

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan penyakit yang ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah ke area otak secara tiba-tiba dan mengakibatkan penurunan fungsi neurologis (Cruz-Flore, 2011). Stroke di dunia 87% nya disebabkan karena stroke iskemia, 10% nya stroke perdarahan intraserebral, dan 3% nya stroke perdarahan subarachnoid (Roger, *et al.*, 2012). Prevalensi stroke di dunia adalah 30,7 juta (WHO, 2011) dan setiap 4 menit, 1 orang meninggal dunia karena stroke. Di Indonesia penyakit stroke merupakan penyebab kematian nomor 1 yaitu sebesar 15,4% dari seluruh kematian (Risikesdas, 2007). Stroke merupakan penyebab kecacatan permanen nomer 1 di seluruh dunia. Terdapat 15 juta penderita stroke di dunia setiap tahunnya, 5 juta diantaranya meninggal dan 5 juta lainnya hidup dengan disabilitas jangka panjang. Jumlah penderita stroke di Indonesia terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia (Yayasan Stroke Indonesia, 2011).

Stroke iskemik terjadi bila pembuluh darah yang memasok darah ke otak tersumbat oleh gumpalan darah sehingga sel-sel di daerah *injury* tidak menerima oksigen dan glukosa yang dibutuhkan (Zieve, 2011). Neuron (sel-sel saraf otak) berhenti berfungsi dan mati kecuali jika aliran darah dipulihkan dengan cepat (Caplan, 2007). Kematian neuron mengakibatkan defisit fungsi neurologis primer, yang manifestasinya adalah berkurangnya kemampuan untuk melakukan aktivitas

fungsional seperti berpakaian dan berjalan (Soyuer, 2005). Gejala yang terjadi pada penderita stroke iskemik tergantung pada area otak mana yang berhenti menerima darah. Penderita dapat mengalami kehilangan salah satu penglihatan, kesulitan berbicara, membaca, atau menulis, kelemahan, dan kelumpuhan ekstremitas, serta kesulitan dalam memori. Gejala-gejala ini dapat menetap dan menyebabkan disabilitas jangka panjang serta penurunan fungsi ADL (*activity daily living*) (Caplan, 2007).

Mekanisme neuron injury setelah iskemia melibatkan 3 proses yaitu inflamasi, apoptosis dan *excitotoxicity*. Ketiganya membawa kematian pada neuron otak. Kematian neuron akan berujung pada kerusakan fungsi motoris yang muncul dengan manifestasi klinis seperti kelumpuhan dan kecacatan permanen. (Caplan, 2007). Kerusakan fungsi motorik juga disebabkan oleh kurangnya suplai darah pada bagian korteks otak yang juga berfungsi sebagai pusat pergerakan utama manusia. Suplai darah yang terhambat tersebut akan terjadi pada stroke iskemik yang akhirnya memunculkan gejala fungsi motoris (Chamorro *et al*, 1997). Kerusakan fungsi motorik dapat diperbaiki dengan pendekatan molekuler melalui jalur ERK 1/2. Jalur ERK 1/2 dapat mengaktifkan kemampuan plastisitas otak yang akan memberikan respon adaptif berupa kompensasi fungsi neuron yang rusak pada neuron disekitarnya (Cavanaugh *et al*, 2008). Dengan kemampuan plastisitas tersebut pada neuron yang rusak diharapkan dapat mengembalikan fungsi motoris yang telah menurun agar menjadi lebih baik lagi.

Rehabilitasi pasca stroke iskemik yang sudah ada saat ini terutama memiliki 2 tujuan, yaitu meminimalkan cedera pada otak dan mengobati komplikasi yang

terjadi, baik kerusakan saraf maupun fisik (Flaster, 2012). Obat utama yang digunakan untuk tujuan tersebut antara lain anti platelet, anti koagulan, dan trombolitik (Mayo Clinic, 2012). Aspirin yang merupakan antiplatelet dapat digunakan sebagai terapi awal untuk stroke (Hennekens, 1997) akan tetapi aspirin tidak dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan stroke (Rist, 2013). *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) merupakan antitrombolitik secara intravena yang biasa digunakan untuk stroke akut dengan menghancurkan gumpalan darah atau *clot* yang menyebabkan stroke iskemik dan mengembalikan sirkulasi darah ke otak, akan tetapi TPA ternyata juga menginduksi keluarnya toksin seperti glutamate sehingga mengakibatkan terjadinya neurodegenerasi (Wang, 1998). Kedua obat ini juga tidak mampu memperbaiki kerusakan saraf yang sudah terjadi. Apabila kerusakan saraf tersebut bisa diregenerasi, hasilnya akan lebih baik daripada hanya dengan meminimalkan cedera pada saraf dan mengobati komplikasi yang terjadi setelah stroke. Selain itu, regenerasi saraf yang rusak akan memberikan peluang lebih besar dalam memperbaiki anatomi dan fungsi neuron otak.

Resveratrol merupakan senyawa polyphenols, *secondary plant metabolites*, yang ditemukan di beberapa makanan dan minuman seperti *red wine*, anggur, dan kacang. Studi perkembangan mengindikasikan ekstrak resveratrol mengurangi insidens *age-related neurological disorders* termasuk degenerasi makular, stroke, dan demensia (Bastianetto dan Quirion, 2001). Resveratrol mampu memperbaiki kematian sel neuron yang diinduksi iskemia (Wang, 2003). Resveratrol menginduksi pengeluaran *neurotrophic factor* seperti GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic*



factor) dan BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) yang berkontribusi untuk perkembangan dan kemampuan neuron untuk hidup. (Zhang *et al.*, 2012).

Kandungan resveratrol terbesar dapat ditemukan pada anggur (*Vitis vinifera*) terutama pada bagian kulit dan bijinya. Kandungan resveratrol bervariasi pada anggur tergantung jenis dan lingkungan pertumbuhannya. Kandungan resveratrol dalam ekstrak kulit anggur kira-kira 24,06 µg/ml (Pérez, *et al.*, 2001) dan pada ekstrak biji anggur 0,9850 µg/ml (Xiang Y., *et al.* 2003). Ekstrak biji anggur adalah salah satu dari beberapa antioksidan yang mampu melintasi *blood brain barrier* yang bersifat selektif permeabel dan mencegah zat-zat berbahaya mencapai otak. (Jalil *et al.*, 2007). Anggur dapat tumbuh dengan baik di daerah dataran rendah dan relatif mudah ditemukan di Indonesia terutama di daerah Jawa Timur (Probolinggo, Pasuruan, Situbondo), Bali, dan NTT (Kupang).

Karena peran anggur (*Vitis vinifera*) yang mengandung resveratrol dapat memperbaiki kerusakan anatomis maupun fungsional neuron, diperlukanlah suatu penelitian yang membuktikan peran anggur dalam meningkatkan regenerasi neuron pada hewan coba yang diinduksi untuk menderita stroke iskemik. Dengan demikian, didapatkan suatu pengobatan alternatif terbaru berbasis pengobatan regeneratif menggunakan ekstrak biji dan kulit anggur untuk mencegah disabilitas permanen pada pasien iskemik stroke di masa depan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan penelitian ini adalah sebagai berikut :

Apakah pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan memperbaiki fungsi fisiologis pada hewan model yang diinduksi stroke iskemia?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

Membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan memperbaiki fungsi fisiologis pada hewan model yang diinduksi stroke iskemia.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar teori untuk menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang regenerasi sell saraf pusat akibat stroke iskemik dengan memanfaatkan kulit dan biji anggur. Serta digunakan sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan khususnya sebagai alternatif dalam memperbaiki fungsi fisiologis akibat stroke iskemia.