

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan klinis dengan timbulnya defisit neurologis fokal secara mendadak, yang menetap setidaknya 24 jam dan disebabkan oleh kelainan sirkulasi otak. Ini terjadi karena kelainan dalam sirkulasi otak yang menyebabkan kekurangan oksigen dan energi bagi sel-sel otak sehingga terjadi kerusakan permanen pada otak yang dapat menyebabkan kecacatan dan kematian dini (Sacco *et al*, 2013)

Diseluruh dunia, stroke penyebab kematian dan kecacatan nomer dua tersering. World Stroke Organization mengatakan bahwa 13,7 juta kasus baru stroke setiap tahun dan sekitar 5,5 juta kematian akibat stroke. Sekitar 70% penyakit stroke, 87% kematian dan disabilitas akibat stroke terjadi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah. (Mendeloe *et al*, 2015) Prevalensi stroke bervariasi di berbagai negara belahan dunia. Cina adalah negara dengan Tingkat kematian yang cukup tinggi akibat stroke (19,9% dari seluruh kematian di Cina) bersama dengan Afrika dan Amerika Utara. Di Amerika Serikat, prevalensi stroke berkisar 1,8% di daerah pedesaan dan 9,4% di daerah perkotaan (Mutiar, 2019). Berdasarkan hasil Rikesdas tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Dua jenis stroke adalah iskemik dan perdarahan. Stroke perdarahan terjadi karena pecahnya pembuluh darah sedangkan stroke iskemik terjadi karena emboli pada pembuluh darah. Stroke perdarahan terjadi 10-20% dari semua jenis stroke, tetapi memiliki Tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik. Volume, lokasi dan ukuran hematoma ekstensi ventrikel adalah beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis stroke perdarahan (Selim *et al*, 2018).

Cedera primer yang disebabkan oleh darah intraparenkim dan berhubungan dengan volume awal hematoma, usia atau volume ventricular terjadi saat stroke perdarahan dan menyebabkan kerusakan mekanis normal pada struktur otak dan peningkatan tekanan intracranial. Sitotoksitas darah, hipermetabolisme, eksitotoksitas, stress oksidatif dan inflamasi adalah beberapa jalur patologi paralel pada proses ini. Komponen neurovaskur, parenkim otak, sawar darah otak dan edema otak akan mengalami kerusakan irreversible selama proses ini sehingga dapat menyebabkan apoptosis sel otak. Pada saat perdarahan parenkim terjadi, mikroglia, sel fagosit akan teraktivasi dan melepaskan faktor kemotik dan sitoki proinflamasi yang memicu sel inflamasi. terjadi akumulasi darah dalam parenkim otak sehingga menyebabkan kerusakan mekanis dari anatomi normal dan peningkatan tekanan intra kranial yang disebut sebagai cedera primer. Cedera sekunder yang disebabkan oleh keberadaan darah intraparenkim dan berhubungan dengan volume awal hematoma, usia, atau volume ventrikular. Hal ini

timbul melalui beberapa jalur patologikal paralel, termasuk sitotoksitas darah, hipermetabolisme, eksitotoksitas, stress oksidatif dan inflamasi. Proses ini menyebabkan kerusakan ireversibel dari komponen neurovaskular, parenkim otak, sawar darah otak, dan edema otak yang mengarah pada kematian sel-sel otak. Mikroglia akan teraktivasi pada saat terjadi perdarahan parenkim sehingga melepaskan factor kemotaktik dan sitokin proinflamasi (Wilkinson, 2018)(Aronowski and Roy-O'Reilly, 2019)

Saat terjadi perdarahan cedera sekunder ini akan mengaktifkan kaskade inflamasi kompleks, eksitotoksitas dan spesies oksigen reaktif (ROS) yang akan menyebabkan apoptosis otak. Apoptosis dapat diaktifkan oleh *caspase-dependent pathway* dan *caspase-independent pathway*. Aktivasi jalur intrinsik dan ekstrinsik dari *caspase-dependent pathway* akan mengaktifkan kaspase 3 dan memicu terjadinya apoptosis (Tandean *et al*, 2019)

Nuclear factor kappa-B (NF- κ B) berperan dalam sinyal inflamasi. Target gen dari NF- κ B termasuk berbagai molekul adhesi, sitokin, kemokin (melibatkan sinyal proinflamasi dan aktivasi NF- κ B seperti IL-1 β (Interleukin) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *metalloproteinases*, reseptor imunitas, protein fase akut, reseptor permukaan sel, dan enzim inflamasi (seperti *nitric oxide synthase* (NOS), Cyclooxygenase-2 (COX-2), dan PLA2) (Liu, 2017). Radikal bebas merupakan molekul sinyal yang berperan penting dalam aktivasi NF- κ B (Siomek, 2012). Pada cedera sekunder, sel darah merah mudah pecah karena gumpalan darah yang terbentuk melepaskan hemoglobin menjadi komponen yang berperan. Hal ini menyebabkan struktur lipid hidroperoksida sangat tidak stabil dan dengan mudah berubah menjadi malondialdehyde (MDA), 4-dihidroksi-2- nonenal (4-HNE). Penelitian oleh Machin tahun 2021, menemukan bahwa pada pasien stroke perdarahan intrasebral, kadar MDA meningkat.

Karena mortalitas dan morbiditas yang terus meningkat, pengobatan saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Penatalaksanaan saat ini bersifat primer, sekunder baik obat-obatan dan prosedur operasi (Selim, 2018). Karena Tumbuh-tumbuhan herbal masih digunakan sebagai sumber utama obat-obatan karena memiliki manfaat kesehatan yang baik. Menurut WHO bahwa sebanyak 60.000 jenis tanaman yang dipakai sebagai sumber nutrisi, senyawa aromatik, maupun obat-obatan.

Indonesia kaya akan tanaman budidaya yang dapat dimanfaatkan dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Keanekaragaman hayati ini merupakan ladang bahan baku bagi penelitian obat-obat herbal. Hampir seluruh daerah memiliki tanaman obat yang telah dibuktikan khasiatnya secara turun temurun (tradisional). Di dalam Surat Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 381/MENKES/SK/III/2007 tentang Kebijakan Obat Tradisional Nasional, disebutkan bahwa pengembangan dan peningkatan obat tradisional yang bermutu tinggi, aman dan memiliki khasiat nyata yang teruji secara ilmiah. Banyak bahan pangan alami Indonesia yang mempunyai potensi gizi dan

komponen bioaktif yang baik, namun belum dimanfaatkan secara optimum. (Departemen Kesehatan RI, 2007)

Andaliman (*Zanthoxylum acantopodium* DC) bagian dari genus *Zanthoxylum* yang masih termasuk dalam keluarga jeruk (*Rutaceae*). Tanaman ini tumbuh di di Sumatera Utara disebut *Golden Spice of North Sumatera* dan memiliki kemampuan sebagai sumber antioksidan alami. Tanaman ini ditemukan tumbuh liar di daerah Tapanuli Sumatera Utara dan digunakan sebagai rempah pada masakan adat Batak Angola dan Batak Mandailing. Alkaloid, flavonoid, saponin, tannin dan triterpenoid terdapat pada andaliman memiliki efek antiinflamasi, antibakteri dan antioksidan yang dapat membantu dalam penyembuhan luka (Rizqoh *et al*, 2021)

Menurut beberapa penelitian, ekstrak buah andaliman memiliki banyak efek farmakologis termasuk antiinflamasi, antioksidan, antibakteri. Bakteri Gram positif dan Gram negative dapat dibunuh oleh senyawa flavonoid dan terpenoid sehingga bersifat antibakteri (Yusoff *et al*, 2022). Metabolit sekunder alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, fenol dan triterpenoid memiliki aktivitas antioksidan. Flavonoid dapat menghambat kerusakan sel akibat stress oksidatif karena bersifat sebagai antioksidan eksogen dengan kandungan gugus fenolik. Selain itu, flavonoid juga menstabilkan radikal bebas reaktif dengan cara mendonorkan ion hidrogen. Alkaloid memiliki pasangan electron bebas pada atom hydrogen yang dapat menangkap aktivitas radikal bebas. Triterpenoid dapat menstabilkan radikan bebas yang tereduksi dengan menyumbang atom hydrogen. Saponin memiliki mekanisme kerja dengan menghambat kerusakan biomolekuler terhambat. (Hutapea *et al*, 2023). Ekstrak andaliman dapat menurunkan kadar IL-6 dan TNF α yang merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam pertahanan dan system imun saat terjadi inflamasi. (Barus *et al*, 2020).

Berdasarkan paparan diatas, perlu dilakukan penelitian menilai efektivitas ekstrak andaliman pada hewan coba dengan model stroke perdarahan terhadap kadar TNF α , Caspade 3, *Apoptosis Inducing Factor* dan *Malondialdehyde*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang yang telah disampaikan, maka permasalahan utama pada penelitian ini dalam bentuk pertanyaan penelitian adalah “ Apakah pemberian ekstrak Andaliman (*Zanthoxylum acantopodium* DC) dapat mempengaruhi kadar TNF- α Caspade 3, *Apoptosis Inducing Factor*, *Malondialdehyde* pada tikus model stroke perdarahan?”

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini memiliki tujuan umum dan tujuan khusus yaitu:

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh ekstrak Andaliman terhadap kadar TNF- α Caspade-3, *Apoptosis Inducing Factor*, *Malondialdehyde* pada tikus model stroke perdarahan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis bahwa pemberian ekstrak andaliman dapat mempengaruhi inflamasi pada hewan coba model stroke perdarahan
- b. Menganalisis bahwa pemberian ekstrak andaliman dapat mempengaruhi sel apoptosis pada hewan coba model stroke perdarahan
- c. Menganalisis bahwa pemberian ekstrak andaliman dapat mempengaruhi kadar stress oksidatif pada hewan coba model stroke perdarahan
- d. Menganalisis bahwa pemberian ekstrak andaliman dapat mempengaruhi fungsi neurologis pada hewan coba model stroke perdarahan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini pada diharapkan dapat memberikan pengetahuan untuk penelitian lanjutan. Penelitian ini dapat menyediakan dasar teori dan pemahaman baru mengenai penanganan stroke perdarahan sehingga dapat dikembangkan dan ditingkatkan di masa yang akan mendatang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini belum dapat menyediakan manfaat klinis yang signifikan pada manusia. Penelitian ini adalah penelitian preklinis sehingga hasil yang didapatkan belum dapat melegalisasi penggunaan ekstrak andaliman secara rutin pada kasus stroke perdarahan.

1.5 Potensi Orisinalitas

Berdasarkan penelusuran kepustakaan, peneliti belum menemukan penelitian serupa tentang potensi efek teraupetik dari ekstrak andaliman pada stroke perdarahan.