

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-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 (Riskesdas, 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). Otak merupakan organ yang sangat bergantung dengan oksigen dan glukosa (Mergenthaler *et al.*, 2004). Peristiwa ini menyebabkan mekanisme eksitotoksisitas yang dimulai dengan berkurangnya *adenosine triphosphate* (ATP) sehingga mengakibatkan Na^+/K^+ -ATPase tidak dapat bekerja sehingga Na^+ yang juga bersama-sama dengan air akan terperangkap di dalam sel dan K^+ tidak dapat keluar, akibatnya

terjadi edema sitotoksik (Breton dan Rodriguez, 2012; Liang *et al.*, 2007). Hal ini juga mengakibatkan peningkatan pelepasan glutamat yang menyebabkan meningkatnya Ca^{2+} dan kemudian meningkatkan kerusakan mitokondrial, membran sel, sitoskeleton, fragmentasi DNA, dan produksi radikal bebas sehingga pada akhirnya menyebabkan kematian sel neuron (Breton dan Rodriguez, 2012). Meningkatnya radikal bebas juga mengakibatkan kerusakan sel endotel sawar darah otak yang menyebabkan edema vasogenik (Rosenberg, 2012). Kematian neuron mengakibatkan defisit fungsi neurologis primer (Soyuer, 2005). Gejala yang terjadi tergantung pada area otak mana yang berhenti menerima darah. Penderita dapat mengalami kehilangan salah satu penglihatan, kesulitan berbicara, 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).

Neuron otak sendiri 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 bertahan dan plastisitas yang dimiliki neuron diaktifkan melalui ERK (*extracellular sinyal-regulated kinase*) 1/2 pathway. ERK 1/2 diaktifkan melalui *growth factor* seperti neurotrophin, aktivitas neuronal, atau cAMP (*cyclic adenosine monophosphate*) (Cavanaugh *et al.*, 2008). Neurotrophin, termasuk *nerve growth factor* (NGF) & *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) selain mengaktifasi ERK 1/2 pathway juga melindungi neuron dari proses eksitotoksitas (Nguyen *et al.*, 2010).

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

terjadi (Flaster, 2012). Obat utama yang digunakan antara lain anti platelet, anti koagulan, dan trombolitik (Mayo Clinic, 2012). Aspirin merupakan antiplatelet yang digunakan sebagai terapi awal pada stroke, akan tetapi aspirin tidak dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan stroke (Hennekens dan Dyken, 1997; Rist, 2013). *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) merupakan trombolitik secara intravena yang digunakan untuk stroke akut dengan menghancurkan gumpalan darah yang menyebabkan stroke iskemik dan mengembalikan sirkulasi darah ke otak, akan tetapi TPA juga menginduksi keluarnya toksin seperti glutamate sehingga mengakibatkan terjadinya neurodegenerasi (Wang, 1998). Kedua obat ini juga tidak mampu memperbaiki kerusakan saraf yang sudah terjadi.

Resveratrol merupakan senyawa polifenol yang ditemukan di *red wine*, anggur, dan kacang. Studi perkembangan mengindikasikan ekstrak resveratrol mengurangi insiden *age-related neurological disorders* termasuk degenerasi makular, stroke, dan demensia (Bastianetto dan Quirion, 2001). Resveratrol mampu berfungsi sebagai neuroprotektif membantu menguptake glutamat, dan menurunkan radikal bebas (Almeida *et al.*, 2007; Simao *et al.*, 2011). 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 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 Y, *et al.*, 2003). Ekstrak biji anggur mampu melintasi sawar darah otak yang bersifat selektif permeabel (Jalil *et al.*, 2007). Selain resveratrol, anggur juga memiliki kandungan phenol lainnya seperti asam

phenolat dan flavonoid (catechins, quercetin, dan antosianin) (Bunea, *et al.*, 2012; Geros *et al.*, 2012). 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 salah satu kandungan anggur (*Vitis vinifera*) mengandung resveratrol yang dapat membantu uptake glutamat dan menurunkan radikal bebas sehingga dapat mengurangi kerusakan akibat eksitotoksitas yang dapat berkontribusi dalam perbaikan jumlah sel neuron yang rusak, edema sel dan fungsi motorik maka diperlukanlah suatu penelitian yang membuktikan korelasi antara perbaikan jumlah sel neuron yang rusak, volume infark akibat edema sel, dan fungsi motorik setelah pemberian anggur dalam meningkatkan regenerasi neuron. Dengan demikian, dengan mengetahui korelasi perbaikan yang dihasilkan, didapatkan suatu pengobatan alternatif terbaru berbasis pengobatan regeneratif serta dapat memaksimalkan efek regenerasi sel yang dihasilkan oleh ekstrak kulit dan biji anggur tersebut.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut:

Apakah ada korelasi antara perbaikan jumlah sel neuron otak yang rusak, volume infark dan fungsi motorik pada hewan model yang diinduksi stroke iskemia setelah pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dalam meregenerasi sel saraf pusat?

1.3 Tujuan Penelitian

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

Membuktikan bahwa ada korelasi antara perbaikan jumlah sel neuron otak yang rusak, volume infark dan fungsi motorik pada hewan model yang diinduksi stroke iskemia setelah pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dalam meregenerasi sel saraf pusat.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

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 jumlah sel neuron yang rusak, volume infark, dan fungsi motorik 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 jumlah sel neuron otak yang rusak, volume infark, dan fungsi motorik akibat stroke iskemik, dengan menggunakan kulit dan biji anggur yang alami dan mudah dijangkau.