

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Stroke**

##### **2.1.1 Stroke Iskemik**

Sebagai penyumbang angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di dunia, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan stroke sebagai kumpulan tanda-tanda klinis yang berkembang pesat ditandai adanya gangguan fungsi otak fokal, berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain vaskuler.<sup>15,16</sup> Stroke juga mampu menyebabkan kecacatan atau disabilitas<sup>17</sup>

Faktor risiko stroke dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah.

- 1) Faktor risiko yang tidak bisa diubah yaitu genetik, jenis kelamin, usia, dan ras
- 2) Faktor risiko yang dapat diubah meliputi hipertensi, riwayat penyakit kardiovaskular, merokok, fibrilasi atrium, dislipidemia, obesitas, gangguan koagulasi, diabetes melitus, kondisi inflamasi, infeksi, dan pasien dalam terapi hormon.<sup>18</sup>

Dalam dokumen *An Updated Definition of Stroke for the 21st Century*, *The Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association* 2013 mendefinisikan infark sistem saraf pusat sebagai kematian sel otak, medula spinalis, atau retina akibat iskemik, berdasarkan:

1. Bukti neuropatologis, bukti neuroimaging, dan/atau bukti objektif lainnya adanya cedera iskemik fokal pada otak, medulla spinalis, atau retina sesuai dengan distribusi vaskuler, atau
2. Bukti klinis adanya cedera iskemik fokal pada otak, medula spinalis, atau retina berdasarkan gejala yang menetap  $\geq 24$  jam atau hingga mengalami kematian, dengan faktor penyebab lain disingkirkan.<sup>18,19</sup>

Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh cedera iskemik fokal, medulla spinalis, atau retina.<sup>19</sup> Terjadinya lesi iskemik parenkim otak disebabkan oleh gangguan suplai darah otak yang persisten, biasanya oleh blokade pembuluh darah yang memberikan suplai (arterial), atau yang lebih jarang oleh hambatan aliran vena yang menyebabkan statis darah di otak dengan gangguan sekunder pada penghantaran oksigen dan nutrisi otak.<sup>19</sup>

### **2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik**

Patofisiologi stroke iskemik merupakan suatu proses yang kompleks, melibatkan mekanisme eksitotoksisitas, jalur inflamasi, kerusakan oksidatif, ketidakseimbangan ion, apoptosis, angiogenesis, dan neuroprotektif. Kaskade iskemik yang terjadi pada stroke akut menghasilkan kematian sel neuron dan kerusakan fungsional yang permanen. Strategi terapi stroke berkembang menjadi dua tujuan utama; mengembalikan aliran darah otak dan meminimalisir efek iskemik yang menyebabkan kematian neuron.<sup>20</sup>

Sistem saraf pusat memiliki kebutuhan energi yang sangat tinggi dan hanya dapat dipenuhi oleh suplai substrat metabolik yang terus menerus dan tidak

terputus. Pada keadaan normal, energi tersebut hanya berasal dari metabolisme aerob glukosa. Otak tidak memiliki persediaan energi untuk digunakan saat terjadi gangguan penghantaran substrat. Sehingga tanpa suplai glukosa dan oksigen yang adekuat, fungsi neuron akan menurun dalam beberapa detik.<sup>21</sup>

Untuk mempertahankan jaringan otak intak secara struktural dan untuk membuatnya tetap berfungsi membutuhkan sejumlah energi yang berbeda. Kebutuhan aliran darah minimal untuk memelihara struktur otak adalah sekitar 5-8 ml/100 g/menit (pada jam pertama iskemik). Sementara, kebutuhan aliran darah minimal untuk berlanjutnya fungsi adalah 20 ml/100 g/menit. Karena itu, dapat terlihat adanya defisit fungsional tanpa terjadinya kematian jaringan.<sup>21</sup>

Terdapat dua mekanisme patofisiologi pada iskemik otak yaitu hilang atau berkurangnya suplai oksigen dan glukosa yang terjadi sekunder akibat oklusi vaskuler, serta perubahan metabolisme seluler akibat gangguan proses produksi energi. Oklusi menyebabkan gangguan hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap dikenal beberapa *critical level* berdasarkan beratnya oklusi<sup>22</sup>, yaitu:

1. Tingkat kritikal pertama

Menurut Hossmann, apabila CBF menurun hingga 70-80% (kurang dari 50-55 ml/100 gr/menit), respon pertama otak adalah terjadinya gangguan sintesa protein karena adanya disagregasi ribosom.<sup>22</sup>

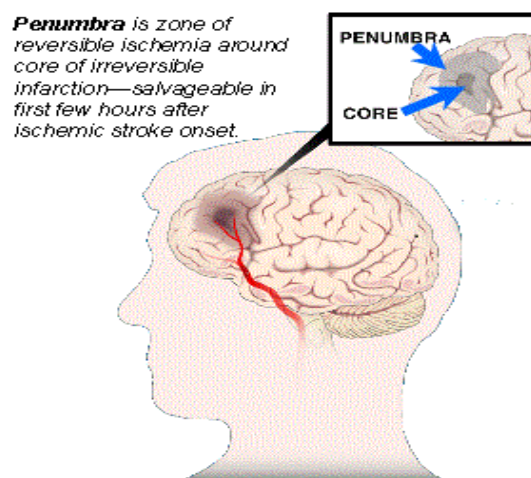
## 2. Tingkat kritikal kedua

Apabila CBF berkurang hingga 50% (hingga 35 ml/100 gr/menit), akan terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik<sup>22</sup>

## 3. Tingkat kritikal ketiga

Terjadi bila CBF berkurang hingga 30% (hingga 20 ml/100 gr/menit). Pada keadaan ini akan terjadi berkurangnya produksi *adenosine triphosphate* (ATP), defisit energi, gangguan transport aktif ion, instabilitas membran sel, serta dilepaskannya neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan.<sup>22</sup>

Pada saat CBF hanya mencapai 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr/menit), neuron-neuron otak kehilangan gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran. Jika jaringan otak mendapat aliran darah kurang dari 10 ml/100 gr/menit akan terjadi kerusakan neuron yang ireversibel secara cepat dalam waktu 6-8 menit. Daerah ini disebut “*ischemic core*” (inti infark).<sup>22</sup>



**Gambar 1. Penumbra Iskemik**

Pada daerah *ischemic core*, kematian sel sudah terjadi sehingga mengalami nekrosis akibat kegagalan energi yang merusak dinding sel beserta isinya sehingga mengalami lisis (sitolisis), sedangkan pada daerah penumbra sel neuron masih hidup, tetapi metabolisme oksidatif sangat berkurang serta pompa ion sangat minimal mengalami proses depolarisasi neuronal, yang bila terjadi secara berkepanjangan sel tidak lagi dapat mempertahankan integritasnya sehingga akan terjadi kematian sel yang secara akut timbul melalui proses apoptosis, suatu disintegrasi elemen-elemen seluler secara bertahap dengan kerusakan dinding sel yang disebut apoptosis.

Konsep penumbra tersebut merupakan dasar pengobatan stroke, karena merupakan manifestasi terdapatnya struktur seluler neuron yang masih hidup dan mungkin masih reversibel apabila dilakukan pengobatan yang cepat dan tepat. Disintegrasi sitoplasma dan disrupsi membran sel juga menghasilkan ion-ion radikal bebas yang dapat makin memperburuk keadaan lingkungan seluler.<sup>23</sup>

### **2.1.3 Keluaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut**

Keluaran klinis merupakan gambaran yang tampak pada pasien stroke iskemik akut dalam kurun waktu pada 24 jam hingga 48 jam pertama saat pertama kali pasien datang ke rumah sakit dan pada saat pulang setelah mendapatkan perawatan.

Keluaran klinis neurologis meliputi berbagai hal pemeriksaan yaitu tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, gerakan

mata konjugat horizontal, pemeriksaan lapangan pandang, berat paresis wajah, motorik, ataksia, sensori, bahasa, dan disartria.

Hingga saat ini terdapat banyak instrumen yang dapat digunakan untuk menilai keluaran neurologis penderita stroke, diantaranya adalah *Barthel Index*, *Modified Ranking Scale*, *Scandinavian Stroke Scale*, dan *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS).<sup>24</sup>

*Barthel Index* mengukur kemandirian fungsional dalam hal perawatan diri dan mobilitas. *Barthel Index* dapat digunakan sebagai kriteria dalam menilai kemampuan fungsional bagi pasien-pasien yang mengalami gangguan keseimbangan, terutama pada pasien pasca *stroke*.<sup>25</sup> *Modified Ranking Scale* merupakan skala yang umum digunakan untuk mengukur derajat kecacatan maupun ketergantungan orang-orang yang pernah menderita *stroke*.<sup>26</sup>

Dari beberapa instrumen tersebut, *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS) adalah pengukuran kuantitatif defisit neurologis *stroke* yang telah terbukti dapat dipertanggungjawabkan dan memiliki validitas prediktif untuk *outcome stroke* jangka panjang.<sup>27</sup> *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS) banyak digunakan dan dapat dilakukan dengan cepat pada saat pasien masuk rumah sakit. *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS) dapat memprediksi bentuk perawatan pada pasien *stroke* paska akut. Prediksi awal ini dapat memfasilitasi penghematan waktu dan biaya serta dapat menentukan langkah rehabilitasi dan perawatan serta bahkan dapat menurunkan angka lama pada perawatan fase akut.

Adanya perbaikan skor *National Institutes of Health Scale Stroke* (NIHSS) diantara saat datang dan pulang menunjukkan keluaran yang baik. Pemeriksaan defisit neurologis pada pasien stroke bersifat kuantitatif yang terdiri dari 13 item pertanyaan dengan skala 0 hingga 42.<sup>28,29</sup> Kuesioner NIHSS (*National Institutes of Health Scale Stroke*) dituangkan dalam skor 1-42 dengan interpretasi defisit neurologis ringan (skor < 5), defisit neurologis sedang (skor 5-25) dan defisit neurologis berat (skor > 25).

#### **2.1.4 Faktor yang Berpengaruh terhadap Keluaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut**

Terdapat banyak faktor fisiologis yang dapat mempengaruhi *outcome* setelah stroke dan kehadiran atau ketidakhadiran suatu kondisi tersebut dapat memperburuk *outcome*. Hipertensi, hiperglikemi, hipertermia, dan peningkatan tekanan intrakranial merupakan indikator independen yang memperburuk *outcome* pasca stroke.<sup>30</sup>

Penelitian Saposnik *et al* mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien stroke iskemik akut berdasarkan *severity* dari stroke pada hari ke-7, hari ke-30 dan satu tahun pasca stroke iskemik, menunjukkan bahwa beberapa faktor yang berhubungan dengan mortalitas 7 hari pasca stroke juga berhubungan dengan mortalitas satu tahun pasca stroke. Hal ini mengindikasikan bahwa pengamatan mortalitas 7 hari menjadi indikator yang mudah dilakukan dalam pengamatan keluaran stroke.<sup>31</sup>

#### **2.1.4.1 Usia**

Rentang usia pada pasien stroke pertama pada studi kohort di Framingham adalah 69-76 tahun pada pria dan 69-81 tahun pada wanita. Studi sebelumnya dari Framingham menunjukkan bahwa usia lanjut pada stroke pertama secara independen terkait dengan peningkatan mortalitas 30-hari. Collins *et al* mengelompokkan pasien stroke iskemik menjadi lima kategori usia: di bawah 45 tahun (2,4%), 45-54 tahun (10,3%), 55-64 tahun (21,9%), 65-74 tahun (39,1%), dan 75 tahun dan lebih tua (26,3%). Usia lanjut (>75 tahun) memiliki faktor resiko yang lebih besar untuk mortalitas 30-hari.<sup>30</sup>

Usia lanjut, diabetes dan tipe stroke merupakan prediktor independen mortalitas 30 hari dalam studi oleh de Jong *et al*. Angka kematian jangka pendek berhubungan dengan usia, perubahan tingkat kesadaran dan adanya gagal jantung kongestif. Dalam studi ini, usia rata-rata adalah 63 tahun pada pria dan 64 tahun pada wanita. Peningkatan usia berhubungan signifikan dengan risiko kematian akibat stroke.<sup>30</sup>

#### **2.1.4.2 Tekanan darah**

Peningkatan akut tekanan darah terjadi setelah stroke hemoragik dan stroke iskemik. Hipertensi terjadi pada sekitar 75 persen pasien stroke dan berkembang pesat setelah onset stroke. Hal ini terkait dengan *outcome* yang buruk karena memicu re-infark awal, transformasi hemoragik dan edema serebral. Namun dilaporkan hipotensi juga terkait dengan *outcome* yang buruk, meskipun perannya belum banyak dibuktikan. Hipotensi biasanya menjadi penanda adanya penyakit ko-morbid yang serius, seperti jantung iskemik, yang kemudian



berkontribusi pada perburukan *outcome*. Penurunan perfusi serebral pada hipotensi juga dapat menyebabkan perluasan infark.<sup>32</sup> Studi lain mengatakan riwayat hipertensi berkaitan dengan risiko mortalitas 30 hari, namun tidak dengan tekanan darah yang diukur saat masuk rumah sakit.<sup>30</sup>

#### **2.1.4.3 Kadar Glukosa Darah**

Hiperglikemia biasanya ditemukan di semua jenis stroke dan diamati terdapat pada sekitar 20-50 persen dari semua pasien stroke akut. Green *et al* menemukan perburukan *outcome* pada model tikus stroke dengan hiperglikemia.<sup>32</sup> Hiperglikemia saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan keparahan klinis dan pertumbuhan infark yang lebih besar, sehingga memperburuk kerusakan iskemik di daerah strategis yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan perburukan *outcome* fungsional. Kemungkinan besar hiperglikemia mengurangi waktu kritis untuk penyelamatan jaringan.<sup>33</sup>

Mekanisme hiperglikemia memperburuk *outcome* yaitu dengan meningkatkan ukuran infark, transformasi hemoragik, kerusakan sawar darah otak, meningkatkan edema serebral, penurunan CBF regional dan penurunan metabolisme oksidatif yang meningkatkan glikolisis anaerobik yang kemudian menyebabkan asidosis laktat.<sup>32</sup>

#### **2.1.4.4 Kategori Gizi**

Berdasarkan Standar Operasional Prosedur (SOP) di RSUP Dr. Kariadi Semarang kategori gizi pasien dikelompokkan menjadi tiga nilai, yaitu status gizi baik (A), berisiko malnutrisi (B), malnutrisi berat (C). Penilaian berdasarkan kriteria perubahan berat badan, asupan makan dalam dua minggu terakhir, gejala gastrointestinal, faktor penyakit pemberat, penurunan kapasitas fungsional.

## **2.2 Zink**

Banyak faktor dikaitkan dengan keluaran klinis akhir pasien stroke. Salah satunya dikaitkan dengan status mikronutrien pasien yaitu kadar zink. Kadar zink serum yang rendah ternyata berhubungan dengan keluaran klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik. Proses plastisitas jaringan saraf dan neuroproteksi saat stroke tergantung pada ketersediaan makro dan mikronutrien otak. Status *trace element* menjadi hal penting untuk dipertimbangkan pada pasien dengan stroke.<sup>9</sup>

### **2.2.1 Karakteristik Zink**

Zink adalah mikromineral (*trace element*) esensial terbanyak kedua setelah besi dalam tubuh manusia.<sup>34</sup> Jumlah zink dalam tubuh manusia berkisar antara 1,5 hingga 2,5 gram atau sekitar 0,003% dari total berat tubuh. Zink ditemukan pada seluruh jaringan tubuh terutama jaringan bebas lemak dimana kadar zink dapat mencapai 30 mg/kg jaringan. Sebanyak 90% zink tersimpan didalam tulang dan otot sedangkan 10% lainnya bersifat metabolik aktif. Jumlah zink yang aktif ini sangat rentan mengalami perubahan terkait bioavailabilitas zink

dalam makanan. Konsentrasi zink dalam serum berkisar antara 0,66-1,10 mcg/ml.<sup>35,36</sup>

Zink merupakan *trace element* yang esensial bagi tubuh untuk struktur enzimatik. Beberapa jenis enzim memerlukan zink bagi fungsinya. Banyak enzim yang mengandung zink dalam struktur molekulnya, diantaranya karbonik anhidrase dan fosfatase alkalis. Struktur zink merupakan bagian dari metaloenzim, seperti alkalin fosfatase, alkohol dehidrogenase, insulin, karbonik anhidrase, dan karbopeptidase. Peranan zink dapat sebagai agen reduksi dan dapat membentuk ikatan yang stabil dengan ion-ion yang lain. Lebih dari 1 % kode genetik pada manusia diperkirakan terdiri dari campuran zink dengan protein.<sup>37</sup>

Saat ini, pengukuran kadar zink serum (plasma) dan konfirmasi status defisiensi dengan pemberian zink *load* dianggap sebagai metode yang paling terpercaya dalam mendiagnosis defisiensi zink. Kadar zink serum mengikuti variasi sirkadian (kadar tinggi di pagi hari dan rendah di siang hari) dan perubahan kadar zink serum seseorang juga dapat dipengaruhi beberapa hal seperti puasa, konsumsi makanan, stres, konsumsi obat, ataupun kehamilan.<sup>37</sup>

Kadar zink intraseluler lebih tinggi daripada kadar di serum, sehingga kadar zink serum tidak sepenuhnya mencerminkan status nutrisi seseorang. Kadar zink serum mungkin berada pada batas terendah kisaran normal meski kondisinya sudah terdapat defisiensi zink.<sup>37</sup>

**Tabel 2. Kadar Zink Serum**

<b>Kadar zink serum (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>	<b>Kemungkinan kondisi</b>	<b>Tindakan yang dilakukan</b>
300-700	Intoksikasi akut	Pertolongan pertama
160-299	Intoksikasi atau peningkatan sekunder akibat intake berlebihan atau hemodialisis	Identifikasi penyebab dan singkirkan Follow up
70-125	Kisaran normal	
60-69	Defisiensi Zink Fluktuasi fisiologis Variasi disebabkan obat	Identifikasi penyebab dan singkirkan sesuai kebutuhan Terapi diet (makanan kaya zink) Suplementasi zink sesuai kebutuhan
Di bawah 59	Defisiensi	Identifikasi penyebab dan singkirkan Terapi diet (makanan kaya zink) Suplementasi zink
Di bawah 30	Defisiensi definit (acrodermatitis enteropathica, terapi parenteral tinggi kalori berkepanjangan)	Suplementasi zink

### 2.2.2 Sumber Zink

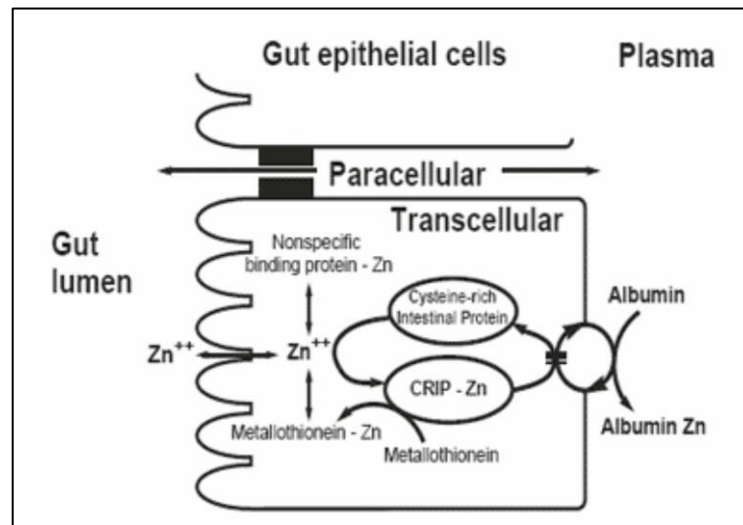
Zink tergolong mikronutrien esensial sehingga zink harus didapatkan dari luar tubuh baik melalui makanan maupun suplemen.<sup>38</sup>

Pada makanan hewani kandungan zink tergantung dari kandungan lemak karena jaringan lemak sangat sedikit mengandung zink dibandingkan jaringan otot (daging). Pada daging, kandungan zink paling banyak terdapat pada daging merah. Zink juga dapat diperoleh dalam jumlah besar pada kolustrum.<sup>39</sup>

Pada sumber nabati, kandungan zink bervariasi sesuai varietas, kelas dan lokasi penanaman. Tumbuhan hijau dan buah-buahan dengan kadar air tinggi memiliki kandungan zink yang rendah. Pada gandum, zink banyak terkandung pada lapisan luar gandum, sehingga roti yang dibuat dari gandum yang telah diproses (*white bread*) kandungan zinknya jauh lebih kecil dibanding roti dari gandum tanpa pemrosesan (*wholemeal bread*).<sup>39</sup>

### **2.2.3 Metabolisme Zink**

Penyerapan zink terjadi pada bagian atas usus halus. Sekitar 30% zink di dalam plasma berikatan dengan 2 alfa makroglobulin, sekitar 66% berikatan dengan albumin dan sekitar 2% membentuk senyawa kompleks dengan histidin dan sistein. Komplek zink-albumin disebut ligan zink makromolekul utama sedangkan ligan mikromolekul adalah kompleks zink-histidin dan zink-sistein yang berfungsi untuk menransport zink ke seluruh jaringan termasuk ke hati, otak, dan sel-sel darah merah. Zink diangkut oleh albumin dan transferin masuk ke aliran darah dan dibawa ke hati. Kelebihan Zink akan disimpan dalam hati dalam bentuk metalotionein, sedangkan yang lainnya dibawa ke pankreas dan jaringan tubuh lain., Zink digunakan untuk membuat enzim pencernaan di dalam pankreas, yang pada waktu makan dikeluarkan ke dalam saluran pencernaan. Dengan demikian saluran cerna memiliki dua sumber zink, yaitu dari makanan dan cairan pencernaan pankreas.<sup>36,37</sup>



**Gambar 2. Mekanisme Absorpsi Zink**

Absorpsi zink diatur oleh metalotionein yang disintesis di dalam sel dinding saluran pencernaan. Bila konsumsi zink tinggi, di dalam sel dinding cerna akan diubah menjadi metalotionein sebagai simpanan, sehingga absorpsi berkurang. Metalotionein di dalam hati mengikat zink hingga dibutuhkan oleh tubuh. Metalotionein diduga mempunyai peranan dalam mengatur kandungan zink di dalam cairan intraseluler. Metalotionein sangat kaya akan asam amino sistein dan dapat mengikat 9 gram atom logam untuk setiap protein. Protein ini sangat terikat erat dengan mineral-mineral zink. Beberapa penelitian membuktikan bahwa sintesis thionein dirangsang oleh adanya mineral zink.<sup>38-40</sup>

Metalotionein-III (MT-III) merupakan bagian yang spesifik dari metalotionein yang terdapat pada otak yang mengikat zink dan berfungsi sebagai simpanan (cadangan) zink dalam otak. Metalonein-III merupakan senyawa kompleks zink yang kemungkinan berperan dalam utilisasi zink sebagai neuromodulator. MT-III ditemukan khusus di neuron dan berlokasi predominan di neuron yang mensekuester zink di sinaps vesikel. mRNA MT-III ditemukan di

korteks, hippocampus, amigdala, dan serebellum. Peran MT adalah sebagai buffer zink sitoplasmik selama terjadi influks menuju sitoplasma, dan sejauh ini penyimpanan zink selular sementara adalah fungsi khusus MT. MT mempunyai peran pelindung krusial (dikarenakan sifat redoks-nya) saat terjadi radiasi, toksisitas logam berat, peroksidasi lipid, atau spesies oksigen reaktif. Tempat pengikatan yang spesifik terhadap zink pada MT sangat sensitif terhadap aktifitas redoks. Pada kondisi dengan produksi ROS, MT akan meningkatkan jumlah zink bebas dengan melepas ion zink. Sebaliknya, pada kondisi ROS yang menurun, MT akan menangkap zink bebas melalui peningkatan afinitas ikatan.<sup>41,42</sup>

Banyaknya zink yang diserap berkisar antara 15-40%. Absorpsi zink dipengaruhi oleh status zink dalam tubuh. Bila lebih banyak zink yang dibutuhkan, lebih banyak pula zink yang diserap. Begitu pula jenis makanan mempengaruhi absorpsi. Serat dan fitat menghambat ketersediaan biologik zink, sebaliknya protein histidin, metionin dan sistein dapat meningkatkan penyerapan. Tembaga dalam jumlah melebihi kebutuhan faal menghambat penyerapan zink. Sebagian zink menggunakan alat transpor transferin, yang juga merupakan alat transportasi besi. Bila perbandingan antara besi dan zink lebih dari 2 :1, transferin yang tersedia untuk zink berkurang, sehingga menghambat zink. Sebaliknya, dosis tinggi zink menghambat penyerapan besi.<sup>43-45</sup>

Zink diekskresikan melalui feses. Disamping itu Zn dikeluarkan melalui urin dan keringat serta jaringan tubuh yang dibuang, seperti kulit, sel dinding usus, cairan haid dan mani. Jumlah zink yang dibuang melalui urin berkisar antara 0.3-0.7 mg sedangkan melalui keringat antara 1 sampai 3 mg.<sup>41,43</sup>

#### 2.2.4 Fungsi Zink

Fungsi zink sangat beragam dalam tubuh manusia. Secara umum, zink memiliki tiga fungsi biologi utama dalam tubuh yaitu fungsi katalitik, fungsi struktural dan fungsi regulasi.<sup>45</sup> Fungsi katalitik zink adalah sebagai kofaktor esensial pada lebih dari 300 enzim dan 2000 faktor transkripsi dalam tubuh.<sup>46</sup>

Zink dapat berfungsi sebagai antidepresan di otak dengan cara menghambat ekspresi gen *brain derived neurotrophic factor* dan peningkatan *zinc synaptic pool* di hipokampus.

Zink memiliki fungsi sebagai antioksidan.<sup>47</sup> Potensi antioksidan zink terjadi melalui beberapa mekanisme. Pertama, zink menurunkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan cara menghambat (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) NADPH dan *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), yang mana merupakan enzim yang mengkatalisis produksi ROS pada metabolisme aerob dan peroksidasi lipid. Kedua, zink adalah kofaktor enzim *Superoxide Dismutase* (SOD), glutation, katalase yang berfungsi mengubah ROS menjadi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ketiga, zink akan berkompetisi dengan Fe<sup>2+</sup> dan Cu<sup>2+</sup> untuk berikatan dengan membran sel dan protein sehingga pembentukan ROS dari H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> akan terhambat. Keempat, zink meningkatkan produksi *metallothionein*, suatu polipeptida dengan berat molekul kecil yang mengandung asam amino sistein tanpa ada kandungan asam amino aromatik maupun histidin.<sup>46,48</sup>



### 2.2.5 Defisiensi Zink

Defisiensi zink terjadi karena asupan zink di bawah *Recommended Daily Allowance* (RDA).<sup>49</sup> Pada kondisi defisiensi, penurunan jumlah zink jaringan tidak merata. Penurunan zink terbesar terjadi di tulang, hati, testis dan plasma sedangkan kandungan zink pada jaringan otot serat lintang, kulit dan jantung relatif konstan. Secara umum gejala defisiensi zink tidak spesifik meliputi, dermatitis, retardasi pertumbuhan, diare, alopecia, glositis, penurunan berat badan, kelainan neurologis, distrofi kuku, hipofungsi tetis, disfungsi sistem imun, peningkatan oksidatif stres, dan peningkatan pembentukan sitokin pro-inflamasi. Defisiensi zink juga meningkatkan faktor risiko seseorang untuk menderita kanker, penyakit kardiovaskular, anemia, kelainan fungsi ginjal, osteoporosis serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit.<sup>47,50</sup>

### 2.2.6 Suplementasi Zink

Penggunaan suplementasi zink secara kronik hingga dosis 40mg/hari pada dewasa dianggap aman. Penggunaan zink di atas batas aman secara kronis dapat menyebabkan penurunan sistem imun, penurunan *High Density Lipoprotein* (HDL), anemia mikrositik hipokromik, dan peningkatan risiko kanker prostat. Penggunaan zink di atas batas aman kontraindikasi pada ibu hamil dan menyusui dengan status gizi yang baik.<sup>47</sup>

*Adverse effect* yang biasa terjadi setelah penggunaan suplemen dengan dosis tinggi diantaranya *metallic taste*, mual, muntah, nyeri perut, diare, penurunan imunitas, penurunan simpanan tembaga tubuh, infeksi saluran kencing,

dan nefrolitiasis. Zink dapat menghambat absorpsi penisilamin, tetrasiklin, quinolon dan tembaga. Suplementasi besi dan *phytate* akan menghambat absorpsi zink sehingga penggunaan bersama harus diberi jarak setidaknya dua jam sebelum dilakukan suplementasi zink.<sup>47</sup>

### **2.3 Zink dan Keluaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut**

Zink adalah salah satu logam transisi yang paling berlimpah di otak dan khususnya memiliki konsentrasi tinggi pada otak manusia.. Dalam Sistem Saraf Pusat (SSP) zink muncul dalam dua bentuk. Pertama, jumlah terbesar yaitu yang erat terikat pada protein seperti faktor transkripsi, metallothionein, dan enzim yang dependen zink. Kedua, sekitar 10% dalam bentuk bebas, tidak terikat ligan, sitoplasmik, atau ekstraseluler ditemukan dalam vesikel presinaptik.

Pada neuron normal, zink bebas terbanyak berlokasi di vesikel pre-sinap neuron glutamatergik, namun juga terlihat berlokasi pada neuron mengandung *Gama Amino Butiric Acid* (GABA). Regio yang kaya zink bebas vesikuler terdapat pada hippocampus, amigdala, dan bulbus olfaktori. Neuron *zinkergik* juga berlimpah di korteks.<sup>51</sup>

Dalam kondisi normal, zink dilepaskan vesikel sinaptik untuk memodulasi baik reseptor ionotropik atau metabotropik post sinaptik. Sementara dalam kondisi seperti cedera kepala traumatik, stroke atau epilepsi, influks berlebihan, zink ke dalam neuron menghasilkan neurotoksisitas dan kerusakan neuron post sinaptik. Namun di sisi lain, bukti yang berkembang juga menunjukkan bahwa defisiensi zink menyebabkan peningkatan risiko

perkembangan gangguan neurologi dibandingkan kelebihan zink. Defisiensi zink memang terbukti mempengaruhi neurogenesis dan meningkatkan apoptosis neuronal.<sup>52</sup>

Berada dalam fisiologi normal, kontrol homeostasis selalu disiapkan untuk mencegah akumulasi kelebihan atau kekurangan zink. Homeostasis zink seluler ini terjadi dari aksi regulasi terkoordinasi dipengaruhi oleh berbagai protein yang terlibat dalam ambilan, ekskresi, dan penyimpanan intraseluler. Protein-protein tersebut termasuk transporter membran dan metallothionein yang mengatur kadar zink intraseluler.<sup>45</sup>

Pada otak, zink terdapat dalam bentuk ion yang bebas dalam vesikel sinaptik, terutama di terminal glutamatergik. Zink yang dilepaskan secara sinaptik selama aktifitas neuronal mempengaruhi aktifitas reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), *α-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate glutamate* (AMPA), dan glycine inotropik. Efek zink pada reseptor eksitatorik glutamat sangatlah kompleks. Pertama, zink bekerja sebagai penghambat neuromodulator pelepasan glutamat. Awalnya ini diduga untuk menghambat aktifitas reseptor glutamat NMDA. Namun, sekarang tampaknya pengaturan zink baik pada reseptor glutamat NMDA dan AMPA cenderung bifasik dan spesifik pada sel. zink juga mengatur kanal voltase kalsium, sodium, potassium, dan klorida.<sup>53</sup>

Data yang tersedia menunjukkan bahwa hippocampus tampaknya yang paling responsif baik terhadap kekurangan maupun overdosis zink. Studi menunjukkan bahwa pada neuron terjadi akumulasi zink intraseluler selama iskemia otak focal, dengan akumulasi tertinggi di wilayah hippocampus, wilayah

yang paling rentan terhadap kerusakan eksitotoksik. Oleh karena hipokampus adalah wilayah otak yang berperan penting dalam kognitif serta neurogenesis, maka dampak dari defisiensi atau suplementasi zink pada proses ini akan menjadi penting. Diketahui bahwa diet yang kekurangan zink akan mengurangi jumlah sel progenitor dan neuron dewasa di girus dentatus. Serta dengan adanya asupan zink makan terjadi pemulihan sejumlah sel-sel ini.<sup>51</sup>

Kapasitas buffer zink menentukan apakah zink bebas intraseluler fisiologis (sitoprotektif) atau sitotoksik, sehingga mencegah kerusakan akibat kelebihan zink namun menghindari defisiensi zink pada tingkat yang berbahaya. Meskipun kelebihan zink menyebabkan aksi neurotoksik secara langsung, logam ini juga penting untuk aktifitas beberapa sistem biologis. Zink adalah faktor intrinsik untuk kelangsungan hidup neuron dan dalam jumlah yang moderat merupakan neuroprotektan aktif terhadap kematian sel neurotoksik.<sup>46</sup>

Homeostasis zink diatur ketat oleh sawar darah otak dan tidak mudah dipengaruhi oleh diet zink. Secara histokimia zink juga reaktif yang tampak pada pewarnaan Timm. Hal ini menunjukkan penyimpanan  $Zn^{2+}$  dapat berkurang pada kondisi defisiensi zink. Hipokampus merupakan bagian otak yang rawan terhadap defisiensi zink. Defisiensi zink menyebabkan sekresi glukokortikoid dari korteks adrenal yang abnormal tampak sebelum penurunan konsentrasi zink ekstraseluler di hipokampus. Hipokampus sangat kaya oleh reseptor glukokortikoid dan fungsi hipokampus berubah pada kondisi sekresi glukokortikoid yang abnormal. Defisiensi zink dapat menimbulkan gejala neuropsikologis dan mempengaruhi

kinerja kognitif. Defisiensi zink juga dapat mencetuskan eksitotoksisitas glutamat pada gangguan neurologis.<sup>42</sup>

Sekresi glukokortikoid abnormal berhubungan dengan gejala-gejala defisiensi zink. Selain itu, penurunan simpanan  $Zn^{2+}$  dapat disertai aksi glukokortikoid pada defisiensi zink. Adanya kerentanan simpanan  $Zn^{2+}$  di otak pada defisiensi zink, memungkinkan bahwa penurunan simpanan  $Zn^{2+}$  di jaringan perifer memicu sekresi glukokortikoid abnormal.<sup>42</sup>

Zink terlibat dalam pengkondisian iskemik (*ischemic preconditioning*), suatu fenomena neuroprotektif dimana dengan pemberian kondisi iskemik sublethal yang singkat akan mampu melindungi otak dari cedera iskemik yang lebih kuat berikutnya. Baik *ischemic preconditioning* maupun *postconditioning* merupakan strategi yang mirip dengan perlakuan hipotermia, yaitu dengan memacu *down*-regulasi metabolisme seluler dan jaringan untuk mengatasi pengaruh iskemia. Penelitian terkini menunjukkan bahwa iskemia sublethal memicu peningkatan zink intraseluler ringan yang neuroprotektif pada neuron yang mengalami pengkondisian iskemik.<sup>52</sup>

*Ischemic preconditioning* atau reperfusi parsial atau gradual memberikan pemahaman tentang mekanisme protektif cedera reperfusi dan jalur sinyal sel untuk *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK), Protein Kinase C (PKC) dan kanal ATP. Oleh karena banyak pembersih radikal seperti Cu-Zn SOD adalah protein yang mengandung zink, adanya peningkatan moderat zink sitosolik dapat bersifat protektif bagi neuron. Dengan demikian, peningkatan zink awal yang moderat pada kondisi iskemik atau penambahan zink sublethal dapat

mempromosikan ekspresi protein ini (meningkatkan kapasitas buffer zink) dan berperan sebagai antioksidan dan sitoprotektan.<sup>52</sup>

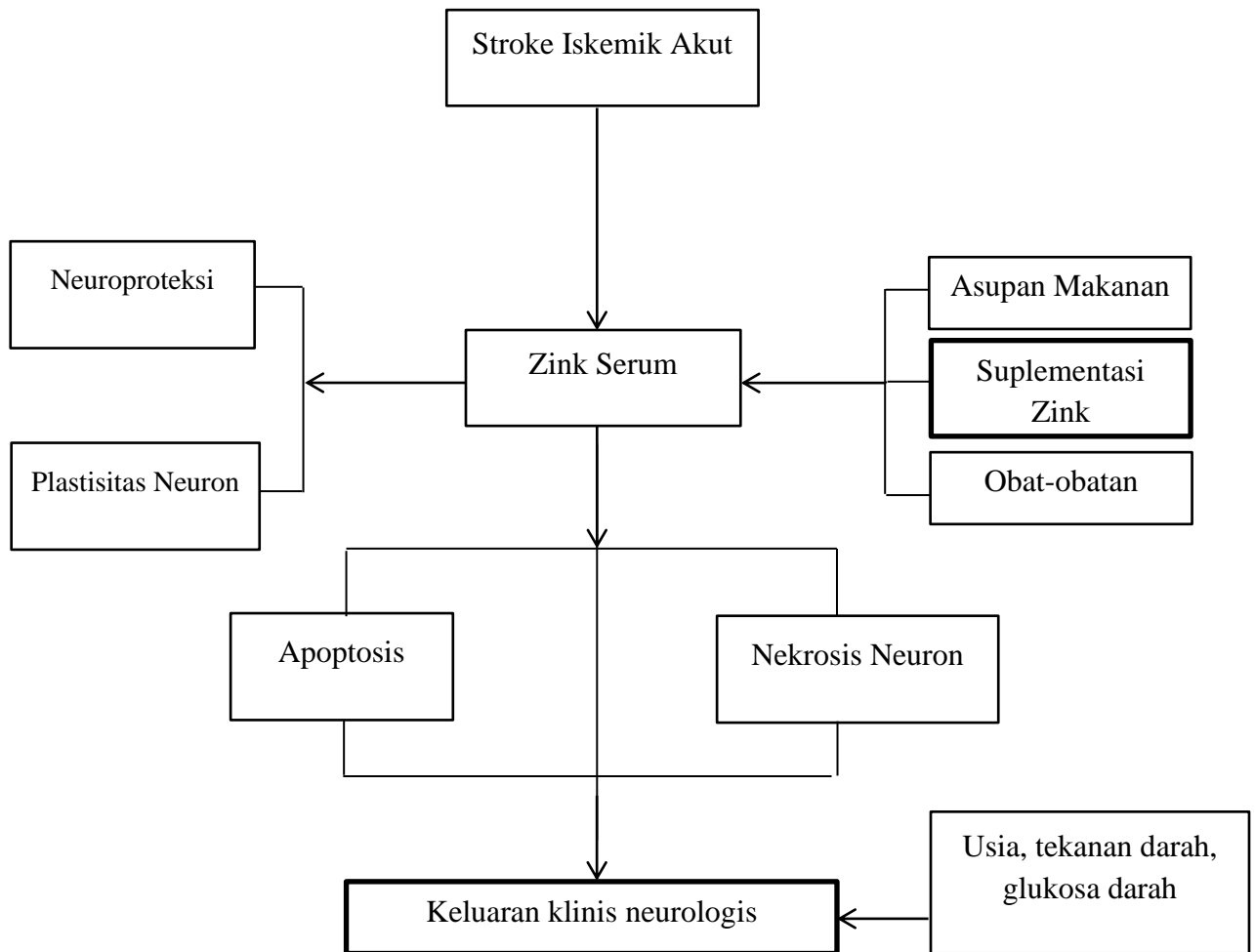
Zink juga memiliki efek stres oksidatif. Telah ditemukan bahwa baik konsentrasi zink yang tinggi dan sangat rendah dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan nitrosatif dengan meningkatkan ekspresi *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) dan NADPH oksidase, namun konsentrasi yang menengah adalah neuroprotektif. Ini menunjukkan sekali lagi pentingnya homeostasis zink untuk fungsi otak yang normal.<sup>45</sup>

Selama iskemi zink juga dapat mencapai efek protektif secara substansial menghambat masuknya Ca dengan memblokir kanal reseptor tipe glutamat. Zink dapat mengarahkan upaya anti-apoptosis melalui penghambatan berbagai kaspase, gen pro-apoptosis, dan endonuklease.<sup>52</sup>

Zink dapat memodulasi fungsi sinaptik dengan transaktivasi dari reseptor *Tropomyosin-Related Kinase B* (TrkB) dan aktivasi neurotropik yang diturunkan dari otak secara independen.<sup>53</sup>

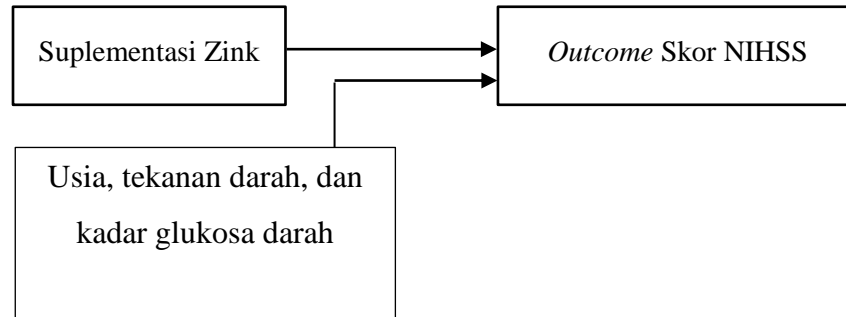
Penelitian terdahulu menemukan bahwa pasien stroke memiliki kadar zink serum yang signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol orang sehat yang disesuaikan umur dan jenis kelaminnya. Menariknya, tidak didapatkan perbedaan signifikan pada kadar kalsium, copper, atau besi di antara pasien stroke dan subjek kontrol orang sehat. Kadar zink yang rendah dihubungkan dengan peningkatan keparahan stroke.<sup>8</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



**Gambar 3. Kerangka Teori**

## 2.5 Kerangka Konsep



**Gambar 4. Kerangka Konsep**

## 2.6 Hipotesis

### 2.6.1 Hipotesis Mayor

Terdapat pengaruh suplementasi zink terhadap kadar zink serum dan keluaran klinis neurologis pasien stroke iskemik akut.

### 2.6.2 Hipotesis Minor

- a. Terdapat pengaruh kadar zink serum pasien stroke iskemik akut setelah pemberian suplementasi zink.
- b. Terdapat pengaruh keluaran klinis pasien stroke iskemik akut setelah pemberian suplementasi zink.