

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah penyakit serebrovaskular dimana terjadi gangguan perfusi oksigen ke sel-sel otak yang menyebabkan kerusakan iskemik sel otak dan berisiko mengalami kematian sel otak. Stroke dikelompokkan menjadi dua kategori umum yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Serangan stroke iskemik berlangsung selama kurang dari 24 jam dan merupakan risiko besar terjadinya infark serebral (Caplan, 2016). Tercatat sebanyak 610.000 serangan stroke dan 185.000 stroke berulang setiap tahunnya, 87% diantaranya adalah stroke iskemik menurut data analisis oleh *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2020. Riset Riskesdas yang dilakukan pada tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit tidak menular di Indonesia khususnya stroke meningkat menjadi 10,9% dari 7% serta 9,4% diantaranya mengalami disabilitas berat.

Jaringan iskemik pada serangan stroke mengaktifasi sel endothelial sehingga mengeluarkan senyawa *damage-associated molecular pattern* (DAMPs) dan sitokin inflamasi untuk mengundang sel imun dan sel inflamasi serta mengekspresikan molekul adhesi, selain itu nervus vagus yang teraktivasi menyebabkan dismotilitas, disbiosis, dan peningkatan permeabilitas usus sehingga dapat terjadi translokasi bakteri intestinal dan migrasi sel inflamasi dan sel imun melalui sirkulasi yang dapat

memperparah jejas (Arya dan Hu, 2018; D'Amelio dan Sassi, 2018). Peningkatan glutamat akibat kerusakan jaringan otak menyebabkan penurunan kadar zinc pada intraseluler otak menyebabkan disfungsi mitokondria dan aktivasi Reactive Oxygen Species (ROS) sehingga dapat mengakibatkan nekrosis jaringan (Galasso dan Dyck, 2007). Komplikasi yang terjadi paska stroke mencakup fungsi organ tubuh yang luas pada 40% sampai 96% penderita stroke, 26% diantaranya mengalami komplikasi pada sistem gastrointestinal (Gillen, 2016; Tan *et al.*, 2020). Satu minggu pertama setelah kejadian stroke terjadi komplikasi neurologis dan non-neurologis, pada komplikasi nonneurologis persentase terbanyak adalah mengalami infeksi pneumonia 9%, retensio urin 5%, sementara risiko terjadinya konstipasi akibat dismotilitas usus pada pasien dengan stroke berkisar antara 16% hingga 66% (Navarro *et al.*, 2008; Ingeman *et al.*, 2011).

Disbiosis microbiota usus yang merupakan salah satu komplikasi pada system gastrointestinal disebabkan dismotilitas usus serta akibat respon inflamasi steril yang dimediasi oleh *damage-associated molecular pattern* (DAMPs) dengan berinteraksi melalui *pattern-recognition receptors* (PRRs) mengaktivasi respon imun dan inflamasi menyebabkan translokasi dan migrasi bakteri komensal usus serta sitokin inflamasi yang akan menurunkan *outcome* stroke serta menambah keparahan jejas inflamasi oleh sel imun dan sel inflamasi (Benakis *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2016). Interaksi antara sistem imun dan microbiota komensal usus meningkatkan aktivitas proinflamasi yang meningkatkan permeabilitas usus yang memudahkan microbiota usus

masuk ke dalam sistemik melalui mediasi oleh sitokin proinflamasi IL-17 serta menambah edema otak yang dimediasi oleh IL-1 (Winek *et al.*, 2017).

Mikrobiota usus memiliki peran utama dalam komunikasi sistem imun mukosa usus (Carabotti *et al.*, 2015). Bakteri komensal usus yang sering ditemukan adalah *Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacterium*, bakteri ini berperan penting dalam regulasi homeostasis pada usus dengan cara menjaga keseimbangan populasi bakteri pada usus, mempertahankan permeabilitas usus, dan meregulasi produksi sitokin inflamasi oleh sel imun pada epitel usus (Azad *et al.*, 2018). *Lactobacillus sp.* memiliki peran penting dalam regulasi sistem imun, sebagian besar *Lactobacillus sp.* seperti *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, mengeluarkan senyawa anti-inflamatorik seperti IL-10 dan meningkatkan regulasi T_{reg} untuk menjaga homeostasis sistem imun (Ding *et al.*, 2017). Pada usus manusia terdapat beberapa kelompok bakteri yaitu bakteri anaerob yaitu *Clostridium leptum*, *Clostridium coccooides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis*, *Atopobium* dan *Prevotella*, beberapa bakteri yang bersifat patogen juga dapat ditemukan pada usus manusia antara lain *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, dan *Pseudomonas sp.* (Yamashiro *et al.*, 2017). *Pseudomonas sp.* merupakan flora normal pada 10% orang sehat namun kolonisasi *Pseudomonas* dapat menyebabkan terjadinya pengeluaran faktor virulensi seperti eksotoksin, lapisan mukus yang resisten terhadap fagositosis, dan enzim-enzim yang mendegradasi

jaringan host serta dapat pula terjadi syok endotoksik (Talaro and Chess, 2018).

Jumlah bakteri komensal usus *Lactobacillus sp.* pada pasien stroke tercatat menurun sehingga terjadi ketidakseimbangan mikrobiota usus yang menyebabkan disregulasi sel-sel inflamasi (Yamashiro *et al.*, 2017). Penelitian terkini pada sampel feses penderita stroke hemoragik dan penderita stroke iskemik yang diambil 24 jam setelah onset menunjukkan penurunan filum *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* sementara *Proteobacteria* meningkat pesat pada stroke iskemik sebanyak 8,4% diikuti stroke hemoragik sebanyak 5% sedangkan komposisi *Proteobacteria* pada kelompok kontrol sebanyak 1,4%, pertumbuhan bakteri patogen meningkatkan respon antimikrobal oleh sel imun secara sistemik ataupun lokal, hal ini menyebabkan adanya peningkatan respon inflamasi seperti monosit dan makrofag (Haak *et al.*, 2020).

Penelitian mengenai efek pemberian zinc terhadap mikrobiota usus oleh Usama *et al.* (2018) menunjukkan zinc meregulasi permeabilitas dinding intestinal dengan okludin proteolisis dan okludin transkripsi sehingga mencegah masuknya molekul ion dan patogen ke dalam sistemik, perbaikan permeabilitas dinding intestinal dengan memperbaiki *tight junction* pada membran, selain itu zinc menurunkan jumlah bakteri penyebab diare dengan meningkatkan metabolisme probiotik intestinal seperti *Lactobacillus*. Zinc dapat mengganggu homeostasis besi pada bakteri patogen seperti *Pseudomonas sp* dengan terikat pada regulator ion besi bakteri sehingga menghambat pembentukan biofilm pada bakteri patogen intestinal tersebut

(Wu *et al.*, 2013). Pemberian probiotik, prebiotik, synbiotik, dan antibiotik didapatkan perbedaan jumlah bakteri komensal usus yaitu *Lactobacillus sp.* dan *Bifidobacteria sp.* meningkat lebih banyak dari jumlah *Enterobacteria* dan *Enterococcus* pada feses pasien (Zhang *et al.*, 2017). Pemberian zinc memungkinkan sebagai alternatif terapeutik dan preventif penyakit stroke khususnya pada disbiosis mikrobiota usus, namun perlu diteliti lebih lanjut mengenai efek zinc terhadap homeostasis mikrobiota usus dan *outcome* stroke.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, perlu dibuktikan pengaruh pemberian Zinc terhadap jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada penderita stroke iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Selain itu pemberian zinc diharapkan sebagai upaya preventif terjadinya penyakit stroke dan komplikasi stroke yang lebih lanjut, penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui sistem komunikasi kompleks usus dengan otak yang tidak hanya untuk mengatur homeostasis intestinal namun dapat menimbulkan beberapa efek, motivasi, dan *outcome* yang lebih baik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan suatu permasalahan sebagai berikut: “Apakah terdapat pengaruh pemberian Zinc terhadap jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada penderita stroke iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian zinc terhadap jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada penderita stroke iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengetahui rerata jumlah koloni *Pseudomonas sp.* sesudah pemberian zinc pada kelompok perlakuan
- 1.3.2.2 Mengetahui rerata jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada kelompok kontrol.
- 1.3.2.3 Membandingkan rerata jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1 Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan terkait pengaruh pemberian Zinc terhadap jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada penderita stroke iskemik akut.
- 1.4.1.2 Dapat diterapkan sebagai data dasar peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait pengaruh pemberian Zinc terhadap jumlah koloni *Pseudomonas sp.* pada penderita stroke iskemik akut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi untuk masyarakat dan klinisi mengenai alternatif terapi pemberian zinc yang dapat menurunkan derajat keparahan dari penyakit stroke iskemik akut.

