**BAB I**

**PENDAHULUAN**

**1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia.*World Stroke Organization* 2019 menyebutkan bahwa setiap tahunnya 13,7 juta kasus baru stroke dan sekitar 5,5 juta diantaranya meninggal dunia. 1 *Data American Health Association* (AHA) 2017 menyebutkan bahwa setiap 40 detik terdapat 1 kasus baru 0dengan prevalensi 795.000 pasien stroke baru atau berulang terjadi setiap tahunnya dan setiap 4 menit terdapat 1 pasien stroke meninggal.2 Berdasarkan Riskesdas 2013 insidensi stroke di Indonesia sebesar 7/1.000 penduduk dan mengalami peningkatan pada tahun 2018 menjadi 10,9/1.000 penduduk.3 Secara umum, stroke dibedakan menjadi dua yaitu stroke iskemik (80 – 85 %) dan stroke hemoragik (15 – 20 %).4

Stroke iskemik disebabkan oleh gangguan suplai darah ke otak yang menyebabkan perubahan metabolik dan molekuler sehingga terjadi gangguan fungsional dan kerusakan morfologis pada otak.5 Stroke iskemik memicu lima mekanisme dasar yang menyebabkan kematian sel yaitu ekskoksisitas dan ketidakseimbangan ionik, stres oksidatif / nitratif, inflamasi, apoptosis, dan depolarisasi peri-infark. 6 Stres oksidatif yang dihasilkan selama fase iskemik dan reperfusi dianggap memainkan peran kunci dalam patogenesis stroke iskemik akut.7,8

Peristiwa awal setelah kerusakan iskemik adalah eksitotoksisitas yang disebabkan oleh pelepasan glutamat akibat depolarisaasi membran sel dan masuknya ion bermuatan positif yang menyebabkan peningkatan Ca2+ intraseluler yang dimediasi oleh stres oksidatif dengan cepat mengakibatkan kematian sel di dalam inti infark. Peristiwa selanjutnya dipicu oleh mediator pro-inflamasi dan pro-apoptosis (interleukin-1(IL-1), cyclooxygenase-2 (COX-2), matrix metalloproteinases (MMPs), caspase meningkatkan perkembangan kerusakan pada penumbra iskemik.9 Apoptosis yang bergantung pada kaspase membutuhkan ATP yang terjadi didaerah penumbra.6 Iskemik mengaktifkan kaspase (family cysteine protease) mengakibatkan apoptosis dan nekrosis. Sel di area penumbra dapat melalukan repolarisasi namun semakin lama akan mengalami depolarisasi berulang yang disebut depolarisasi peri – infark. Area infark akan semakin meluas seiring bertambahnya frekuensi depolarisasi.6,10

Dewasa ini antioksidan menjadi topik penting dalam berbagai disiplin ilmu khususnya dalam bidang kedokteran,teori senyawa radikal bebas dan antioksidan semakin berkembang.11 Beberapa penelitian telah menunjukkan keberhasilan dengan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan yaitu kelompok gluthatione peroksidase (GPx), katalase, dan superoksida dismutase (SOD) dalam sel saraf dengan cara menurunkan komponen seluler yang merusak DNA, protein, dan lipid dan telah banyak dikembangkan pada tikus untuk stroke iskemik akut .12

Glutathione merupakan salah satu antioksidan tripeptida yang terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin. Gluthatione mendetoksifikasi stress oksidatif secara non-enzimatis seperti superoksida dan radikal hidroksil, serta bertindak sebagai donor elektron untuk reduksi peroksida, yang dikatalisis oleh serum glutathione peroksidase ( GPx ) serum . 11,13 Penelitian tikus, pemberian gluthatione pada stroke iskemik berhasil memperbaiki sawar darah otak dan peningkatan kelangsungan hidup sel endotel otak. 13

Penelitian pemberian antioksidan telah diberikan kepada pasien yang mengalami penyakit neurodegeneratif , dan ditemukan adanya perbaikan klinis sehingga penulis tertarik untuk melihat pengaruh pemberian antioksidan gluthatione terhadap kenaikan kadar GPx serum < 72 jam onset dan H-14 pada pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP. Kariadi Semarang.

**1.2 RUMUSAN MASALAH**

1. Apakah terdapat hubungan pemberian suplemen gluthatione terhadap peningkatan kadar gluthatione peroksidase ( GPx) serum pada pasien stroke iskemik akut .
2. Bagaimana suplemen gluthatione mempengaruhi fungsi klinis neurologis yang dilihat dari skor NIHSS.

**1.3 TUJUAN PENELITIAN**

Tujuan Umum

Mengetahui hubungan pemberian suplemen gluthatione terhadap perbaikan keluaran klinis neurologis ( NIHSS) pada pasien stroke iskemik akut.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan perubahan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum dengan perubahan skor NIHSS pada kelompok perlakuan pasien stroke iskemik akut.
2. Mengetahui hubungan perubahan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum dengan perubahan skor NIHSS pada kelompok kontrol pasien stroke iskemik akut .
3. Mengetahui perbedaan perubahan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum pada kelompok kontrol dan perlakuan pasien stroke iskemik akut.
4. Mengetahui perbedaan perubahan skor NIHSS pada kelompok kontrol dan perlakuan pasien stroke iskemik akut.

**1.4 MANFAAT PENELITIAN**

1. Bidang Akademis
2. Menambah pengetahuan dalam penatalaksanaan pasien stroke iskemik akut .
3. Menambah pengetahuan mengenai faktor – faktor yang mempengaruhi keluaran klinis neurologis stroke iskemik akut .
4. Bidang Penelitian
5. Memberikan informasi mengenai manfaat suplemen gluthatione pada pasien stroke iskemik akut .
6. Sebagai bahan informasi dan dijadikan sebagai rujukan untuk penelitian selanjutnya.
7. Bidang Pelayanan Kesehatan
8. Memberikan kontribusi dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut secara komprehensif .

**1.5 ORISINALITAS PENELITIAN**

**Tabel 1.** Penelitian Terkait Dahulu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **No** | **Nama Peneliti**  **(Tahun)** | **Judul Penelitian** | **Metode** | **Hasil Penelitian** |
| 1. | Rahul Kumar Shukla , Amit Kumar  ( 2020)14 | Evaluation and Comparison of Antioxidant Status in Ischemic and Haemorrhagic Cases of Stroke | Studi kasus kontrol 58 pasien stroke iskemik , 29 orang pasien stroke hemoragik , dan 58 orang pasien sebagai kontrol .Dinilai hubungan prognostik denga kadar MDA , NO , GPx , Asam urat , SOD , Katalase, Vitamin C ,Vitamin E. | Level GPx signifikan menurun pada stroke iskemik dan stroke hemoragik ( p < 0,001) . Secara ekstrim menurun pada stroke iskemik dibandingkan stroke hemoragik ( p < 0,001). |
| 2. | I.akinlua  ,M.F.Asaolu  ,O.C.Ojo,G.O .  Oyebanji (2019)15 | Evaluation of Oxidative Stress and Antioxidant Level of Stroke Patients in Osun State South – Western Nigeria | Studi kasus kontrol 60 pasien stroke iskemik akut dan 60 pasien sebagai kontrol di Rs.Wesley  Guide. Dinilai marker stres oksidatif. | Level Plasma SOD pada stroke iskemik akut signifikan lebih tinggi  ( p < 0,05) pada pasien stroke sementara GPx dan katalase secara signifikan lebih rendah  pada pasien stroke dibandingkan kontrol. |
| 3. | Anam  ,Churriyyatul  Wati, Nyoman Suci, Retnaningsih (2018) 16 | Pengaruh Pemberian Gluthatione terhadap Penurunan Kadar MMP – 9 dan Luas Infark pada Stroke Iskemik dibandingkan dengan Terapi Standar | Studi Kasus Kontrol Semua tikus putih dikelompokkan secara random ke dalam 4 kelompok , masing – masing 7 ekor . Diadaptasi selama 7 hari,kemudian diinduksi stroke iskemik dengan metode UCAO . Pemberian gluthatione 21,6 mg/100 BB ataupun dengan aspirin 0,54 mg/100 gBB dilakukan setelah 4 jam pasca induksi.Dinilai marker MMP – 9. | Terdapat perbedaan bermakna ( p < 0,05) pada kelompok perlakuan , baik pada pengukuran kadar MMP– 9 maupun pengukuran luas infark. |
| 4. | Khouloud Chehaibi , Imen Trabelsi , Kacem Mahdouani , Mohamed Naceur Slimane (2016)17 | Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients | Studi kasus kontrol 82 pasien stroke iskemik akut terdiri dari 117 pasien DM tipe II dan 79 pasien non diabetik.Dinilai hubungan gula darah puasa dengan marker GPx, SOD , hs – CRP , fibrinogen. | Level GPx signifikan lebih rendah pada stroke iskemik akut ( p< 0,05) pada pasien non diabetik dan pasien DM tipe II  ( p < 0,05).  Gula darah puasa yang lebih tinggi memiliki korelasi negative dengan GPx ( p < 0,05) Gula darah puasa memiliki korelasi positif denga hs – CRP ( p < 0,001) dan fibrinogen ( p < 0,001). |
| 5. | Ingrid Zitnanova  ,Pavol Siarnik  ,Branislav Kollar,Maria Chomova , Petra pazderova (2016)7 | Oxidative Stress Markers and Their Dynamic Changes in Patients after Acute Ischemic Stroke | Studi kohort prospektif  82 pasien stroke iskemik akut denga plasma lipid peroksida dan urine 8 – isoprotanes signifikan lebih tinggi dan 81 pasien sebagai kontrol diukur SOD, katalase , dan GPx pada H-0,H- 7, dan bulan ke-3. | Kadar peroksidase lipid pasien stroke secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol (p<0,05) Aktivitas SOD dan katalase meningkat pada stroke iskemik akut dibanding kontrol. (p<0,001) GPx meningkat pada stroke iskemik akut ( p > 0,05). |
| 6. | Aysel Milanlioglu , Mehmet Aslan , Halil Ozkol , Vedat Cilingir , et all (2015)18 | Serum Antioxidant Enzymes Activities and Oxidative Stress Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke : Influence on Neurological  Status and Outcome . | Studi kohort prospektif.  45 pasien stroke iskemik akut dan 30 pasien kontrol pada H0 , H5 , H21.Dinilai hubungan serum enzim antioksidan dan status klinis pasien. | Tidak ada korelasi yang siginifikan antara serum antioksidan dan level stress oksidatif dan Bamford , TOAST , NIHSS , dan skor MRS ( p > 0,05). |
| 7. | Juhyun Song , Joohyun , Yumi Oh , Jong Eun Lee  ( 2015)13 | Gluthatione Suppress Cerebral Infarct Volume and Cell Death after Ischemic Injury : Involvement of FOXO3  Inactivation and  Bcl2 Expression | Studi kasus kontrol Semua tikus usia 8 minggu masing – masing 5 ekor . Setelah 10 menit oklusi MCAO diberikan gluthatione (500 mg/kg/mL iv). | Kadar GPx mengurangi volume cerebral infark setelah akut iskemik stroke ( p < 0,05). |
| 8. | Ulku Ozbey , Ayse Seyran , Mine Erisir , Seda Ozel (2012)19 | Oxidative Stress and Altered Levels of Oxidants and Antioxidants in Acute Ischemic Stroke Patients in  A Region Of East Turkey | Studi kasus kontrol 28 pasien stroke iskemik akut dan 28 pasien kontrol. Dinilai kadar GPx , katalase , MDA , karoten, level vitamin A. | Kadar GPx , katalase , MDA , vitamin A meningkat pada pasien stroke iskemik akut ( p < 0,001). |

Pada penelitian sebelumnya oleh Anam C *et al*, 2018 dan Juhyun Song *et al*, 2015 dilakukan pada tikus dengan pemberian antioksi dan gluthatione setelah diinduksi dengan oklusi a.cerebri media disertai dengan kontrol. Kemudian dinilai kadar matriks metalloprotein dan luas infark .

Penelitian yang sama juga dilakukan pada penderita stroke iskemik akut yaitu penelitian Rahul *et al* 2020, Akinlua *et al* 2019, Khouloud C *et al* 2016, Ulku *et al* 2012 hanya dilakukan pemeriksaan kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum disertai kontrol.Pada penelitian Ingrid *et al* 2016 diperiksa kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum dibandingkan H-0, H-7 dan bulan ke-3 tanpa pemberian suplemen gluthatione.Pada penelitian Aysel *et al* 2015 diperiksa kadar gluthatione pada H-0, H-5, H-21 tanpa pemberian suplemen gluthatione dan dihubungkan dengan keluaran klinis pasien stroke iskemik akut.

Perbedaan utama penelitian ini dengan penelitian – penelitian sebelumnya adalah penelitian ini dilakukan pada pasien stroke iskemik akut yang diperiksa kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum pada hari ke – 1.Pasien kelompok perlakuan diberikan terapi standar + suplemen gluthatione sedangkan kelompok kontrol hanya diberikan terapi standard selama 14 hari. Kadar gluthatione peroksidase (GPx) serum diperiksa pada hari ke – 14 Pasien stroke iskemik akut dinilai keluaran klinis ( skor NIHSS) pada hari ke – 1 dan ke – 14 .