

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stroke atau gangguan peredaran darah otak (GPDO) merupakan penyakit neurologik yang sering dijumpai dan harus ditangani secara cepat dan tepat. Berdasarkan data RISKESDAS (Riset Kesehatan Dasar) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan tahun 2018, prevalensi stroke mencapai angka 10,7 per 1.000 penduduk. Selain menjadi penyebab utama kematian, stroke juga merupakan penyebab utama kecacatan di Indonesia. Stroke sering terjadi pada usia antara 45 tahun sampai 94 tahun dengan perbandingan insiden antara laki-laki dan wanita hampir sama pada usia 45-75 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita daripada laki-laki usia di atas 75 tahun.¹

Ada dua jenis utama kejadian serebrovaskular :

- 1) stroke iskemik, yang merupakan tipe paling umum dan bertanggung jawab untuk sekitar 85% dari semua stroke, dan
- 2) stroke hemoragik, yang menyumbang 15% dari kasus, tetapi stroke hemoragik ditandai dengan tingkat kematian yang lebih tinggi (30% dari semua kematian akibat stroke). Stroke iskemik terjadi sebagai akibat obstruksi trombotik di dalam pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak, biasanya arteri serebral media, sementara stroke hemoragik terjadi ketika pembuluh darah di otak melemah dan pecah menyebabkan pendarahan ke dalam otak dan jaringan di sekitarnya.^{2,3}

Stroke iskemik tetap menjadi masalah yang mengganggu dengan dampak sosial ekonomi dalam skala besar yang ditimbulkan di seluruh dunia, meskipun terdapat kemajuan terapi. Stroke iskemik adalah penyebab utama kedua kematian yang dapat dicegah dan penyebab utama ketiga kecacatan jangka panjang di seluruh dunia.^{2,3,4}

Oklusi akut dari pembuluh darah otak menurunkan aliran darah ke otak, menyebabkan menurunnya suplai oksigen dan glukosa, diikuti oleh serangkaian perubahan metabolisme akut. Iskemia dan hipoksia menyebabkan kegagalan energi sel, yang menyebabkan disintegrasi cepat dari sitoskeleton dan hilangnya homeostasis ion. Serangkaian kaskade iskemik memulai jalur apoptosis. Iskemia dan hipoksia juga dapat menyebabkan kaskade eksitotoksik dan inflamasi yang kompleks, termasuk produksi radikal bebas, asidosis jaringan, dan penghancuran sawar darah-otak (BBB). Autophagy, suatu bentuk kematian sel, juga dikenal sebagai kematian sel terprogram tipe II, telah ditemukan memainkan peran penting dalam stroke iskemik.²

Dalam inti wilayah iskemik, secara klinis didefinisikan sebagai daerah dengan aliran darah regional otak sebesar <20%, dimana kematian neuron akut terjadi secara cepat. Dalam hitungan beberapa menit hingga beberapa jam, setelah terjadinya oklusi, defisit energi yang terjadi akan mengakibatkan ketidakseimbangan ion intraseluler, kegagalan mitokondria, dan aktivasi protease, lipase, dan ribonuklease intraseluler yang menyebabkan terjadinya kerusakan cepat dari elemen struktural seluler dan hilangnya integritas sel. Namun, di luar inti iskemik, jaringan otak masih mengalami perfusi parsial meskipun terjadi penurunan

dalam laju perfusi. Wilayah ini, disebut sebagai area penumbra. Walaupun neuron pada area penumbra mengalami gangguan secara fungsional, neuron tersebut dapat diselamatkan jika aliran darah kembali dipulihkan/reperfusi. Namun, ketika aliran darah kembali dipulihkan, neuron di penumbra akan menghadapi tantangan besar untuk keberlangsungannya, seperti eksitotoksisitas dan inflamasi.⁴

Inflamasi, yang dipicu oleh aliran darah yang stagnan, aktivasi leukosit intravaskular, dan pelepasan mediator proinflamasi dari endothelium iskemik dan parenkim otak, berpotensi dalam meningkatkan terjadinya cedera jaringan. Penghancuran barier permeabilitas endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas, ekspresi gen proinflamasi, pelepasan mediator inflamasi, dan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel (seperti molekul adhesi antar sel 1, P-selectin, dan E-selectin) yang mengaktifkan sel endotel dan menyebabkan endotel menjadi protrombotik dan proinflamasi. Infiltrasi parenkim otak oleh leukosit dimediasi oleh selektin, imunoglobulin, dan integrin. Neutrofil adalah sub tipe leukosit paling awal yang menunjukkan peningkatan regulasi yang signifikan selama iskemia serebral osmotik, dan sel-sel ini mengumpulkan dan melepaskan mediator inflamasi seperti *nitric oxide synthase* yang dapat diinduksi dan matrix metalloproteinase, yang memperburuk penyumbatan aliran darah otak dan meningkatkan kerusakan pada sawar darah otak. Monosit / makrofag dapat direkrut ke dalam jaringan otak iskemik dan memiliki sub tipe berbeda yang memainkan peran ganda.^{2,4}

Astrofit dan mikroglia memediasi respons inflamasi melalui molekul terkait sebagai respons terhadap stres *injury* otak iskemik. Hipertrofi dan proliferasi

astrosit merupakan respons luas terhadap kerusakan neuron, dan astrosit mensekresi beberapa zat neurotropik yang mengatur kelayakan neuron setelah iskemia. Mikroglia, diaktifkan oleh cedera iskemik, menunjukkan fenotip pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang berbeda, yaitu M1 dan M2, di inti infark dan daerah sekitarnya. Subtipe M1 dianggap menghasilkan aktivasi klasik dan menyebabkan efek proinflamasi dengan memproduksi sejumlah besar mediator seluler seperti protease, sitokin, dan ROS. Subtipe M2 dianggap menyebabkan aktivasi alternatif dan memiliki fenotip antiinflamasi yang terlibat dalam fagositosis dari debris sel atau neuron yang rusak dan pelepasan berbagai faktor neurotropik.²

Interferon adalah sitokin yang memainkan peran kunci dalam sistem kekebalan tubuh. Interferon- γ adalah anggota unik dari Interferon tipe II. Interferon memainkan peran penting di otak: mempolarisasikan sel kekebalan terhadap fenotipe M1, meningkatkan ekspresi reseptor Fas dan TNF (meningkatkan sensitivitas sel terhadap apoptosis), dan meningkatkan aktivitas enzim penghasil radikal bebas seperti iNOS dan sintesis dan pelepasan kemokin.⁵

Penelitian sebelumnya pada tikus sangat mengimplikasikan baik limfosit T dan Interferon gamma sebagai kunci dalam disfungsi mikrovaskuler dan cedera jaringan yang diakibatkan oleh iskemia fokal transien dan reperfusi, limfosit T dan Interferon gamma dapat memediasi respon ini dengan menyebabkan fenotipe proinflamasi dan prothrombogenik. Penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa menargetkan sitokin inflamasi tertentu memiliki potensi terapeutik, dan beberapa agen neuroprotektif dapat menangkal kerusakan iskemik dengan menghambat respons inflamasi jaringan saraf.^{2,5}

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) telah muncul dalam dekade terakhir sebagai agen terapi potensial untuk memperbaiki kerusakan molekuler dan organ / jaringan yang terkait dengan iskemia otak. Selain itu melatonin juga menunjukkan kemampuan farmakologis yang beragam, termasuk anti-inflamasi, anti oksidatif stres, anti-apoptosis, dan sifat analgesik.^{3,6}

Penelitian Zong Jian tahun 2019 didapatkan bahwa pemberian melatonin mengurangi infark otak dan meningkatkan fungsi neurologis 3 hari setelah oklusi distal arteri serebral media, yang disertai dengan penurunan ekspresi penanda proinflamasi dan peningkatan ekspresi penanda anti inflamasi pada iskemia otak. Pemberian melatonin sebelum atau setelah iskemia serebral telah terbukti mengurangi volume infark, meningkatkan integritas sawar darah otak, dan meningkatkan keluaran perilaku pada model hewan dengan stroke. Selama beberapa dekade terakhir, melatonin telah muncul sebagai *scavenger* radikal bebas dan antioksidan. Hal ini mampu secara langsung melindungi dari kematian sel-sel neuron yang disebabkan oleh stroke dan memperbaiki defisit perilaku dengan menghambat radikal bebas dan produksi peroxynitrite.⁷

Peneliti terdorong untuk meneliti pengaruh melatonin pada interferon gamma dan terhadap keluaran klinis pada penderita stroke iskemik dengan populasi sampel di Semarang, Jawa Tengah yaitu di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Kariadi Semarang berdasarkan hal tersebut di atas.

B. Rumusan Masalah

Apakah suplementasi melatonin mempunyai hubungan dengan perubahan kadar interferon gamma terhadap keluaran klinis penderita stroke iskemik akut?

C. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1. Penelitian yang berhubungan dengan Melatonin dan Interferon Gamma

Peneliti, Jurnal dan Judul Artikel	Metode Penelitian	Hasil
Wei Zhang, Fang Li, Tong Zhang (2017). <i>Relationship of nocturnal concentrations of melatonin, gamma-aminobutyric acid and total antioxidants in peripheral blood with insomnia after stroke: study protocol for a prospective non-randomized controlled trial.</i> Pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. DOI: 10.4103/1673-5374.213550	Tempat : China Rehabilitation Research Center Desain : <i>prospective single-center non-randomized controlled clinical trial</i> Jumlah sampel : 25 per grup Variabel yang diukur : Hasil utama konsentrasi nokturnal melatonin, GABA dan antioksidan total dalam darah tepi. Hasil sekunder adalah Indeks Kualitas Tidur Pittsburgh, Indeks Keparahan Insomnia, Skala Kantuk Epworth, Skala Keparahan Kelelahan, Kuesioner Morningness-Eveningness (versi Cina), dan Skala Stroke Institut Kesehatan Nasional.	Kadar melatonin darah yang tetap rendah untuk pasien infark arteri serebral media mungkin memiliki perlindungan yang rendah terhadap cedera iskemia. Penurunan total antioksidan dalam darah dapat dianggap berasal dari penurunan melatonin.

<p>Zhewei Zhao, <i>et al</i> (2018). <i>The protective effect of melatonin on brain ischemia and reperfusion in rats and humans: in vivo assessment and a randomized controlled trial.</i> J Pineal Res. doi: 10.1111/jpi.12521. Jumlah Sampel : 60 pasien</p>	<p>Tempat : Peking Union Medical College Hospital Desain : <i>double-blind randomized controlled trial</i> Jumlah sampel : 60 pasien secara acak dipisahkan menjadi 3 kelompok: kelompok melatonin (n = 20); kelompok plasebo (n = 19); dan blank control group (n = 21). Kelompok melatonin minum 6 mg / hari melatonin secara oral dari 3 hari sebelum operasi sampai 3 hari setelah operasi. Kelompok placebo : Plasebo dengan tampilan dan kemasan yang sama , dosis dan waktu yang sama seperti pada kelompok melatonin. Variabel yang diukur : NF-κB, tumor necrosis factor-α, interleukin-6 (IL-6), dan S100β</p>	<p>Melatonin dapat memperbaiki cedera reperfusi iskemia otak setelah endarterektomi karotid untuk stenosis karotis dan bahwa hasil ini pada dasarnya karena efek antioksidan dan anti-inflamasi melatonin</p>
<p>Farhaan Vahidy, <i>et al</i> (2015). <i>Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage.</i> journals.sagepub. doi.org/10.1177/0271678X15607880 Jumlah sampel : 158 per grup</p>	<p>Tempat : Memorial Herman Hospital Emergency Department Desain : <i>prospective study</i> Jumlah sampel : 150 sampel per grup. Variabel yang diukur : interferon gamma, interleukin 6, 10, 12, dan 13.</p>	<p>Sekitar 40% pasien stroke mengalami penurunan volume limpa pasca stroke yang substansial. Semua kadar sitokin yang diukur meningkat pada pasien dengan pengerutan limpa, dengan perbedaan</p>

	yang signifikan untuk interferon gamma, interleukin 6, 10, 12, dan 13.
--	--

Widarti, Luluk. 2015. Tempat : Surabaya, Indonesia	Ada penurunan
Cortisol levels, <i>IFN-γ</i> and <i>TNF-α</i> in ischemic stroke patients.	rata-rata kadar kortisol, <i>IFN-γ</i> dan <i>TNF-α</i> pada
Chemistry and Materials Research. Vol.7 No.3, 2015	pasien stroke iskemik setelah menjalani model
Desain : Eksperimental Pre - Post Test Group Design	pengobatan <i>home care holistic</i>
Jumlah sampel : Pasien stroke iskemik yaitu 20 model pengobatan home care holistik dan 20 pasien stroke iskemik yang menerima model perawatan di rumah.	
Variabel yang diukur : kadar cortisol, <i>IFN-γ</i> dan <i>TNF-α</i>	

Perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya ialah :

- Penelitian mengenai hubungan antara suplementasi melatonin terhadap kadar interferon gamma dan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut belum pernah dilakukan. Hingga saat ini hanya didapatkan penelitian mengenai hubungan antara suplementasi melatonin terhadap kadar interleukin 6 dan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut.
- Karakteristik sampel dimana penelitian ini dilakukan di Semarang Indonesia, dengan populasi masyarakat dengan sosiodemografi berbeda dibandingkan negara maju.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma terhadap keluaran klinis penderita stroke iskemik akut.

2. Tujuan Khusus

a. Menganalisis hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma penderita stroke iskemik akut.

b. Menganalisis hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan keluaran klinis penderita stroke iskemik akut.

c. Menganalisis hubungan antara perubahan kadar interferon gamma terhadap perubahan NIHSS penderita stroke iskemik akut.

d. Menganalisis hubungan antara faktor risiko dengan perubahan keluaran klinis penderita stroke iskemik akut

E. Manfaat Penelitian

1. Bidang Akademis

Memberikan informasi hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma terhadap keluaran klinis pada penderita stroke iskemik akut.

2. Bidang Penelitian

Memberikan kontribusi ilmu pengetahuan dalam mengungkap hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma terhadap keluaran klinis pada penderita stroke iskemik akut.

3. Bidang Pelayanan Kesehatan

Dapat digunakan sebagai tambahan dalam penyusunan Kebijakan Kesehatan untuk penatalaksanaan Stroke Iskemik Akut.