitian lain menemukan bahwa hanya sepuluh persen dari seluruh pasien cedera ekstremitas yang dalam pemulihannya dapat mencapai derajat nilai terbaik dalam derajat evaluasi global pada penelitian tersebut (Portincasa *et al.*, 2007).

Timokuinon adalah salah satu terapi herbal yang telah diteliti dapat meningkatkan performa motorik setelah *crush injury* saraf isiadikus (Araújo-Filho, *et al.*, 2016). Timokuinon memiliki efek anti inflamasi pada sel Schwann dan makrofag yang merupakan komponen imunitas alamiah. Efek anti inflamasi tersebut berasal dari penurunan aktivasi NF- κ B dan inhibisi produksi sitokin (Sereflican, *et al.*, 2016; Ahmad, *et al.*, 2019). Penurunan aktivasi NF- κ B disebabkan oleh inhibisi *IL-1 Receptor Associated Kinase-1* (IRAK-1) (Hossen, *et al.*, 2017). Timokuinon juga memodulasi respon imun adaptif pada sel-T. Hal ini dibuktikan oleh peningkatan proliferasi sel-T setelah pemberian timokuinon (Badr, *et al.*, 2011; Majdalawieh & Fayyad, 2015). Belum ada penelitian yang membahas pengaruh timokuinon terhadap IgG lokal, yang juga merupakan komponen imunitas adaptif pada cedera saraf tepi.

Dosis timokuinon 100 mg/kg sebagai dosis terkecil peroral yang efektif, pernah digunakan oleh Celik *et al.* pada penelitian tikus Wistar model nyeri neuropatik (Celik, *et al.*, 2014). Literatur lain melaporkan bahwa pemberian timokuinon peroral memiliki dosis maksimal sebesar 250 mg/kg pada kedua jenis kelamin tikus (Farkhondeh, *et al.*, 2018). Pengaruh pemberian timokuinon secara oral terhadap imunitas alamiah dan adaptif pada tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus belum dapat dijelaskan dari penelitian yang telah ada.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan ekspresi NF- κ B sel Schwann antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
2. Apakah ada perbedaan kadar TNF- α antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
3. Apakah ada perbedaan kadar IL-1 β antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
4. Apakah ada perbedaan kadar MMP-9 antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
5. Apakah ada perbedaan kadar IL-10 antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
6. Apakah ada perbedaan kadar IgG antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
7. Apakah ada perbedaan rasio CD4⁺: CD8⁺ antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada darah tepi tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus?
8. Bagaimana jalur imunitas alamiah tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus yang mendapat terapi timokuinon?

9. Bagaimana jalur imunitas adaptif tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus yang mendapat terapi timokuinon?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian adalah menjelaskan pengaruh pemberian timokuinon terhadap imunitas alamiah dan adaptif pada tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian adalah:

1. Menganalisis perbedaan ekspresi NF- κ B sel Schwann antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
2. Menganalisis perbedaan kadar TNF- α antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
3. Menganalisis perbedaan kadar IL-1 β antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
4. Menganalisis perbedaan kadar MMP-9 antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.

5. Menganalisis perbedaan kadar IL-10 antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
6. Menganalisis perbedaan kadar IgG antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada segmen distal lesi saraf tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
7. Menganalisis perbedaan rasio $CD4^+$: $CD8^+$ antara kelompok plasebo, timokuinon 100 mg/kg/hari, dan timokuinon 250 mg/kg/hari pada darah tepi tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.
8. Menganalisis jalur imunitas alamiah tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus yang mendapat terapi timokuinon.
9. Menganalisis jalur imunitas adaptif tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus yang mendapat terapi timokuinon.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Temuan baru pada penelitian ini adalah penjelasan pengaruh pemberian timokuinon terhadap imunitas alamiah dan adaptif pada tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus.

1.4.2 Manfaat praktis

Jika pemberian timokuinon terbukti memiliki pengaruh terhadap imunitas alamiah dan adaptif pada tikus putih model *crush injury* saraf isiadikus, maka timokuinon dapat dikembangkan melalui uji klinis lebih lanjut sebagai terapi komplementer pada cedera saraf tepi tipe *crush injury*.