

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab utama kematian dan urutan ketiga sebagai penyebab utama kecacatan di seluruh dunia (World Health Organization, 2012). Stroke iskemik merupakan kasus stroke terbanyak sebesar 87% (Mozaffarian et al., 2016).

Pertambahan kasus stroke meningkat tajam seiring bertambahnya usia dengan prevalensi 5-12 per 1.000 populasi (Philip-Ephraim, 2019). Prevalensi stroke meningkat lebih dari dua kali lipat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Johnson, Onuma, Owolabi and Sachdev, 2016). Stroke juga akan memberikan dampak ekonomi yang besar (Benesch and Holloway, 1998).

Garis pertahanan pertama terhadap cedera otak seperti stroke adalah mikroglia/ makrofag. Selanjutnya mikroglia dan makrofag perifer secara cepat akan mendatangi lokasi cedera dan memulai pelepasan molekul efektor dan perekrutan sel-sel imun lainnya (Hu et al., 2012). Selain itu, mikroglia mampu mengalami transformasi morfologis secara cepat dari kondisi istirahat ke kondisi aktif. Mikroglia yang telah teraktivasi akan melepaskan berbagai sitokin yang berkontribusi terhadap kerusakan sel atau perbaikan sel. Saat terjadi stroke iskemik, melalui sinyal yang berbeda, mikroglia istirahat dapat dipolarisasi menjadi fenotipe M1, atau secara alternatif menjadi fenotipe M2 (Choi et al., 2017). Aktivasi makrofag M1 terjadi setelah adanya infeksi atau cedera. Makrofag M1 ditandai dengan adanya produksi sitokin pro-inflamasi, dan tingkat radikal bebas yang tinggi. Sebaliknya, makrofag

M2 diaktifkan oleh sitokin anti-inflamasi seperti Th2, IL-4 dan IL-13, yang selanjutnya meningkatkan regulasi reseptor *scavenger* pada permukaan sel seperti reseptor *mannose* (MRC1 / CD206) dan disekresikannya sitokin anti-inflamasi (Saqib et al., 2018 ; Scodeller et al., 2017).

CD206 (reseptor *mannose*), bagian dari lektin tipe C, merupakan glikoprotein transmembran tipe I yang diekspresikan pada permukaan makrofag dan sel dendritik imatur, tetapi tidak pada monosit, yang bertindak sebagai reseptor pengenalan pola (PRR) (Suzuki et al., 2018 ; Azad et al., 2015). CD206 diekspresikan pada peningkatan kadar makrofag yang diaktifkan secara alternatif, yaitu ketika aktivasi M2. Sehingga CD206 dianggap sebagai indikator/*marker* yang sangat diandalkan untuk aktivasi M2 pada tikus dan manusia. CD206 pada makrofag M2 meningkat secara signifikan, seperti ketika M2 diberi interleukin-4 (IL-4), IL-13, IL-10, atau glukokortikoid, sedangkan CD206 akan menurun jika ada stimulasi dari interferon gamma (IFN γ) dan lipopolisakarida (LPS) (Wang et al., 2019 ; Martinez-Pomares, 2012). Pada permukaan makrofag M2 akan mengalami pembelahan proteolitik, yang mengarah pada pelepasan sCD206, yang merupakan bentukan fungsional dan terlarut (Martinez-Pomares, 2012). Namun, tidak sepenuhnya diketahui tentang mekanisme terperinci untuk menghasilkan sCD206 (Suzuki et al., 2018). CD206 memiliki peran dalam resolusi peradangan dengan membersihkan molekul inflamasi dari darah, dibuktikan dengan kurangnya CD206 akan mengakibatkan peningkatan kadar protein inflamasi serum (Rószser, 2015). M2 dianggap mampu menghambat inflamasi, meningkatkan perbaikan jaringan, penyembuhan jaringan, serta berperan dalam neurogenesis dan perbaikan fungsional (Choi et al., 2017 ; Zhang et al., 2016). Studi terbaru membuktikan bahwa mikroglia fenotipe M2 akan

membantu neurogenesis pasca stroke sehingga baik untuk pemulihan fungsional (Shin et al., 2014).

Terapi trombolitik untuk stroke yang satu-satunya disetujui FDA adalah *tissue plasminogen activator* (tPA), tetapi kemanjuran dan keamanan aplikasi terapeutiknya terbatas (Schwamm et al., 2013). Dengan demikian, peluang terapi stroke sangat perlu untuk diperluas (Zhang et al., 2016). Teh hijau (*Camellia sinensis*), dengan kandungan bioaktif polifenol *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) yang melimpah, telah menjadi minuman yang sangat populer di seluruh dunia, dan kebiasaan dalam mengkonsumsi minuman ini telah lama dikaitkan dengan manfaat kesehatan (Suzuki et al., 2012 ; Graham, 1992). EGCG telah terbukti mampu mencegah produksi mediator pro-inflamasi dan menghambat dengan kuat leukosit elastase yang memerantarai aktivasi penginduksi inflamasi yaitu *matrix metalloproteinase-2* (MMP-2) dan MMP-9 sehingga bersifat anti-inflamasi, oleh karena itu EGCG telah terbukti berdampak pada transisi fenotipe dari M1 ke M2 (Zhong, Chiou, Pan and Shahidi, 2012 ; Singh, Mandal and Khan, 2016 ; Saqib et al., 2018). CD206 pada makrofag M2 meningkat secara signifikan, seperti ketika M2 diberi IL-4, IL-13, IL-10, atau glukokortikoid, sedangkan CD206 akan menurun jika ada stimulasi IFN γ dan LPS (Wang et al., 2019 ; Martinez-Pomares, 2012). EGCG mampu menghambat ekspresi yang menginduksi IFN γ dan regulasi LPS serta meningkatkan IL-10 dan IL13 (Hagiwara and Matsushita, 2014 ; Giunta et al., 2006 ; Zhang et al., 2016 ; Bao et al., 2020).

Berdasarkan informasi di atas menunjukkan peranan teh hijau dengan bahan aktif EGCG selama pemulihan stroke dapat mendorong transisi fenotipe dari M1 ke M2, kemudian M2 akan mengekspresikan reseptor *mannose* (CD206),

sehingga penelitian tentang efek *Camellia sinensis* dengan bahan aktif EGCG terhadap peningkatan *marker* fenotipe M2 (CD206) perlu dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang di atas maka masalah yang diangkat pada penelitian ini adalah :

1. Apakah terdapat peningkatan ekspresi CD206 sebagai *marker* M2 pada pemberian *Camellia sinensis* dengan bahan aktif EGCG pada *Rattus norvergicus* 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 peningkatan ekspresi CD206 sebagai *marker* M2 pada pemberian *Camellia sinensis* dengan bahan aktif EGCG pada *Rattus norvergicus* model *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO).

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Membuat model MCAO.
2. Mengukur ekspresi *marker* M2 (CD206) pada model MCAO *Rattus norvegicus* yang diberikan intervensi EGCG sebagai bahan aktif *Camellia sinensis* dengan metode metode imunohistokimia (IHC).
3. Penilaian pembacaan hasil IHC pada *marker* M2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoretis

Melalui penelitian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman baru tentang manfaat terapi teh hijau dengan bahan aktif EGCG dalam meningkatkan ekspresi CD206 sebagai *marker* M2 yang mendukung kompensasi perbaikan neuronal pada area infark setelah oklusi MCA.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Bagi Petugas Kesehatan

Pemberian *Camellia sinensis* dengan bahan aktif EGCG dalam meningkatkan ekspresi CD206 sebagai *marker* M2 dapat dilanjutkan dengan uji klinik pada manusia untuk mengetahui pengaruh EGCG pada stroke infark.

2. Bagi Masyarakat Umum

Memberikan pengetahuan baru kepada masyarakat bahwa teh hijau dapat bermanfaat pada stroke infark.

3. Bagi Ilmu Pengetahuan

Memperoleh data dan mempelajari hubungan intervensi *Camellia sinensis* dengan bahan aktif EGCG terhadap peningkatan ekspresi CD206 sebagai *marker* M2 pada *Rattus norvegicus* model *Middle Cerebral Artery Occlusion* (MCAO), sehingga dapat dimanfaatkan lebih lanjut untuk tujuan keilmuan.