

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan kelainan multifaktorial dengan manifestasi klinis yang utama. Stroke adalah salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di seluruh dunia dengan semakin banyaknya laporan dan uji klinis yang dilakukan setiap tahun (Faggi, 2018). Di negara berkembang, stroke merupakan penyebab kecacatan dan kematian yang signifikan (Saidi *et al.*, 2010). Angka kasus penyakit stroke di dunia mencapai sekitar 30 juta, dimana stroke iskemik menyumbang sebesar lebih dari 70% dari semua jenis stroke akut dan juga merupakan penyebab kematian dan kecacatan utama di seluruh dunia (Fisher, 2011). Dari semua kejadian stroke di dunia, 87% diantaranya merupakan kejadian stroke iskemik dan 13% lainnya merupakan kejadian stroke hemoragik (Benjamin *et al.*, 2018).

Stroke adalah kondisi adanya gangguan pada suplai darah ke otak yang menyebabkan gangguan fungsi otak sebagian atau total (Cengic *et al.*, 2011). Stroke dibedakan menjadi dua yaitu stroke hemoragik dan iskemik. Stroke hemoragik adalah keadaan dimana arteri dalam otak pecah yang menyebabkan berkurangnya aliran darah menuju otak sehingga itu sel-sel di otak tidak mendapatkan asupan oksigen yang cukup. Stroke iskemik merupakan gangguan neurologi yang disebabkan oleh adanya sumbatan di pembuluh darah otak yang menghalangi suplai darah ke otak (Gursoy-Ozdemir *et al.*, 2004). Oklusi ini dapat disebabkan oleh adanya trombosis atau emboli yang dapat mengakibatkan terhambatnya suplai oksigen dan glukosa ke otak sehingga mempengaruhi fungsi neurologis (Kanyal, 2015).

Stroke yang paling umum ialah terjadinya oklusi secara mendadak dari pembuluh darah dikarenakan adanya trombus atau embolis, menyebabkan otak mengalami kekurangan O₂ (hipoksia) dan glukosa secara cepat

(Arakelova, 2015). Oksigen merupakan komponen yang penting di otak bagi proses fosforilasi oksidatif mitokondria, sumber utama ATP bagi tubuh dan neuron. Berkurangnya proses pembentukan ATP akan menstimulasi metabolisme glikolitik dari residu glukosa dan glikogen yang akan menyebabkan akumulasi dari ion proton dan laktat sehingga terjadilah proses asidosis intraseluler. Hal ini menyebabkan penurunan yang signifikan terhadap konsentrasi dari ATP dikarenakan penghentian aktivitas pada rantai transpor elektron di dalam mitokondria. Akibatnya terjadi gangguan pada sistem pompa ionik tubuh seperti, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, $\text{Ca}_2^+\text{-H}^+$ ATPase, transporter ion Na^+ dan K^+ yang akan berpengaruh pada peningkatan konsentrasi Na^+ , Ca^+ dan Cl serta terjadinya proses efluks ion K^+ . Terjadinya distribusi ion ini dalam membran plasma akan menyebabkan depolarisasi neuron yang akan mengarah kepada pelepasan neurotransmitter yang berlebihan (umumnya glutamat), menyebabkan terjadinya *neuronal excitotoxicity* (Aggarawal, 2010; Breton, 2012; Balkhi, 2014; Neema, 2015). Eksitoksisitas juga berperan dalam proses produksi dari komponen *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksidase (O^-), hidrogen peroksidase (HO) dan komponen *reactive nitrogen species* (RNS) seperti oksidat nitrat (NO), peroksinitrat (ONOO^-) yang berperan sebagai agen oksidatif dan inflamasi (Lai *et al.*, 2014).

Resveratrol (3,4',5, trihydroxystilbene) merupakan fitoalexin golongan stilbene yang umumnya ditemukan pada *spermatophyte*. Sumber dari flavonoid ini adalah anggur, kacang, *wine*, *blueberry*, *bilberries*, coklat hitam, dan teh (Pannu, 2019). Resveratrol memiliki fungsi neuroprotektif yang berhubungan dengan sifat *anti-aging*, anti inflamasi, antioksidan, serta mampu mengendalikan apoptosis sel (Pearson *et al.*, 2008; Csiszar 2011; Hsu *et al.*, 2014; Tresguerres *et al.*, 2014; Oi *et al.*, 2015). Resveratrol mampu memperbaiki gejala terkait kerusakan saraf akibat iskemik otak

(Wang *et al.*, 2014). Resveratrol dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh dan bersifat aman (Singh *et al.*, 2013). Maka resveratrol dapat digunakan sebagai agen neuroprotektif untuk menghindari kematian sel neuron yang lebih banyak.

Resveratrol secara langsung merangsang aktivitas SIRT1. SIRT1 merupakan *silent mating type information regulation 2 homolog 1*, sirtuin 1. (Howitz *et al.*, 2003). SIRT 1 merupakan kelompok dari protein deasetilasi NAD^+ dependent (Blander dan Guarente, 2004). Peningkatan aktivasi SIRT1 mampu meningkatkan aktivitas PGC-1 α . PGC-1 α merupakan PPAR γ *coactivator 1 α* yang berperan sebagai *free radical scavenger* (Ungvari *et al.*, 2010). PGC-1 α meningkatkan fungsi mitokondria dan meminimalkan penumpukan ROS melalui biogenesis organel (St-Pierre *et al.*, 2003). PGC-1 α juga memodulasi SOD2 (enzim antioksidan mitokondria), thioredoxin dan glutathione peroxidase 1, GPX1 sehingga stress oksidatif berkurang (Lu *et al.*, 2010). Aktivasi SIRT1 juga menghambat translokasi nukleus NF-kB subunit p65 (Wang *et al.*, 2009). Penurunan translokasi nukelus NF-kB mampu meningkatkan mediator sitokin IL-10 dan BDNF yang berperan sebagai anti inflamasi (Song *et al.*, 2014). Resveratrol juga mengaktifkan AMPK (Dasgupta dan Milbrandt, 2007). AMPK (*regulator AMP-activated protein kinase*) merupakan kinase heterometrik pada eukariota sebagai pengatur metabolisme yang peka terhadap tekanan lingkungan atau nutrisi (Hardie, 2007).

Saat ini pengobatan stroke yang telah teruji secara klinis umumnya golongan obat yang bersifat neuroprotektif seperti piracetam dan sitikolin (Sjahrir *et al.*, 2011). Resveratrol memiliki sifat neuroprotektif yang dibuktikan dengan pemulihan volume infark dan fungsi neurologis untuk *pre-treatment* resveratrol melalui hewan coba yang diinduksi stroke (Lei, 2019). Penelitian lain telah melakukan pengamatan analisis perkembangan refleks, sensorimotor, dan fungsi belajar atau memori untuk *pre-treatment*

resveratrol yang diinduksi hipoksia otak pada tikus neonatal (Karalis, 2011). Namun perlu dilakukan penelitian mengenai efek resveratrol *post-treatment* sebagai pengobatan stroke. Selain itu juga perlu dilakukan pengamatan efek pengobatan terhadap perubahan fungsi motorik, sensorik, dan kognitif penderita stroke. Dalam pelaksanaan dan pengujian ini dilakukan pengujian model hewan coba yaitu mencit yang akan dikondisikan menderita stroke iskemik dengan metode induksi *Left Unilateral Common Carotid Artery Occlusion (IUCCAO)*. Metode yang akan digunakan untuk melihat proses perbaikan stroke iskemik adalah *ladder rung walking test* dan *narrow beam walking test* untuk analisis fungsi motorik, metode *adhesive removal tape test* untuk analisis fungsi sensorik, metode *T maze* untuk analisis fungsi kognitif.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh pemberian resveratrol terhadap fungsi motorik, sensorik, dan kognitif hewan coba yang diinduksi stroke iskemik?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis adanya perubahan fungsi motorik, sensorik, dan kognitif setelah pemberian resveratrol pada hewan coba dengan model stroke yang diukur menggunakan *ladder rung walking test* dan *narrow beam walking test* untuk analisis fungsi motorik, *adhesive removal tape test* untuk analisis fungsi sensorik, *T maze* untuk analisis fungsi kognitif.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini memberikan data mengenai pemberian resveratrol sebagai pengobatan sekaligus membantu perbaikan gangguan fungsi motorik, sensorik, dan kognitif akibat stroke pada hewan coba

sehingga diharapkan menjadi informasi terbaru untuk pengembangan obat stroke.