

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Stroke disebabkan karena adanya gangguan aliran darah yang menuju ke otak sehingga menyebabkan defisit neurologis. Fungsi otak menurun karena terjadi kerusakan pada sel sehingga pada penderita stroke dapat mengalami gangguan fungsi motorik, sensorik, kognitif akibat adanya defisit neurologis. Prevalensi stroke meningkat setiap tahunnya, stroke menduduki posisi ketiga di dunia, stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan bagi orang dewasa (Jayakumar *et al.*, 2014). Jumlah stroke yang cukup besar menghabiskan anggaran 6% dari anggaran total biaya kesehatan, hal tersebut juga diperparah dengan meningkatnya jumlah prevalensi stroke setiap tahunnya (Durukan and Turgut, 2007). Selain itu, kecacatan dan mortalitas terkait stroke lebih tinggi pada negara yang berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi.

Stroke dibedakan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Sedangkan stroke hemoragik terjadi karena pecahnya arteri sehingga terjadi pendarahan pada organ disekitarnya dan mengakibatkan gangguan fungsi pada otak. Stroke iskemik merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi yang cukup tinggi di dunia. Berdasarkan data *global burden of disease study* (GBD) pada tahun 2016 prevalensi stroke cukup tinggi pada negara Asia. Terdapat 67,6 juta penduduk menderita stroke iskemik dan 15,3 juta penduduk menderita stroke hemoragik, menjadikan stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi dan terjadi peningkatan sebesar 2,7 % selama 10 tahun. (Benjamin *et al.*, 2019). Sedangkan di negara Indonesia 15,4 % penduduk meninggal akibat stroke, dan prevalensi stroke iskemik sebesar 42,9%. (Kusuma *et al.*, 2009).

Kematian sel secara apoptosis dapat terjadi akibat terjadinya stroke iskemik. Apoptosis sel terjadi karena terdapat gangguan pada sistem pompa ionik dan mengakibatkan ion di dalam tubuh menjadi tidak seimbang. Akibat stroke iskemik pasokan oksigen, glukosa ataupun nutrisi ke otak terhambat, hal tersebut mengakibatkan menurunnya produksi ATP. Penurunan aliran darah otak dapat bersifat sementara ataupun permanen. Saat produksi ATP sel-sel otak menurun maka terjadi aktivasi glutamat. Glutamat yang tinggi akan menyebabkan kalsium dalam sel tinggi. Hal tersebut menginduksi produksi radikal bebas dan mengarah ke stres oksidatif. Sehingga, terjadi peningkatan radikal bebas dan aktivasi NF- κ B. Radikal bebas dan proses inflamasi yang meningkat menyebabkan apoptosis dan nekrosis pada sel saraf (Mentari *et al.*, 2018). Sehingga, apabila terjadi kematian sel saraf di otak dapat menimbulkan gangguan fungsi fisiologis tubuh seperti fungsi motorik, sensorik dan kognitif pada otak.

Terapi yang digunakan pada stroke iskemik terdiri dari terapi akut dan pencegahan sekunder. Reperfusi dini (<3 jam sejak onset) dengan t-PA intravena telah terbukti mengurangi kecacatan utama yang disebabkan oleh iskemik stroke (Berkowitz, 2016). Terapi aspirin juga telah terbukti mengurangi jangka panjang kematian dan kecacatan tetapi tidak boleh diberikan dalam waktu 24 jam setelah pemberian t-PA karena dapat meningkatkan risiko perdarahan pada pasien (Dipiro *et al.*, 2008). Saat ini terapi farmakologi yang dapat digunakan oleh pasien yang menderita stroke iskemik yaitu terapi trombolitik, terapi antiplatelet, dan terapi antikoagulan (Ackerson *et al.*, 2019). Namun, agen terapi yang bersifat neuroprotektif dan antioksidan dapat mendukung terapi stroke karena pada penderita stroke iskemik terdapat peningkatan radikal bebas dan kerusakan jaringan otak. Andrografolida merupakan senyawa polifenol yang bersifat

neuroprotektif sehingga memungkinkan jika digunakan sebagai pendukung terapi pada pasien stroke.

Andrografolida merupakan senyawa dari tanaman *Andrographis paniculata* atau sambiloto. Tanaman ini sudah dikenal di Indonesia dan dipercaya memiliki khasiat tertentu seperti anti-inflamasi, anti-virus, anti-diare, anti-malaria dan lain-lain. Beberapa penelitian menyebutkan andrografolida dapat digunakan dalam terapi stroke. Andrografolida memiliki fungsi neuroprotektif yang mampu mengurangi volume infark sebesar 50 % (Chan *et al.*, 2010). Berdasarkan penelitian (Yang *et al.*, 2017) andrografolida dapat menghambat aktivasi NF- κ B, inaktivasi mikroglia, *pro-inflammatory factor* dan mengurangi produksi sitokin yang berperan dalam peradangan. Andrografolida menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara meningkatkan aktivasi Nrf-2 dan HO-1. Selain itu, andrografolida juga dapat mereduksi sel glial reaktif yang berasal dari kerusakan memori kerja. Sehingga, senyawa ini dapat memperbaiki gangguan fungsi kognitif dan meminimalkan defisit neurologis.

Pada penelitian sebelumnya menyatakan andrografolida memiliki hasil yang baik dalam memperbaiki gangguan fungsi motorik yang disebabkan oleh stroke iskemik, dengan menggunakan metode *rotarod test* (Yang *et al.*, 2017). Metode *rotaroad test* dapat digunakan untuk menggambarkan koordinasi motorik yaitu dengan mempertahankan keseimbangan hewan coba diatas *rotaroad*. Pengukuran fungsi motorik dapat dilakukan melalui beberapa metode seperti misalnya, *ladder rung walking test* dan *narrow beam walking test*. Metode *ladder rung walking test* dirancang untuk mengukur penempatan, loncatan, dan koordinasi tubuh (Schaar, Brenneman and Savitz, 2010). Sedangkan metode *narrow beam walking test* dilakukan dengan cara meletakkan hewan coba pada ujung alat dan mencatat waktu yang dibutuhkan hewan coba untuk melewati alat tersebut.

Selain memperbaiki gangguan fungsi motorik, andrografolida juga dapat memperbaiki gangguan kognitif yang diakibatkan oleh neuroinflamasi di otak (Das *et al.*, 2017). Metode yang digunakan untuk mengukur gangguan fungsi kognitif yaitu *T maze*. Metode ini dipilih karena merupakan metode sederhana dan waktu pengamatan yang singkat. Selain itu, belum terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa andrografolida dapat digunakan untuk perbaikan gangguan fungsi sensorik pada hewan coba yang di induksi stroke. Sehingga pada penelitian kali ini dilakukan pengukuran gangguan fungsi sensorik dengan menggunakan metode *adhesive removal test*. Pada penelitian ini dilakukan untuk melihat mekanisme perbaikan fungsi motorik, kognitif dan sensorik pada hewan coba stroke dengan menggunakan 4 metode pengukuran.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian andrografolida terhadap fungsi kognitif, motorik, sensorik pada hewan coba stroke iskemik?

1.3 Tujuan Penelitian

Menganalisa efek pemberian andrografolida terhadap fungsi kognitif, motorik, sensorik pada hewan coba stroke iskemik

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah diketahuinya perubahan fungsi kognitif, motorik, dan sensorik pada hewan coba setelah pemberian andrografolida serta dapat digunakan sumber informasi mengenai peran andrografolida dalam memperbaiki gangguan fungsi kognitif, motorik dan sensorik.