

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Stroke adalah salah satu penyebab utama kematian kedua di seluruh dunia (WHO, 2017). Stroke adalah suatu gangguan pada otak karena terputusnya aliran darah ke otak akibat penyumbatan pembuluh darah, sehingga dapat mempengaruhi kerja tubuh baik berfikir maupun merasakan (Hughes, 2018). Menurut *American Heart & Stroke Association*, satu dari enam orang di dunia memiliki kemungkinan stroke dalam hidup mereka. Prevalensi stroke di dunia pada tahun 2010 adalah sebanyak 33 juta, dengan 16,9 juta orang terkena stroke serangan pertama. Dari data *South East Asian Medical Information Centre (SEAMIC)* diketahui bahwa angka kematian stroke terbesar di Asia Tenggara terjadi di Indonesia yang kemudian diikuti secara berurutan oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand. Menurut patofisiologinya, stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Kurang lebih 85% dari seluruh kejadian stroke merupakan stroke iskemik, dan kurang lebih 15% stroke disebabkan oleh stroke hemoragik (*National guideline for stroke, 2016*). Stroke iskemik adalah gangguan peredaran darah di otak yang terjadi akibat penyumbatan arteri karena oklusi dari arteri serebral baik oleh emboli ataupun trombosis lokal (Hughes, 2018). Secara global, terdapat kenaikan jumlah kejadian stroke dimana 71% merupakan penderita stroke iskemik dan 51% meninggal serta 67% baru terdiagnosis (Feigin *et al.*, 2017).

Pada keadaan stroke iskemik, terjadi penurunan aliran darah ke otak sehingga berkurangnya pasokan oksigen dan glukosa maka ATP sebagai energi menurun. Penurunan ATP mengakibatkan aktivasi glutamat.

Glutamat akan bekerja pada reseptor *N-Methyl D-Aspartat* (NMDA) kemudian meningkatkan kadar kalsium intrasel. Tingginya konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  ini akan menginduksi produksi radikal bebas dan spesies reaktif lainnya yang mengarah ke stres oksidatif. Hal ini dapat menyebabkan inflamasi, apoptosis serta nekrosis (Hazell, 2007). Kerusakan jaringan setelah iskemia serebral disebabkan karena proses interaksi patofisiologis yang kompleks seperti eksitotoksisitas, depolarisasi peri-infark, peradangan serta apoptosis (Dirnagl *et al.*, 1999). Kegagalan energi menyebabkan depolarisasi neuron. Aktivasi reseptor glutamat meningkatkan level  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^+$  intraseluler sementara  $\text{K}^+$  dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Difusi glutamat dan  $\text{K}^+$  dalam ruang ekstraseluler dapat menyebabkan depolarisasi peri-infark.  $\text{Ca}^{2+}$  mengaktifkan banyak sistem enzim diantaranya protease, lipase, endonuklease, protein kinase, *nitric oxide synthase* (NOS) yang mengakibatkan kerusakan sel dan saraf. Peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  juga menginduksi enzim fosfolipase A2 dan cyclooxygenase (COX) yang memicu pembentukan radikal bebas yang dapat merusak membran, mitokondria, DNA dan kematian sel yang dimediasi caspase (Cherubini *et al.*, 2005). Radikal bebas menginduksi pembentukan mediator peradangan, yang mengaktifkan mikroglia dan menyebabkan invasi sel radang melalui regulasi molekul adhesi endotel (Dirnagl *et al.*, 1999)

Dalam perlindungan dan pemulihan kerusakan saraf atau sel karena adanya cedera iskemik maka diperlukan agen yang mampu melawan radikal bebas. Andrografolida merupakan agen neuroprotektif dalam mencegah perkembangan cedera iskemik. Andrografolida melawan radikal bebas dengan meningkatkan ekspresi Nrf2-HO-1, mengurangi volume infark iskemik dengan menekan aktivasi NF- $\kappa$ B, menginaktivasi mikroglia dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi (Yang *et al.*, 2017). Menurut penelitian sebelumnya, andrografolida (0,1 mg/kg), diinjeksi secara intraperitoneal (i.p) 1 jam setelah oklusi permanen arteri carotid median

(pMCAO), mengurangi volume infark sekitar 50%. Andrografolida juga meminimalkan skor defisit neurologis yang berkorelasi dengan volume infark. pMCAO menginduksi aktivasi mikroglia dan meningkatkan tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 dan prostaglandin (PG)E2 di area otak iskemik. Andrografolida melemahkan efek tersebut (Chan *et al.*, 2010). Andrografolida menekan pembentukan radikal bebas, gangguan sawar darah-otak, dan infark pada oklusi arteri karotid median (MCAO). Dari penelitian tersebut, andrografolida dengan peningkatan ekspresi Nrf2-HO1 melalui regulasi p38MAPK memberikan perlindungan terhadap cedera iskemik otak yang diinduksi oleh MCAO (Yen *et al.*, 2016).

Pada keadaan iskemik, terjadi peradangan pada sel otak sehingga terjadi perubahan sistem reseptor pada sistem saraf pusat (SSP), salah satunya adalah sistem melanocortin. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa pada sistem melanocortin, ekspresi mRNA reseptor melanocortin 4 (MC4R) mengalami penurunan ekspresi pada keadaan hipoksia iskemik (Mountjoy *et al.*, 1999). Melanocortin merupakan sistem peptida endogen yang terdapat pada jaringan perifer dan di sistem saraf pusat (Giuliani *et al.*, 2017). Salah satu ligan melanocortin, *alpha-melanocyte stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH), memberikan efek antiinflamasi yang kuat dengan menekan efek sitokin proinflamasi. Pada sistem melanocortin terdapat lima sub tipe reseptor melanocortin, yakni MC1R sampai MC5R. MC4R merupakan salah satu sub tipe reseptor yang memiliki fungsi cukup luas di SSP yaitu pada pusat neuroendokrin dan autonom serta di area basal ganglia, hippocampus, dan korteks serebral. Aktivasi MC4R bertujuan sebagai neuroprotektor terhadap kerusakan akibat dari serebral iskemik dengan melawan peradangan dan apoptosis (Lasaga *et al.*, 2008). Meningkatnya ekspresi mRNA MC4R merupakan suatu upaya untuk meningkatkan pemulihan dari kerusakan saraf (Joy *et al.*, 1999). Pengikatan ligan  $\alpha$ -MSH dengan MC4R akan menstimulasi

MC4R untuk memproduksi cAMP yang dapat menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B dan mengurangi ekspresi mediator proinflamasi sehingga aktivasi MC4R sebagai neuroprotektor terhadap kerusakan akibat dari serebral iskemik dengan melawan peradangan dan apoptosis (Lasaga *et al.*, 2008). Sehingga dengan pemberian andrografolida yang memiliki fungsi antioksidan dan antiinflamasi dimana dapat memperbaiki kerusakan jaringan, diduga dapat mengaktifkan sistem melanocortin dengan meningkatkan ekspresi MC4R.

Namun, pengaruh pemberian andrografolida terhadap perubahan ekspresi mRNA MC4R pada otak mencit yang mengalami stroke iskemik masih menjadi sebuah pertanyaan yang harus dijawab. Sehingga perlu dilakukan analisis biomolekular mengenai efek pemberian andrografolida pada otak mencit yang mengalami stroke iskemik terhadap perubahan ekspresi MC4R. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat dasar pengembangan obat baru untuk terapi stroke iskemik dengan target MC4R.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian andrografolida mempengaruhi perubahan ekspresi mRNA reseptor melanocortin-4 (MC4R) pada otak mencit yang mengalami stroke iskemik?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Mengetahui adanya pengaruh pemberian andrografolida terhadap perubahan ekspresi mRNA reseptor melanocortin-4 (MC4R) pada otak mencit yang mengalami stroke iskemik.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan obat baru untuk terapi stroke iskemik dengan target reseptor melanocortin-4 (MC4R).