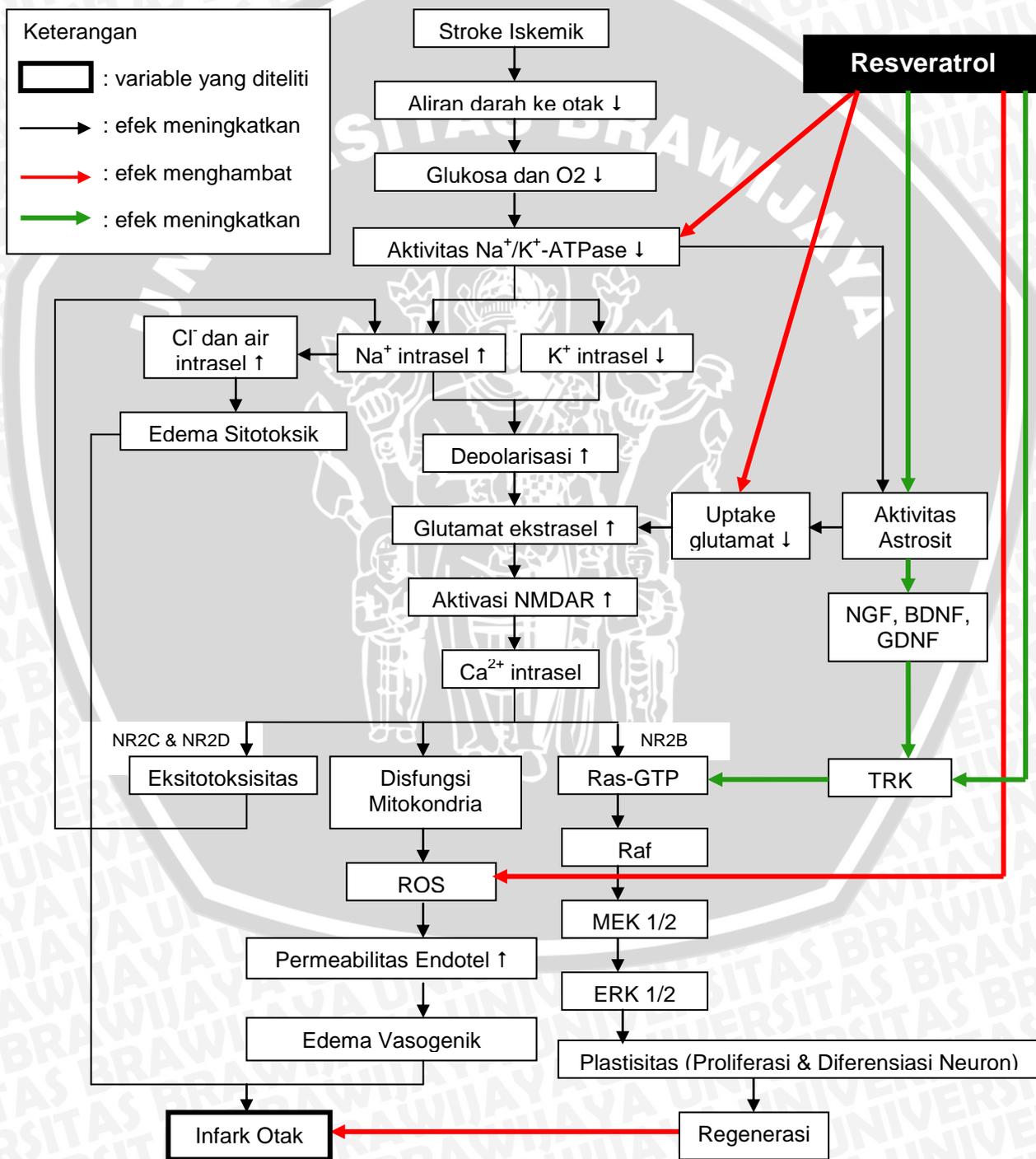


BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka konsep



Setelah terjadi stroke iskemik, otak mengalami penurunan aliran darah. Berkurangnya aliran darah membuat otak kekurangan glukosa dan oksigen yang merupakan komponen utama metabolisme sel dalam otak. Dalam keadaan ini, mitokondria tidak mampu menjalankan fosforilasi oksidatif yang menghasilkan ATP. ATP berperan penting dalam membantu kerja  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase untuk mengatur gradien ion pada membran sel neuron dan astrosit. Kerja  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase yang terganggu mengakibatkan peningkatan ion  $\text{Na}^+$  yang masuk ke dalam sel dan  $\text{K}^+$  yang keluar dari sel. Masuknya ion  $\text{Na}^+$  ke dalam sel diikuti oleh masuknya ion  $\text{Cl}^-$  dan air dari ekstrasel ke dalam intrasel. Keadaan ini dapat mengakibatkan edema sitotoksik.

Peningkatan kadar  $\text{Na}^+$  intrasel dan  $\text{K}^+$  ekstrasel menyebabkan terjadinya depolarisasi membran sel neuron dan astrosit. Depolarisasi membran sel neuron menyebabkan pelepasan glutamat menuju ekstrasel. Dalam keadaan fisiologis, astrosit berperan dalam meng-*uptake* glutamate agar konsentrasi glutamat di ekstrasel dalam keadaan normal. Namun dalam keadaan stroke iskemik aktivitas astrosit menjadi terganggu. Astrosit tidak lagi mampu untuk meng-*uptake* glutamat dan menyebabkan semakin meningkatnya kadar glutamat ekstrasel. Glutamat selanjutnya akan berikatan dengan reseptor NMDA (NMDAR). Ikatan keduanya menyebabkan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel secara berlebihan.

Ikatan antara glutamat dengan reseptor NMDA subunit NR2C dan NR2D, akan menyebabkan eksitotoksisitas. Eksitotoksisitas juga dapat menyebabkan perpindahan ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  dan air dari ekstrasel ke intrasel sehingga memperparah edema sitotoksik. Selain, itu peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  dapat menyebabkan disfungsi mitokondria. Selanjutnya terjadi pelepasan ROS ( $\text{O}_2^-$  dan

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) secara berlebihan dari mitokondria dan aktivasi nNOS (*neural NO synthase*) yang kemudian akan menghasilkan NO<sup>-</sup>. O<sub>2</sub><sup>-</sup> (radikal oksida) dapat berikatan dengan NO<sup>-</sup> (nitrogen oksida) dan membentuk ONOO<sup>-</sup> (peroksinitrit). ONOO<sup>-</sup> memiliki sifat yang sangat toksik terhadap neuron. ROS yang terbentuk dapat menyebabkan kerusakan endotel sawar darah otak sehingga permeabilitas endotel akan meningkat. Keadaan ini akan memudahkan protein dan cairan iso-osmotik dari pembuluh darah masuk ke ekstrasel dan menimbulkan edema vasogenik. Baik edema sitotoksik maupun edema vasogenik, keduanya menyebabkan infark pada otak.

Resveratrol memiliki banyak manfaat dalam stroke iskemik. Pertama, resveratrol dapat mengembalikan fungsi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase ke keadaan normal, sehingga depolarisasi membran tidak terjadi. Dengan kembalinya fungsi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, astrosit akan dapat meng-*uptake* glutamat. Keadaan ini menyebabkan penurunan konsentrasi glutamat yang berlebihan di ekstrasel. Kedua, resveratrol memiliki efek antioksidan dengan meningkatkan kadar SOD (superoksida dismutase), yang akan merubah bentuk ROS yang reaktif menjadi tidak reaktif. SOD membantu membentuk hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dari anion superoksida.

Subunit reseptor NMDA yang lain, yaitu NR2B mampu berikatan dengan RasGRF1. RasGRF1 merupakan *Ras-specific GDP/GTP exchange factor* dan aktivator RAS. Ras-GTP menginduksi Raf isoform untuk memasuki membran plasma diikuti oleh fosforilasi dari MEK1/2 dan kemudian ERK1/2. ERK1/2 merupakan satu jalur untuk menginduksi plastisitas. Kemampuan plastisitas ini akan mengakibatkan proliferasi dan diferensiasi neuron yang pada akhirnya akan meregenerasi sel neuron yang mengalami kerusakan.

Dengan adanya pemberian resveratrol, juga akan merangsang kemampuan astrosit untuk mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan seperti NGF, BDNF dan GDNF. Faktor pertumbuhan ini akan berikatan dengan reseptor TRK dan akan turut mengaktifkan RasGTP. Resveratrol secara langsung juga dapat meningkatkan ekspresi Trk pada neuron. Jalur selanjutnya yang akan terjadi adalah jalur yang sama dengan jalur yang diaktifnya melalui reseptor NMDA subunit NR2B. Jalur ini akan meningkatkan plastisitas yang merupakan mekanisme regenerasi neuron otak. Dengan adanya kemampuan resveratrol yang mampu memodulasi berbagai mekanisme edema otak setelah stroke iskemik, resveratrol mampu mengurangi volume infark. Regenerasi pada neuron yang rusak pada akhirnya juga akan mengurangi volume infark.

Resveratrol merupakan komponen alami dari *Vitis vinifera*. yang melimpah di bagian kulit dan biji anggur, tetapi tidak di daging anggur dan terdapat juga di epidermis daun tanaman anggur, terutama anggur merah. Kadar resveratrol pada anggur cukup tinggi yaitu 0,24-1,5 gram dalam setiap 160 gram anggur merah. Hasil yang diharapkan sebagai bukti bahwa ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat mengurangi volume infark yang terjadi akibat stroke iskemik.

### 3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan hasil kajian pustaka diatas, hipotesis dari masalah penelitian ini adalah ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat mengurangi volume infark pada tikus yang diinduksi stroke iskemik.