

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Stroke mengakibatkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Secara global, stroke telah menjadi penyebab kematian terbesar ke-2 setelah penyakit jantung koroner dan merupakan penyebab kecacatan tertinggi di dunia.^{1,2} Menurut *American Heart Assosiation* (AHA), di Amerika Serikat dari 100.000 penderita stroke, 50-100 penderita meninggal tiap tahunnya. Menurut laporan Yayasan Stroke Indonesia tahun 2012 angka kejadian stroke di Indonesia per tahun adalah 200 dari 100.000 penduduk, sekitar 2,5 % meninggal dan sisanya cacat ringan maupun berat.³ Berdasarkan Riskesdas 2018, terjadi peningkatan insidensi stroke di Indonesia apabila dibandingkan Riskesdas 2013 yaitu dari 7/1000 penduduk menjadi 10,9/1000 penduduk.⁴

Secara umum, stroke dibedakan menjadi dua, yaitu stroke iskemik(85%), dan stroke hemoragik (15%).^{2,5} Stroke iskemik disebabkan oleh penyumbatan pada arteri kecil maupun besar baik intrakranial maupun ekstrakranial. Penyebab sumbatan arteri antara lain kardioemboli, atherosklerosis, inflamasi, infeksi ataupun mekanisme degeneratif.⁵ Iskemik serebral memicu terjadinya jalur patologis dari kaskade iskemik dan akhirnya menyebabkan kerusakan neuronal yang irreversibel pada pusat iskemik dalam beberapa menit sejak onset.⁶

Dua mekanisme yang penting dalam stroke iskemik adalah stres oksidatif dan inflamasi.^{6,7} Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan dengan lebih banyak oksidannya yang potensial menimbulkan kerusakan. Iskemik serebral mendorong peningkatan produksi radikal bebas dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada jaringan dan plasma melalui beberapa mekanisme.⁸ Jaringan otak tidak dilengkapi dengan pertahanan antioksidan yang baik sehingga *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan radikal bebas lain yang dilepaskan oleh sel inflamasi mengancam kelangsungan hidup disekitar pusat iskemik.⁶ ROS dapat menyebabkan kerusakan makromolekul seperti protein dan lipid dan mendorong terjadinya autophagy sel, apoptosis dan nekrosis sel.⁹

Berbagai antioksidan telah diteliti, baik yang enzimatik seperti *Superoxide dismutase* (SOD) dan *Glutathione peroxidase* (GPx), maupun nonenzimatik seperti retinol, asam askorbat, dan *alfa tokoferol*.¹⁰ Aktivitas antioksidan menggambarkan perubahan keseimbangan redox dari cairan, jaringan atau organ yang terpengaruh pada beberapa kondisi patologis.¹¹ Dengan demikian, konsentrasi antioksidan atau pengukuran aktivitasnya dapat digunakan untuk memperkirakan tingkat stres oksidatif.⁸ Salah satu pengaruh stres oksidatif terhadap adalah terjadinya peroksidasi fosfolipid pada membran sel epitelium, yang dapat dinilai dengan adanya *Malondialdehyde* (MDA).¹² Pemberian antioksidan diharapkan dapat mengurangi terjadinya stres oksidatif pada kaskade stroke iskemik yang ditandai dengan menurunnya kadar MDA.¹³

SOD merupakan antioksidan enzimatik yang memiliki peran penting sebagai komponen pertahanan pertama terhadap ROS.¹⁴ Enzim ini mengkatalisasi terjadinya dismutase pada anion radikal bebas Superoksida (O_2^-) sehingga menjadi molekul oksigen (O_2) dan Hidrogen Peroksida (H_2O_2). Hasil dismutase ini oleh antioksidan enzimatik lain (Katalase dan GPx) akan dipecah menjadi Oksigen (O_2) dan Air (H_2O).^{14,15}

Diet suplemen antioksidan saat ini cukup populer di masyarakat. Antioksidan seperti SOD, GPx telah disintesis secara in vivo dan dapat di berikan melalui diet.¹⁶ Ekstrak melon yang secara natural sudah kaya akan SOD telah dikembangkan untuk digunakan sebagai suplemen diet.¹⁷ Berbagai penelitian klinik penggunaan suplemen SOD telah diterapkan antara lain sebagai suplemen dalam pencegahan atherosklerosis, kerusakan sel berhubungan dengan terapi oksigen hiperbarik, fatigue syndrome paska aktivitas fisik intensif.^{16,18}

Sampai saat ini berbagai penelitian suplementasi antioksidan dalam manajemen stroke iskemik akut telah banyak dilakukan, dan terbukti mampu memperbaiki keluaran klinis.^{19,20} Penelitian pemakaian SOD dalam terapi stroke iskemik akut masih sangat terbatas sehingga penulis tertarik untuk melihat pengaruh suplementasi SOD terhadap kadar MDA serum dan status klinis neurologis pasien stroke iskemik akut.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat pengaruh suplementasi SOD terhadap kadar MDA serum dan status klinis neurologis pasien stroke iskemik akut.

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh suplementasi SOD terhadap kadar MDA serum dan status klinis neurologis pasien stroke iskemik akut.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perbedaan perubahan kadar MDA serum pasien stroke iskemik akut yang memperoleh suplemen antioksidan SOD dan terapi standar dibandingkan yang hanya memperoleh terapi standar.
- b. Menganalisis perbedaan perubahan NIHSS pasien stroke iskemik akut yang memperoleh suplemen antioksidan SOD dan terapi standar dibandingkan yang hanya memperoleh terapi standar.
- c. Menganalisis hubungan perubahan kadar MDA serum dengan perubahan NIHSS pasien stroke iskemik akut.
- d. Menganalisis pengaruh faktor-faktor resiko stroke yang secara sendiri ataupun bersama-sama terhadap perubahan kadar MDA serum.
- e. Menganalisis pengaruh faktor-faktor resiko stroke yang secara sendiri ataupun bersama-sama terhadap perbaikan status klinis neurologis pasien stroke iskemik akut.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Bidang Akademis

- a. Menambah pengetahuan dalam penatalaksanaan pasien stroke iskemik akut.
- b. Menambah pengetahuan mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi perbaikan status klinis neurologis stroke iskemik akut.

1.4.2. Bidang Penelitian

- a. Memberikan informasi profil pasien stroke iskemik akut.
- b. Sebagai bahan informasi dan dijadikan sebagai rujukan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.3. Bidang Pelayanan Kesehatan

- a. Memberi kontribusi dalam penatalaksanaan stroke iskemik akut secara komprehensif.
- b. Meningkatkan pelayanan dalam penatalaksanaan pasien stroke iskemik akut

1.5. ORISINALITAS PENELITIAN

Tabel 1. Penelitian Terkait Terdahulu

No.	Nama peneliti (Tahun)	Judul penelitian	Metode	Hasil penelitian
1	Menon B, Ramalingam K, Kumar R (2020) ²¹	Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke	Studi kasus kontrol. 100 pasien stroke iskemik akut, dan 99 pasien sebagai kontrol di matching umur dan jenis kelamin. Dinilai hubungan MDA dan Total antioxidant Power dengan variable lain.	MDA meningkat signifikan pada pasien stroke dibandingkan kontrol (p<0,005). Total antioxidant power menurun secara signifikan pada pasien stroke dibandingkan kontrol (p<0,005).
2	Hashemilar M, Kahlili M, Rezaeimanesh N, Hokmabadi ES, Rasolzade S, Shamshirgaran SM, et all (2020) ²²	Effect of Whey Protein Supplementation in Inflammatory and Antioxidant Markers, and Clinical Prognosis in Acute Ischemic Stroke	Randomized, Double Blind, Controlled Trial. 19 pasien stroke iskemik akut mendapat terapi standar + whey protein 20 gr/hari, sedangkan kontrol 21 pasien stroke iskemik akut mendapat terapi standar, selama 3 minggu. Dinilai MDA, TAC, IL-6, TNF- α dan NIHSS sebelum dan setelah perlakuan	Whey protein secara signifikan menurunkan NIHSS, TNF- α , IL-6 setelah 3 minggu dibandingkan kontrol (p<0,05), tetapi tidak memiliki efek signifikan terhadap kadar MDA serum (p> 0,05).
3	Zitnanova I, Siarnik P, Kollar B, Chomova M, Pazderova P, Andrezalova L, et all (2016) ²³	Oxidative Stress Markers and Their Dynamic Changes in Patients after Acute Ischemic Stroke	Studi kohort prospektif 82 pasien Stroke iskemik akut dan 81 kontrol yang dimatching umur, dinilai marker stress oksidatifnya pada H0, H7, 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)
4	Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Ramos L, Argueso M, Sole-Violan J, et all (2015) ²⁴	Serum Malondialdehyde Levels in Patients with Malignant Middle Cerebral Artery Infarction are Associated with Mortality	Studi Observational, prospektif dan multisenter. Pasien ICU dengan infark arteri serebri media 50 orang dan kontrol 100 orang sehat diikuti selama 30 hari.	Pasien dengan Infark arteri serebri media derajat berat menunjukkan kadar MDA yang lebih tinggi dibandingkan subyek sehat (p<0,001). Kadar serum MDA pada pasien

				non survive lebih tinggi dibandingkan yang survive ($p < 0,001$).
5	Tsai NW, Chang YT, Huang CR, Lin YJ, Lin WC, Cheng BC, et all (2014) ²⁵	Association between Oxidative Stress and Outcome in Different Subtypes of Acute Ischemic Stroke	Studi Prospektif. 100 pasien stroke iskemik akut diukur TBARS dan antioxidant (thiols) pada 48 jam, hari ke-7 dan hari ke-30	Serum TBARS (MDA) secara signifikan meningkat dan free thiol menurun pada pasien stroke pada hari ke-7 dibandingkan kontrol.
6	Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE (2005) ²⁰	Antioxidant supplementation enhances antioxidant capacity and mitigates oxidative damage following acute ischaemic stroke	Randomised Cotrolled Trial. 24 pasien stroke iskemik akut diberikan terapi standar + diet α -tocopherol 800 IU + Vitamin C 500 mg, dan 24 pasien iskemik akut kontrol terapi standar selama 14 hari.	Total antioxidant capacity (TAOC) kelompok perlakuan meningkat signifikan dibanding kontrol ($p < 0,005$). Terdapat penurunan signifikan kadar MDA plasma kelompok perlakuan dibanding kontrol ($p < 0,002$).

Penelitian yang akan dilaksanakan merupakan studi *Randomized Controlled Trial*, *double blind* dengan subyek pasien stroke iskemik akut, akan dibagi menjadi kelompok perlakuan yang mendapat terapi standar stroke iskemik ditambah suplemen antioksidan SOD, sedangkan kelompok kontrol hanya mendapat terapi standar. Dilakukan penilaian kadar MDA serum dan skor NIHSS sebelum dan sesudah perlakuan.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada metodologi, dan indikator keluaran :

1. Pada penelitian Menon B, merupakan studi kasus kontrol, tanpa ada perlakuan, yang dinilai adalah kadar MDA dan Total Antioxidant Power.
2. Pada penelitian Hashemilar M, peneliti memberikan terapi tambahan dengan whey protein 20 gr/hari selama 3 minggu, dinilai kadar MDA, TAC, I-6, TNF- α dan NIHSS.
3. Pada penelitian Zitnanova I, merupakan studi kohort prospektif, tanpa perlakuan, dinilai marker stress oksidatif pada H0, H7 dan bulan ke-3.

4. Pada penelitian Lorente L, merupakan studi prospektif observasional, subjek penelitian adalah pasien ICU dengan stroke infark arteri serebri media, dinilai kadar MDA dan tingkat mortalitasnya dibandingkan kontrol orang sehat.
5. Pada penelitian Tsai NW, merupakan studi prospektif, tanpa ada perlakuan, dinilai kadar MDA pada 48 jam, hari ke-7, dan hari ke-30.
6. Pada penelitian Ullegaddi R, merupakan penelitian *Randomized Controlled Trial* dengan pemberian diet α -Tocopherol 800 IU dan Vitamin C 500 mg, dinilai kadar Total Antioxidant Capacity dan MDA.