

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Menurut kriteria WHO (1995), *stroke* secara klinis didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global, berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.¹¹

Termasuk disini adalah perdarahan sub araknoid (PSA), perdarahan *intra serebral* (PIS) dan *infark serebral*. Yang tidak termasuk dalam definisi *stroke* menurut WHO adalah gangguan peredaran darah otak sepiintas (TIA), tumor atau *stroke* sekunder yang disebabkan oleh trauma.¹¹

2.1.2 Klasifikasi

Banyak klasifikasi yang telah dibuat untuk memudahkan penggolongan penyakit pembuluh darah otak. Menurut modifikasi *Marshall*, *stroke* dapat diklasifikasikan menjadi:¹²

I. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya:

1. *Stroke Iskemik*.

a. *Transient Ischemic Attack* (TIA).

b. Trombosis serebri.

c. Emboli serebri.

2. *Stroke Hemoragik*.

a. Perdarahan *intra serebral*.

b. Perdarahan subarahnoid.

II. Berdasarkan stadium atau pertimbangan waktu:

1. *Trancient Ischemic Attack* (TIA).
2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (RIND).
3. *Stroke in evolution atau progressing stroke*.
4. *Completed stroke*.

III. Berdasarkan sistem pembuluh darah:

1. Sistem karotis.
2. Sistem vertebro-basilar.

Berdasarkan sindroma klinis yang berhubungan dengan lokasi lesi otak, *Bamford* dkk mengemukakan klasifikasi *stroke* menjadi 4 subtipe:¹³

1. *Total Anterior Circulation Infarct* (TACI).
2. *Partial Anterior Circulation Infarct* (PACI).
3. *Posterior Circulation Infarct* (POCI).
4. *Lacunar infarct* (LACI).

2.1.3 Insiden

Insiden *stroke* mencapai 0.5 per 1000 pada usia 40 tahun, dan meningkat menjadi 70 per 1000 pada usia 70 tahun. Angka kematian *stroke* mencapai 20% pada 3 hari pertama dan 25% pada tahun pertama.²

Dalam pola kematian penderita rawat inap di rumah sakit Jawa Tengah tahun 1991, *stroke* menduduki urutan pertama (12,52%), sedangkan untuk penyakit jantung menempati urutan kedua (11,02%). Dari data penderita jantung dan pembuluh darah di RSUP Dr Kariadi tahun 1976 - 1986, angka infark miokard akut dan *stroke* meningkat sebesar 2,5 kali.¹

2.1.4 Faktor risiko

Yang dimaksud dengan faktor risiko adalah faktor-faktor atau keadaan-keadaan yang memungkinkan terjadinya *stroke*. Faktor risiko ini dikelompokkan menjadi:¹⁴

A. Faktor risiko konvensional:

I. Tidak dapat dirubah:

1. Riwayat orang tua atau saudara yang pernah mengalami atau meninggal karena *stroke* pada usia muda.
2. Jenis kelamin (laki-laki lebih berisiko dibanding wanita).

II. Dapat dirubah:

1. Kadar lemak atau kolesterol dalam darah.
2. Tekanan darah tinggi.
3. Perokok.
4. kencing manis.
5. Obesitas.
6. Aktifitas fisik kurang.
7. Stress.

B. Faktor risiko generasi baru:

1. Defisiensi estrogen.
2. Homosistein tinggi.
3. Plasma fibrinogen.
4. Faktor VII.
5. *Tissue plasminogen activator* (t-PA).
6. *D-Dimer*.

7. *Lipoprotein (a)*.
8. *C-reactive protein (CRP)*, yang terjadi saat inflamasi.
9. *Chlamydia pneumonia* (infeksi).
10. Virus herpes atau sitomegalovirus, *helicobacter pylori*.
11. Setiap infeksi yang meningkatkan *heat shock protein (HSP)*.
12. Genetik atau bawaan (*ACE polymorphisms, Human leucocyte antigen / HLA-DR, class II genotype*) sebagai *genetic markers* aterosklerosis.

2.1.5 Patofisiologi *stroke iskemik*

Stroke iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak sebagai akibat dari berkurangnya aliran darah ke otak, sehingga mengganggu pemenuhan kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak.¹⁵

Dalam kondisi normal, aliran darah otak orang dewasa adalah 50-60 ml/100 gram otak/menit. Berat otak normal rata-rata orang dewasa adalah 1300-1400 gram ($\pm 2\%$ dari berat badan orang dewasa). Sehingga dapat disimpulkan jumlah aliran darah otak orang dewasa adalah $\pm 800 \text{ ml}/_{\text{menit}}$ atau 20% dari seluruh curah jantung harus beredar ke otak setiap menitnya. Pada keadaan demikian, kecepatan otak untuk memetabolisme oksigen $\pm 3,5 \text{ ml}/100 \text{ gr}$ otak/menit. Bila aliran darah otak turun menjadi 20-25 ml/100 gr otak/menit akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi oksigen ke jaringan otak sehingga fungsi-fungsi sel saraf dapat dipertahankan.⁴

Glukosa merupakan sumber energi yang dibutuhkan oleh otak, oksidasinya akan menghasilkan karbondioksida (CO_2) dan air (H_2O). Secara fisiologis 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara lengkap, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat melalui metabolisme anaerob.

Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob melalui siklus Krebs adalah 38 mol *Adenosin Trifosfat* (ATP)/mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob hanya dihasilkan 2 mol ATP/mol glukosa. Adapun energi yang dibutuhkan oleh neuron-neuron otak ini digunakan untuk keperluan:¹³

1. Menjalankan fungsi-fungsi otak dalam sintesis, penyimpanan, transport dan pelepasan neurotransmitter, serta mempertahankan respon elektrik.
2. Mempertahankan integritas sel membran dan konsentrasi ion di dalam/ di luar sel serta membuang produk toksik siklus biokimiawi molekuler.

Proses patofisiologi *stroke iskemik* selain kompleks dan melibatkan patofisiologi permeabilitas sawar darah otak (terutama di daerah yang mengalami trauma, kegagalan energi, hilangnya homeostasis ion sel, asidosis, peningkatan kalsium intraseluler, eksitotoksitas dan toksitas radikal bebas), juga menyebabkan kerusakan neuronal yang mengakibatkan akumulasi glutamat di ruang ekstraseluler, sehingga kadar kalsium intraseluler akan meningkat melalui transpor glutamat, dan akan menyebabkan ketidakseimbangan ion natrium yang menembus membran.³

Glutamat merupakan eksitator utama asam amino di otak, bekerja melalui aktivasi reseptor ionotropiknya. Reseptor-reseptor tersebut dapat dibedakan melalui sifat farmakologi dan elektrofisiologinya: *α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isosaksol-propionic acid* (AMPA), asam kainat, dan *N-metil-D-aspartat* (NMDA). Aktivasi reseptor-reseptor tersebut akan menyebabkan terjadinya eksitasi neuronal dan depolarisasi.³ Glutamat yang menstimulasi reseptor NMDA akan mengaktifkan *Nitric Oxide Syntase* (NOS). Sedangkan glutamat yang mengaktifkan reseptor AMPA akan memproduksi superoksida.¹⁶

Secara umum patofisiologi *stroke iskemik* meliputi dua proses yang terkait, yaitu:¹³

1. Perubahan fisiologi pada aliran darah otak.
2. Perubahan kimiawi yang terjadi pada sel otak akibat iskemik.

2.1.5.1 Perubahan fisiologi pada aliran darah otak

Adanya sumbatan pembuluh darah akan menyebabkan otak mengalami kekurangan nutrisi penting seperti oksigen dan glukosa, sehingga daerah pusat yang diperdarahi pembuluh darah tersebut akan mengalami iskemik sampai dengan infark.¹⁷

Pada otak yang mengalami iskemik, terdapat gradien yang terdiri dari “*ischemic core*” (inti iskemik) dan “penumbra” (terletak disekeliling *ischemic core*).³ Pada daerah *ischemic core*, sel mengalami nekrosis sebagai akibat dari kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga sel akan mengalami lisis (sitolisis). Sedangkan di daerah sekelilingnya, dengan adanya sirkulasi kolateral maka sel-selnya belum mati, tetapi metabolisme oksidatif dan proses depolarisasi neuronal oleh pompa ion akan berkurang. Daerah ini disebut sebagai daerah “penumbra iskemik”. Bila proses tersebut berlangsung terus menerus, maka sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, yaitu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel, dikenal sebagai kematian sel terprogram.¹⁸

Daerah penumbra berkaitan erat dengan penanganan *stroke*, dimana terdapat periode yang dikenal sebagai “*window therapy*” (jendela terapi),

yaitu 6 jam setelah awitan. Bila ditangani dengan baik dan tepat, maka daerah penumbra akan dapat diselamatkan sehingga infark tidak bertambah luas.³

Secara makroskopik, daerah penumbra iskemik yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis dibagian luarnya, yaitu daerah “*luxury perfusion*”, sebagai kompensasi mekanisme sistem kolateral untuk mengatasi keadaan iskemik.¹⁹

Perubahan fisiologis yang terjadi pada *stroke iskemik* tergantung dari seberapa besar berkurangnya aliran darah otak (ADO):²⁰

1. ADO berkurang hingga 20-30% (< 50-55 ml/100 gr otak/menit).

Otak akan menghambat sintesa protein.

2. ADO berkurang hingga 50% (35 ml/100 gr otak/menit).

Otak masih mampu beradaptasi dengan mengaktivasi glikolisis anaerob serta peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya akan berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.

3. ADO hanya 30% dari nilai normal (20 ml/100gr otak/menit).

Produksi ATP akan berkurang, terjadi defisit energi dan gangguan transport aktif ion dan ketidakstabilan membran sel serta neurotransmitter eksitatorik. Pada keadaan ini sel-sel otak tidak dapat berfungsi secara normal karena otak dalam keadaan iskemik akibat kekurangan oksigen, sehingga akan terjadi penekanan aktifitas neuronal tanpa perubahan struktural sel.

4. ADO hanya 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit).

Pada keadaan ini sel-sel saraf otak akan kehilangan gradien ion, selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran.

Pada 3 jam permulaan iskemik akan terjadi kenaikan kadar air dan natrium di substansi kelabu. Setelah 12-48 jam terjadi kenaikan kadar air dan natrium yang progresif pada substansi putih, sehingga memperberat edema otak dan meningkatkan tekanan intra kranial.¹⁷

Ambang kegagalan fungsi sel saraf ialah bila aliran darah otak menurun sampai kurang dari 10 ml/100 gr otak/menit. Pada tingkat ini terjadi kerusakan yang bersifat menetap dalam waktu 6-8 menit, sehingga akan mengakibatkan kematian sel otak. Daerah ini dikenal sebagai *ischemic core*.¹⁹

2.1.5.2 Perubahan kimiawi sel otak

- a. Pengurangan terus menerus ATP yang diperlukan untuk metabolisme sel. Bila aliran darah dan ATP tidak segera dipulihkan maka akan mengakibatkan kematian sel. Otak hanya dapat bertahan tanpa penambahan ATP baru selama beberapa menit saja.²¹
- b. Berkurangnya aliran darah ke otak sebesar 10-15 cc/100 gr otak/menit akan mengakibatkan kekurangan glukosa dan oksigen sehingga proses metabolisme oksidatif terganggu. Keadaan ini menyebabkan penimbunan asam laktat sebagai hasil metabolisme anaerob, sehingga akan mempercepat proses kerusakan otak.²¹
- c. Terganggunya keseimbangan asam basa dan rusaknya pompa ion karena kurang tersedianya energi yang diperlukan untuk menjalankan pompa ion. Gagalnya pompa ion akan menyebabkan depolarisasi anoksik disertai penimbunan glutamat dan aspartat. Akibat dari depolarisasi anoksik ini

adalah keluarnya kalium disertai masuknya natrium dan kalsium. Masuknya natrium dan kalsium akan diikuti oleh air, sehingga menimbulkan edema dan kerusakan sel.²¹

Integritas struktur endotelium pembuluh darah otak tidak terlalu tergantung pada metabolisme. Endotelium tersebut bertahan dalam keadaan hipoksia dan iskemia lebih lama daripada sel-sel jaringan otak. Neuron tidak dapat hidup bila ia kekurangan oksigen selama 6-8 menit. Sel glia dapat bertahan sedikit lebih lama. Sebaliknya endotelium darah otak dapat bertahan jauh lebih lama daripada sel-sel glia.²⁰

Desintegrasi sel-sel endotelium pembuluh darah otak dimulai setelah terjadi nekrosis neuron dan glia. Selama masa iskemik otak berlangsung neuron serta sel glia berdegenerasi. Sehubungan dengan itu pH otak menurun, adenosin dan mungkin prostaglandin diproduksi. Oleh sebab itu pembuluh darah otak berdilatasi dan autoregulasinya lenyap. Keadaan ini menimbulkan edema yang mencapai puncaknya dalam 1 sampai 3 hari. Karena keadaan tersebut sawar darah otak tidak berfungsi lagi.²⁰

2.1.6 Inflamasi

Berbagai bukti menunjukkan bahwa pada *stroke iskemik* akut terjadi proses inflamasi. Bukti tersebut antara lain ialah didapatkannya banyak netrofil pada jaringan yang iskemik.²²

Inflamasi seluler dimulai dengan adanya iskemik pada endotel mikrovaskuler. Netrofil merupakan partisipan awal dari respon mikrovaskuler otak pada iskemik otak fokal, yang dengan cepat memasuki jaringan otak didaerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Awal pergerakan dari sel-sel

radang luar otak kedalam jaringan sistem saraf pusat ini memerlukan reseptor adesi leukosit P-selektin, *Intracellular Cell Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan E-selektin pada endotel mikrovaskuler, dan *counter-receptor* (seperti 2 integrin CD 18) pada leukosit, yang harus muncul secara cepat. Transmigrasi netrofil kedalam jaringan yang iskemik terjadi pada venula pasca kapiler.²³

Hampir seluruh sel dalam otak, termasuk sel endotel, makrofag perivaskuler, mikroglia, astrosit, dan neuron dapat menghasilkan interleukin-1 β (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF α). Bertemunya sel endotel dengan kedua sitokin tadi memicu pengeluaran ICAM-1 dan E-selektin. Sementara itu, IL-1 β dan TNF α dapat langsung mematikan sel, utamanya bila sintesis protein terhambat, seperti pada keadaan neuron yang telah mengalami iskemik ringan.²²

Sitokin merupakan substansi *protein immunoregulatorik* yang disekresi oleh sel dari sistem imun. Karena semua sitokin merupakan protein atau glikoprotein sedangkan membran plasma dari sel eukariota tidak permeabel terhadap makromolekul demikian, maka sitokin tidak dapat langsung memasuki sel target. Karena itu pengaruh sitokin terhadap fungsi sel harus dilakukan melalui interaksi dengan struktur diluar membran plasma (disebut reseptor).²⁴

Pada umumnya, reseptor sitokin terdiri dari 3 bagian: pertama (*extraseluler*) menyediakan tempat pengikatan sitokin dan memberikan spesifisitas untuk ikatan tertentu. Bagian kedua (*transmembran*) merupakan dua lapisan fosfolipid dari membran plasma. Sedang bagian ketiga

(*intraseluler*) memiliki aktifitas enzimatis atau mengikat molekul lain. Sinyal yang berada didalam sel adalah sebagai respon terhadap ikatan sitokin.²²

Sitokin adalah mediator peptida yang memodulasi berbagai fungsi seluler melalui rangkaian otokrin, parakrin, dan endokrin. Kemajuan yang pesat dalam riset neuroimunologi telah dicapai, dan salah satu diantaranya adalah penemuan bahwa beberapa sitokin dihasilkan dalam kerusakan otak akut. Kejadian seluler setelah kerusakan otak, khas ditandai dengan invasi leukosit dan aktivasi glia.²²

Pada *stroke iskemik* akut umumnya didapati peningkatan *sitokin pro-inflamatorik* seperti IL-1 β dan TNF α , sedangkan *sitokin anti-inflamatorik* tidak berubah seperti IL-4 atau justru malah menurun seperti TGF β 1.²⁴

Adanya ICAM-1 *immunoreactivity* (IR) pada endotel dan CD 181 R pada leukosit yang harus melekat pada endotel, dapat ditunjukkan pada iskemik septas fokal pada binatang model tikus. Ekspresi dari ICAM-1 IR pada kapiler dari korteks yang iskemik dan daerah penumbra ini meningkat dari jam ke 3 sampai 24 jam setelah reperfusi atau reoksigenasi. Adanya infiltrasi leukosit yang tampak pada daerah iskemik dari jam ke 12 sampai 24 setelah reperfusi, menunjukkan bahwa ekspresi molekul adesi pada sel endotel mendahului infiltrasi leukosit.²⁴

Migrasi dari leukosit diduga diarahkan oleh gradien atraktan larut transendotel. Produk dari aktivasi komponen dan metabolit arakidonat merupakan kemoatraktan yang telah banyak dikenal. Akhir-akhir ini diidentifikasi suatu faktor kemotaktik leukosit yang kuat, yaitu sitokin kemotaktik atau kemokin. Kemokin, dimana salah satu anggotanya yang

terkenal adalah IL-8, utamanya aktif terhadap netrofil. Lebih lanjut ditemukan atraktan kimia terhadap netrofil yang diinduksi sitokin (CINC) yang juga suatu kemokin C-X-C, mungkin merupakan kemoatraktan utama yang bertanggung jawab terhadap rekrutmen netrofil. IL-8 dan CINC dihasilkan oleh sel endotel dan / atau leukosit, sebagai respon terhadap sitokin TNF α dan IL-1 β .³¹ Efek dari leukosit dalam patogenesis kerusakan iskemik otak adalah.^{22,25}

- Penurunan aliran darah otak dengan plugging atau pelepasan mediator vaso-konstriktif seperti *endothelin*.
- Eksaserbasi kerusakan sawar darah otak atau parenkim, melalui pelepasan enzim hidrolitik, produksi superoksida dan peroksidasi lipid.

Mikroglia selain sebagai makrofag otak, juga merupakan sumber sitokin yang utama di otak. Dengan adanya stressor iskemik, mikroglia akan mengalami stress dan meningkatkan pengeluaran sitokin IL-1 β dan TNF α dan mungkin juga IL-6. Limfosit Th 1 akan teraktivasi, sehingga akan meningkatkan sitokin tersebut. Sedangkan limfosit Th 2 dan Th 3 justru tertekan, sehingga ekspresi sitokin masing-masing IL-4 dan IL-10 serta TGF β akan tertekan. IL- β , TNF α dan IL-6 merupakan *sitokin pro-inflamatorik*, sedangkan IL-4, IL-10 dan TGF β adalah *sitokin anti-inflamatorik*. Selanjutnya *sitokin anti-inflamatorik* akan menekan ekspresi IL-8, sedangkan *sitokin pro-inflamatorik* akan memicu ekspresi IL-8 oleh mikroglia, yang memiliki kerja sebagai kemoatraktan terhadap netrofil.²²

2.1.7 Prognosis *stroke*

Seluruh kasus fatal pasien dengan *stroke iskemik* pertama kali adalah

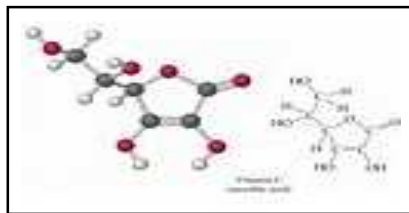
sekitar 10% pada 30 hari, 20% pada 6 bulan dan 25% pada 1 tahun. Kelompok usia dewasa muda kurang dari 45 tahun memiliki prognosis yang lebih baik dibanding dengan seluruh kasus fatal, yaitu 2% pada 30 hari. Seluruh risiko *stroke* ulang pada dua tahun pertama setelah menderita *stroke iskemik* pertama kali, bervariasi pada studi yang berbeda dari sekitar 4% sampai 14%.¹³

Kematian yang diakibatkan langsung oleh *stroke* biasanya terjadi pada minggu-minggu pertama pasca awitan. 35% kematian terjadi pada 10 hari pertama masuk rumah sakit. Pada fase akut kematian oleh karena *stroke* terutama disebabkan oleh terjadinya *herniasi transtorial* akibat meningkatnya tekanan *intrakranial*.²⁶

Kebanyakan pasien mengalami perbaikan fungsi neurologis setelah *stroke iskemik* akut, tetapi pemahaman dalam perjalanan waktu dan tingkat perjalanannya masih terbatas. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa perbaikan status fungsional tampak nyata pada 3 bulan pertama dan mencapai tingkat maksimal dalam 6 bulan pasca *stroke* akut dan hanya sedikit perubahan yang terjadi setelah interval waktu ini. Dikatakan pada penelitian terdahulu bahwa reorganisasi fungsi neurologis terjadi dalam 3-6 bulan pasca *stroke* dan perubahan diluar waktu itu adalah tidak berarti.²⁷

2.2 Asam askorbat

Asam askorbat merupakan asam *dibasik* (mengandung dua atom hidrogen yang dapat diganti atau dilengkapi dengan dua ion hidrogen), yang dapat berfungsi sebagai antioksidan poten dan larut dalam air.⁵



Gambar 1. Rumus bangun asam askorbat. ⁶

Angka kecukupan gizi untuk asupan asam askorbat per hari adalah 100-120 miligram.²⁸ Selain berperan dalam biosintesis komponen jaringan penyambung (elastin, fibronectine, proteoglycans, dan matrik tulang), asam askorbat juga dapat berperan sebagai antioksidan.¹⁴

Antioksidan merupakan suatu sistem perlindungan tubuh terhadap aktifitas radikal bebas yang dihasilkan baik secara endogen maupun eksogen yang dimiliki oleh setiap sel normal. Meskipun terdapat dalam jumlah sangat sedikit bila dibandingkan dengan komponen yang dilindunginya, antioksidan dapat melindungi komponen tersebut terhadap proses oksidasi yang akan mengubahnya menjadi radikal bebas.²⁹

2.2.1 Radikal bebas

Radikal bebas adalah senyawa kimia yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbit terluarnya.²³ Elektron yang tidak berpasangan ini akan mengubah reaktifitas kimia dari sebuah atom atau molekul. Pada umumnya membuat elektron menjadi lebih reaktif daripada elektron non radikal, karena mereka berperan sebagai penerima elektron dan pada dasarnya “mencuri” elektron dari molekul lain. Hilangnya elektron ini disebut “oksidasi” dan radikal bebas menjadi agen pengoksidasi.³

Reaksi pembentukan radikal bebas merupakan mekanisme Biokimia tubuh yang normal, pada umumnya hanya bersifat sebagai perantara yang bisa

dengan cepat diubah menjadi substansi yang tak lagi membahayakan tubuh.³ Radikal bebas mengandung oksigen dan atau nitrogen yang diproduksi terus menerus. Perubahan oksigen menjadi air dan ATP pada rantai transport elektron mitokondria menghasilkan superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^\cdot) yang dikenal sebagai ROS karena yang menjadi pusat adalah atom oksigen, serta *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS) seperti nitrogen oksida (NO) dan nitrogen dioksida (NO_2) karena yang menjadi pusat dari senyawa ini adalah atom nitrogen.³⁰

Dalam jumlah kecil, radikal bebas dibentuk pada proses seluler normal pada semua sel secara aerob, dan merupakan bagian dari sistem imunitas untuk menahan serangan dari luar. Sebagai contoh, dengan adanya superoksida yang terbentuk akibat bocornya transport elektron pada mitokondria yang membiarkan oksigen menerima elektron tunggal. Zat ini dalam jumlah besar bersifat toksik dan merusak, tetapi dalam jumlah kecil berfungsi untuk reaksi metabolisme sel, fungsi fagositik sel, dan transduksi sinyal.²³

Radikal bebas yang paling sering diproduksi selama otak mengalami iskemik adalah superoksida, terbentuk pada saat molekul oksigen memperoleh satu elektron dari senyawa lain.²³ Kelebihan jumlah radikal superoksida akan menyebabkan kerusakan jaringan melalui pembentukan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida bukanlah radikal bebas, namun reduksinya oleh superoksida pada reaksi *Haber Weis* akan menghasilkan radikal hidroksil yang merupakan oksidator kuat yang dapat bereaksi dengan molekul-molekul biologis.³

Karena cairan otak hanya sedikit mengandung protein yang mampu mengikat ferritin, maka banyak senyawa besi yang dilepaskan dari sel yang mengalami kerusakan ini akan tetap bebas, sehingga berpotensi untuk menjadi katalisator bagi terbentuknya lebih banyak lagi radikal hidroksil.²⁰

Superoksida dan radikal hidroksil merupakan radikal bebas dengan waktu paruh yang singkat (dikenal sebagai ROS) dapat menyebabkan kerusakan pada membran fosfolipid, membran protein, asam nukleat, dan lemak. Seluruh proses ini ditambah aktivasi platelet berperan dalam kematian sel, sehingga akan mengakibatkan terganggunya fungsi dan kerusakan sawar darah otak.²¹

Radikal bebas NO dihasilkan oleh 3 jenis isoform NOS yaitu *Neuronal* NOS (nNOS), *Inducible* NOS (iNOS), dan *Endothelial* NOS (eNOS). eNOS dan nNOS merupakan enzim yang aktifitasnya tergantung pada kalsium dan stimulasi terhadap enzim tersebut dapat menghasilkan NO dalam jumlah kecil. iNOS adalah enzim yang tidak tergantung kalsium dan diinduksi oleh sitokin yang akan menghasilkan NO dalam jumlah yang besar.^{31,32}

Dalam keadaan iskemik, NO yang dihasilkan oleh nNOS melalui aktivasi kalsium, dapat merusak sel-sel otak melalui reaksi NO dengan superoksida menghasilkan peroksinitrit (ONOO^-) yang dapat membentuk radikal nitrosil (ONOOH), untuk selanjutnya dipecah menjadi radikal hidroksil. Sedangkan iNOS yang dihasilkan oleh makrofag terlibat dalam proses inflamasi dan bersifat sitotoksik, sehingga dapat menyebabkan kematian sel. Sebaliknya, NO yang dihasilkan oleh eNOS mempunyai efek protektif yaitu menurunkan agregasi trombosit, mencegah adhesi leukosit dan meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah arteri. Dalam keadaan normal, otak dapat menghasilkan NO

yang berperan pada pengontrolan aliran darah, perfusi jaringan, trombogenesis, dan modulasi aktifitas neuronal.³³

Pengaktifan eNOS akan menghasilkan peningkatan produksi NO didalam sel endotel. NO berdifusi keluar dari sel endotel ke dalam sel otot polos dimana NO akan mengaktifkan guanilat siklase yang akan menyebabkan relaksasi sel otot, vasodilatasi, dan peningkatan aliran darah otak. Pelepasan NO juga dapat menurunkan agregasi dan perlekatan trombosit maupun leukosit serta menghambat *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1).³⁴

Pada tempat inflamasi akan dihasilkan iNOS yang akan menghasilkan NO yang dapat bereaksi dengan radikal superoksida membentuk peroksinitrit yang kemudian bereaksi dengan protein dan menyebabkan fragmentasi protein. Penurunan glukosa dan oksigen dapat menginduksi ekspresi iNOS pada sel endotel. Sedangkan sejumlah besar NO yang dihasilkan oleh iNOS akan menyebabkan kematian sel endotel melalui mekanisme apoptosis, juga menyebabkan disfungsi sel endotel yang menghasilkan disregulasi vaskular dan mempercepat terjadinya iskemik.³⁵

Iskemik otak dapat menyebabkan kerusakan sel saraf yang fatal dan menetap. Reperfusi atau reoksigenasi jaringan yang mengalami iskemik dapat memperburuk dan memperluas kerusakan jaringan, karena pada keadaan tidak terdapat oksigen secara total maka superoksida tidak akan terbentuk, sedangkan pada daerah penumbra masih terdapat sedikit aliran darah dan sedikit oksigen, yang bila diikuti dengan reperfusi atau reoksigenasi akan menyebabkan terjadinya peningkatan pembentukan superoksida.¹⁴

Proses perusakan yang ditimbulkan oleh radikal bebas terdiri dari beberapa tahap:³⁶

1. Inisiasi.

Merupakan tahapan terbentuknya radikal bebas.

2. Propagasi.

Radikal bebas yang sudah terbentuk akan membentuk radikal bebas lain, selanjutnya mereka akan menyerang senyawa non radikal lain secara terus menerus (reaksi rantai).

3. Reaksi Terminasi.

Yaitu tahapan dimana terjadi reaksi antara radikal bebas dengan radikal bebas lain atau antara radikal bebas dengan senyawa pembasmi radikal.

Reaksi rantai yang sangat merusak dari radikal bebas ialah reaksi oleh radikal hidroksil, yang merupakan radikal bebas yang sangat reaktif dengan waktu paruh yang sangat singkat. Bila terbentuk radikal yang lain maka akan terjadi propagasi sebagai akibat dari reaksi rantai. Membran fosfolipid dapat mengalami peroksidasi menjadi peroksida lipid, yang merupakan kerusakan asam lemak tak jenuh jamak (*Poly Unsaturated Fatty Acid-PUFA*) sebagai akibat dari proses oksidasi.³

Peroksida yang dibentuk oleh radikal hidroksil selanjutnya dapat diubah menjadi alkohol oleh enzim peroksidase lain dan dapat dikeluarkan dari membran oleh enzim fosfolipase sehingga membran menjadi utuh kembali. Bila kerusakan meluas dan enzim peroksidase tidak mencukupi, kerusakan membran tersebut akan menimbulkan kematian sel. Radikal hidroksil juga

menyerang molekul ribosa, deoksiribosa, purin, dan pirimidin yang merupakan tulang punggung DNA dan *Ribonucleic Acid* (RNA).²¹

2.2.2 Stress oksidatif

Radikal bebas terbentuk terutama saat proses respirasi seluler dan metabolisme normal melalui penggunaan oksigen secara konstan di mitokondria untuk memenuhi kebutuhan energi otak.³

Tubuh memiliki sistem perlindungan antioksidan yang dihasilkan secara endogen maupun eksogen untuk menetralkan aktifitas radikal bebas dengan mempertahankan kadar optimal oksigen di dalam sel secara konstan.²¹

Walaupun otak dilindungi oleh antioksidan endogen terhadap aktifitas radikal bebas, dalam keadaan tertentu senyawa tersebut tidak cukup. Ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan kemampuan sel untuk bertahan melawan radikal bebas dikenal sebagai “stress oksidatif”.³

Sel dapat beradaptasi terhadap stress oksidatif yang bersifat ringan melalui pengaturan kembali sintesis antioksidan untuk mempertahankan keseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan. Bila stress oksidatif bersifat berat, maka sel tersebut tidak mampu beradaptasi sehingga akan mengalami kerusakan.³⁰

Dari berbagai penelitian Farmakologi yang telah dilakukan, disimpulkan bahwa molekul antioksidan endogen maupun eksogen, akan mengurangi kerusakan sel pada keadaan iskemik otak, sehingga saat terjadi stress oksidatif molekul-molekul antioksidan tersebut akan berkurang. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa berkurangnya molekul-molekul antioksidan ini berlangsung

sejak awitan sampai akhir minggu pertama, setelah itu akan kembali normal secara perlahan-lahan.³⁷

Jaringan otak dan saraf mudah terserang stress oksidatif, karena:²¹

1. Tingginya lalu lintas kalsium melewati membran neuron yang melakukan interferensi dengan transport ion-ion lainnya dapat meningkatkan kalsium bebas intraseluler.
2. Adanya asam amino eksitatorik seperti glutamat yang bila berlebihan akan menjadi toksin neuron.
3. Tingginya konsumsi oksigen/unit masa jaringan seperti pada mitokondria.
4. Lipid membran neuron banyak mengandung asam lemak tak jenuh.
5. Pertahanan antioksidan jaringan otak yang sangat terbatas.

Akibat adanya stress oksidatif maka akan timbul konsekuensi terhadap neuron dan glia melalui beberapa mekanisme, yaitu:²³

1. Peningkatan peroksidasi lipid pada membran sel.
2. Kerusakan oksidatif terhadap DNA antara lain berupa modifikasi basa purin atau pirimidin.
3. Kerusakan protein, menyebabkan perubahan konformasi, polimerisasi dan fragmentasi protein.
4. Induksi apoptosis dan nekrosis.

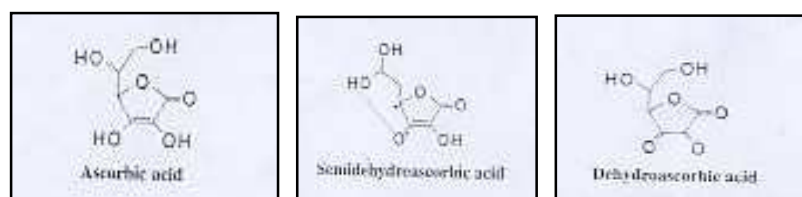
2.2.3 Asam askorbat sebagai antioksidan

Sistem pertahanan antioksidan dapat dibagi menjadi dua kelompok utama, yaitu kelompok antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Kelompok antioksidan endogen terdiri dari: Superoksida Dismutase (SOD), katalase,

peroksidase, dan Glutation Peroksidase (GpX). Kelompok antioksidan eksogen terdiri: asam askorbat, α tokoferol, dan β karoten.⁷

Sebagai antioksidan, asam askorbat akan mereduksi radikal bebas dengan mendonasikan 2 elektron dari sebuah ikatan ganda antara karbon ke 2 dan 4 molekul karbon, sehingga dapat mencegah teroksidasinya senyawa lain. Namun demikian, sebagai akibat reaksi tersebut maka asam askorbat sendiri akan teroksidasi.⁷

Senyawa yang terbentuk setelah asam askorbat kehilangan 1 elektron merupakan senyawa radikal bebas, yaitu radikal askorbil. Sebagai perbandingan dengan radikal bebas lainnya, radikal askorbil relatif stabil dengan waktu paruh 10^{-5} detik dan bersifat kurang reaktif. Sifat ini menjelaskan mengapa asam askorbat menjadi antioksidan yang istimewa. Secara sederhana, radikal bebas yang reaktif dan bersifat merusak dapat berinteraksi dengan asam askorbat. Radikal bebas yang reaktif akan direduksi dan radikal askorbil yang terbentuk bersifat kurang reaktif.³

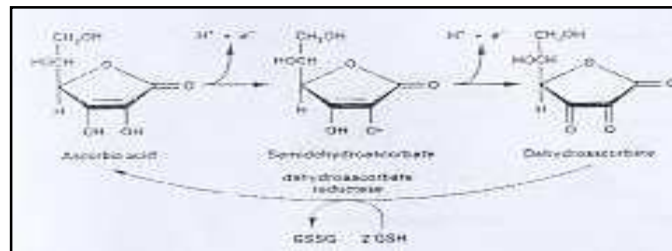


Gambar 2. Metabolisme asam askorbat.⁶

Radikal askorbil dengan elektron yang tidak berpasangan merupakan senyawa yang tidak kekal. Selanjutnya, dengan hilangnya elektron ke 2 maka akan terbentuk senyawa baru, yaitu asam dehidroaskorbat. Pembentukan radikal askorbil dan asam dehidroaskorbat dimediasi oleh banyak jenis oksidan

dalam sistem biologi, termasuk diantaranya: molekul oksigen, superoksida, radikal hidroksil, spesies nitrogen reaktif, "trace metal iron" serta copper.⁷

Setelah terbentuk, radikal askorbil dan asam dehidroaskorbat dapat direduksi kembali menjadi asam askorbat oleh enzim semidehidroaskorbat reduktase yang tersebar luas, dengan NADPH sebagai sumber reduksi yang ekuivalen.⁷ Asam askorbat dapat diregenerasi dari asam dehidroaskorbat melalui reaksi kimia dengan glutathion yang telah tereduksi atau dengan asam lipoat (asam dihidrofilik) sebagai reduksi yang dikatalisis oleh aktifitas reduktase asam dehidro askorbat, yang dapat ditemukan di banyak jaringan.⁶



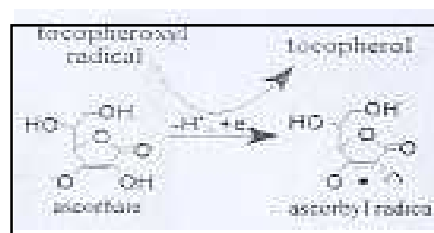
Gambar 3. Regenerasi asam askorbat.⁶

Jika asam dehidroaskorbat tidak direduksi kembali menjadi asam askorbat, maka ia akan dihidrolisis menjadi asam 2,3 diketogulonik. Hasil reduksi tersebut bersifat kekal. Senyawa ini terbentuk sebagai akibat dari putusnya cincin lakton yang merupakan bagian dari asam askorbat, radikal askorbil dan asam dehidroaskorbat. Selanjutnya asam 2,3 diketogulonik akan dimetabolisme menjadi silose, silonate, liksonatte dan oksalat.⁷

Senyawa yang menerima elektron dan direduksi oleh asam askorbat dapat dibagi menjadi beberapa kelompok:⁷

- Senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan (radikal bebas), seperti ROS (superoksida, radikal hidroksil, radikal peroksil), radikal sulfur dan radikal nitrogen-oksigen.

- Senyawa yang bersifat reaktif tetapi bukan merupakan radikal bebas, termasuk disini adalah asam hipoklorus, nitrosamine, dan senyawa asam nitrous yang berhubungan dengan ozon.
- Senyawa yang terbentuk melalui reaksi dengan kelompok senyawa radikal bebas maupun kelompok senyawa yang bersifat reaktif yang kemudian beraksi dengan asam askorbat. Sebagai contoh: terbentuknya radikal α tokoferol yang dihasilkan saat oksidan radikal eksogen berinteraksi dengan α tokoferol pada *low-density lipoprotein* (LDL). Radikal tokoferol dapat direduksi kembali oleh asam askorbat menjadi α tokoferol.
- Reaksi transisi mediasi metal yang melibatkan senyawa *iron* dan *copper*. Sebagai contoh: reduksi, khususnya reduksi iron oleh asam askorbat akan membentuk radikal lain melalui reaksi kimia *Fenton*.



Gambar 4. Oksidasi radikal tokoferol oleh asam askorbat.⁶

Oksidan yang telah disebutkan diatas dapat bereaksi dengan 3 kelompok biomolekul yang secara umum dikategorikan berdasarkan: lokasi ditemukannya oksidan, lapisan terluar sel, dan didalam sel (lipid, protein, dan DNA).

2.2.3.1 Asam askorbat sebagai antioksidan umum

Asam askorbat akan merubah reaksi dan hasil reaksi jika ia terdapat ditempat-tempat berikut:⁷

- Lipid.

Interaksi ROS dengan membran lipid dan lipid dalam sirkulasi lipoprotein (LDL) akan menyebabkan peroksidasi lipid. Setelah peroksidasi lipid terbentuk, ia akan bereaksi dengan oksigen untuk membentuk radikal peroksil yang bersifat sangat reaktif, selanjutnya akan terbentuk hidroperoksida lipid, proses ini dikenal sebagai "propagasi radikal bebas". Asam askorbat dapat mereduksi inisiasi spesies oksigen reaktif, sehingga inisiasi atau kelanjutan peroksidasi lipid dapat dihambat.³⁸

- Protein.

Protein akan mengalami oksidasi melalui beberapa mekanisme. Sebuah rantai peptida dapat dipecah oleh radikal bebas, dan asam amino spesifik akan teroksidasi. Asam amino yang paling sering mengalami oksidasi adalah sistein dan methionin. Seperti pada lemak, propagasi juga dapat terjadi pada protein, menghasilkan spesies yang bersifat reaktif.⁷

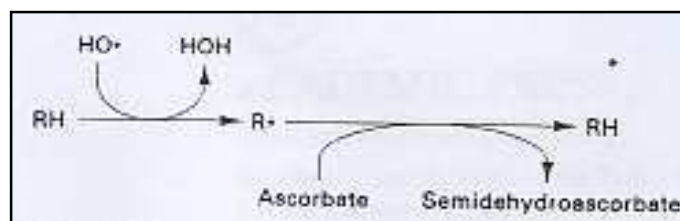
Dengan menghambat inisiasi radikal bebas, asam askorbat akan melindungi protein atau asam amino terhadap proses oksidasi dan propagasi radikal bebas.⁷

- DNA.

Proses oksidasi dapat mempengaruhi DNA secara tidak langsung melalui oksidasi protein atau oksidasi lipid, maupun secara langsung melalui oksidasi DNA. Oksidasi secara tidak langsung akan menyebabkan kerusakan DNA, termasuk oksidasi protein. Interaksi ROS dengan lipid menghasilkan peroksidasi lipid, selanjutnya sebagian peroksidasi lipid akan bereaksi dengan DNA. Reaksi tersebut akan menginduksi mutasi DNA.

Seperti halnya ROS, maka spesies nitrogen reaktif dapat merusak pertahanan terhadap radikal bebas, perbaikan DNA atau induksi peroksidasi lipid yang dihasilkan pada kerusakan sel lebih lanjut terhadap lipid, protein, maupun DNA.⁷

Mekanisme terpenting pada proses rusaknya DNA melibatkan serangan radikal bebas langsung terhadap nukleotida pada DNA. Guanine merupakan dasar DNA yang paling mudah diserang oleh radikal bebas. Saat hal itu terjadi, maka akan terbentuk hasil oksidasi nukleotida (8 hidroksiguanin) dan turunan nukleosidanya (8-hidroksi-2'-deoksiguanosine). Kedua senyawa ini dapat terbentuk secara langsung maupun melalui derivatisasi. DNA dapat juga dirusak oleh spesies nitrogen reaktif. Sebagai contoh: radikal NO dapat merusak untaian DNA dan titik mutasi. Asam askorbat dapat mencegah kerusakan DNA dengan mengurangi spesies radikal secara langsung, menurunkan pembentukan spesies reaktif seperti hidroperoksida lipid atau mencegah serangan radikal bebas terhadap protein yang berfungsi dalam perbaikan DNA.⁷



Gambar 5. Asam askorbat sebagai antioksidan.⁶

2.2.3.2 Asam askorbat sebagai antioksidan di otak

Pada *stroke iskemik* fase akut dimana terjadi kerusakan sawar darah otak maka asam askorbat dapat menembus sawar darah otak. Pertahanan antioksidan oleh asam askorbat di otak terutama bertujuan untuk menjaga agar

kadar oksigen didalam sel serendah mungkin, konsisten dengan fungsi normalnya. Kadar oksigen yang rendah akan menurunkan reaksi auto oksidasi dan kebocoran elektron dari rantai transport elektron dalam mitokondria.²¹

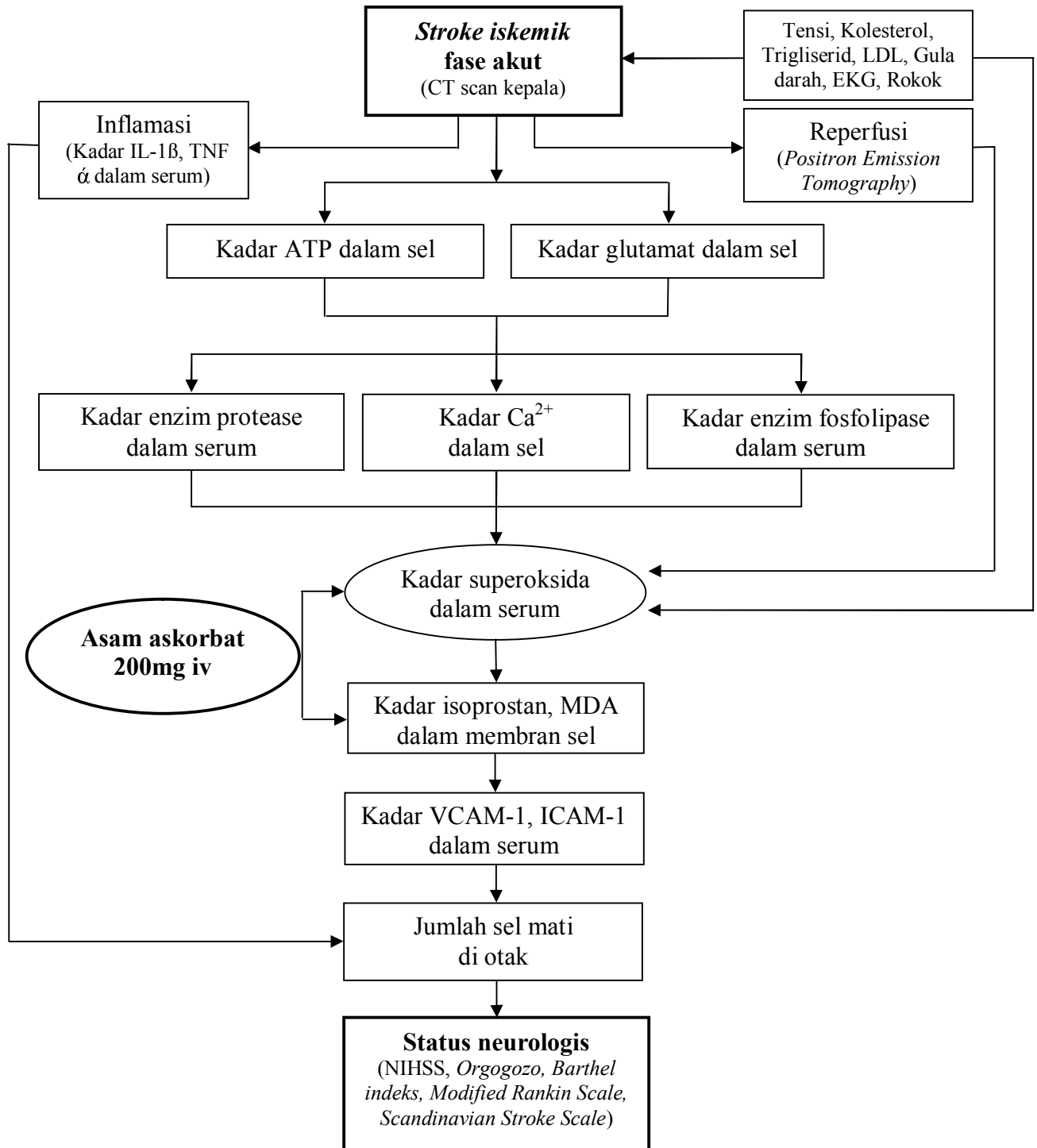
Selain dapat bereaksi dengan superoksida yang bersifat toksik, asam askorbat juga dapat bereaksi dengan radikal hidrosil dan radikal tokoferol. Reaksi tersebut merupakan dasar yang penting diseluruh sel aerob yang harus bertahan melawan unsur-unsur toksik.⁶

2.3 Status neurologis

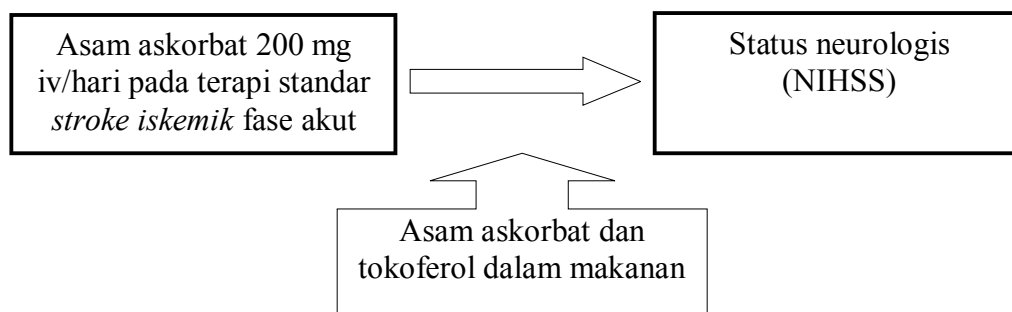
Hingga saat ini terdapat banyak instrumen yang dapat digunakan untuk menilai status neurologis penderita *stroke*, diantaranya adalah *Orgozo*, *Barthel indeks*, *Modified Rankin Scale*, *Scandinavian Stroke Scale* dan NIHSS.¹⁰ Penilaian status neurologis berdasar NIHSS memiliki keunggulan dibandingkan dengan instrumen status neurologis lainnya, karena cakupan NIHSS cukup luas sehingga penilaiannya dapat menggambarkan fungsi otak secara keseluruhan. Adapun pemeriksaan status neurologis tersebut meliputi tingkat kesadaran, bahasa, neglek, lapangan pandang, gerakan ekstra okuler, kekuatan motorik, ataksia, disartria, dan gangguan sensorik.³⁹

Rentang skala NIHSS adalah 0-82, diklasifikasikan menjadi: ringan (0-10), sedang (11-20), dan berat (> 20).⁴⁰ Semakin kecil nilai yang didapat maka status neurologis penderita *stroke* semakin mendekati normal.¹⁰

2.4 Kerangka teori



2.5 Kerangka konsep



2.6 Hipotesis

Penambahan asam askorbat 200 mg intravena/hari selama 7 hari pada terapi standar *stroke iskemik* fase akut memperbaiki status neurologis berdasarkan NIHSS.