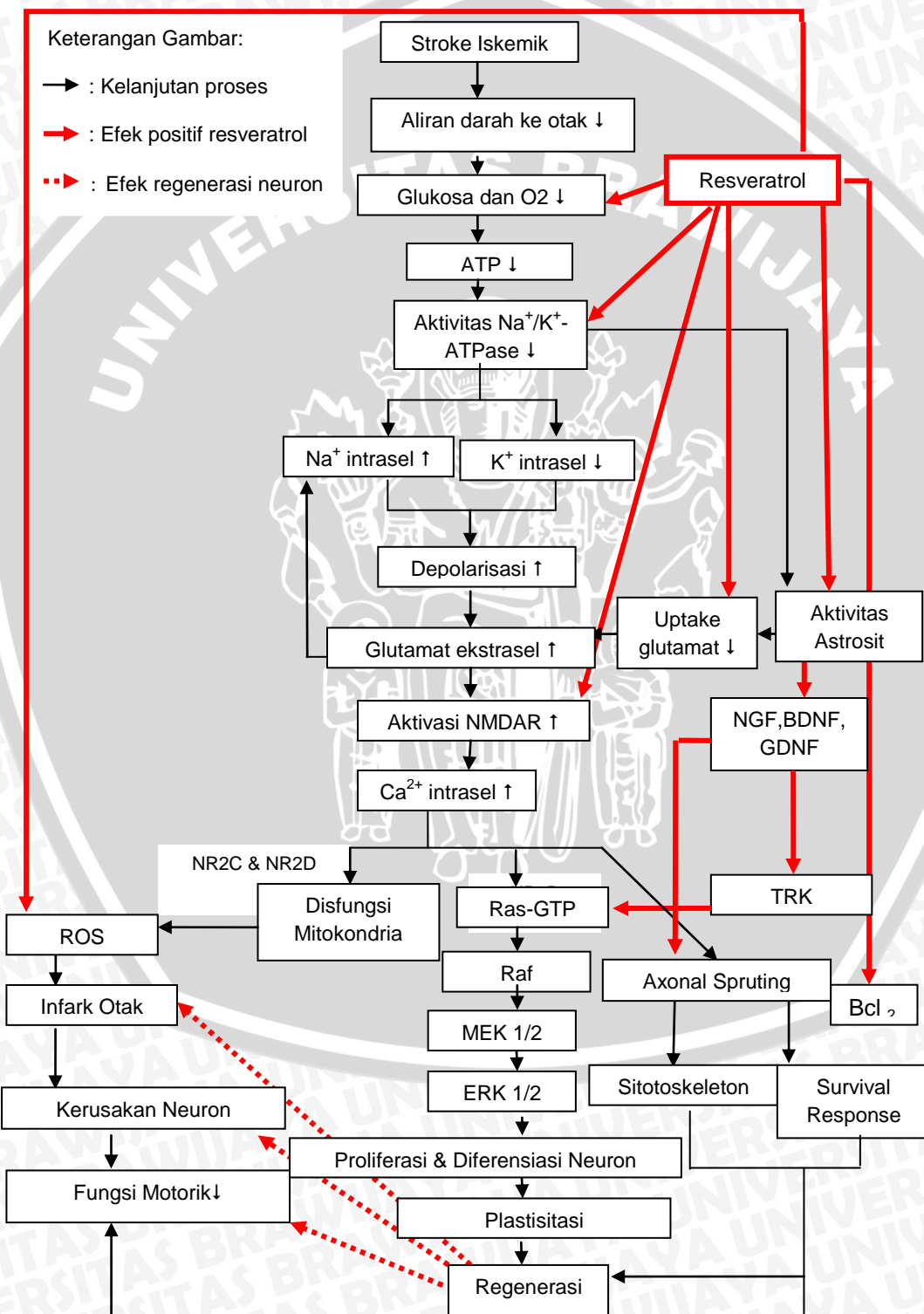


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Stroke merupakan suatu keadaan di mana pembuluh darah yang mensuplai darah ke otak mengalami penyumbatan sehingga menurunkan aliran darah ke otak. Otak merupakan bagian tubuh yang sangat tergantung pada oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh pembuluh darah. Kurangnya suplai akan mengakibatkan kerusakan dan kematian neuron. Tersumbatnya pembuluh darah dapat disebabkan oleh terbentuknya sumbatan atau *clot* dan dapat pula disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah tersebut. Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi akibat tersumbatnya pembuluh darah oleh *clot*. Penyebab stroke iskemik dapat berupa kelainan pembuluh darah, jantung dan darah. Salah satu kelainan yang terjadi pada pembuluh darah ialah penumpukan plak yang disebut aterosklerosis.

Kurangnya suplai darah oleh karena gangguan sirkulasi mengakibatkan kerusakan mitokondria yang mengakibatkan menurunnya produksi ATP. Menurunnya ATP mengakibatkan Na^+/K^+ -ATPase. Pada aktivitas seluler yang normal, terjadi pertukaran ion yang seimbang antara Na^+ yang sebagian besar terletak di ekstraseluler dan K^+ yang sebagian besar terletak di intraseluler. Na^+ akan masuk ke dalam intrasel diikuti dengan K^+ yang menuju ekstrasel yang mengakibatkan depolarisasi. Keseimbangan seluler juga ditandai dengan keluarnya Na^+ dan masuknya K^+ yang diperantarai oleh Na^+/K^+ -ATPase yang membutuhkan ATP untuk aktivasinya. Dalam keadaan yang tidak normal misalnya terjadi penurunan ATP, Na^+/K^+ -ATPase tidak dapat bekerja sehingga Na^+ tidak dapat keluar dan K^+ tidak dapat masuk ke dalam sel. Akibat dari ketidakseimbangan ini terjadilah depolarisasi yang terus menerus.

Depolarisasi membran sel juga berdampak pada pengeluaran glutamat. Depolarisasi yang terus menerus mengakibatkan semakin banyaknya glutamat yang dikeluarkan ke ekstraseluler. Glutamat sebenarnya juga memiliki mekanisme keseimbangan. Glutamat yang dikeluarkan kemudian akan *diuptake* kembali. *Uptake* glutamat membutuhkan ATP. Transportasi glutamat diperankan oleh astrosit, depolarisasi membran mengakibatkan astrosit mengalami pembengkakan dan pengambilan glutamat tidak terjadi. Hal-hal ini yang kemudian mengakibatkan akumulasi glutamat di ekstraseluler.

Glutamat kemudian akan berikatan reseptornya yaitu NMDA. Reseptor NMDA memiliki subunit yang berbeda-beda. Subunit NR2B, NR2C, dan NR2D yang memiliki fungsi berbeda-beda. Reseptor NMDA mengakibatkan influks lebih lanjut pada Na^+ , Ca^{2+} dan efluks K^+ . Reseptor NMDA sangat permeabel terhadap Ca^{2+} sehingga Ca^{2+} masuk ke dalam sel dalam jumlah yang banyak. Ca^{2+} yang banyak mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel yang diperankan oleh NMDA dengan subunit NR2C dan NR2D, mengaktifkan Ras-GTP melalui NMDA subunit NR2B dan juga turut berkontribusi dalam *axonal sprouting*.

Kerusakan neuron kemudian dapat mengakibatkan perubahan pada fungsi tubuh yang meliputi gangguan fungsi fokal yang meliputi gejala motorik, berbicara dan bahasa, sensorik, visual, vestibular dan kognitif, serta gejala global seperti kelumpuhan, dan lain-lain. salah satu kerusakan yang terjadi adalah fungsi motorik, dalam mempertahankan fungsi motorik yang normal dibutuhkan keutuhan neuron sebagai penyalur impuls saraf. Kerusakan yang terjadi pada girus presentralis lobus frontalis (korteks motorik primer) mengakibatkan gangguan fungsi motorik.

Sebelumnya telah dijelaskan bahwa Ca^{2+} yang berikatan dengan reseptor NMDA NR2B juga mengakibatkan pengaktifan Ras-GTP. Pengaktifan ini merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap stroke iskemik. Ras-GTP kemudian akan mengaktifkan Raf. Raf akan mengaktifkan MEK1/2 dan kemudian ERK 1/2. ERK 1/2 berperan dalam pengendalian neuroplastisitas. Neuroplastisitas merupakan kemampuan untuk beradaptasi seumur hidup terhadap perubahan, mengatasi cedera, dan mengkompensasi hilangnya fungsi dalam suatu bagian otak. Neuroplastisitas ini mengakibatkan regenerasi neuron otak.

Akumulasi Ca^{2+} juga turut berperan dalam *axonal sprouting*. Axonal sprouting merupakan bentuk regenerasi dalam memperbaiki fungsi motorik yang telah rusak. Axonal Sprouting memiliki 2 mekanisme yaitu dengan melakukan restrukturisasi terhadap sitoskeleton dan *cell survival response*. Pada mekanisme *cell survival responses* neuron mempunyai kemampuan untuk menurunkan kerusakan dengan meningkatkan antioksidan, mensupresi gen apoptosis, mengontrol ion dan siklus protein pada korteks otak yang mengalami *injury*. Pertumbuhan ini dipicu oleh Ca^{2+} , faktor pertumbuhan seperti NGF, BDNF, GDNF dan Bcl2.

Telah disebutkan sebelumnya bahwa pengaktifan Ras-GTP dan *axonal sprouting* mengakibatkan regenerasi sel neuron. Regenerasi diartikan sebagai penggantian terhadap jaringan atau organ pada organisme yang telah rusak atau mengalami kerusakan parah. Dengan adanya regenerasi maka dapat terjadi penurunan pada volume infark otak, penurunan kerusakan dan perbaikan morfologi sel neuron, serta perbaikan fungsi yang menginduksi axonal sprouting.

Resveratrol memiliki peran pada aliran darah otak yaitu dengan memperbaiki kelainan pada pembuluh darah mislanya aterosklerosis. Resveratrol berfungsi sebagai perbaikan pada disfungsi endotel, mencegah kekakuan dinding dan mencegah vasokonstriksi berlebihan. Resveratrol juga memiliki peran dalam mengembalikan Na^+/K^+ -ATPase ke level normalnya. Sehingga kerjanya untuk mengontrol pertukaran ion dapat seimbang. Selain itu resveratrol juga berfungsi meningkatkan kerja astrosit yang dapat menguptake glutamat sehingga tidak terjadi akumulasi glutamat. Astrosit berperan dalam mengkonversi glutamat menjadi glutamin dengan bantuan enzim glutamin sintetase. Resveratrol juga dapat menurunkan ekspresi NMDA (NR1). Resveratrol juga menurunkan *oxidative stress* dengan menjadi antioksidan seperti SOD sehingga pembentukan ROS menurun. Selain itu peningkatan Bcl2 ini juga berpengaruh pada *axonal sprouting*. Sehingga dapat memperbaiki fungsi motorik yang rusak akibat stroke.

Efek resveratrol yang dapat mengembalikan Na^+/K^+ -ATPase ke level normalnya, menguptake glutamat, menurunkan ekspresi NMDA, menurunkan *oxidative stress*, antioksidan, dan meningkatkan Bcl2 berperan dalam menurunkan apoptosis sehingga dapat menurunkan kerusakan dan memperbaiki morfologi sel neuron yang rusak.

Resveratrol memiliki kemampuan dalam meregenerasi saraf dengan meningkatkan aktivitas astrosit yang membantu proses neurogenesis. Resveratrol dapat meningkatkan pelepasan faktor neurotropik (NGF, GDNF, dan BDNF) dan meningkatkan ekspresi reseptor tirosin kinase, Trk A dan TrkB. Sehingga terjadilah plastisitas dan kemudian regenerasi sel neuron yang pada

akhirnya akan menurunkan volume infark otak, menurunkan kerusakan dan memperbaiki morfologi neuron, serta memperbaiki fungsi.

3.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan dari tinjauan pustaka dari bab sebelumnya, maka hipotesis yang bisa disimpulkan adalah

Pemberian ekstrak kulit dan biji anggur dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan memperbaiki fungsi motoris pada hewan model yang diinduksi stroke iskemik.

