

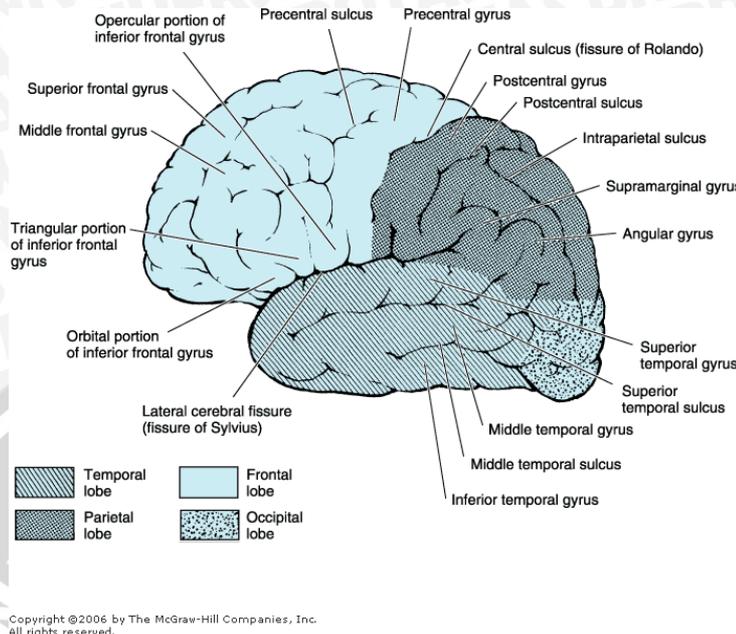
BAB 2**TINJAUAN PUSTAKA****2.1 Sistem Saraf**

Sistem saraf manusia berperan dalam mengontrol seluruh aktivitas manusia. Sistem saraf terbagi menjadi sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Sistem saraf pusat menerima dan memberikan perintah kepada sistem saraf perifer untuk melakukan seluruh aktivitas yang hendak dilakukan. Sistem saraf pusat terdiri dari serebrum, serebelum, batang otak, dan korda spinalis. Sedangkan sistem saraf perifer terdiri dari 12 pasang nervus cranialis dan 31 pasang nervus spinalis (Khuruna, 2007).

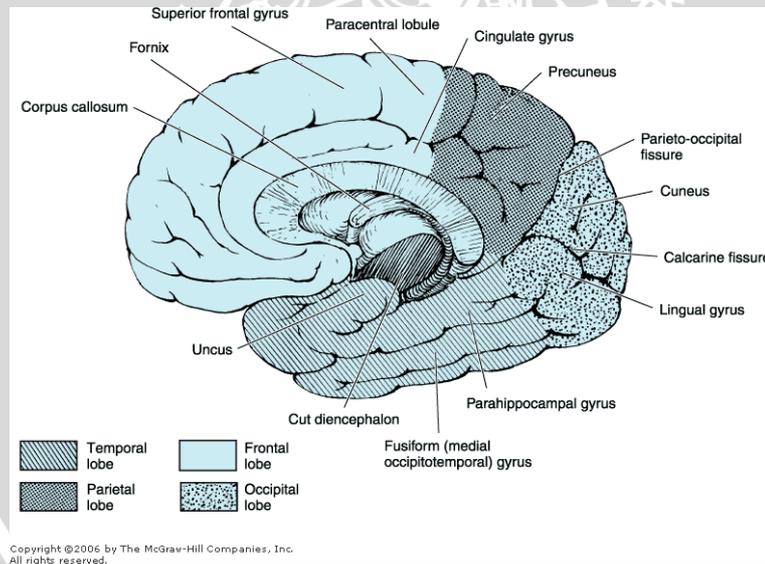
Sistem saraf secara keseluruhan memiliki suatu unit fungsional, yang disebut neuron. Neuron berfungsi sebagai penerima dan pemberi respon terhadap berbagai perubahan yang terjadi pada lingkungan, baik dari dalam maupun dari luar tubuh manusia. Manusia sendiri mengandung lebih dari 100 milyar neuron yang saling berhubungan dan bekerja secara berurutan dengan sistem yang sangat rumit (Khuruna, 2007).

2.1.1 Anatomi Otak**2.1.1.1 Pembagian Korteks Otak**

Serebrum atau otak besar dibagi menjadi dua hemisfer oleh fisura longitudinalis serebri. Setiap hemisfer terbagi menjadi 4 lobus, yaitu lobus frontalis, parietalis, oksipitalis, dan temporalis. Otak juga mengalami pelipatan-pelipatan konvulsi (girus) yang dipisahkan oleh alur (sulkus atau fisura). Girus dan sulkus ini akan membagi otak menjadi banyak bagian (Baehr dan Frotscher, 2010), seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.1 dan 2.2.



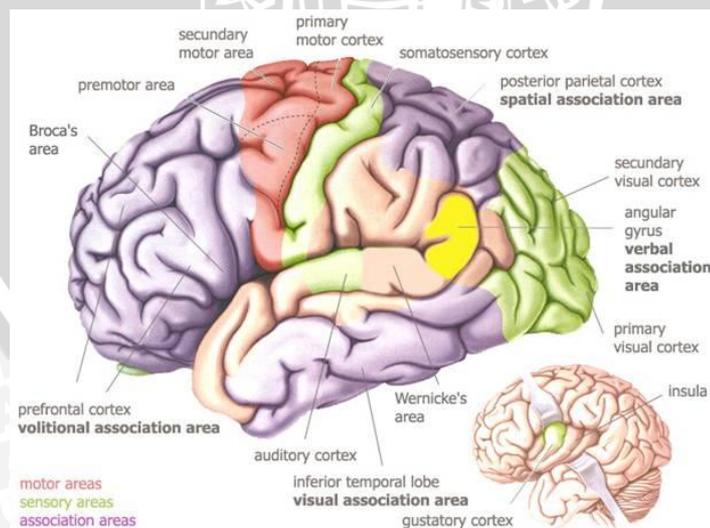
Gambar 2.1 Girus dan sulkus kortikal cerebrum (tampak lateral) (Ghimire, 2013)



Gambar 2.2 Girus dan sulkus kortikal serebrum (tampak medial) (Ghimire, 2013)

Pembagian area korteks otak didasarkan pada peta sitoarsitektural korteks serebri Brodmann, seperti yang diilustrasikan pada gambar 2.3. Area korteks primer dibagi menjadi 2. Pertama, area korteks somatosensorik primer (area 1, 2, 3), terletak di girus postsentralis lobus parietalis, berfungsi untuk

persepsi terhadap rasa nyeri, suhu, dan sensasi somatik serta proprioseptif secara sadar, terutama dari separuh bagian tubuh dan wajah kontralateral. Kedua, area korteks motorik primer (area 4), terletak di girus presentralis lobus frontalis dinding anterior sulkus sentralis, berfungsi sebagai tempat asal gerakan volunter. Korteks visual primer (area 17), terletak di dalam sulkus kalkarinus lobus oksipitalis. Korteks auditorik primer (area 41), terletak di girus transversus *Heschl* yang membentuk permukaan atas girus temporalis superior. Korteks gustatorik primer (area 43), terletak di girus frontalis inferior pars operkularis bagian ventral korteks somatosensorik dan di atas sulkus lateralis. Korteks vestibularis primer (area 2v, 3a), area 2v terletak di lobus parietalis dasar sulkus intraparietalis, berfungsi untuk menimbulkan sensasi pergerakan dan vertigo. Sedangkan area 3a terletak di dasar sulkus sentralis dekat dengan korteks motorik, berfungsi untuk mengintegrasikan informasi somatosensorik, sensori khusus, dan motorik, untuk mengontrol posisi kepala dan tubuh (Baehr dan Frotscher, 2010).



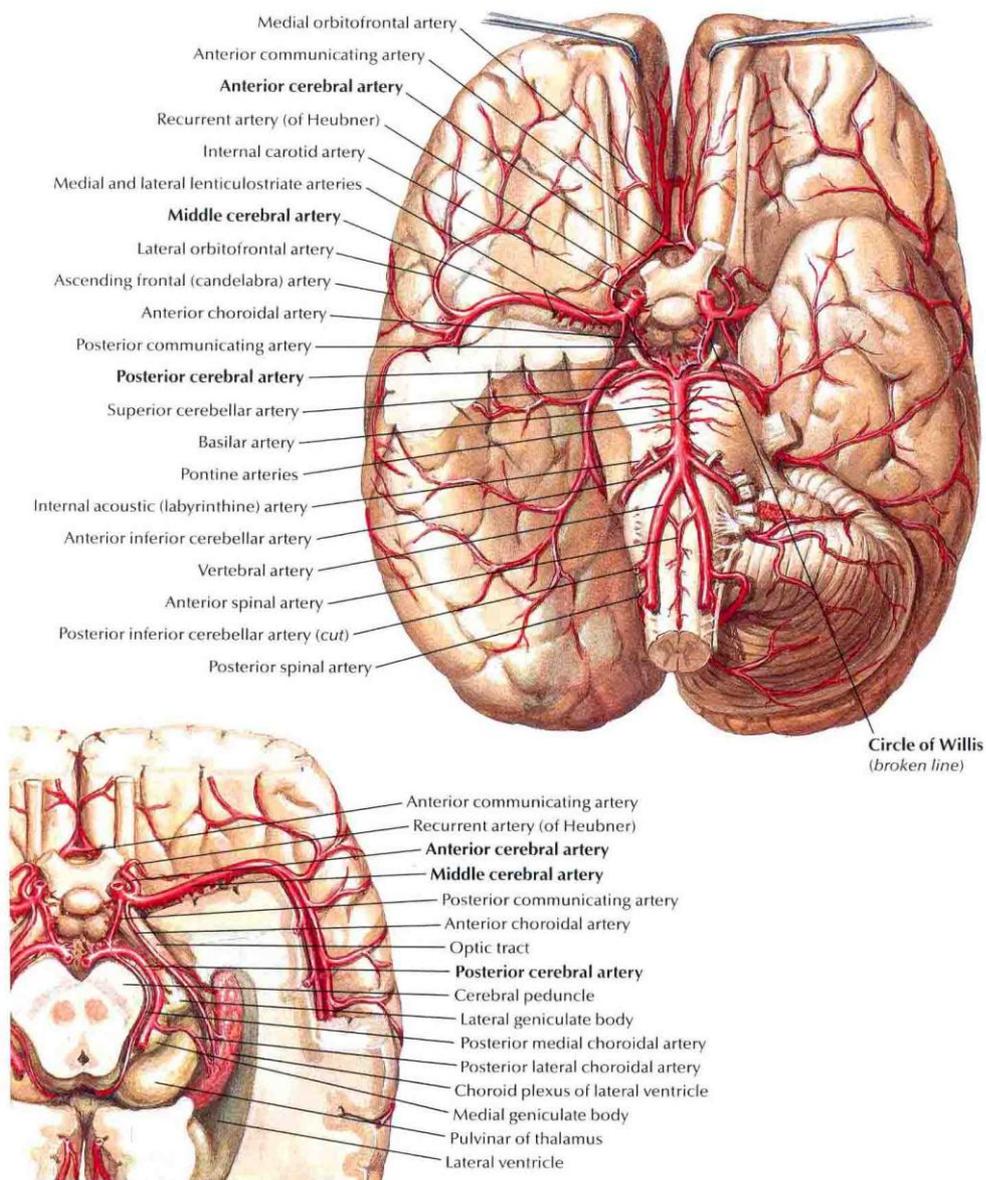
Gambar 2.3 Pembagian korteks otak berdasarkan fungsinya (Manuel, 2011)

2.1.1.2 Suplai Darah Arteri Otak

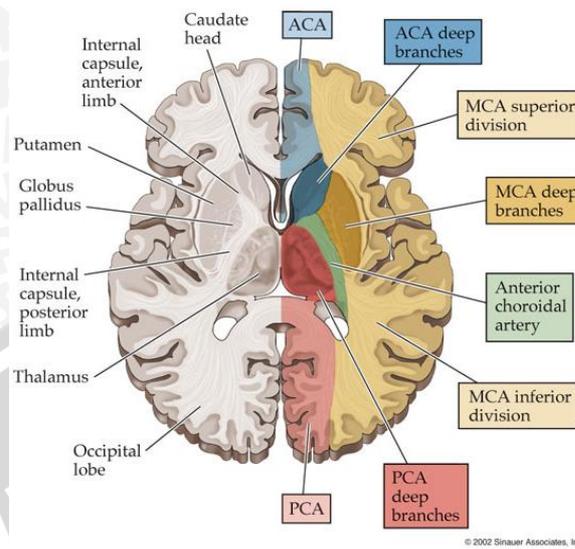
Otak besar atau serebrum, mendapatkan suplai darah dari arteri vertebralis dan arteri karotis interna. Cabang-cabang kedua arteri tersebut yang memberikan suplai darah ke otak seperti yang nampak pada gambar 2.4. Arteri vertebralis berasal dari a. subklavia yang merupakan cabang aorta. Cabang utama arteri vertebralis adalah arteri inferior posterior serebri. Arteri vertebralis kanan dan kiri kemudian menyatu di depan batang otak membentuk arteri basilaris. Cabang arteri basilaris mayor adalah arteri inferior anterior serebri, sedangkan cabang arteri basilaris yang terletak di ujung bawah adalah arteri superior serebri. Cabang arteri vertebralis paling banyak memberikan suplai darah kepada serebelum. Kemudian ujung arteri basilaris membentuk *basilar tip* yang bercabang menjadi dua arteri serebri posterior. Arteri ini juga mendapatkan sedikit darah dari arteri komunikans posterior. Cabang-cabang arteri serebri posterior memberikan suplai darah ke bagian lateral talamus dan korteks visual di sulcus kalkarinus (Bradac, 2011).

Arteri karotis interna, berasal dari arteri karotis komunis yang merupakan cabang aorta. Arteri ini memberikan suplai ke tiga perlima bagian serebrum. Arteri karotis interna masuk ke dalam otak melalui sinus kavernosus dan bercabang menjadi arteri oftalmika, arteri komunikans posterior, arteri khoroidalis anterior, arteri serebri anterior, dan arteri serebri media. Arteri serebri media merupakan cabang arteri karotis interna yang paling besar dan memiliki 8 cabang di dalam otak yang memberikan suplai darah pada otak lobus parietalis, frontalis, dan temporalis yang luas. Sedangkan arteri serebri anterior memiliki 5 cabang yang memberikan suplai darah ke area korteks motorik dan sensorik primer yang luas dan girus cinguli. Jadi, area korteks somatosensorik dan motorik yang memiliki fungsi untuk gerakan volunter manusia, mendapatkan suplai darah terutama oleh arteri karotis interna

yang merupakan cabang dari a. karotis komunis (Bradac, 2011). Jadi, masing-masing pembuluh darah memberikan suplai darah ke daerah yang berbeda dalam serebrum. Ilustrasi pembagian area otak berdasarkan pembuluh darah yang memberikan suplai darah ke area tertentu dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.4 Pembuluh darah otak (Netter, 2010)



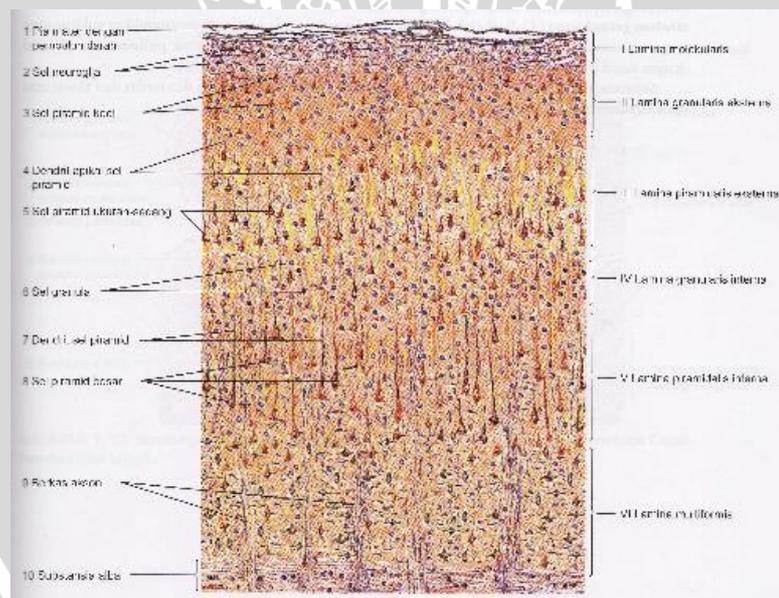
Gambar 2.5 Suplai arteri pada bagian otak (Sinauer Associates, 2002)

Seluruh pembuluh darah yang memberikan suplai darah ke otak memiliki banyak sistem kolateral. Sistem kolateral ini bertujuan agar otak tetap mendapatkan suplai oksigen dan nutrisi apabila salah satu pembuluh darahnya mengalami gangguan. Salah satu sistem kolateral tersebut adalah sirkulus arteriosus Willisii, yang merupakan pertemuan antara arteri besar dan arteri komunikans yang terletak di dasar otak (Hoksbergen *et al.*, 2000).

2.1.2 Histologi Otak

Korteks pada hemisfer otak memiliki 6 lapis yang secara mikroskopis dengan pengecatan Hematoksilin & Eosin (H&E) tidak dapat dibedakan (Robbins and Cotran, 2006). Akan tetapi dapat dibedakan dengan pengecatan impregnasi perak (metode Cajal). Gambaran 6 lapisan otak beserta komponennya dapat dilihat pada gambar 2.6. Lapisan yang pertama ialah lamina molekularis yang dilapisi oleh jaringan ikat otak yang halus, piamater. Bagian tepi lamina molekularis terdiri dari sel neuron yang tersusun horisontal. Lapisan kedua adalah lamina granularis eksterna yang mengandung berbagai jenis sel

neuroglia dan sel piramid kecil. Lapisan ketiga ialah lamina piramidalis eksterna di mana sel piramid yang berukuran sedang mendominasi di lapisan ini. Lapisan keempat ialah lamina granularis interna yang merupakan suatu lapisan tipis yang banyak mengandung sel granular kecil, beberapa sel piramid, dan berbagai neuroglia yang membentuk hubungan yang kompleks dengan sel piramid. Lapisan kelima ialah lamina piramidalis interna, lapisan ini banyak mengandung sel neuroglia dan sel piramid terbesar. Lapisan yang terdalam ialah lamina multiformis, lamina ini banyak mengandung campuran sel dalam berbagai bentuk dan ukuran seperti sel fusiforme, sel granula, sel stelata, sel martinotti (Eroschenko, 2008).



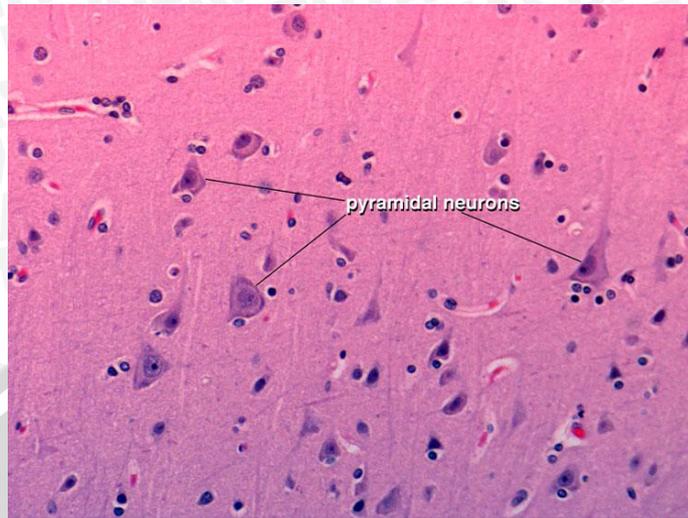
Gambar 2.6 Lapisan korteks serebri substansia grisea (Eroschenko, 2008)

Sistem saraf pusat terdiri dari sel saraf yaitu neuron dan sel penunjang atau disebut juga sel glia. Neuron berfungsi untuk menjalankan impuls saraf sedangkan sel glia berfungsi untuk memberikan dukungan dan melindungi neuron. Neuron terdiri dari badan sel (perikarion) dan beberapa prosesus.

Prosesus pendek dan banyak yang berfungsi untuk menerima impuls saraf adalah dendrit. Sedangkan satu prosesus panjang yang berfungsi untuk melanjutkan impuls saraf ke neuron yang lain disebut akson (Brodal, 2010). Pada pengecatan dengan H&E akan tampak akson tipis yang muncul dari ruang kosong. Akson memiliki ukuran yang lebih panjang dan tipis dibandingkan dengan dendrit yang berukuran pendek dan tebal (Eroschenko, 2008).

Neuron memiliki kemampuan untuk merespon stimuli berupa impuls listrik. Signal tersebut dapat ditransmisikan hanya dalam beberapa milisekon saja dalam melewati jalur yang sangat panjang antara sistem saraf pusat dengan organ lain di tubuh. Apabila diamati secara makroskopis dan mikroskopis, saraf pusat terdiri dari substansia alba dan grisea. Substansia alba terdiri dari akson yang bermielin, sedangkan substansia grisea terdiri dari perikarion dan dendrit. Substansia grisea terletak di bagian luar lapisan serebrum, sedangkan substansia alba berada di bagian dalam lapisan serebrum (Brodal, 2010).

Secara mikroskopis dengan pengecatan H&E neuron motorik normal (sel piramid), seperti pada nampak gambar 2.7, memiliki perikarion yang merupakan bagian yang mengandung nukleus dan sitoplasma. Nukleus neuron berukuran besar di tengah, bulat atau lonjong, dan berwarna terang (eukromatik) (Junqueira dan Carneiro, 2007), serta di dalamnya terdapat nukleolus yang prominen (Bloom dan Fawcett, 2002). Warna terang pada nukleus karena persebaran kromatin yang merata (Eroschenko, 2008). Sitoplasmanya mengandung organela, badan *Nissl*, dan unsur filamen dari sitoskeleton (mikrotubul, neurofilamen, dan mikrofilamen) (Bloom dan Fawcett, 2002).



Gambar 2.7 Neuron motorik korteks serebri (Seidman, 2011)

Aktifitas metabolisme yang tinggi dari neuron ditandai dengan banyaknya mitokondria pada sitoplasmanya. Selain itu, di dalam perikarion juga mengandung *free* ribosom, retikulum endoplasma kasar (rER) untuk sintesis protein, dan badan Golgi yang berfungsi untuk memodifikasi protein dan dikeluarkan ke membran sel. Protein permukaan ini memiliki peran yang esensial, yaitu sebagai kanal ion atau reseptor dari neurotransmitter. Selain itu badan Golgi juga berfungsi untuk membentuk lisosom dan membentuk membran dari vesikel sinaps. rER dan mitokondria dapat dijumpai pula dalam dendrit, namun rER tidak terdapat pada *axon hillock*, sedangkan mitokondria terbanyak terdapat pada *axon hillock*. Apabila dilihat dari mikrograf elektron, badan *Nissl* sebenarnya merupakan sisterna rER yang tersusun teratur secara paralel, yang tampak sebagai bentukan berwarna hitam di sitoplasma (Bloom dan Fawcett, 2002).

Untuk menyalurkan impuls saraf, satu neuron dengan neuron yang lainnya dihubungkan oleh area kontak khusus yang disebut sinaps (Brodal, 2010). Terdapat dua macam sinaps, yaitu sinaps listrik dan sinaps kimia. Sinaps

kimia lebih banyak dan lebih umum dibandingkan sinaps listrik. Neuron presinaptik yang terstimulasi akan mengeluarkan neurotransmiternya lalu akan berikatan dengan reseptor yang berada di membran neuron postsinaptik. Setelah itu akan terjadi reaksi pada neuron postsinaptik tergantung dari jenis neurotransmiter dan reseptornya untuk menyalurkan impuls saraf tersebut, baik eksitasi maupun inhibisi (Bloom dan Fawcett, 2002).

Sel glia menempati lebih dari setengah bagian otak. Sel glia otak terdiri dari oligodendrosit, astrosit, sel ependim, dan mikroglia. Oligodendrosit memiliki peran dalam memproduksi selubung myelin untuk insulator listrik. Astrosit adalah sel glia terbanyak dan berbentuk bintang yang terdiri dari 2 tipe, yaitu fibrosa dan protoplasma. Astrosit berfungsi untuk menyangga struktur neuron, menjaga lingkungan ion dan kimia sekitar neuron, membantu proses pemulihan setelah kerusakan, membentuk *blood-brain barrier*, mengabsorpsi kelebihan neurotransmiter, dan membebaskan molekul metabolik dan neuroaktif. Sel ependim merupakan sel epitel pipih selapis yang melapisi ventrikel otak dan berfungsi untuk menghasilkan cairan serebrospinal. Mikroglia adalah sel kecil dengan cabang pendek yang bersifat fagositik, berperan dalam reaksi peradangan, dan perbaikan pada sistem saraf pusat orang dewasa (Junqueira dan Carneiro, 2007).

2.2 Stroke

Stroke merupakan suatu keadaan atau penyakit di mana permasalahan utama terletak pada pembuluh darah baik yang menuju maupun di dalam otak. Stroke terjadi ketika pembuluh darah yang membawa oksigen dan nutrisi menuju otak mengalami penyumbatan karena berbagai sumbatan atau pembuluh darah tersebut pecah. Ketika hal itu terjadi, bagian dari otak yang disuplai oleh

pembuluh darah tersebut tidak akan mendapatkan suplai oksigen dan nutrisi yang adekuat, sehingga sel otak akan mengalami kerusakan, bahkan kematian (American Stroke Association, 2012).

Menurut data WHO, di dunia terdapat 30,7 juta orang menderita stroke (WHO, 2011). Setiap tahunnya, 134.000 kematian di dunia disebabkan karena stroke (Lloyd-Jones *et al.*, 2010). Menurut ASA (*American Stroke Association*), 1 dari tiap 18 kematian di dunia disebabkan oleh karena stroke. Selain itu, ASA juga menyebutkan bahwa terdapat 1 orang meninggal akibat stroke setiap 4 menit (American Stroke Association, 2012). Di Indonesia, penyakit stroke merupakan penyebab kematian pertama, dengan prosentase sebesar 15,4% dari seluruh kematian (Riskesmas, 2007). Dari 15 juta penderita stroke setiap tahunnya, 5 juta diantaranya akan kembali sehat, sedangkan 5 juta diantaranya akan hidup dengan kecacatan permanen, dan 5 juta diantaranya akan meninggal dunia (Yastroki, 2011).

Terdapat 2 macam stroke, yaitu stroke penyumbatan (iskemik) dan perdarahan (hemoragik). Stroke iskemik terjadi sebagai akibat dari adanya obstruksi di dalam pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak. Kondisi yang mendasari adalah adanya deposit lemak di dinding pembuluh darah yang dapat berupa trombus ataupun embolus. Sedangkan stroke hemoragik terjadi akibat adanya dinding pembuluh darah yang lemah lalu pecah dan terjadi perdarahan di sekitar otak. Darah terkumpul dan menekan jaringan otak. Terdapat 2 tipe stroke hemoragik, yaitu *intracerebral hemorrhage* dan *subarachnoid hemorrhage*. Penyebab stroke hemoragik tersering adalah pecahnya aneurisma dan adanya *arteriovenous malformation* (AVM) (American Stroke Association, 2012).

2.2.1 Perubahan Fungsi setelah Stroke

Stroke mengakibatkan terjadinya gejala-gejala penurunan neurologis fokal maupun global. Penurunan fungsi neurologis merupakan gejala yang muncul akibat gangguan di daerah yang terlokalisir dan dapat diidentifikasi. Gejala neurologis fokal meliputi gangguan motorik, berbicara, sensorik, visual, vestibular, dan gangguan kognitif. Sedangkan gangguan neurologis global atau non fokal tidak selalu berkaitan dengan insiden stroke (Gofir, 2009). Macam-macam gejala ini akan dijelaskan pada tabel 2.1 di bawah ini.

Tabel 2.1 Gangguan neurologis fokal dan global akibat stroke

Gejala neurologis fokal	Gejala neurologis global
Gejala motorik <ul style="list-style-type: none"> Kelemahan tubuh satu sisi (hemiparesis, monoparesis, atau mengenai tangan saja) Kelumpuhan kedua sisi (simultan) Gangguan menelan Gangguan Keseimbangan Tubuh Gangguan berbicara dan bahasa <ul style="list-style-type: none"> Kesulitan pemahaman atau ekspresi berbahasa Kesulitan membaca (<i>dyslexia</i>) atau menulis Kesulitan menghitung Gejala sensorik <ul style="list-style-type: none"> Perubahan kemampuan sensorik tubuh satu sisi (keseluruhan atau sebagian) Gejala visual <ul style="list-style-type: none"> Gangguan penglihatan Pandangan ganda Gejala vestibular <ul style="list-style-type: none"> Vertigo Gejala Kognitif <ul style="list-style-type: none"> Gangguan memori Gangguan aktivitas sehari-hari 	<ul style="list-style-type: none"> Kelumpuhan seluruh tubuh dan atau gangguan sensorik <i>Light headedness</i> Pingsan <i>Blackouts</i> dengan gangguan kesadaran Inkontinensia urin maupun feses Bingung Tinnitus

(Gofir, 2009)

2.2.2 Stroke Iskemik

Dari seluruh kejadian stroke, 87% disebabkan oleh karena stroke iskemik, dan hanya 13% saja yang disebabkan karena stroke hemoragik (Roger *et al.*, 2012). Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak (Sjahrir, 2003). Etiologi dari stroke iskemik dapat dikelompokkan menjadi 3 kelompok besar, yaitu permasalahan pada pembuluh darah, darah, dan jantung (Dongoran, 2007). Macam-macam etiologi stroke iskemik disebutkan pada tabel 2.2.

Tabel 2.2 Etiologi stroke iskemik

Kelainan Pembuluh Darah	Kelainan Jantung	Kelainan Darah
Aterosklerosis	Trombus mural	Trombositosis
Displasia fibromuskuler	Penyakit jantung rematik	Polisitemia
Gangguan inflamasi <ul style="list-style-type: none"> - Arteritis sel giant - SLE - Polyarteritis nodosa - Granulomatous angiitis - Syphilitic arteritis - AIDS 	Aritmia <ul style="list-style-type: none"> - Atrial fibrillation - Sinoatrial disorder 	Penyakit sickle cell
Diseksi srteri karotis atau vertebralis	Endokarditis	Leukositosis
Infark lakuner	Mitral Valve Prolaps (MVP)	Status hiperkoagulasi
Drug abuse	Paradoxic embolus	
Migrain	Atrial myxoma	
Sidrom moyamoya	Prosthetic heart valves	
Trombosis sinus atau vena	Acute Myocard Infarct	

(Dongoran, 2007)

AMI dan *atrial fibrillation* (AF) dapat berkembang menjadi stroke karena adanya embolus dari jantung yang lepas ke peredaran darah menuju ke pembuluh darah otak. Penyakit jantung rematik yang menyebabkan stenosis katup mitral juga berhubungan erat dengan kejadian tromboembolisme. Pasien

dengan MVP, apabila dilakukan otopsi, memiliki deposit fibrinous pada katup jantung atau dapat pula ditemukan *annular thrombus*. Pemakai katup jantung buatan juga memiliki insiden tinggi untuk berkembang menjadi AF dan tromboembolisme (Mohr *et al.*, 1997).

Kejadian aterosklerosis terbanyak mengenai a. karotis pada bagian bifurkasio dan segmen pertama a. serebri media. Selain itu aterosklerosis juga sering ditemukan pada segmen pertama dan keempat dari a. vertebralis dan a. basilaris. Vaskulitis pada pembuluh darah otak yang disebabkan karena berbagai penyakit dasar, dapat pula menyebabkan stroke melalui beberapa mekanisme. Vaskulitis dapat menimbulkan *necrotizing vasculitis*, *hypercoagulable state*, *artery-to-artery* atau *cardiac embolism*. Kelainan homeostasis juga dapat menyebabkan stroke iskemik. Adanya *prothrombic states* yang disebabkan karena abnormalitas beberapa protein regulator, termasuk antitrombin, heparin kofaktor II, protein C, protein S, dan gangguan sistem fibrinolitik, dapat meningkatkan episode trombotik pada dekade 2 dan 3 kehidupan dan berhubungan erat dengan kejadian stroke iskemik di kemudian hari (Mohr *et al.*, 1997).

Faktor resiko dari stroke iskemik dapat diklasifikasikan menjadi *non-modifiable risk factor* dan *modifiable risk factor* (Larry *et al.*, 2011).

1. *Non-modifiable risk factor*
 - a. Usia
 - b. Jenis kelamin
 - c. *Low Birth Weight*
 - d. Ras atau etnik
 - e. Faktor genetik

2. *Well documented modifiable risk factor*
 - a. Hipertensi
 - b. Merokok
 - c. Diabetes
 - d. Dislipidemia
 - e. Terapi hormonal pasca menopause
 - f. Penggunaan kontrasepsi oral
 - g. Diet tinggi natrium dan rendah kalium
 - h. Inaktivitas
 - i. Obesitas
3. *Less well-documented modifiable risk factor*
 - a. Sindroma metabolic
 - b. Konsumsi alkohol ≥ 5 gelas perhari
 - c. Migrain dengan aura
 - d. *Sleep-disorder breathing*
 - e. Hiperhomosisteinemia
 - f. Peningkatan Lp(a)
 - g. Peningkatan *lipoprotein-associated phospholipase*
 - h. Inflamasi
 - i. Infeksi

2.2.3 Terapi Stroke Iskemik

Obat-obatan yang selama ini digunakan untuk mengobati stroke iskemik adalah antiplatelet, trombolitik, dan antikoagulan. Obat antiplatelet yang sering digunakan adalah aspirin. Aspirin dalam dosis rendah dapat membantu

memulihkan pasien dari *Transient Ischemic Attack* (TIA), namun tidak dapat menurunkan keseluruhan insiden stroke atau memperbaiki proses penyembuhan karena stroke. Selain itu tidak ada perbedaan signifikansi terhadap keseluruhan insiden stroke antara sampel yang diberi aspirin 100 mg setiap hari dengan sampel yang diberi plasebo (Rist, 2013).

Ada pula penelitian yang melihat perkembangan 23 sampel pasien stroke yang diberikan terapi alteplase secara i.v. Hasilnya, didapatkan 6 pasien (26.09%) mengalami berbagai komplikasi, 4 orang (17.39%) diantaranya mengalami perdarahan otak, 1 orang (4.35%) mengalami orolingual angioedema, dan 1 (4.35%) orang lagi mengalami hematoma di lengan kanan. Setelah selesai pengobatan, 3 pasien akhirnya meninggal terutama karena perdarahan otak (Yayan, 2012).

Terapi lain berupa antikoagulan secara i.v. yang sering diberikan dokter kepada pasien stroke iskemik untuk mencegah stroke rekuren. Namun obat ini tidak dapat memperbaiki proses penyembuhan stroke. Selain itu, fungsi obat ini dalam pencegahan stroke rekuren tidak seimbang dengan peningkatan resiko perdarahan otak yang ditimbulkannya (Moonish dan Fisher, 2002).

Stroke iskemik disebabkan oleh karena adanya sumbatan pada pembuluh darah. Obat-obatan yang selama ini digunakan memang bertujuan untuk menghancurkan sumbatan tersebut, mencegah supaya sumbatan tersebut tidak semakin besar dan semakin menyumbat, dan mencegah timbulnya sumbatan baru. Namun tidak bisa dipungkiri kalau efek samping yang ditimbulkanpun juga sangat mengkhawatirkan. Di mana efek samping tersebut dapat menyebabkan kematian pada pasien, sebagai contoh perdarahan otak yang timbul setelah pemberian heparin i.v. Dengan kata lain, masih belum ada pengobatan stroke

iskemik yang ideal. Belum ada obat yang dapat meregenerasi neuron yang rusak akibat iskemik tersebut dan tanpa efek samping.

2.2.4 Patofisiologi Stroke Iskemik

Berkurangnya aliran darah ke otak menyebabkan hipoksemia di sebagian otak yang selanjutnya akan menimbulkan reaksi berantai dan dapat menyebabkan kematian neuron. Secara umum daerah iskemik otak terdiri dari bagian *core* dan penumbra. *Core* merupakan daerah pusat iskemik yang berada di tengah dengan tingkat iskemik terberat. Di sekeliling *core* terdapat daerah penumbra iskemik dengan tingkat iskemik yang lebih rendah. Semakin ke perifer, tingkat iskemiknya akan semakin ringan. Di luar daerah penumbra terdapat daerah hiperemik sebagai akibat dari peningkatan aliran darah kolateral (*luxury perfusion area*) (Sjahrir, 2003). Reversibilitas neuron otak yang mengalami iskemik ini tergantung pada penatalaksanaan dan waktu penanganannya.

Iskemik otak menyebabkan berbagai perubahan sel neuron yang terjadi dalam 4 tahapan, yaitu (Sjahrir, 2003):

Tahap 1 :

- a. Penurunan aliran darah
- b. Pengurangan O₂
- c. Kegagalan energi
- d. Terminal depolarisasi dan kegagalan homeostasis ion

Tahap 2 :

- a. Eksitotoksisitas dan kegagalan homeostasis ion
- b. *Spreading depression*

Tahap 3 : Inflamasi

Tahap 4 : Apoptosis

Setelah otak mengalami kekurangan oksigen dan glukosa, sel otak akan mengalami gangguan metabolisme seluler karena gangguan pada produksi energi. Pada percobaan dengan tikus, otak mengalami perubahan respon metabolik terhadap gangguan hemodinamik secara bertahap yang disebut *critical level* berdasarkan beratnya oklusi. Pada tahap kritikal pertama, suplai darah menurun hingga 70-80% dan mengakibatkan terganggunya sintesa protein akibat degenerasi ribosom. Tahap kritikal kedua apabila suplai darah menurun 50%, maka akan terjadi metabolisme anaerob dan peningkatan kadar laktat dalam darah. Tahap kritikal ketiga terjadi bila suplai darah hanya sebesar 30% dari normal, maka akan terjadi pengurangan produksi ATP, defisit energi, gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel, dan pelepasan neurotransmitter eksitasi yang berlebihan. Saat otak hanya menerima 20% suplai darah, otak akan kehilangan gradien ion dan mengalami depolarisasi anoksik. Tahap akhir adalah apabila otak menerima suplai darah kurang dari 10 ml/ 100 gram jaringan otak, akan terjadi terbentuk *core* iskemik (Dongoran, 2007).

2.2.5 Perubahan Seluler Setelah Stroke Iskemik

Mekanisme perubahan pada stroke sangat kompleks dan melibatkan berbagai proses, termasuk kegagalan energi, hilangnya homeostasis dari ion-ion sel, asidosis, peningkatan kalsium intraseluler, eksitotoksisitas, toksisitas yang dimediasi oleh radikal bebas, pembentukan asam arakidonat, sitotoksisitas yang dimediasi oleh sitokin, aktivasi komplemen, gangguan sawar darah otak (BBB), aktivasi sel glial, dan infiltrasi leukosit. Semua faktor ini saling terkait dan terkoordinasi yang mengakibatkan terjadinya nekrosis iskemik, terutama di daerah iskemik *core*. Dalam beberapa menit setelah terjadinya stroke iskemik, inti dari jaringan otak (iskemik *core*) mengalami penurunan aliran darah yang

paling besar dan kemudian mengakibatkan sel-sel di daerah tersebut mengalami kematian secara nekrotik. Inti dari jaringan nekrotik ini dikelilingi oleh zona yang terdiri dari jaringan yang mengalami kerusakan lebih sedikit dibandingkan inti nekrotik. Jaringan sekitar ini juga mengalami penurunan aliran darah namun proses metaboliknya tetap aktif. Nekrosis awal ditandai dengan pembengkakan seluler dan organela, gangguan dari nukleus sel, organela, dan membran plasma, disintegrasi dari nukleus dan sitoplasma, diikuti pengeluaran isi dari dalam sel ke ekstraseluler. Jaringan di sekitar inti iskemik atau yang disebut daerah iskemik penumbra mengalami kematian secara apoptosis. Berbeda dengan nekrosis, apoptosis membutuhkan energi dan merupakan kematian sel terprogram yang bertujuan untuk meminimalkan kerusakan atau gangguan terhadap sel-sel di sekitarnya (Woodruff *et al.*, 2011).

Mitokondria memainkan peran utama dalam jalur sinyal baik nekrotik dan apoptosis selama iskemia (Sugawara *et al.*, 2004). Otak memiliki tingkat metabolisme yang tinggi namun memiliki kapasitas kecil untuk penyimpanan energi (Gilman, 2007). Otak akan kehabisan ATP dalam waktu kurang lebih 3 menit setelah terjadinya stroke iskemik (Beauchamp dan Bryan, 1998). Selama kejadian iskemik, otak tidak dapat menghasilkan ATP yang cukup karena berkurangnya oksigen yang masuk (Lo *et al.*, 2005).

2.2.5.1 Eksitotoksisitas

Pada keadaan normal, otak hanya memiliki berat 2% dari berat badan manusia. Namun otak menerima darah sebesar 20% dari seluruh sirkulasi darah dalam tubuh. 70% dari metabolisme di otak diperankan oleh pompa Na^+/K^+ -ATPase, yang menjaga gradien ion yang bertanggungjawab terhadap potensial membran sel saraf (Atri *et al.*, 2009). Setelah terjadi stroke iskemik, otak

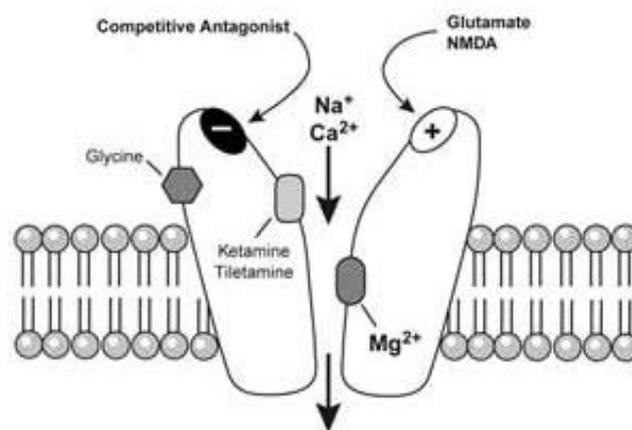
mengalami kekurangan oksigen dan hal ini mengakibatkan terjadinya fosforilasi oksidatif oleh mitokondria dan menurunnya produksi ATP secara cepat. Dalam keadaan ATP yang rendah Na^+/K^+ -ATPase tidak dapat bekerja. Keadaan ini mengakibatkan masuknya ion Na^+ , Cl^- , dan air dan keluarnya ion K^+ ke ekstraseluler secara berlebihan sehingga terjadi membran depolarisasi neuron dan astroglia (Bano, *et al.*, 2005). Dampak dari depolarisasi ini adalah terjadi pembengkakan seluler atau edema sitotoksik dan terjadi pengeluaran glutamat ke ekstraseluler dalam jumlah banyak (Breton dan Rodriguez, 2012).

Glutamat merupakan neurotransmitter rangsang utama di seluruh sistem saraf pusat. Glutamat adalah asam amino dikarboksilat yang membutuhkan ATP untuk transpor aktif dan re-uptake setelah dibebaskan dari sel. Selama kondisi iskemik, glutamat dilepaskan dari sel dengan penurunan re-uptake (Lee *et al.*, 2000). Di zona inti nekrotik, kadar glutamat dapat meningkat 80 kali dibandingkan keadaan basal. Di daerah penumbra, peningkatan glutamat lebih rendah namun masih menghasilkan efek neurotoksik yang dapat menyebabkan kematian sel (Castillo *et al.*, 1996).

Transportasi glutamat diperankan oleh astrosit. Depolarisasi dari astrosit mengakibatkan pembengkakan astrosit sehingga astrosit yang seharusnya berperan dalam pengambilan glutamat pada akhirnya akan mengakibatkan pelepasan glutamat (*reversed uptake*). Selain itu, gangguan metabolisme energi dimana terjadi penurunan ATP juga akan mempengaruhi transportasi glutamat normal dalam astrosit. Pada akhirnya terjadi penurunan penyerapan atau uptake glutamat oleh astrosit. Bersama-sama, proses ini menyebabkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler (Hazell, 2007).

Selain mengakibatkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler, depolarisasi membran dan perubahan gradien ion Na^+ dan K^+ melalui membran plasma mengakibatkan aktivasi kanal kalsium sehingga semakin meningkatnya masuknya Ca^{2+} ke dalam neuron dengan bantuan transporter glutamat (Breton dan Rodriguez, 2012). Seperti yang terlihat pada gambar 2.8, glutamat bekerja pada reseptor glutamat yaitu NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) yang pada keadaan fisiologis memiliki peran dalam memasukkan ion Ca^{2+} dan dapat diblok oleh ion Mg^{2+} pada saat hiperpolarisasi (Zito, 2009).

Peningkatan ikatan antara glutamat dan reseptor NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) akan membuka *voltage-gated calcium-channel* dan mengakibatkan influk Ca^{2+} yang berlebihan ke dalam sel. Reseptor NMDA yang berperan dalam proses ini adalah subunit NR2C dan NR2D (Lynch dan Guttman, 2002). Influk Ca^{2+} memicu masuknya berbagai fosfolipase dan protease ke dalam sel yang mendegradasi membran dan protein, yang pada akhirnya akan membahayakan integritas seluler. Selain itu, peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler menyebabkan *mitochondrial Ca^{2+} overload*, penghambatan produksi ATP, dan kerusakan fosfolipid, protein, dan asam nukleat. Akhirnya, reseptor glutamat juga mengakibatkan masuknya Na^+ ke dalam sel secara berlebihan sehingga terjadi pembengkakan sel dan edema (Nakka *et al.*, 2008). Masuknya ion Na^+ Cl^- , dan air ke dalam sel secara berlebihan akan menyebabkan edema sitotoksik. Pada gambaran CT Scan, edema otak akan tampak sebagai daerah hipodensitas (Atri *et al.*, 2009).



Gambar 2.8 Reseptor NMDA (Nakka *et al.*, 2008).

2.2.5.2 Edema Sitotoksik

Edema sitotoksik didefinisikan sebagai proses premorbid seluler, atau dikenal sebagai edema seluler atau pembengkakan sel onkotik. Edema ini terjadi pada fase awal dari stroke iskemik (akut). Edema sitotoksik sendiri tidak menyebabkan pembengkakan otak, tetapi pembentukan edema sitotoksik menghabiskan Na^+ , Cl^- , dan air dari ruang ekstraseluler, sehingga menciptakan gradien baru untuk molekul ini melintasi sawar darah otak dan meningkatkan permeabilitas kapiler (Simard *et al.*, 2007).

Kelangsungan hidup dari sel neuron salah satunya ditentukan oleh keseimbangan antara aktivitas pompa elektrogenik dengan kanal Na^+ yang dapat memasukkan Na^+ ke dalam sel neuron dan astrosit. Ketahanan seluler mensyaratkan bahwa ion Na^+ akan terus dikeluarkan dari dalam sel untuk mempertahankan volume sel normal. Penurunan ATP disertai dengan masuknya ion ekstraseluler ke dalam intraseluler, terutama Na^+ menyebabkan turunnya gradien elektrokimia sel. Masuknya ion Na^+ pada gilirannya akan mengakibatkan masuknya ion Cl^- melalui kanal klorida, dan peningkatan osmolaritas intraseluler

mendorong masuknya air dari ekstraseluler melalui saluran AQP (Liang *et al.*, 2007).

Transportasi air melintasi membran sel terjadi secara pasif. Molekul air dapat larut dalam *lipid bilayers* dan bergerak melintasi membran sel melalui difusi sederhana. Namun proses ini tidak efisien, dan karena hal tersebut membran plasma dari banyak jenis sel mengembangkan saluran air khusus yaitu saluran AQP yang berfungsi sebagai saluran pasif untuk transportasi air, dimana saluran ini sangat meningkatkan permeabilitas membran terhadap air. Ada tiga belas saluran AQP berbeda yang telah diidentifikasi pada mamalia. Tujuh anggota keluarga AQP terletak dalam sistem saraf pusat (Bienert *et al.*, 2007). AQP3, AQP5, dan AQP8 ditemukan di dalam astrosit dan fungsinya dapat berubah dalam keadaan hipoksia. AQP4 adalah anggota yang paling berlimpah di otak, sebagian besar diekspresikan dalam *astrocytic foot processes* di sekitar pembuluh darah. AQP4 terlibat dalam pembentukan edema otak (Liang *et al.*, 2007).

Sel-sel otak, baik yang terletak pada *gray matter* atau *white matter* keduanya dapat mengalami edema sitotoksik sehingga pada gambaran CT scan atau MRI margin antara *gray matter* dan *white matter* tidak terlihat dengan jelas. Sawar darah otak pada edema sitotoksik masih intak sehingga kelebihan volume air dalam otak tidak diikuti dengan kelebihan protein (Papadopoulo dan Verkman, 2007). Pada edema sitotoksik, pembengkakan seluler dimulai dalam waktu 30 menit setelah MCAO (*middle cerebral artery occlusion*) khususnya di sekitar kapiler, bertahan sampai 24 jam setelah reperfusi dan hasilnya adalah penurunan rata-rata volume ekstraseluler dari keadaan normal sebesar 20% menjadi 4 sampai 10%. Pembengkakan astrosit jauh lebih menonjol

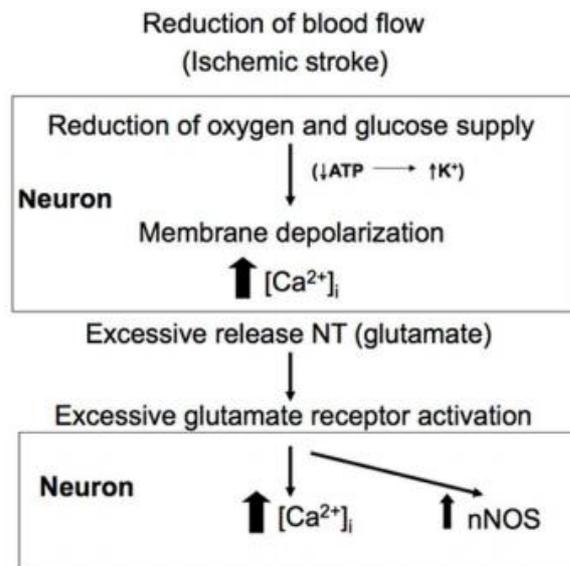
dibandingkan pembengkakan sel neuron. Astrosit lebih rentan terhadap pembengkakan patologis daripada neuron, karena astrosit terlibat dalam membersihkan ion K^+ dan glutamate ekstraseluler (Liang *et al.*, 2007).

2.2.5.3 Stress Oksidatif

Mitokondria memiliki peran penting dalam regulasi konsentrasi kalsium intraseluler. Peningkatan masuknya Ca^{2+} ke dalam mitokondria dapat menyebabkan peningkatan transpor elektron mitokondria, peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) seperti O_2^- (radikal superoksida) yang mengarah pada disfungsi mitokondrial. Meskipun mitokondria sumber utama ROS dalam proses eksitotoksik, ada banyak sistem enzim yang secara primer atau sekunder meningkatkan kehadiran ROS dalam sistem saraf pusat. Enzim-enzim yang tergantung pada kalsium mengkonversi xanthine dehidrogenase menjadi xanthine oksidase, yang mengakibatkan peningkatan produksi O_2^- dan H_2O_2 . Influx kalsium ke dalam sel dapat mengaktifkan enzim fosfolipase A2 (PLA2), yang mengarah ke produksi asam arakidonat dan pada gilirannya akan ditransformasi oleh cyclooxygenase dan meningkatkan pembentukan O_2^- (Sureda, 2000).

Aktivasi reseptor NMDA oleh glutamat menstimulasi produksi nitrogen oksida (NO) dengan bantuan enzim nNOS (Woodruff *et al.*, 2011) seperti yang terlihat pada gambar 2.9. NO dihasilkan dari L-arginine melalui salah satu dari beberapa isoform *NO synthase* (NOS). Ada tiga bentuk NOS yaitu constitutive NOS (cNOS; type III) atau endothelial NOS (eNOS), inducible NOS (iNOS; type II), dan neural NOS (nNOS; type I) (Klabunde, 2008). nNOS, yang diekspresikan pada subpopulasi sel neuron otak, membutuhkan kalsium / kalmodulin untuk aktivasi. iNOS diekspresikan oleh sel inflamasi seperti mikroglia dan monosit.

Kedua isoform ini sebagian besar akan menyebabkan kerusakan pada otak dalam kondisi iskemik. Sementara itu, eNOS memiliki efek vasodilatasi dan memainkan peran yang menguntungkan dengan meningkatkan aliran darah lokal (Woodruff *et al.*, 2011).



Gambar 2.9 Aktivasi nNOS Akibat Peningkatan Glutamat Ekstraseluler (Breton dan Rodriguez, 2012)

Nitrogen Oksida yang dihasilkan dapat dengan mudah berdifusi bebas melintasi membran dan bereaksi dengan radikal superoksida (O_2^-) membentuk peroksinitrit (ONOO^-) yang merupakan oksidan yang poten (Woodruff *et al.*, 2011). ONOO^- ditengarai dapat merusak struktur lipid, protein, DNA sel, dan menyebabkan apoptosis sel (Dongoran, 2007).

Pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) akan bersifat neurotoxin, merusak DNA sel dan menyebabkan kerusakan endotel sawar darah otak sehingga permeabilitasnya akan meningkat (Khatri *et al.*, 2012). ROS dapat menyebabkan kerusakan membran melalui peroksidasi *unsaturated fatty acid*

(UFA) pada lapisan fosfolipid yang menyusun membran sel (Starkov *et al.*, 2004).

2.2.5.4 Edema Vasogenik

Edema vasogenik terjadi pada fase lambat iskemia otak, terjadi akibat gangguan dari sawar darah otak. Hasilnya adalah cairan iso-osmotik dan serum protein dari aliran darah akan masuk ke dalam ruang interstitial sebagai respons terhadap perbedaan tekanan hidrostatik. Oleh karena itu, pada edema otak vasogenik, ada perluasan ruang interstitial (Papadopoulos dan Verkman, 2007). Edema vasogenik merupakan mekanisme edema otak yang paling sering dan terjadi di *gray matter* (Kaal and Vecht, 2004).

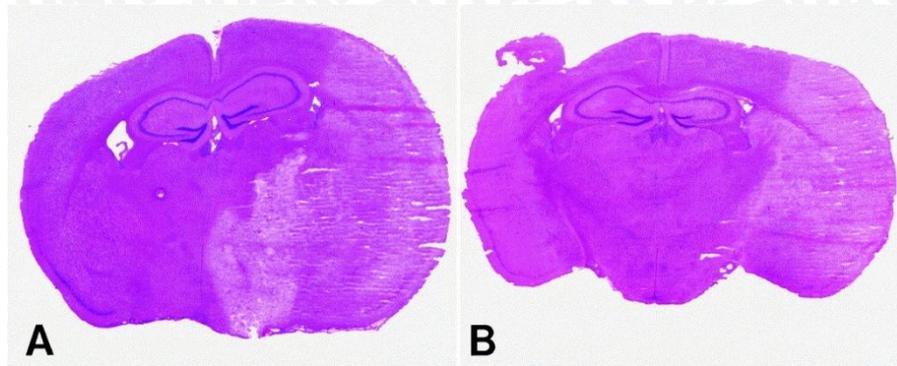
2.2.6 Volume Infark

Volume infark merupakan salah satu cara untuk memperhitungkan luasnya kerusakan akibat iskemik otak. Keakuratan dari perhitungan volume infark ini ditentukan oleh edema otak post iskemik. Teng-Nan, pada percobaannya yang menghubungkan efek edema otak dan volume infark membuktikan ada hubungan antara luas edema otak dengan volume infark pada otak. Pada penelitiannya ini, digunakan 2 cara perhitungan volume infark yaitu metode direk dan indirek. Pada metode direk, area infark yang tercatat oleh *tetrazolium chloride* (TTC) maupun Hematoksilin dan Eosin (HE) dihitung dengan *image analyzer*. Sedangkan cara indirek menggunakan rumus $RI=LT-RN$, dimana RI= volume infark yang tampak pada hemisfer kanan, LT= total volume korteks di hemisfer kiri, dan RN adalah daerah non infark di hemisfer kanan. Hasilnya didapatkan bahwa dengan perhitungan direk menunjukkan bahwa volume infark menunjukkan peningkatan pada 24 jam dan kemudian menurun

setelah 1 minggu. Perubahan volume infark menunjukkan fluktuasi pada pola yang mengikuti evolusi dari edema otak. Perhitungan volume infark dengan cara indirek menunjukkan perubahan volume seiring berjalannya waktu secara signifikan. Hal ini membuktikan bahwa volume infark dapat digunakan sebagai indikator untuk menilai seberapa luas kerusakan otak yang terjadi akibat iskemik otak melalui mekanisme edema otak. Penelitian ini juga membandingkan metode pengecatan yang dipakai, yaitu menggunakan *tetrazolium chloride* (TTC) dan Hematoksilin dan Eosin (HE). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara hasil volume infark pada pewarnaan TTC ataupun dengan HE pada hari pertama dan ketiga post infark. Sehingga metode pengecatan dengan TTC maupun HE mampu menggambarkan volume kerusakan yang diakibatkan stroke iskemik (Lin *et al.*, 1993).

2.2.7 Perubahan Gambaran Volume Infark

Terdapat berbagai metode untuk menghitung volume infark antara lain ialah *computed tomographic* (CT) *scan*, *magnetic resonance Imaging* (MRI), menggunakan mikroskopis dengan pengecatan Triphenyltetrazolium Chloride (TTC), Hematoksilin dan Eosin (HE), dan *nissl staining* (Lyden *et al.*, 1994). Pada pewarnaan Hematoksilin dan Eosin, daerah infark akan tampak berwarna merah muda pucat seperti yang tampak pada gambar 2.10. Hal ini berbeda dengan gambaran otak yang tidak mengalami kerusakan yaitu merah muda dan merata (Brint *et al.*, 1988).



Gambar 2.10 Potongan otak yang mengalami iskemik dengan pewarnaan Hematoksilin dan Eosin (Lefkowitz, 1998)

2.3 Mekanisme Pertahanan terhadap Stroke Iskemik

Selain faktor-faktor yang dapat menyebabkan kematian sel, ada pula faktor lain yang dapat melindungi dan mempertahankan sel serta mencegah kematian sel selama periode iskemik. Misalnya aktivasi reseptor glutamat, yaitu NMDA. Aktivasi reseptor NMDA (NMDAR) tidak hanya memiliki efek yang merugikan terhadap neuron tetapi NMDAR memiliki peran penting dalam plastisitas sinaptik. Ikatan antara agonis dan NMDAR meningkatkan Ca^{2+} postsynaptic dan mengaktifkan beberapa sinyal transduksi termasuk jalur ERK 1/2. Dalam sistem saraf, jalur ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) berperan dalam mengendalikan neuroplastisitas, perkembangan saraf, dan perbaikan koneksi sinaptik. Aktivasi NMDAR pada jalur ERK1/2 tergantung pada Ca^{2+} dan membutuhkan *small GTP binding protein RAS*. Salah satu subunit dari NMDAR yaitu NR2B, baik secara *in vitro* maupun *in vivo* dapat berikatan dengan RasGRF1. RasGRF1 merupakan *Ras-specific GDP/GTP exchange factor* dan activator RAS. RasGRF1 diekspresikan di dalam sistem saraf pusat secara selektif dan banyak terdapat pada sinaps (Krapivinsky *et al.*, 2003).

2.3.1 Regenerasi Saraf Otak

Secara umum, regenerasi diartikan sebagai penggantian terhadap jaringan atau organ pada organisme yang telah rusak atau mengalami kerusakan yang parah. Regenerasi pada manusia merupakan pembentukan struktur baru untuk menggantikan struktur yang hilang atau rusak karena *injury* (*reparative regeneration*) atau hilangnya aktivitas normal (*physiological regeneration*) (Mc Graw-Hill, 2003). Regenerasi pada otak meliputi diferensiasi sel, kemampuan bertahan hidup, integrasi jaringan neuronal yang sudah ada dan regenerasi akson. Regenerasi saraf otak dapat dianggap sebagai plastisitas dari sistem saraf pusat (Johansson, 2007). Pengertian plastisitas sendiri adalah 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). Regenerasi otak berhubungan dengan pembentukan neuron yang disebut neurogenesis. *Neural stem cell* atau *progenitor stem cell* (NSPCs) merupakan cikal bakal terbentuknya neuron. NSPCs dapat diisolasi di berbagai area pada sistem saraf pusat (Barkho *et al*, 2006).

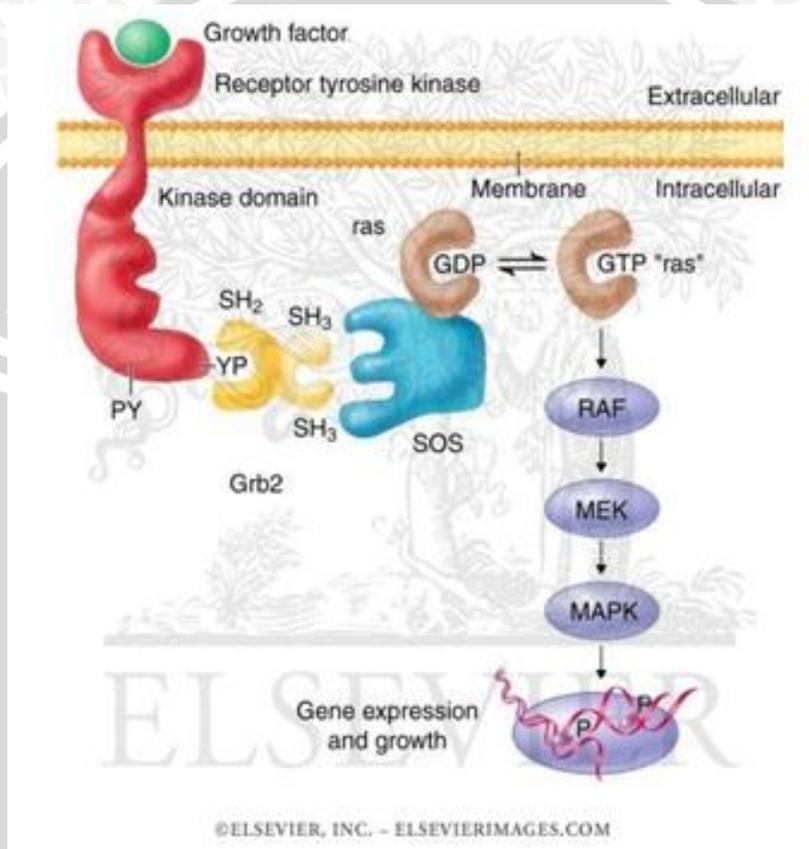
Astroglia dapat berfungsi sebagai *progenitor stem cell* (NSPCs) di daerah tertentu dari otak postnatal dan dewasa, seperti *ventricular subependymal zone* dan *subgranular zone* dari hipokampus. Hal ini menimbulkan kemungkinan bahwa astroglia yang berasal dari daerah non-neurogenik seperti korteks serebral dapat menyebabkan neurogenesis ketika diberikan isyarat transkripsi yang tepat (Heinrich *et al.*, 2010).

2.3.2 Mekanisme Regenerasi pada Kerusakan Neuron Otak

Dengan adanya keadaan *injury* setelah stroke, neuron korteks otak mengupayakan pemulihan fungsi otak melalui plastisitas (Carmichael, 2003). Secara anatomis, pada lesi otak iskemik akan terjadi *axonal sprouting* yang diinduksi oleh aktifitas neuron (Carmichael, 2003). Aktifitas neuron tersebut sangat dipengaruhi oleh aktifitas astrosit. Astrosit merupakan sel glia yang menempati 25-50% volume otak dan tidak memiliki akson, potensial aksi, dan potensial sinaptik (Davis, 2002). Astrosit memiliki peran penting dalam mendukung struktur, metabolisme neuron, aktifitas sinaptik, *neuronal antioxidant defense*, dan mengeluarkan *growth factor* yang turut membantu proses neurogenesis dan regenerasi saraf setelah stroke. Astrosit mempengaruhi kehidupan sel saraf setelah iskemik dengan ekspresi molekul permukaan dan mengeluarkan faktor tropik (Chen dan Swanson, 2003).

Secara lebih rinci, astrosit dapat memproduksi *neurotrophic factor* (NTFs) seperti NGF (*neuro growth factor*), BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), GDNF (dan *glial cell line-derived neurothropic factor*), yang memiliki peran esensial dalam mempertahankan fungsi dan keberlangsungan hidup neuron (Xue *et al.*, 2007). NGF akan berikatan dengan reseptornya yaitu TrkA, BDNF berikatan dengan reseptor TrkB, dan GDNF berikatan dengan reseptor GFR α (Hughes, 2012). Trk merupakan reseptor famili dari *tyrosine kinase*. Ketika faktor neutropik berikatan dengan Trk, Trk menjadi aktif (Zhang *et al.*, 2012). Reseptor segera mengalami proses autofosforilasi kemudian menghasilkan fosforilasi dari subtrat dan Ras yang teraktivasi. Ras-GTP menginduksi Raf isoform untuk memasuki membran plasma diikuti oleh fosforilasi dari MEK1/2 dan kemudian ERK1/2 (Qi dan Elion, 2005). ERK1/2 ini merupakan salah satu dari 5 anggota MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) yang melimpah di sistem saraf pusat

dan diaktifkan selama peristiwa fisiologis dan patologis seperti iskemia otak. ERK1/2 meregulasi proliferasi, diferensiasi, meiosis, dan pembelajaran serta memori di sel saraf (Cavanaugh *et al.*, 2008). Proses induksi jalur ERK 1/2 dijelaskan pada gambar 2.11.



Gambar 2.11 Jalur ERK 1/2 (Goldman dan Ausiello, 2008)

2.4 Mekanisme Terjadinya Stroke Iskemik pada Hewan Coba

2.4.1 Metode Induksi Stroke

Metode induksi stroke yang digunakan dalam penelitian ini adalah modifikasi dari metode *bilateral carotid artery occlusion* (BCAO). Metode induksi BCAO adalah sebuah metode induksi stroke yang melakukan ligasi pada arteri karotis komunis hewan coba secara bilateral (Ishikawa *et al.*, 2003). Metode

induksi tersebut dimodifikasi menjadi oklusi arteri karotis komunis secara unilateral, yang telah membuktikan bahwa secara pengikatan arteri karotis komunis unilateral saja sudah dapat menjadikan hewan coba menjadi stroke iskemik (Kitagawa, 1998). Modifikasi lainnya adalah pengikatan arteri karotis interna dan eksterna yang merupakan cabang dari arteri karotis komunis. Pengikatan pada daerah ini dilakukan karena posisinya yang lebih mendekati otak sehingga memudahkan terjadinya stroke iskemik. Waktu yang digunakan untuk meligasi arteri karotis interna dan eksterna adalah selama 45 menit (Kuraoka *et al*, 2009).

2.4.2 Mekanisme Terjadinya Stroke setelah Induksi

Metode *Unilateral Carotid Artery Occlusion* menginduksi stroke pada hewan coba dengan menghambat aliran ke darah dalam otak yang melalui arteri karotis. Pembuluh darah yang teroklusi dalam metode ini adalah arteri karotis eksterna dan interna. Arteri karotis interna memberi suplai darah kepada sebagian besar korteks otak. Arteri serebri media merupakan cabang utama dari arteri karotis komunis. Pembuluh darah ini memberi suplai darah ke bagian korteks motorik primer yang berfungsi untuk gerakan volunter pada manusia (Bradac, 2011).

2.4.3 Konfirmasi Terjadinya Stroke pada Hewan Coba

Stroke memiliki beberapa biomarker yang bisa dijadikan sebagai petanda awal dan dapat dideteksi dalam sirkulasi. Ada 5 marker yang spesifik untuk mendeteksi terjadinya stroke pada hewan coba, yaitu S-100 β , *neuron growth factor*- β (NGF- β), *von Willebrand Factor* (vWF), *matriks metalloproteinase-9* (MMP-9), dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1). Beberapa marker ini

dapat dideteksi menggunakan metode ELISA (Reynolds *et al*, 2003). Marker ini mendeteksi dengan cepat perubahan awal yang terjadi pada permulaan periode stroke.

MMP-9 adalah marker awal stroke yang dapat dideteksi menggunakan ELISA melalui serum darah hewan coba. MMP-9 muncul bersamaan dengan infiltrasi neutrofil dalam neuron otak yang mengalami iskemik. Ekspresi MMP-9 juga meningkat seiring dengan proses iskemik yang semakin meningkat pada sel neuron (Justicia *et al*, 2003). Mekanisme transkripsi MMP-9 dalam sel neuron masih belum diketahui secara pasti (Ganguly *et al*, 2013), namun keberadaan MMP-9 selalu terdeteksi pada otak yang mengalami iskemik (Gheeyoung *et al*, 2008).

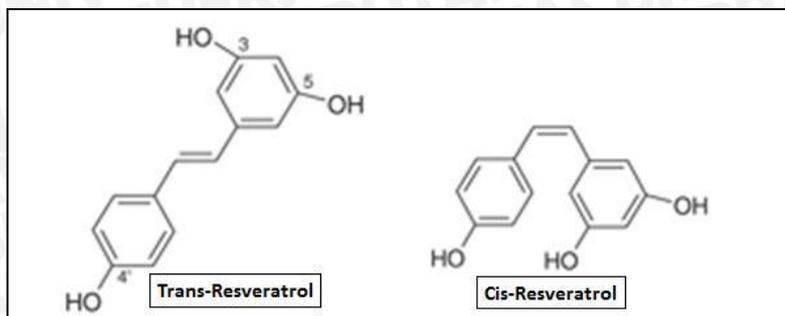
2.5 Resveratrol

Polifenol adalah senyawa antioksidan melimpah yang terdapat dalam makanan, berbagai jenis buah, sayuran, sereal, zaitun, kacang-kacangan, coklat dan minuman, seperti teh, kopi dan anggur. Sebagai antioksidan, polifenol dapat melindungi sel terhadap kerusakan oksidatif dan membatasi risiko berbagai penyakit degeneratif yang berhubungan dengan stres oksidatif. Polifenol memiliki beberapa kelompok hidroksil pada cincin aromatik dan juga cincin fenol. Polifenol dibagi menjadi beberapa kelas sesuai dengan jumlah cincin fenol. Kelompok utama polifenol adalah: flavonoid, asam fenolat, fenolik alkohol, stilbenes dan lignan (D'Archivio *et al.*, 2007).

Stilbenes berukuran kecil (MW 210-270 g/mol) dan secara alami ditemukan dalam berbagai sumber tanaman, produk aromaterapi, dan suplemen diet. Stilbenes terdapat di alam sebagai stereoisomer E (cis) dan Z (trans), tergantung di mana gugus fungsionalnya melekat. Isomer E dan Z masing-

masing memiliki efek farmakologis yang berbeda dimana isomer Z memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan isomer E. Salah satu anggota stilbenes yang terdapat dalam diet manusia adalah resveratrol (Roupe *et al.*, 2006).

Resveratrol terutama ditemukan pada kacang tanah, anggur merah, dan *wine*. Resveratrol memiliki berbagai fungsi sebagai anti-inflamasi, anti-kanker dan agen kemoprotektif (Roupe *et al.*, 2006). Resveratrol dihasilkan oleh tanaman sebagai respon terhadap infeksi oleh patogen atau berbagai kondisi stress. Bentuk dari senyawa ini dapat berupa isomer trans atau cis, dimana sebagian besar berada dalam bentuk glikosilasi (D'Archivio *et al.*, 2007). Trans-resveratrol merupakan bentuk aktif dimana trans-resveratrol dapat mengalami perubahan menjadi cis-resveratrol ketika dipanaskan atau terkena radiasi UV. Trans-resveratrol lebih banyak ditemukan dan memiliki aktivitas biologi yang lebih besar dibandingkan cis-resveratrol. Trans-resveratrol merupakan komponen alami dari *Vitis vinifera* L. yang melimpah di bagian kulit anggur (tetapi tidak di daging anggur) dan di epidermis daun tanaman anggur, terutama anggur merah. Sementara itu dalam kebanyakan studi, cis-resveratrol belum terdeteksi dalam anggur namun terdeteksi dalam *wine* dengan konsentrasi yang bervariasi. Kedua struktur isomer resveratrol dapat dilihat pada gambar 2.12 (Orallo, 2006).



Gambar 2.12 Struktur Trans dan Cis Resveratrol (Cottart *et al.*, 2010)

2.5.1 Bioavailabilitas dan Metabolisme Resveratrol

Bioavailabilitas resveratrol tergantung pada penyerapan dan metabolisemenya. Dalam studi *in vivo*, penyerapan resveratrol mencapai 70 % setelah pemberian secara oral pada manusia. Resveratrol bersifat lipofilik namun penyerapannya tidak dipengaruhi oleh jenis makanan dan jumlah lemak yang terkandung dalam makanan (King *et al.*, 2006). Pada tikus, resveratrol terdeteksi dalam tinja, urin, empedu, dan plasma serta pada ginjal, lambung, usus, dan hepar setelah pemberian secara oral. Resveratrol dapat diserap dengan baik oleh tikus dan manusia dan dimetabolisme oleh enzim hepar fase II yang mengarah pada pembentukan metabolit glukoronida dan sulfat. Sebagian resveratrol tetap berada dalam bentuk utuh dan berikutnya resveratrol beserta konjugatnya dikeluarkan lewat feses dan urine (Udenigwe *et al.*, 2008).

Satu studi membahas mengenai konsentrasi resveratrol pada jaringan tikus setelah pemberian anggur merah. Pada kelompok tikus pertama, 42 ekor tikus masing-masing diberi 4mL anggur merah yang mengandung 6,5 mg/L resveratrol via intubasi intragastric selama 15 hari. Dosis yang diberikan sebanding dengan konsentrasi resveratrol sekitar 86 µg/kg, mewakili jumlah rata-rata resveratrol pada subjek manusia yang meminum satu gelas anggur merah. Hasilnya konsentrasi maksimum resveratrol dalam darah adalah 20.2 ng/mL dan

dicapai 1 jam setelah pemberian. Pada ekstraksi hepar menunjukkan konsentrasi rata-rata 20.7 ng/g, pada jantung terkandung 2.2 ng/g, dan pada ginjal menunjukkan rata-rata konsentrasi resveratrol sebesar 20 ng/g. Pada kelompok tikus kedua, masing-masing tikus diberi 2mL anggur merah yang mengandung 43 µg/kg resveratrol. Hasil menunjukkan konsentrasi resveratrol dalam hepar menjadi 53.5 ng/g, jantung menjadi 3.1 ng/g, dan ginjal menjadi 44.1 ng/g. Kesimpulan dari penelitian ini adalah konsentrasi resveratrol dalam darah, jantung, hati dan ginjal dapat dicapai melalui konsumsi moderat dari anggur merah dalam studi in vitro (Roupe *et al.*, 2006).

Pada tahun 2004, Walle dan kawan-kawan menunjukkan bahwa pemberian resveratrol secara intravena mengakibatkan konversi resveratrol ke dalam bentuk konjugat sulfat dalam waktu 30 menit pada manusia. Ada lima metabolit yang berbeda yang hadir dalam urin manusia, yaitu resveratrol monosulphate, dua bentuk isomer resveratrol monoglucuronide, dihydroresveratrol monosulphate dan dihydroresveratrol monoglucuronide. Jumlah metabolit sulfat adalah 37% di dalam urin dan total konjugat glukuronida adalah 19%, sisanya adalah sebagian besar metabolit yang tidak diketahui dan sedikit resveratrol yang berada dalam bentuk bebas. Selain itu, Walle dan kawan-kawan menemukan bahwa waktu paruh resveratrol dalam serum adalah 9,2 jam (Baur dan Sinclair, 2006).

2.5.2 Efek Resveratrol terhadap Eksitotoksisitas

2.5.2.1 Resveratrol dan Na⁺/K⁺-ATP ase

Keadaan iskemik menyebabkan neuron otak kekurangan asupan oksigen dan glukosa. Oksigen dan glukosa tersebut berfungsi untuk pembentukan ATP dalam mitokondria. ATP yang dihasilkan memiliki banyak

fungsi, salah satunya adalah pada pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$. Apabila kekurangan asupan oksigen dan glukosa, maka ATP tidak akan terbentuk dan pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ akan mengalami gangguan. Gangguan pada pompa ini akan menyebabkan rusaknya gradien ion pada membran sel neuron dan menyebabkan depolarisasi membran. Hal ini akan menyebabkan sel neuron menjadi edema dan rusak (Atri *et al.*, 2009).

Simao dan kawan-kawan melakukan penelitian dengan menggunakan model tikus TIA. Setelah itu dilakukan pemberian resveratrol selama 7 hari secara injeksi intraperitoneal dengan dosis 30mg/kgBB. Hasilnya, resveratrol terbukti memiliki pengaruh terhadap pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ pada korteks otak dan hipokampus. Resveratrol mampu mengembalikan aktivitas pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ kembali normal, sehingga fungsinya dapat kembali seperti semula (Simao *et al.*, 2011).

2.5.2.2 Resveratrol dan *Uptake* Glutamat Ekstraseluler

Astrosit yang merupakan salah satu jenis dari sel glia memiliki peran untuk menjaga homeostasis dari sistem saraf pusat, menyediakan faktor tropik untuk sel-sel neuron, membersihkan neurotransmitter yang dilepaskan di celah sinaps, mengembalikan keseimbangan gradien ion di celah sinaps, memediasi respon imun otak, dan mengurangi stress oksidatif (Wang dan Michaelis, 2010).

Fungsi utama dari astrosit adalah meng-*uptake* glutamate pada celah sinaps. Glutamat adalah neurotransmitter utama dalam sistem saraf pusat dan memainkan peran penting dalam plastisitas saraf dan *neurotoxicity*. Modulasi glutamat ekstraseluler menentukan fungsi fisiologis dan eksitotoksiknya. Mekanisme utama yang bertanggung jawab untuk memelihara agar konsentrasi ekstraseluler glutamat tetap rendah dilakukan oleh protein transporter glutamat,

yang menggunakan gradien elektrokimia melintasi membran plasma sebagai penggerak untuk uptake. Astrosit berperan untuk mengkonversi glutamat menjadi glutamin dengan bantuan enzim glutamin sintetase. Glutamin kemudian bisa dilepaskan kembali ke dalam ekstraseluler oleh astrosit dan diambil oleh neuron. Neuron akan mengkonversi glutamin menjadi glutamat kembali dan sistem ini disebut siklus glutamat-glutamin (Quincozes-Santos dan Gottfried, 2011).

Pemberian resveratrol mampu meningkatkan uptake glutamat oleh astrosit. Sebuah studi menginvestigasi berbagai pengaruh konsentrasi resveratrol antara 10–250 μM terhadap astrosit pada korteks primer otak. Kultur astrosit diambil dari korteks serebral neonatus tikus Wistar. Uptake glutamat diukur dengan menggunakan L-[2,3- ^3H]glutamate dan aktivitas enzim glutamine sintetase diukur menggunakan *enzymatic colorimetric assays*. Hasilnya pada konsentrasi 25 μM , resveratrol mampu meningkatkan uptake glutamate dan sebaliknya pada 250 μM , resveratrol menurunkan uptake glutamate namun dapat meningkatkan aktivitas enzim glutamin sintetase (Almeida *et al.*, 2007). Resveratrol disebutkan juga memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar Ca^{2+} intraseluler pada neuron baik presinaptik maupun postsnaptik neuron, dan menghambat faktor pro-apoptotik pada eksitotoksisitas (Moldzio *et al.*, 2013).

2.5.3 Efek Resveratrol terhadap Stress Oksidatif

Sistem saraf pusat (SSP) menjadi salah satu target dari resveratrol karena polifenol ini dapat melewati sawar darah otak. Resveratrol mampu melindungi sel-sel saraf otak dari kerusakan akibat *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara menstimulasi sistem antioksidan endogen. Stress oksidatif mampu menimbulkan berbagai penyakit pada manusia termasuk penyakit neurodegeneratif. Sel-sel neuron otak memiliki kapasitas untuk memproduksi

peroksida, terutama hidrogen peroksida (H_2O_2) dalam jumlah yang besar (Quincozes-Santos dan Gottfried, 2011).

Metabolisme otak yang tinggi mengakibatkan sel neuron otak membutuhkan ATP yang tinggi juga untuk menjalankan fungsinya. Peningkatan permintaan ATP yang sangat tinggi atau penurunan produksi ATP dapat mempengaruhi fungsi saraf yang normal serta menurunkan respon dari neuron terhadap stress oksidatif tinggi. Beberapa sel neuron dapat bertahan dalam keadaan stress oksidatif yang tinggi dan sisanya ada populasi neuron yang sangat rentan terhadap stress oksidatif sehingga dapat terjadi penurunan fungsional dan kematian sel. Neuron yang rentan terhadap stress oksidatif akan memiliki permintaan ATP yang tinggi untuk melawan keberadaan stress oksidatif intrinsik yang tinggi. ATP ini digunakan oleh sel neuron untuk memproduksi antioksidan, memperbaiki dan menghambat makromolekul yang teroksidasi (protein, lipid, dan asam nukleat). Untuk memenuhi kebutuhan ATP yang tinggi, otak mengkonsumsi oksigen (O_2) dengan cepat. Hal ini membuat otak rentan terhadap gangguan fungsi mitokondria dan akan mengakibatkan peningkatan radikal superoksida (O_2^-). Meskipun demikian, otak memiliki pertahanan antioksidan sendiri dimana mitokondria mengandung superoksida dismutase (SOD) dan glutathion tereduksi. Antioksidan superoksida dismutase (SOD) membentuk hidrogen peroksida (H_2O_2) dari radikal superoksida (O_2^-) (Wang dan Michaelis, 2010).

Jadi selain sebagai sumber ATP, mitokondria juga dapat memproduksi radikal bebas dan mengakibatkan inisiasi dari stress oksidatif. Radikal superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang dihasilkan oleh mitokondria dapat bereaksi lebih lanjut untuk menghasilkan ROS (*reactive*

oxygen species) lainnya, seperti radikal hidroksil dan peroksinitrit sehingga akan lebih meningkatkan stress oksidatif. Mitokondria sendiri juga dapat mengalami kerusakan akibat radikal bebas yang dihasilkan (Halliwell, 2001).

Resveratrol mampu bertindak sebagai redoks potensial dalam menurunkan stress oksidatif. Dalam sebuah studi dilakukan dua model penginduksian stress oksidatif eksogen secara in vitro: (I) konsentrasi hidrogen peroksida yang tinggi (1 nM) tetapi waktu pemaparannya pendek (30 menit/akut), (II) konsentrasi hidrogen peroksida yang lebih rendah (0,1 mM) tetapi waktu pemaparannya panjang (6 jam). Setelah penginduksian stress oksidatif, diberikan 100 μ M resveratrol dan didapatkan hasil bahwa resveratrol dapat melindungi kerusakan sel akibat hidrogen peroksida pada model I dan memiliki efek potensiasi pada model II (Quincozes-Santos dan Gottfried, 2011).

Studi lain meneliti mengenai mekanisme oksidatif dari efek neuroprotektif resveratrol pada kelainan struktural dan biokimia tikus yang mengalami iskemia otak global. Penelitian ini menggunakan model eksperimental TIA (Transient Ischemic Attack) global pada tikus Wistar yang diinduksi dengan metode oklusi empat pembuluh darah selama 10 menit dan diikuti dengan periode yang berbeda dari reperfusi. Pada pengecatan Nissl dan fluoro jade C menunjukkan kematian neuronal yang luas 7 hari setelah I/R. Temuan ini didahului oleh peningkatan ROS, NO, peroksidasi lipid, serta penurunan aktivitas Na^+K^+ -ATPase dan penurunan pertahanan antioksidan (enzimatik dan non-enzimatik) di hippocampus dan korteks. Pemberian resveratrol 7 hari sebelum iskemia dengan injeksi intraperitoneal (30 mg/kg) menurunkan kematian neuronal secara signifikan, menurunkan pembentukan ROS, NO, dan peroksidasi lipid. Selain itu, resveratrol menyebabkan kadar antioksidan dan aktivitas Na^+K^+ -ATPase dalam

korteks dan hipokampus kembali ke tingkat normal. Hasil ini mendukung bahwa resveratrol dapat digunakan untuk pencegahan, atau terapeutik agen untuk iskemia otak global melalui efek resveratrol sebagai neuroprotektif dan scavenger ROS (Simao *et al.*, 2011).

Dalam penelitian lain, resveratrol juga terbukti dapat meningkatkan kadar antioksidan. Liu dan kawan-kawan, melakukan penelitian dengan menggunakan hewan coba yang dibuat mengalami *spinal cord injury* (SCI). Pada keadaan setelah SCI, dilakukan pengukuran kadar SOD (superoksida dismutase) dan MDA (malondialdehid). Kadar SOD mengalami penurunan, sedangkan MDA akan mengalami peningkatan akibat SCI. Selanjutnya hewan coba diberi terapi menggunakan resveratrol. Setelah pemberian resveratrol, dilakukan pengukuran ulang kadar SOD dan MDA. Ternyata resveratrol terbukti dapat meningkatkan kadar SOD dan menurunkan kadar MDA pada hewan model SCI (Liu *et al.*, 2011).

2.5.4 Efek Resveratrol Terhadap Volume Infark

Volume infark merupakan salah satu parameter untuk menilai sejauh mana cedera otak setelah iskemia otak fokal terjadi. Akurasi dalam pengukuran volume infark ini tergantung pada edema otak pasca iskemik yang dapat meningkatkan volume otak di daerah infark (Lin *et al.*, 1993). Salah satu fungsi dari pemberian resveratrol adalah untuk mengurangi volume infark setelah stroke iskemik.

Salah satu studi yang menggunakan sampel mikrodialisis dari tikus yang diinduksi stroke iskemik dengan MCAO (*middle cerebral artery occlusion*) menunjukkan kadar resveratrol meningkat lebih dari enam kali lipat di daerah infark (Breuer *et al.*, 2006). Tikus kemudian diberikan resveratrol via injeksi

intraperitoneal selama 21 hari menunjukkan kerusakan fungsi motorik dan luas daerah infark yang lebih kecil. Studi lain menggunakan *Mongolian gerbils* dimana hewan ini juga diberikan resveratrol via injeksi intraperitoneal, diikuti pemberian dosis kedua resveratrol setelah 24 jam, menyebabkan penurunan kematian sel. Resveratrol yang diberikan secara intravena juga secara signifikan dapat menurunkan volume infark dan kadar air dalam otak pada dosis yang rendah yaitu 100 ng dan 1 µg per kg berat badan setelah MCAO (*middle cerebral artery occlusion*) (Baur dan Sinclair, 2006).

Pemberian resveratrol selama fase akut stroke iskemik dapat mengurangi cedera otak pada tikus. Volume infark menurun secara bermakna pada kedua jenis kelamin mencit dengan dosis resveratrol yang berbeda (5 mg/kg untuk pria dan 1 mg/kg untuk perempuan) dimana resveratrol diberikan 3 jam setelah stroke iskemik. Administrasi resveratrol 6 jam setelah stroke iskemik juga efektif untuk mengurangi volume infark. Resveratrol mampu menekan ekspresi IL-1β dan TNF-α, aktivasi mikroglia, dan produksi ROS di korteks yang mengalami iskemik (Shin *et al.*, 2010).

2.5.5 Efek Resveratrol Terhadap Regenerasi Otak

Stroke Iskemik mengakibatkan kerusakan pada sel neuron otak, namun neuron korteks otak mengupayakan pemulihan fungsi otak melalui plastisitas (Carmichael, 2003). Plastisitas ialah kemampuan sel untuk beradaptasi seumur hidup terhadap perubahan, mengatasi cedera, dan mengkompensasi hilangnya fungsi dalam satu bagian sehingga fungsinya dapat kembali normal (Caplan, 2007). Dalam keadaan iskemik, astrosit memiliki peran penting dalam membantu proses neurogenesis dan regenerasi saraf setelah stroke. Astrosit mempengaruhi kehidupan sel saraf dengan mengekspresikan molekul

permukaan dan mengeluarkan faktor tropik (Chen dan Swanson, 2003). Resveratrol dapat meningkatkan pelepasan faktor neurotropik (NGF, GDNF, dan BDNF) dan meningkatkan ekspresi reseptor tirosin kinase, TrkA dan TrkB (Valderrama *et al.*, 2009). Selain itu, resveratrol memiliki efek yang kuat sebagai neuroprotektif pada hewan coba yang sehat maupun hewan model stroke.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pemberian resveratrol menghasilkan efek neurotropik pada neuron DA (dopamine) pada kultur primer neuron-glia otak tengah. Selanjutnya, astroglia mengeluarkan faktor neurotropik melalui stimulasi dari resveratrol. Hasil observasi yang didapatkan dalam penelitian ini adalah (1) resveratrol gagal menginduksi pengeluaran faktor neurotropik pada neuron DA dalam media kultur tanpa kehadiran astroglia, (2) kultur yang banyak mengandung astroglia menghasilkan efek neurotropik dengan pemberian resveratrol, (3) efek neurotropik dari resveratrol meningkat tergantung pada konsentrasi dan waktu, (4) efek neurotropik resveratrol menurun dengan pemberian anti-BDNF dan anti-GDNF. Temuan ini menunjukkan bahwa resveratrol dapat menghasilkan efek neurotropik melalui peginduksian pengeluaran BDNF dan GDNF oleh astroglia (Zhang *et al.*, 2012). Lebih lanjut pengeluaran faktor neurotropik ini akan menginduksi jalur ERK 1/2 seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

2.6 Anggur (*Vitis vinifera*)

Anggur (*Vitis vinifera*) merupakan bagian dari famili vitaceae. Famili vitacea memiliki 17 genus yang sebagian besar berupa tanaman semak. Hanya satu genus yang memproduksi buah beri yang dapat dimakan yaitu *Vitis*. *Vitis vinifera* memiliki 60 spesies yang tersebar di Amerika dan Asia (Mullins *et al.*, 1992). Tanaman anggur dapat ditemukan di semua benua di dunia (Rukmana,

1999). Di Indonesia terdapat sentral-sentral penghasil anggur antara lain Pulau Pisang (Sumatera Barat), Ternate, Halmahera, Kupang, Makassar, Probolinggo, Pasuruan, Panarukan, Besuki dan Banyuwangi (Jawa Timur), Buleleng (Bali), dan Lombok (Nusa Tenggara Barat) (Balai Pertanian, 2008; Rukmana, 1999).

2.6.1 Taksonomi *Vitis vinifera*

Kingdom	: Plantae (Tumbuhan)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
Kelas	: Magnoliopsida (berkeping dua / dikotil)
Ordo	: Vitales
Famili	: Vitaceae
Genus	: <i>Vitis</i> L.
Spesies	: <i>Vitis vinifera</i>

(ITIS, 2013)

2.6.2 Morfologi Anggur (*Vitis vinifera*)

Tanaman anggur berbentuk perdu dan menjalar. Tubuh tanaman anggur terdiri dari akar, batang, daun, salur, bunga, dan buah. Batang tanaman anggur beruas-ruas, berbuku-buku serta berkayu. Daun tanaman anggur merupakan daun tunggal yang berarti hanya ada satu helai daun (Rukmana, 1999). Buahnya memiliki kulit yang tipis, rasa manis, dan segar. Anggur jenis ini mampu hidup di dataran rendah dengan ketinggian 300 m dari permukaan laut, beriklim kering. Curah hujan yang dibutuhkan rata-rata 800 mm pertahun. Suhu rata-rata pada siang hari maksimal 31 derajat Celcius dan suhu rata-rata minimal pada malam hari 23 derajat Celcius dengan kelembaban udara 75-80% (IPTEK, 2005).

2.6.3 Jenis Anggur (*Vitis vinifera*)

Anggur (*Vitis vinifera*) memiliki beberapa jenis yang dapat tumbuh di Indonesia antara lain Gros Colman, Probolinggo Biru dan Putih, Situbondo Kuning, Alphonso Lavelle, Golden Champion, dan Fragola (IPTEK, 2005). Gambar anggur (*Vitis vinifera*) jenis Fragola dapat dilihat pada gambar 2.17.



Gambar 2.17 Anggur (*Vitis vinifera*) jenis Fragola

2.6.4 Kandungan Biji dan Kulit Anggur (*Vitis vinifera*)

Buah anggur secara keseluruhan mengandung berbagai macam vitamin dan zat antioksidan yang berguna bagi kesehatan. Buah anggur mengandung 0,4 gram protein, 0,36 gram lemak, 19,7 gram karbohidrat, 6 mg kalsium, 24,4 mg fosfor, 1,7 gram serat, 0,4 mg besi, 66 SI vitamin A, 0,05 mg vitamin B1, 0,02 mg vitamin B2, 3 mg vitamin C, 0,2 gram niacin, serta bahan-bahan phenol seperti flavonoid dan resveratrol (Wiryanta, 2004). Kandungan bahan phenol seperti flavonoid (tannin dan antosianin) serta resveratrol hampir tidak ada dalam buah anggur akan tetapi terdeposisi dalam biji dan kulit anggur. Bahan phenol

yang ada antara lain asam phenolat (gentisic, salicylic, dan gallic cyclic) 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ anggur (Geros *et al.*, 2012), stilbenes (resveratrol) 24,06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Pe´rez, *et al.*, 2001) dan pada ekstrak biji anggur 0,9850 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Xiang *et al.*, 2003), serta flavonoid (catechins, quercetin, dan anthocyanin) 16,0 mg/kg anggur (Bunea, *et al.*, 2012; Geros *et al.*, 2012).

