

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Stroke merupakan penyakit yang ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah ke area otak secara tiba-tiba dan mengakibatkan penurunan fungsi neurologis (Cruz-Flores, 2011). Dari seluruh kejadian stroke di dunia, 87% nya disebabkan karena stroke iskemik, sedangkan 13% nya stroke perdarahan (Roger, *et al.*, 2012). Angka prevalensi stroke di dunia mencapai 30,7 juta penderita, dan setiap 4 menit, 1 di antaranya meninggal dunia (WHO, 2011). Selain itu, stroke merupakan penyebab kecacatan permanen nomer 1 di dunia. Jika terdapat 15 juta penderita stroke di dunia setiap tahunnya, 5 juta diantaranya meninggal dan 5 juta lainnya akan hidup dengan disabilitas jangka panjang. Di Indonesia, penyakit stroke merupakan penyebab kematian nomor 1, dengan prevalensi 15,4% dari seluruh kematian (Risksdas, 2007). Menurut Yastroki, jumlah penderita stroke di Indonesia menduduki urutan pertama di Asia (Yayasan Stroke Indonesia, 2011).

Stroke iskemik terjadi bila aliran darah yang memasok darah ke otak berhenti, sehingga otak tidak menerima oksigen dan glukosa (Zieve, 2011). Selanjutnya, neuron otak akan berhenti berfungsi dan mati (Caplan, 2007). Kematian neuron akan mengakibatkan defisit fungsi neurologis (Soyuer, 2005), baik fokal maupun global (Gofir, 2009). Gejala-gejala ini dapat menetap dan menyebabkan disabilitas jangka panjang serta penurunan fungsi ADL (*activity daily living*) (Caplan, 2007).

Kematian neuron setelah stroke iskemik dapat terjadi akibat proses apoptosis, nekrosis (Bornstein, 2009), stres oksidatif (Starkov *et al.*, 2004), dan inflamasi (Alzheimer, 2002). Semua proses ini akan berakibat pada berbagai perubahan seluler pada neuron. Selanjutnya, apabila diamati melalui mikroskop, sel saraf akan menunjukkan perubahan berupa, perikarion mengkerut, nukleus piknosis, *eosinophilic cytoplasm*, dan vakuolisasi (Zille *et al.*, 2012).

Neuron otak memiliki plastisitas yaitu kemampuan untuk beradaptasi seumur hidup terhadap perubahan, mengatasi cedera, dan mengkompensasi hilangnya fungsi dalam satu bagian otak dengan bekerja lebih keras di daerah lain (Caplan, 2007). Kemampuan pertahanan dan plastisitas yang dimiliki neuron diaktifkan melalui jalur ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) 1/2. Jalur ERK1/2 ini banyak ditemukan di sistem saraf pusat dan diaktifkan selama peristiwa fisiologis dan patologis seperti iskemia otak. ERK1/2 diaktivasi melalui *growth factor* seperti *neurothrophin* yang sangat terlibat dalam diferensiasi, kelangsungan hidup, dan respon adaptif neuron selama pengembangan pada otak orang dewasa (Cavanaugh *et al.*, 2008). *Neurothrophins* juga mampu melindungi neuron dari proses *excitotoxicity* yang menyebabkan nekrosis kemudian kematian neuron (Nguyen *et al.*, 2010).

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). Obat-obat ini, di sisi lain, memiliki banyak kekurangan, bahkan dapat menimbulkan komplikasi (Yayan, 2012). Dengan kata lain, masih belum ada pengobatan stroke iskemik yang ideal.

Resveratrol merupakan senyawa *polyphenol*, *secondary plant metabolites*, yang dapat ditemukan pada *red wine*, anggur, dan kacang. Studi perkembangan mengindikasikan ekstrak resveratrol dapat mengurangi insiden *age-related neurological disorders* (Bastianetto dan Quirion, 2001). Resveratrol mampu menghambat dan memperbaiki proses kematian sel neuron (Wang, 2003). Hal ini disebabkan karena resveratrol dapat menghambat dan memperbaiki berbagai mekanisme pada patofisiologi seluler stroke iskemik. Peran resveratrol antara lain pada perbaikan pompa Na^+/K^+ -ATPase (Simao *et al.*, 2011), sebagai antioksidan (Quincozes-Santos dan Gottfried, 2011), memperbaiki kerusakan astrosit dan eksitotoksitas (Almeida *et al.*, 2007), mengurangi Ca^{2+} intrasel (Gong *et al.*, 2007), memperbaiki fungsi mitokondria (Bournival *et al.*, 2009), dan memulihkan inflamasi (Vidavalur *et al.*, 2006).

Selain itu, resveratrol dapat meningkatkan pelepasan faktor neurotropik (NGF, GDNF, dan BDNF) dan meningkatkan ekspresi reseptor tirosin kinase (Trk) (Valderrama *et al.*, 2009), yang berkontribusi terhadap perkembangan dan kemampuan neuron untuk hidup (Zhang *et al.*, 2012). Mekanisme ini akan meningkatkan aktivasi jalur ERK1/2 di otak sehingga dapat merangsang proliferasi, diferensiasi, meiosis sel saraf otak (Cavanaugh *et al.*, 2008). Proses inilah yang disebut sebagai regenerasi, yang dapat dianggap sebagai plastisitas dari sistem saraf pusat (Johansson, 2007). Dengan begitu, proses regenerasi ini akan memulihkan kerusakan neuron dan membentuk neuron-neuron baru (Barkho *et al.*, 2006). Selain itu, regenerasi saraf yang rusak akan memberikan peluang lebih besar dalam memperbaiki anatomi dan fungsi neuron otak.

Semua peran resveratrol terhadap sel neuron otak tersebut dapat dilihat dari perubahan morfologinya. Neuron yang awalnya rusak akibat iskemik, dapat

pulihan kembali seperti gambaran saraf normal (Liu *et al.*, 2011). Oleh karena itu, kontribusi resveratrol dalam meregenerasi sel saraf otak yang mengalami iskemik dapat pula dilihat dari perbaikan gambaran neuron, sehingga jumlah neuron yang rusak mengalami penurunan.

Kandungan resveratrol terbesar dapat ditemukan pada anggur (*Vitis vinifera*) terutama pada bagian kulit dan bijinya. Kandungan resveratrol dalam ekstrak kulit anggur kira-kira 24,06 µg/ml (Pe´rez, *et al.*, 2001) dan pada ekstrak biji anggur 0,9850 µg/ml (Xiang *et al.*, 2003). Ekstrak biji anggur mampu melintasi *blood brain barrier* yang bersifat selektif permeable (Jalil *et al.*, 2007). Tanaman anggur dapat tumbuh dengan baik di daerah dataran rendah dan relatif mudah ditemukan di Indonesia.

Karena peran anggur (*Vitis vinifera*) yang mengandung resveratrol berpotensi memperbaiki kerusakan anatomis dengan mengurangi jumlah neuron yang rusak, diperlukanlah suatu penelitian yang membuktikan peran anggur dalam meningkatkan regenerasi neuron pada hewan coba yang diinduksi 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

Apakah pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan mengurangi jumlah neuron otak yang rusak pada hewan model yang diinduksi stroke iskemik?

1.3 Tujuan Penelitian

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

Membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan mengurangi jumlah neuron otak yang rusak pada hewan model yang diinduksi stroke iskemik.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan dalam bidang regenerasi saraf pusat akibat stroke iskemik dengan memanfaatkan biji dan kulit anggur.

Dapat dijadikan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya sebagai terapi alternatif dalam memperbaiki morfologi sel neuron otak yang rusak akibat stroke iskemik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat digunakan sebagai dasar teori oleh masyarakat yang menggunakan terapi rehabilitasi pasca stroke iskemik dengan kulit dan biji anggur, untuk mengetahui efektifitas serta keamanannya.

Dapat dijadikan sebagai pertimbangan oleh tenaga medis dan perusahaan industri obat dalam menciptakan alternatif pengobatan yang dapat memperbaiki morfologi sel neuron otak yang rusak akibat stroke iskemik, dengan menggunakan kulit dan biji anggur yang alami dan mudah dijangkau.