

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri kepala merupakan salah satu gangguan yang paling umum dari sistem saraf. Nyeri kepala atau *headache* adalah suatu rasa nyeri pada daerah kepala, dan juga meliputi daerah wajah dan tengkuk leher. Berdasarkan data *International Association for Study of Pain* (IASP) setengah dari populasi umum memiliki riwayat sakit kepala dan lebih dari 90% penduduk dunia mempunyai riwayat sakit kepala selama hidupnya. Secara global, diperkirakan prevalensi nyeri kepala pada orang dewasa adalah sekitar 50-75% dengan rentan usia 18-65 tahun mengalami sakit kepala selama setahun terakhir (IASP, 2011; WHO, 2016).

Migrain adalah nyeri kepala dengan serangan nyeri yang berlangsung 4-72 jam. Nyeri biasanya unilateral, sifatnya berdenyut, intensitas nyeri sedang sampai berat dan diperberat oleh aktivitas, dan dapat disertai mual muntah, fotofobia dan fonofobia. Migrain merupakan gangguan yang bersifat familial dengan karakteristik serangan nyeri kepala yang episodik (berulang-ulang) dengan intensitas, frekuensi dan lamanya yang berbeda-beda (*Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society*, 2018).

World Health Organization mengungkapkan bahwa migrain merupakan salah satu kondisi nyeri kepala yang paling sering di seluruh dunia, dan merupakan penyebab konsultasi nyeri kepala yang paling sering di Amerika, Eropa, Asia

Tenggara dan Pasifik Barat. Prevalensi migrain rata-rata mencapai 18%. *American Migraine Study* (AMS) menyatakan bahwa prevalensi migrain pada laki-laki sebesar 6% dan perempuan sebesar 18%. AMS II menyatakan prevalensi migrain pada perempuan sebesar 18,2% dan laki-laki sebesar 6,5%. Angka prevalensi tertinggi terjadi pada kelompok usia 25-55 tahun (Silberstein, 2016; WHO, 2016; Chawla, 2017).

Diperkirakan 14% dari populasi dunia menderita migrain dan pada tahun 2010-2011 sekitar 8,3% dari 2,7 juta jiwa penduduk Kanada dilaporkan terdiagnosis dengan migrain. Prevalensi migrain di Kanada menunjukkan 23-26% dapat terjadi pada perempuan dan 7,8-10% pada laki-laki. Rasio prevalensi perempuan terhadap laki-laki dengan migrain sangat bervariasi sesuai usia, dimana sebelum usia 12 tahun, migrain lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan dengan anak perempuan. Setelah pubertas, migrain semakin sering dijumpai pada perempuan usia 20 tahun, rasio perbandingan perempuan terhadap laki-laki adalah sekitar 2:1 (Hartwig dan Wilson, 2015). Dari data pasien poli saraf Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya dalam rentang waktu setahun (Oktober 2017 – Oktober 2018) didapatkan sebanyak 1.580 jiwa atau sebanyak 8% dari total pasien yang datang berobat ke poli saraf RSUD Dr. Soetomo menderita nyeri kepala primer. Salah satu contoh nyeri kepala primer adalah migrain (Mazaya Q dan Kushartanti W, 2019). Migrain umumnya tidak menyebabkan kematian. Akan tetapi, kematian mungkin dapat terjadi pada orang yang mengalami migrain bersama penyakit komorbid seperti stroke. Migrain menyebabkan morbiditas dan gangguan produktivitas yang signifikan. Beberapa

studi juga melaporkan bahwa orang dengan migrain aura memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular (Chawla J, 2017).

Migrain adalah suatu kelainan dismodulasi sensoris, dimana aktivitas aferen normal diterima sebagai hal yang berlebihan. Hal tersebut berkaitan dengan kelainan yang terjadi di batang otak (brainstem), yaitu daerah yang secara normal memegang kendali neuron sensorik. Hasilnya berupa pelepasan sensoris berlebihan di talamus, sehingga penderita melaporkan sebagai nyeri, fotofobia, atau fonofobia (Amani, 2018).

Nyeri kepala migrain merupakan suatu bentuk radang neurogenik steril. Ekstravasasi plasma neurogenik dan kebocoran plasma dapat dilihat saat terjadi rangsangan elektrik pada ganglion trigeminal. Penelitian lain juga menyatakan bahwa terdapat suatu proses inflamasi steril dari nervus trigeminus yang melepaskan neuropeptida vasoaktif seperti Substansi P (SP), Neurokinin A (NA) dan *Calcitonin Gene Related Peptide* (CGRP) sehingga menyebabkan vasodilatasi arteriol dan arteri serta mengaktifkan sel endotel, sel mast, dan trombosit untuk melepaskan substansi vasoaktif seperti histamin, serotonin (5-HT), peptikinin, prostaglandin, dan katekolamin. Substansi-substansi tersebut menyebabkan kontraksi dan relaksasi otot-otot polos dan gejala-gejala migrain (Amani, 2018).

Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) terkait gen kalsitonin dan neuropeptida 37-asam amino adalah neuropeptida vasoaktif sensorik utama yang berfungsi sebagai vasodilator, imunomodulasi, dan mengaktifkan proses inflamasi. Serabut saraf sensorik yang mengandung CGRP terdistribusi luas dalam pembuluh darah otak dan jaringan saraf, termasuk ganglion trigeminal dan nukleus trigeminal caudalis (Bernstein dan Burstein, 2012). Neuropeptida CGRP terlibat dalam beberapa proses patofisiologi migrain termasuk pelebaran pembuluh darah di cerebral dan dural, stimulasi jalur trigeminovaskular nosiseptif, dan induksi degranulasi sel mast. CGRP dilaporkan meningkat pada fase sakit kepala migrain (Bernstein dan Burstein, 2012; Malhotra, 2016).

Kerusakan jaringan karena reaksi inflamasi dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, seperti enzim yang dilepaskan oleh imunosit (termasuk sel mast), lisosom dari sel infiltratif, radikal oksigen dan sitokin proinflamatori. TNF- α adalah sitokin yang sangat inflamatorik yang diproduksi dan disekresikan oleh sel mast yang memainkan peran penting dalam patogenesis migrain (Levy, 2012; Christy *et al.*, 2013). Sitokin TNF- α diproduksi dan dikeluarkan oleh sel imun bawaan, termasuk sel mast, dan penting dalam pemeliharaan homeostasis pada tingkat seluler, jaringan dan organisme. TNF- α diproduksi di sistem saraf pusat dan kadarnya sangat banyak pada penyakit otak. Mikroglia, astrosit, neuron, dan sel mast setelah teraktivasi, menghasilkan TNF- α proinflamasi dalam jumlah besar (Kempuraj *et al.*, 2016; Mukai *et al.*, 2018).

Sitokin IL-10 ditemukan dalam plasma pada penderita migrain, dihasilkan oleh monosit. IL-10 berfungsi sebagai down regulator pada makrofag/ inhibitor makrofag, mengurangi presentasi antigen, menghambat produksi ROI dan NOI, dan menekan produksi IFN- γ , IL-6, dan TNF- α . IL-10 berperan penting dalam menetralkan patologi dari makrofag pada migrain dengan menghambat sekresi IFN- γ dan TNF- α . Dalam serum penderita migrain terdapat peningkatan kadar TNF- α dan peningkatan kadar IL-10. Kadar IL-10 yang meningkat selama serangan migrain dapat dipahami sebagai respons yang bertujuan untuk menyeimbangkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi plasma selama serangan (Meliha *et al.*, 2015). Dalam model inflamasi, pengobatan tikus dengan IL-37 menyebabkan penurunan sitokin inflamasi dari famili IL-1 dan peningkatan anti-inflamasi IL-10, sehingga menunjukkan bersama dengan senyawa lain, efektivitas terapeutiknya terhadap proses inflamasi termasuk migrain (Liu *et al.*, 2017; Barbagallo *et al.*, 2017).

Migrain mengalami penurunan kadar plasma 5-HT. Meskipun kadar 5-HT dalam plasma tidak selalu mencerminkan kadar 5-HT otak, migrain telah dianggap sebagai sindrom kadar 5-HT otak yang rendah secara kronis. Serotonin (5-HT) umumnya dianggap sebagai agen penghambat rasa sakit dan merupakan salah satu neurotransmitter utama dari jalur penghambatan rasa sakit yang menurun (Deen M., 2018).

Pengamatan mengenai provokasi serangan mirip migrain oleh Nitrogliserin (NTG) pada manusia mendorong kemungkinan untuk membuat model yang sama

pada hewan coba. Sampai saat ini, pemberian NTG adalah model eksperimental migrain yang diterima dengan baik dan banyak digunakan. Sebagian besar studi yang dilakukan pada tikus, di mana NTG diberikan intravena (i.v.), subkutan (s.c.) atau intraperitoneal (i.p.). Saat rute pemberian secara s.c. dan i.p., dosis NTG 10 mg/ kg, diperlukan untuk mendeteksi perubahan di otak yang mungkin sebanding dengan migrain pada manusia (Chiara D. *et al*, 2019).

Sekitar 80% persen pasien menggunakan analgesik untuk mengobati nyeri kepala. AINS merupakan obat yang digunakan secara luas pada pasien migrain karena dapat memberikan efek antiinflamasi, analgetik, serta antipiretik. Terapi analgesik merupakan obat yang paling banyak diresepkan di dunia walaupun obat ini cukup sering menimbulkan efek samping obat yang serius. Diperkirakan di antara pemakai obat analgesik dan antiinflamasi jangka lama: 15–40% akan mengalami keluhan saluran cerna bagian atas; 10–25% menderita tukak peptik, terutama tukak lambung; dan 1– 4% akan mengalami komplikasi tukak yang dapat mengancam jiwa seperti perdarahan lambung dan perforasi. Diperlukan upaya untuk mengurangi efek samping obat farmasetik, yaitu dengan menemukan obat alternatif yang berasal dari bahan alami yang relatif mudah didapatkan terutama yang berasal dari tanaman (Afrianti *et al.*, 2015).

Pengobatan dengan menggunakan obat tradisional saat ini sangat populer dan semakin disukai oleh masyarakat. Hal ini disebabkan karena selain harganya murah dan mudah didapat, juga mempunyai efek samping yang relatif sedikit. Banyak tanaman disekitar kita belum dimanfaatkan dengan baik bahkan ada tanaman yang dianggap tidak bermanfaat. Hal ini dapat terjadi karena keterbatasan

informasi kepada masyarakat. Untuk itu perlu dilakukan pengembangan penelitian ilmiah terhadap tanaman obat tradisional sehingga dapat dimanfaatkan semaksimal mungkin bagi kesehatan masyarakat (Afrianti *et al.*, 2015).

Indonesia merupakan negara yang memiliki wilayah laut yang sangat luas, sekitar dua per tiga wilayah negara ini berupa lautan. Menurut *United Nation Convention on the Law of the Sea* (UNCLOS) luas perairan Indonesia adalah 5,8 juta km² dan di dalamnya terdapat 27,2% dari seluruh spesies flora dan fauna di dunia. Rumput laut atau lebih dikenal dengan sebutan seaweed merupakan salah satu sumber daya hayati yang sangat melimpah di perairan Indonesia yaitu sekitar 8,6% dari total biota di laut (Afriansyah A., 2015). Rumput laut dari kelas alga merah (*Rhodophyceae*) menempati urutan terbanyak dari jumlah jenis yang tumbuh di perairan laut Indonesia yaitu sekitar 452 jenis, setelah itu alga hijau (*Chlorophyceae*) sekitar 196 jenis dan alga coklat (*Phaeophyceae*) sekitar 134 jenis. Rumput laut coklat merupakan salah satu sumber daya alam laut yang keberadaannya sangat melimpah dan umumnya yang digunakan sebagai bahan baku dalam industri makanan, kosmetik dan obat-obatan (Limantara dan Heriyanto, 2012).

Beberapa polisakarida rumput laut menunjukkan aktivitas seperti antitrombotik, antikoagulan, antikanker, antiproliferatif, antivirus, dan antiinflamasi. Berdasarkan penelitian Hong yang menggunakan ekstrak alga coklat

Sargassum sp menunjukkan adanya aktivitas antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi pada tikus (Hong *et al.*, 2011).

Sargassum cristafolium mengandung protein, lemak, zat anti tumor, zat anti bakteri dan anti virus, algin, mineral (Ca, K, Na, Cu, Zn, Mg, I, S dan P, Fenol). Senyawa metabolit sekunder dari alga adalah flavonoid, alkaloid, terpenoid, steroid dan tannin. Flavonoid sebagai anti-inflamasi dengan menghambat sekresi mediator proinflamasi. Flavonoid dapat mengurangi rasa nyeri dengan cara menghambat jalur siklooksigenase dan fosfolipase A2 sehingga sintesis prostaglandin akan berkurang (Thennarasan *et al.*, 2016). Flavonoid juga bekerja sebagai anti-inflamasi melalui penghambatan jalur siklo-oksigenase dan lipooksigenase dengan menghambat asam arakhidonat dan sekresi enzim lisosom dari endotel sehingga menghambat proliferasi dan eksudasi proses radang (Handajani F., 2019). Alkaloid dari tumbuhan adalah kelas molekul penting dengan aktivitas anti-inflamasi, yang menunjukkan penghambatan ekspresi beberapa faktor pro-inflamasi, seperti sitokin, mediator lipid, histamin, dan enzim yang terlibat dalam respons inflamasi (Souza C., *et al*, 2020). Sedangkan tanin, terpenoid dan steroid sebagai antiinflamasi dengan berbagai cara yaitu menghambat produksi oksidan (O_2) oleh neutrofil, monosit dan makrofag. Penghambatan produksi oksidan O_2 akan mengurangi pembentukan H_2O_2 yang mengakibatkan produksi asam hipoklorid (HOCl) dan OH ikut terhambat. Menghambat langsung oksidan reaktif seperti radikal hidroksi (OH) dan asam hipoklorid (Aulanni'am, 2012; Sukmawati *et al.*, 2015).

Hasil penelitian Suprihatin menunjukkan bahwa *Caulerpa capressoides* memiliki sifat letalitas yang tinggi dibandingkan dengan jenis *Sargassum cinerium* hal ini karena adanya kandungan saponin yang tinggi pada *Caulerpa cupressoides* (Suprihatin, 2013). Pemberian ekstrak metanol *Sargassum echinocarpum* ≥ 1250 mg/kg BB dapat menghambat kenaikan bobot badan, namun hingga 5000 mg/kg BB tidak mengakibatkan kematian. Pengamatan histopatologis menunjukkan bahwa dosis pada 1250 mg/kg BB atau lebih dapat mengakibatkan nekrosis pada hepatosit dan tubulus (Firdaus, 2012). Ekstrak *Sargassum cristafolium* yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari perairan Pulau Ra`as Kabupaten Sumenep yang diekstraksi menggunakan metode maserasi tidak mengandung zat bioaktif saponin.

Berdasarkan uraian tersebut dan belum ada penelitian yang dilakukan sebelumnya maka peneliti tertarik untuk menganalisis efek dan mekanisme ekstrak etanol *Sargassum cristaeifolium* yang mengandung flavonoid, alkaloid, tanin, terpenoid dan steroid yang mempunyai fungsi sebagai analgesik dan antiinflamasi sebagai obat baru terhadap perbaikan migrain pada tikus model melalui kadar dan ekspresi CGRP, TNF- α , IL-10 serta 5-HT.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak etanol *Sargassum cristaeifolium* dapat menurunkan kadar CGRP serum dan ekspresi CGRP jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model diinduksi NTG?

2. Apakah ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menurunkan kadar TNF- α serum dan ekspresi TNF- α jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG?
3. Apakah ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menaikkan kadar IL-10 serum dan ekspresi IL-10 jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG?
4. Apakah ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dapat menaikkan kadar 5-HT serum dan ekspresi 5-HT jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG?
5. Apakah terdapat perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah diberikan ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dibandingkan dengan tanpa ekstrak *Sargassum cristaefolium*?
6. Bagaimana efek dan mekanisme ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terhadap perbaikan migrain pada tikus model melalui CGRP, TNF- α , IL-10 dan 5-HT?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan efek dan mekanisme ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terhadap perbaikan migrain pada tikus model melalui kadar dan ekspresi CGRP, TNF- α , IL-10 serta 5-HT.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis penurunan kadar CGRP serum dan ekspresi CGRP jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium*.
2. Menganalisis penurunan kadar TNF- α serum dan ekspresi TNF- α jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium*.
3. Menganalisis kenaikan kadar IL-10 serum dan ekspresi IL-10 jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium*.
4. Menganalisis kenaikan kadar 5-HT serum dan ekspresi 5-HT jaringan otak terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium*.
5. Membuktikan perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* dibandingkan dengan tanpa ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium*.
6. Menganalisis perbaikan migrain setelah pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* secara oral pada tikus model yang diinduksi NTG.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan informasi ilmiah tentang efek dan mekanisme kerja ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* terhadap CGRP, TNF- α , IL-10 dan 5-HT terhadap perbaikan migrain pada tikus model yang diinduksi NTG melalui analisis molekuler, sehingga dapat menjadi landasan teori pada penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat praktis

Pengembangan terapi adjuvant pada kasus migrain dengan pendekatan fitofarmaka dari pemberian ekstrak etanol *Sargassum cristaefolium* sehingga dapat diharapkan menurunkan kesakitan.