

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah defisit neurologis mendadak yang disebabkan oleh cedera otak fokal pada sistem saraf pusat oleh penyebab vaskular (Sacco et al., 2013). Berdasarkan *WHO Global Health Estimates* tahun 2016, stroke berada pada posisi ke-2 sebagai penyakit tidak menular penyebab kematian tertinggi. Berdasarkan data RISKEDAS 2018, prevalensi stroke nasional berdasarkan diagnosis pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 10,9 permil. Prevalensi tertinggi terdapat di provinsi Kalimantan Timur sebesar 14,7 permil, sedangkan paling rendah provinsi Papua sebesar 4,1 permil. Untuk sebaran usia, prevalensi paling tinggi didapatkan pada usia >75 tahun dengan persentase 50,2% diikuti dengan usia 65-74 tahun sebesar 45,3%.

Stroke iskemia adalah stroke yang paling sering ditemukan dengan anti persentase 85% dibandingkan stroke hemorragik dengan persentase 15% (Patel and White, 2010). Stroke iskemia terjadi saat pembuluh darah di otak mengalami oklusi, sehingga terjadi penghambatan aliran darah menuju otak (Onwuekwe and Ezeala-Adikaibe, 2012). Terapi standar yang diberikan untuk stroke iskemik adalah melalui terapi trombolisis. *Intravenous recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) adalah satu-satunya rekomendasi terapi yang disetujui oleh FDA (Food and Drug Administration) untuk digunakan 3 jam setelah onset kejadian (Stemer and Lyden, 2010). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan

obat trombolitik generasi pertama, Streptokinase dan Urokinase, tidak efektif untuk terapi stroke iskemia (Kirmani, Alkawi, Panezai and Gizzi, 2012).

Nekroptosis adalah proses nekrosis yang terprogram yang bergantung kepada caspase. Nekroptosis secara morfologi digambarkan sebagai pembengkakan organel sel dan ruptur dari sel membran yang dimediasi oleh *death signal pathway* (Vandenabeele, Galluzzi, Vanden Berghe and Kroemer, 2010). Menurut penelitian Degterev et Al, 2005 nekroptosis berperan pada proses *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO) pada tikus *in vivo* dan mekanismenya dapat dibedakan dengan apoptosis. Selain itu menurut penelitian Xu et al., 2010 dapat mengidentifikasi molekul Nec-1 sebagai inhibitor dari proses nekroptosis dan memberikan efek neuroproteksi pada hewan model. Selain itu penelitian Degterev et Al, 2005 aplikasi Nec-1 juga menunjukkan aktivitas inhibisi nekroptosis secara *in vitro* dengan mengurangi volume infark.

Pada stroke iskemik proses nekroptosis diawali dengan proses penurunan ATP yang menyebabkan akumulasi asam laktat dan disfungsi pompa intraseluler (Woodruff et al., 2011) (Rama and García, 2016). Akumulasi asam laktat akan menyebabkan kematian sel astrosit yang mengaktifasi sel-sel inflamasi $INF-\gamma$, $IL-1\beta$, $IL-6$, dan *Tumor necrosis factor* ($TNF-\alpha$) (Sofroniew, 2013). Jalur $TNF-\alpha$ akan mengaktifkan proses nekroptosis (Jun-Long et al., 2018). Disfungsi pompa intraseluler juga akan menghasilkan ROS yang akan meningkatkan proses nekroptosis melalui

berbagai jalur seperti autofosforilasi *receptor-interacting protein 3* (RIP1) (Zhang et al., 2017).

Teh yang dibuat dari daun *Camellia sinensis* adalah salah satu dari minuman yang paling banyak dikonsumsi di dunia (Gupta, Singhal, Raj and Singh, 2017). Komponen major catechin dari teh hijau adalah - *epigallocatechin gallate* (EGCG) (SUZUKI, MIYOSHI and ISEMURA, 2012). EGCG dapat digunakan sebagai antioksidan dengan target penurunan reaktif oksigen spesies (ROS) dan menaikkan regulasi enzim antioksidan. Selain itu menurut pemeriksaan *Ferric Reducing Antioxidant Power* (FRAP), korelasi positif ditunjukkan oleh mekanisme antioksidan pada teh hijau. Selain itu, teh hijau dinilai memiliki aktivitas antioksidan lebih baik dibandingkan teh Oolong dan teh hitam (Forester and Lambert, 2011). Menurut penelitian (Hong et al., 2000) terapi awal dari 0,5% ekstrak teh hijau selama 3 minggu akan menimbulkan efek inhibisi pada iskemia pada otak seperti : lipid peroksidasi, level kerusakan oksidatif DNA, kematian sel neuron, dan infark ada otak.

Proses penghambatan nekroptosis dilakukan melalui penurunan ROS oleh efek antioksidan yang dimiliki oleh EGCG. EGCG akan menghambat ROS yang dihasilkan akibat beberapa mekanisme dalam nekroptosis. Pertama, kerusakan mitokondria akan menghasilkan ROS yang kemudian merangsang oksidasi RIP1 pada 3 tempat cystein yaitu (c257, c268 dan c586) juga mendorong terjadinya autofosforilasi RIP1 dan *receptor-interacting protein 3* (RIP3) di Ser161 sehingga terjadilah nekroptosis (Zhang et al., 2017). Kedua, penghambatan proses *feedback*

positif ROS untuk meningkatkan pembentukan nekrosom pada necroptosis (Schenk dan Fulda, S., 2015).

Selain itu, EGCG mampu mengaktivasi *caspase* 3 dan 8 dengan durasi 8 jam setelah dilakukan terapi (Gupta et al., 2003) dan (Negri, Naponelli, Rizzi and Bettuzzi, 2018). Akibat aktivasi dari caspase 8 proses nekroptosis akan dihentikan. EGCG juga dapat menghambat sintesis dari TNF- α , IL-6 and IL-8 (Shin et al., 2006) dan (Cao et al., 2014). Mekanisme lain penghambatan EGCG melalui penurunan ekspresi TNFR1 dan RIP3. Berdasarkan penelitian Machin et Al, 2020 TNFR1 dan RIP3 mulai menurun ekspresinya pada *Rattus norvegicus* yang diberi EGCG sebesar 20mg/kgBB.

Berdasarkan informasi di atas menunjukkan peranan teh hijau dengan bahan aktif EGCG dalam mencegah proses kematian sel neuron melalui jalur nekroptosis. Penelitian mengenai *Camelia sinensis* dengan salah satu bahan aktifnya adalah EGCG dalam mencegah proses kematian sel neuron melalui jalur nekroptosis perlu dilakukan sehingga kita dapat mengetahui efek perubahan jumlah nekroptosis sel neuron oleh *Camelia sinensis* pada kondisi serebral ischemia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah *Camelia sinensis* (Teh hijau) dengan bahan aktif EGCG berpengaruh terhadap perubahan jumlah nekroptosis sel neuron pada *Rattus norvegicus* model *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO)?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh *Cammelia sinensis* (Teh hijau) dengan bahan aktif EGCG terhadap perubahan jumlah nekroptosis sel neuron pada *Rattus norvegicus* model Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO).

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengukur skor proporsi nekroptosis sel neuron pada kelompok kontrol, EGCG 10mg/kgBB, EGCG 20mg/kgBB, EGCG 30mg/kgBB, dan ekstrak teh hijau 30mg/kgBB
2. Membandingkan pengaruh intervensi EGCG 10mg/kgBB, EGCG 20mg/kgBB, EGCG 30mg/kgBB, dan ekstrak teh hijau 30mg/kgBB dengan kelompok kontrol
3. Menganalisis pengaruh dan korelasi pemberian EGCG dan ekstrak teh hijau terhadap perubahan jumlah sel nekroptosis sel neuron
MCAO.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas maka manfaat dari penelitian ini adalah :

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini memberi kontribusi terhadap keilmuan berupa kemampuan teh hijau dengan bahan aktif EGCG terhadap perubahan jumlah proses kematian sel (nekroptosis) sel neuron *Rattus norvegicus* yang diberi perlakuan *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO).

1.4.2 Manfaat praktis

1. Penelitian ini memberi alternatif terapi stroke iskemik dengan harga terjangkau dan bahan yang mudah didapatkan bagi masyarakat luas.
2. Penelitian ini dapat menurunkan angka kronisitas penderita stroke iskemik, sehingga diharapkan beban Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) untuk biaya kesehatan pasien stroke dapat diturunkan.