

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ubi jalar ungu merupakan salah satu komoditas Indonesia dari sektor pertanian yang menyumbang angka produksi mencapai 1,9 juta ton setiap tahun [1] sedangkan pada tingkat dunia ubi jalar ungu menempati posisi ketujuh sebagai produk pertanian terpenting dengan jumlah produksi sebesar 110 juta ton pertahun [2]. Warna ungu pada ubi jalar dipengaruhi oleh tingginya kandungan antosianin di dalamnya. Kandungan antosianin ubi jalar ungu lebih tinggi dibandingkan beberapa tanaman lain karena struktur senyawanya berada dalam bentuk terasilasi [3]. Antosianin ubi jalar ungu berpotensi sebagai antioksidan, antiinflamasi, antimutagenesis, antihiperlikemik, antibakteri, *scavenger* ROS, regulasi glukosa darah, dan antitumor sehingga ubi jalar ungu dapat dimanfaatkan untuk mencegah maupun mengobati berbagai penyakit [4] [5] [6]. Penelitian pada tingkat laboratorium menggunakan hewan coba telah dilakukan untuk menguji aktivitas biologis antosianin. Aktivitas biologis antosianin mampu menekan berbagai kerusakan sel pada beberapa organ seperti ginjal yang mengalami kerusakan akibat diet lemak tinggi [7], fibrosis hati [8] maupun pada inflamasi otak [9]. Salah satu mekanisme antosianin dalam menekan kerusakan sel yaitu dengan menghambat aktivasi kaspase 3 pada proses apoptosis sel dimana antosianin akan merangsang aktivasi jalur sinyal PI3K/Akt. Jalur sinyal ini bertanggung jawab terhadap pertahanan hidup sel sehingga

mampu menekan kematian sel [10]. Selain itu, antosianin juga mampu menghambat produksi molekul proinflamasi pada otak tikus yang diinduksi LPS dengan cara menghentikan jalur sinyal ERK, JNK dan NF-kB. Oleh karena itu, berdasarkan fakta tersebut pemanfaatan antosianin dari ubi jalar ungu perlu dieksplorasi lebih lanjut sebagai bahan obat herbal.

Kerusakan fungsi otak akibat stroke iskemik merupakan penyakit yang mengakibatkan kematian tertinggi kedua di dunia. Penyakit ini menyebabkan gangguan fungsi motor, sensoris, kognitif dan dapat menyebabkan disabilitas permanen pada penderitanya [11]. Di seluruh dunia tercatat sebanyak 15 juta jiwa menderita stroke setiap tahunnya. Sebanyak 5 juta jiwa meninggal dan sebanyak 5 juta jiwa mengalami disabilitas permanen. Diperkirakan pada tahun 2020, mortalitas stroke meningkat dua kali lipat [12]. Sementara itu, hasil riset Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2013 mencatat sebanyak 1,5 juta penduduk Indonesia mengidap penyakit stroke. Angka ini mengalami peningkatan dari 2,8 menjadi 3,8 per 1000 penduduk [13]. Data terakhir menyebutkan pada tahun 2025 angka kejadian stroke iskemik diperkirakan akan mengalami peningkatan sebanyak 30% dan akan terus bertambah setiap tahun [14]. Oleh karena itu, angka ini perlu ditekan baik untuk mencegah, mengobati maupun meningkatkan kualitas kesehatan penduduk Indonesia.

Stroke iskemik disebabkan oleh bloking aliran darah yang membawa oksigen dan glukosa ke otak. Kondisi ini dapat mengakibatkan kegagalan produksi ATP oleh mitokondria yang digunakan untuk menjaga fungsi seluler sel. Kebutuhan ATP yang tidak terpenuhi mengakibatkan membran sel terdepolarisasi dan sebagai akibatnya sel akan melepaskan neurotransmitter glutamat secara berlebihan. Kelebihan glutamat akan

mengaktifkan reseptor ionotropik glutamat sehingga memicu influks Ca^{2+} . Kelebihan kalsium dalam sel dapat mengakibatkan berbagai kejadian patologis sel [15].

Ketidakseimbangan oksigen pasca iskemik reperfusi yang mengakibatkan terjadinya stroke iskemik memicu pelepasan HIF-1 α yaitu suatu sinyal protein endogen yang memainkan peran penting pada patofisiologi homeostasis oksigen. HIF-1 α yang terbentuk merangsang pelepasan VEGF yang terlibat dalam angiogenesis yang berfungsi untuk mentransfer oksigen ke jaringan dapat pulih kembali. Pembentukan VEGF dapat merangsang mitogenesis sel endotel, migrasi sel dan meningkatkan permeabilitas mikrovaskular sehingga dapat berproliferasi atau membentuk pembuluh darah baru [16] [17]. Selain itu, kondisi iskemik reperfusi dapat memicu pelepasan neurotropin seperti BDNF untuk proteksi otak yang berperan pada pertahanan dan diferensiasi neuron. BDNF juga dikenal sebagai modulator berbagai sinaps dimana BDNF ini diaktivasi melalui jalur MAPK. Adanya BDNF dipercaya mampu menghambat sinyal-sinyal kematian pada proses aktivasi program apoptosis sehingga dapat mengurangi kematian sel [18]. Namun, radikal bebas yang terbentuk selama iskemik reperfusi juga memicu pelepasan peptida beta amyloid yang dapat menghambat angiogenesis melalui interaksi langsung dengan reseptor VEGF-2 [19]. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengamati korelasi antara pembentukan beta amyloid, VEGF dan BDNF sebagai bentuk respon terhadap serangan iskemik pada tikus model stroke iskemik.

Pada penelitian ini, pengamatan dilakukan di daerah otak kecil karena selama ini penelitian yang membahas pengaruh stroke iskemik pada otak kecil jarang dilakukan. Dalam melakukan fungsi tubuh otak besar dan otak kecil memiliki

keterkaitan yang sangat erat terutama fungsi otak kecil sebagai pengatur keseimbangan tubuh. Selain itu, secara umum fungsi normal tubuh manusia dipengaruhi oleh interaksi seluruh organ yang bekerja di dalamnya sehingga kerusakan satu organ akan mempengaruhi fungsi organ yang lain [20]. Dengan demikian, sumbatan aliran darah pada otak besar akan berpengaruh pada fungsi bagian otak di sekitarnya seperti di daerah otak kecil. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengamati perubahan ekspresi beta amyloid, VEGF dan BDNF pada otak kecil tikus model stroke iskemik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang di atas, penulis membuat ulasan rumusan masalah berikut ini:

1. Apakah pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat menurunkan ekspresi Beta Amyloid pada otak kecil tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik?
2. Apakah pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat meregenerasi neuron otak kecil melalui peningkatan ekspresi VEGF pada tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik?
3. Apakah pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat meningkatkan kadar BDNF otak kecil tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik?

1.3 Batasan Masalah

1. Hewan coba yang digunakan untuk melakukan penelitian terapi pengobatan ekstrak antosianin ubi jalar ungu pada tikus stroke iskemik adalah tikus jantan

Rattus norvegicus strain wistar dengan kisaran umur 2-3 bulan dengan berat badan 250-300 gram. Penggunaan hewan coba dalam penelitian ini telah mendapat sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Universitas Brawijaya No. 365-KEP-UB.

2. Antosianin ubi jalar ungu yang dijadikan sebagai bahan terapi merupakan produk komersial berbentuk cair yang berasal dari spesies Bali.
3. Dosis terapi ekstrak antosianin ubi jalar ungu yang diberikan pada hewan uji sebanyak 2 mL perhari selama 3 hari.
4. Model Stroke Iskemik secara MCAO dilakukan dengan mengikat pembuluh darah pada daerah ICA dan ECA selama 3 jam tanpa penyumbatan dengan filament.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat menurunkan ekspresi Beta Amyloid pada otak kecil tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik.
2. Untuk mengetahui pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat meregenerasi neuron otak kecil melalui peningkatan ekspresi VEGF otak kecil tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik.
3. Untuk mengetahui pemberian antosianin ubi jalar ungu dapat meningkatkan kadar BDNF otak kecil tikus wistar *Rattus norvegicus* model stroke iskemik.

1.5 Manfaat Penelitian

Untuk mengetahui pengaruh pemberian antosianin ubi jalar ungu pada otak kecil tikus model stroke iskemik.