

## 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). Di dunia, 87% penyakit stroke disebabkan karena stroke iskemik, 10% karena stroke perdarahan intraserebral, dan 3% karena stroke perdarahan subarachnoid (Roger *et al.*, 2012). Prevalensi stroke di dunia adalah 30,7 juta dan setiap 4 menit, 1 orang meninggal dunia karena stroke (WHO, 2011). Stroke merupakan penyebab utama kecacatan permanen di seluruh dunia (Yayasan Stroke Indonesia, 2011). Di Indonesia, penyakit stroke merupakan penyebab kematian utama yaitu sebesar 15,4% dari seluruh kematian (Risikesdas, 2007). 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). Stroke iskemik mengakibatkan otak mengalami kekurangan oksigen sehingga terjadi penurunan produksi ATP secara cepat. Dalam keadaan ATP yang rendah  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase tidak dapat bekerja. Keadaan ini mengakibatkan masuknya ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  dan air dan keluarnya ion  $\text{K}^+$  ke ekstraseluler secara berlebihan sehingga mengakibatkan terjadinya proses eksitotoksisitas dan edema sitotoksik pada otak (Bano, *et al.*, 2005). Peningkatan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam mitokondria juga dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS (Sureda, 2000). ROS (*reactive*

*oxygen species*) bersifat neurotoksin, merusak DNA sel dan menyebabkan kerusakan endotel sawar darah otak sehingga permeabilitasnya akan meningkat dan menimbulkan terjadinya edema vasogenik (Khatri *et al.*, 2012). Baik edema sitotoksik maupun edema vasogenik digunakan untuk menghitung volume infark otak pasca stroke iskemik (Lin *et al.*, 1993).

Kematian neuron (sel saraf otak) mengakibatkan defisit fungsi neurologis primer, yang manifestasinya adalah berkurangnya kemampuan untuk melakukan fungsi ADL (*activity daily living*) dan menyebabkan disabilitas jangka panjang. Penderita dapat mengalami kehilangan salah satu penglihatan, kesulitan berbicara, membaca, atau menulis, kelemahan, dan kelumpuhan ekstremitas, serta kesulitan dalam memori (Caplan, 2007). Meskipun demikian, 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 jalur ERK 1/2 (*extracellular sinyal-regulated kinase*). ERK 1/2 merupakan anggota dari MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) yang melimpah di sistem saraf pusat. ERK 1/2 diaktivasi melalui *growth factor* yang terlibat dalam diferensiasi, kelangsungan hidup, dan respons adaptif neuron selama perkembangan otak (Cavanaugh *et al.*, 2008). Neutrophin, termasuk *nerve growth factor* (NGF) & *brain-derived neutrophic factor* (BDNF) selain mengaktivasi jalur ERK 1/2 juga melindungi neuron dari proses eksitotoksisitas (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 antiplatelet, antikoagulan, dan trombolitik (Mayo Clinic, 2012). Aspirin yang merupakan antiplatelet dapat digunakan sebagai terapi awal untuk stroke (Hennekens dan Dyken, 1997), tetapi aspirin tidak dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan stroke (Rist, 2013). *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) merupakan trombolitik 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 glutamat sehingga mengakibatkan terjadinya neurodegenerasi (Wang, 1998). Kedua obat ini tidak mampu memperbaiki kerusakan saraf yang sudah terjadi. Apabila kerusakan saraf tersebut bisa diregenerasi, hasilnya akan lebih baik daripada hanya 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 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 proses 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 sehingga dapat mengurangi volume infark (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 (Pe´rez *et al.*, 2001) dan pada ekstrak biji anggur 0,9850 µg/ml (Xiang, *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 meningkatkan regenerasi neuron, maka diperlukan suatu penelitian yang membuktikan peran anggur dalam menurunkan volume infark 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 stroke iskemik di masa depan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini diajukan untuk menjawab rumusan masalah sebagai berikut.

Apakah pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan mengurangi volume infark pada tikus yang diinduksi stroke iskemik?

### 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 mengurangi volume infark pada tikus yang diinduksi stroke iskemik.

### 1.4 Manfaat penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang kegunaan ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan mengurangi volume infark otak.

Dapat dijadikan sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya sebagai terapi alternatif dalam mengurangi volume infark otak akibat stroke iskemik.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar teori untuk menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang regenerasi sel saraf pusat akibat stroke iskemik dengan memanfaatkan kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*).

Dapat digunakan sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan khususnya sebagai alternatif pengobatan dalam mengurangi volume infark akibat stroke iskemik.