

BAB 2. KAJIAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi dan Etiologi

Stroke iskemik adalah tanda klinis terjadinya kerusakan atau disfungsi otak akibat terganggunya aliran darah ke otak dan kebutuhan sel otak terhadap oksigen tidak terpenuhi. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), stroke merupakan gangguan otak yang bersifat fokal maupun global dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih, bahkan dapat menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain vaskuler (Kabi *et al.*, 2015).

Berdasarkan penyebabnya, stroke dibedakan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi akibat sumbatan atau penyempitan pada arteri, sedangkan stroke hemoragik disebabkan oleh kebocoran atau pecahnya arteri sehingga menyebabkan pendarahan intracerebral maupun pendarahan subarachnoid yang mendesak otak. Pendarahan juga dapat disebabkan oleh pecahnya aneurisma cerebral. Jenis lain dari stroke adalah TIA (*Transient Ischemic Attack*), merupakan stroke minor yang menjadi tanda akan terjadinya stroke (Kanyal, 2015).

Stroke iskemik terjadi akibat sumbatan pembuluh darah otak sehingga mengganggu aliran darah. Sumbatan diakibatkan oleh trombus maupun emboli dari lesi ateromatous (Japardi, 2002; Caplan, 2000). Terhambatnya aliran darah tersebut menyebabkan sel-sel otak mengalami kematian (Misbach, 2007). Kecacatan yang timbul akibat stroke bermacam-macam, meliputi kecacatan fisik maupun mental, tergantung lokasi lesi akibat stroke di area otak bagian tertentu (Harisson, 2010).

Faktor resiko penyebab stroke iskemik ada yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain usia, gender, ras, genetik, riwayat TIA (*Transient Ischemic Attack*) dan riwayat stroke sebelumnya. Sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi adalah gaya hidup. Gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok dan mengonsumsi alkohol seringkali menyebabkan penyakit metabolik seperti hipertensi, penyakit jantung, diabetes melitus, dan obesitas yang dapat menyebabkan stroke iskemik (Kabi *et al.*, 2015).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data epidemiologi, jumlah penderita stroke terus meningkat setiap tahun. Di seluruh dunia terdapat 15 juta kasus stroke setiap tahun, yaitu 85% kasus merupakan stroke iskemik, sedangkan 15 % merupakan stroke hemoragik. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa stroke merupakan penyebab kematian kedua untuk usia >60 tahun dan penyebab kematian kelima untuk usia produktif (15-69 tahun). Setiap detik, terjadi kematian akibat stroke. Stroke menyebabkan kematian hingga 6 juta orang setiap tahun. (Misbach, 2007; Kanyal, 2015).

Di Indonesia, stroke merupakan penyakit non infeksi yang paling sering menyebabkan kematian. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), pada tahun 2007 prevalensi stroke adalah 8,3 per 1000 dan meningkat menjadi 12,1 per 1000 pada tahun 2013 (Depkes, 2015). Pada tahun 2013, berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan (Nakes) jumlah penderita stroke di Indonesia mencapai 1.236.825 orang (7,0 ‰) dan berdasarkan diagnosis tenaga kerja atau gejala prevalensinya mencapai 2.137.941 orang (12,1 ‰) (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

2.1.3 Patogenesis

Ada tiga pathogenesis utama stroke, yaitu stroke karena trombosis, emboli, dan *global ischemia (hypoactive)*. Trombosis adalah terbentuknya trombus atau gumpalan darah (*blood clot*) pada arteri, seperti *internal carotid artery* maupun *proximal dan intracranial artery* (Kanyal, 2015).

Salah satu penyebab trombosis adalah aterosklerosis. Perlukaan endotel akibat aterosklerosis mengaktivasi *destructive vasoactive enzyme*. Platelet kemudian menempel dan beragregasi di dinding vaskuler membentuk trombus dan menjadi plak sehingga mengganggu sirkulasi darah. Jika tidak terkompensasi dengan baik oleh arteri kolateral, maka perfusi darah menjadi buruk sehingga memicu kematian sel. Stroke biasanya terjadi tanpa diawali gejala (asimtomatis) (Japardi, 2002; Kanyal, 2015).

Emboli terjadi akibat terbentuknya gumpalan darah yang berlokasi di sirkulasi lain, seperti di jantung dan arteri besar di *upper chest* maupun leher. Emboli terjadi ketika gumpalan darah tersebut melonggar, lalu serpihannya terbawa aliran darah dan menetap atau menyumbat arteri cabang yang berukuran lebih kecil. Emboli sering terjadi akibat *arterial fibrillation, sinoarterial disorder*, dan *Myocardial Infraction*. Gejala sering bersifat akut (Caplan, 2000; Kanyal, 2015).

Global ischemia (hypoactive) merupakan hilangnya tekanan arteri secara menyeluruh sehingga terjadi hipoperfusi. Hal ini sering disebabkan oleh *Myocard Infraction*, aritmia, dan shok hipotensi (Kanyal, 2015).

Kekurangan oksigen akibat stroke tersebut menyebabkan *excitotoxicity* yang berujung pada apoptosis sel. ATP tidak dapat diproduksi sehingga enzim Na^+ dan K^+ terhambat dan menyebabkan turbulensi ion Na^+ , Cl^- , dan Ca^{2+} . Kemudian, sel mengalami depolarisasi sehingga meningkatkan influks Ca^{2+} dan pelepasan glutamate yang memicu kematian sel melalui apoptosis (Guo *et al.*, 2013).

Apoptosis dapat terjadi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik. Jalur intrinsik melalui pelepasan sitokrom C di mitokondria sehingga mengaktivasi caspase 3. Sedangkan jalur ekstrinsik terjadi karena aktivasi reseptor kematian sel di permukaan sel sehingga mengaktivasi caspase 8. Saat apoptosis, sel akan mengeluarkan berbagai macam radikal bebas seperti H_2O_2 dan NO yang dapat merusak DNA, protein dan lipid. Selain itu, setelah stroke iskemik terjadi inflamasi pada endothel, astrosit, neuron, dan microglia (Sjahrih, 2003; Misbach, 2007; Guo *et al.*, 2013).

2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Stroke dapat diawali dengan gejala pusing, lemas anggota gerak satu sisi, disarthria, sakit kepala, mual dan muntah. Adapun tanda stroke yang tampak antara lain hemidefisit sensorik, hemidefisit motorik, kelemahan anggota gerak unilateral, *gait ataxia*, *unilateral limb ataxia*, kelemahan nervus facialis (VII) dan hypoglossus (XII), penurunan kesadaran, hemianopsia, disarthria, nistagmus, serta gangguan fungsi luhur seperti afasia dan demensia (Setyopranoto, 2011; Kenneth *et al.*, 2015).

Pemeriksaan penunjang untuk stroke berupa tes *imaging* dan tes *blood flow*. CT (*Computed Tomography*) scan merupakan pemeriksaan awal untuk stroke. CT scan dapat memberikan informasi penyebab stroke dan lokasi terjadinya stroke. Sedangkan untuk lesi yang kecil dan dalam lebih tampak jelas jika dilihat dengan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) (American Stroke Association, 2015).

CTA (*Computed Tomography Angiography*) merupakan imaging dengan menyuntikkan pewarna kontras ke dalam pembuluh darah untuk melihat adanya aneurisma, sedangkan untuk melihat lokasinya menggunakan MRA (*Magnetic Resonance Angiography*). Tes *blood flow* merupakan tes untuk melihat kondisi arteri di kepala dan leher menggunakan *cerebral angiography* atau *cerebral*

arteriography, yaitu pemeriksaan dengan cara menyuntikkan zat tertentu ke dalam pembuluh darah lalu memeriksanya menggunakan sinar X (American Stroke Association, 2015).

2.1.5 Pengobatan Paska Stroke Iskemik

Terapi stroke saat ini hanya bersifat simptomatis dan bukan definitif, sehingga kecacatan akibat stroke sering kali tidak dapat disembuhkan. Terapi saat ini berfokus untuk meredakan gejala nyeri, menurunkan tekanan darah, gula darah, dan demam (Setyopranoto, 2011).

Terapi farmakologi stroke menggunakan agen antikoagulan seperti heparin dan warfarin. Terapi antikoagulan ini bertujuan untuk mencegah rekurensi, bukan untuk perbaikan iskemik maupun infark di otak. Terapi antikoagulan hanya dianjurkan untuk stroke iskemik *non-cardioemboli*, sedangkan untuk stroke iskemik *cardio-emboli* diterapi menggunakan antiplatelet, yaitu *acetylsalicylic acid* (ASA) (Roveny, 2015).

Selain itu, terdapat terapi hipotermia, yaitu terapi dengan cara menurunkan laju metabolisme otak karena otak dianggap kekurangan nutrisi paska stroke. Tetapi, terapi ini memiliki banyak efek samping, antara lain berpengaruh terhadap lisis bekuan, bradikardia, pneumonia, hipotensi, koagulopati yang parah, dan gagal jantung (Lyden, 2013).

2.2 Mesenchymal Stem Cell (MSC)

Mesenchymal Stem Cell (MSC) merupakan sel yang dapat berdiferensiasi atau berubah menjadi sel lain. MSC banyak terdapat di sumsum tulang belakang karena merupakan turunan dari *Bone Marrow Stem Cell* (BMSC). MSC dapat bermobilisasi dari sumsum tulang belakang menuju area kerusakan otak melalui pembuluh darah perifer untuk menghentikan apoptosis sel saraf dan memicu proliferasi sel endogen (Sell, 2004). MSC juga menanggapi kerusakan dan

inflamasi hematopoetik maupun non hematopoetik (Harrison, 2010; Lemoli, 2008).

2.3 Chemokine Co-Receptor-4 (CXCR-4)

Chemokine Co-Receptor 4 (CXCR4) merupakan reseptor pada permukaan Mesenchymal Stem Cell (MSC). Saat terjadi stroke, sel otak yang rusak memancarkan sinyal *Stromal Cell-Derived Factor 1* (SDF-1), yaitu ligan dari reseptor CXCR-4 sehingga memicu mobilisasi MSC menuju area kerusakan otak untuk menghentikan dan memperbaiki kerusakan sel otak (Wynn, 2004). Mobilisasi MSC menuju sel target tidak lah mudah saat terjadi stroke (Wijanarko, 2014). Oleh karena itu, dibutuhkan suatu agen terapi yang dapat mempermudah jalannya mobilisasi MSC.

2.4 Fucoidan

Fucoidan merupakan jenis polisakarida sulfat dari alga cokelat (*Sargassum sp.*). *Fucoidan* memiliki struktur kimia *L-fucose* dan *sulfate ester*. Secara umum *fucoidan* berfungsi sebagai antitumor, antiinflamasi, antitrombotik, antioksidan, dan untuk proteksi lambung. (Li, 2008 ; Meyer 2011). *Fucoidan* berpotensi menjadi agen terapi paska stroke iskemik karena dapat meningkatkan ekspresi *Chemokine Co-Receptor-4* (CXCR-4) pada permukaan MSC. CXCR-4 merupakan reseptor yang berfungsi menangkap sinyal dari area kerusakan otak sehingga memudahkan mobilisasi MSC (Sweeney, 2002; Jensen, 2007).

Fucoidan memiliki beberapa keunggulan. *Fucoidan* merupakan jenis polisakarida yang murah dan mudah dijumpai pada tanaman alga cokelat (*Sargassum sp.*) yang banyak ditemukan di berbagai wilayah Indonesia, seperti pantai selatan Jawa dan Madura (Nindyaning, 2007). Selain itu, *fucoidan* memiliki efek proteksi terhadap lambung sehingga aman untuk dijadikan terapi secara oral (Li, 2008; Meyer 2011).

2.5 *Sargassum sp.*

Alga cokelat (*Sargassum sp.*) mudah dijumpai di berbagai wilayah perairan Indonesia, seperti di Provinsi Riau, Lampung, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tenggara, Jawa, Madura, Bali, NTB, NTT, dan Maluku (Nindyning, 2007). Berdasarkan hasil studi, dari 61 jenis alga yang terdapat pada perairan tersebut, sejumlah 27 alga telah teridentifikasi sebagai alga cokelat (*Sargassum sp.*) (Noiraksar, 2009).

Divisi : *Thallophyta*
 Kelas : *Phaeophyceae*
 Ordo : *Fucalus*
 Famili : *Sargassaceae*
 Genus : *Sargassum*
 Spesies : *Sargassum sp.*



Gambar 2.1. *Sargassum sp.*

Sargassum sp. mengandung *fucoidan* sekitar 5,3% hingga 10,7%. *Fucoidan* merupakan komponen utama dari alga cokelat, berupa polisakarida sulfat dengan berat molekul 35 kDa (Gracia, 2012). *Sargassum sp.* hidup di laut dan memiliki karakteristik melekat di dasar laut dengan bantuan alat pelekat seperti cakram. Cakram tersebut bersifat rapuh sehingga *Sargassum sp.* sering terapung kemudian terbawa ombak ke pesisir pantai maupun tersangkut di jaring nelayan. Tidak banyak masyarakat yang mengetahui manfaat alga cokelat, bahkan masyarakat menganggapnya sebagai tanaman pengganggu (Jamilatun, 2008).