

**PENGARUH PEMBERIAN ZINC TERHADAP JUMLAH KOLONI
ESCHERICHIA COLI PADA PENDERITA *STROKE* ISKEMIK AKUT
(Studi Eksperimental pada Penderita *Stroke* Iskemik Akut
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

FANIATRYASARI

30101700058

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUIH PEMBERIAN ZINC TERHADAP JUMLAH KOLONI
ESCHERICHIA COLI PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT
(Studi Eksperimental pada Penderita *Stroke* Iskemik Akut
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Faniatryasari

30101700058

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada 19 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Telah disetujui oleh:

Pembimbing I



dr. Ken Wirastuti, M.Kes., Sp.S, KIC

Dewan Penguji I



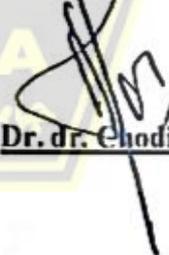
dr. Rahayu, Sp.MK

Pembimbing II



Dr. Rita Kartika Sari, SKM, M.Kes

Dewan Penguji II



Dr. dr. Chodidjah, M.Kes

Semarang, 19 Agustus 2022



Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SII.

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Faniatryasari

NIM : 30101700058

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul :

**PENGARUH PEMBERIAN ZINC TERHADAP JUMLAH KOLONI
ESCHERICHIA COLI PADA PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

**(Studi Eksperimental pada Penderita *Stroke* Iskemik Akut
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 19 Agustus 2022




Faniatryasari

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas nikmat dan rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“PENGARUH PEMBERIAN ZINC TERHADAP JUMLAH KOLONI *ESCHERICHIA COLI* PADA PENDERITA *STROKE* ISKEMIK AKUT”**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Hj. Ken Wirastuti, M.Kes, Sp.S, KIC dan Dr. Rita Kartika Sari, SKM, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar dan ikhlas meluangkan waktu, perhatian, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan, membimbing serta memberikan dorongan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
3. dr. Rahayu, Sp.MK dan Dr.dr.Chodidjah, M,Kes selaku dosen penguji satu dan dua yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Kedua orang tua tercinta, Bapak Waluyo dan Ibu Tri yatmi dan Adik saya Fino Fadilla Daimar yang senantiasa telah memberikan doa, dukungan, kasih sayang, fasilitas, dan perhatian yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
5. Direktur Utama Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang telah memberikan dukungan, kesempatan, dan fasilitas dalam penelitian ini.

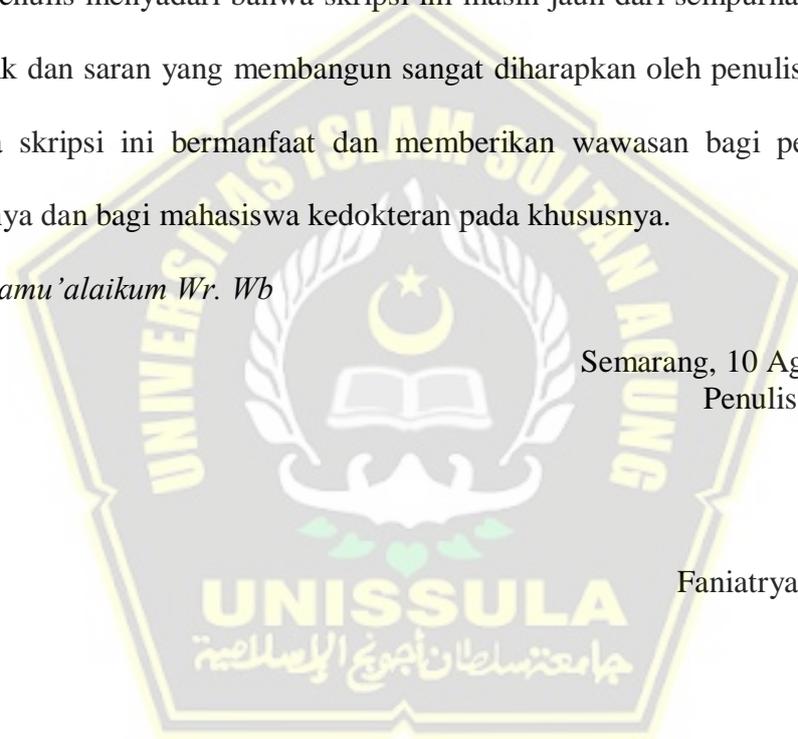
6. Bapak dan Ibu perawat bangsal Darul Muqomah dan Baitul Izzah Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan dukungan dan fasilitas dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Bagian Labolatorium Mikrobiologi Klinis di IBL (*Integrated Biomedical Laboratory*) yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan skripsi ini.
8. Serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu yang telah membantu dalam kepenulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan oleh penulis. Akhir kata, semoga skripsi ini bermanfaat dan memberikan wawasan bagi pembaca pada umumnya dan bagi mahasiswa kedokteran pada khususnya.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 10 Agustus 2022
Penulis,

Faniatryasari



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
INTISARI.....	xii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB II.....	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>Stroke</i> Iskemik	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Etiologi	6
2.1.3 Klasifikasi <i>Stroke</i>	7
2.1.4 Patofisiologi.....	8
2.1.5 Faktor Risiko.....	10
2.1.6 Gejala Klinis	10

2.1.7	Diagnosis	11
2.1.8	Penatalaksanaan <i>Stroke</i> Iskemik	12
2.1.9	Komplikasi.....	13
2.2	Gut-Brain-Axis	14
2.2.1	Mikrobiota Usus.....	15
2.2.2	Gut-Brain-Axis Paska <i>Stroke</i>	16
2.3	Bakteri <i>Escherichia coli</i>	19
2.3.1	Taksonomi Bakteri <i>Escherichia coli</i>	19
2.3.2	Karakteristik bakteri <i>Escherichia coli</i>	19
2.3.3	Patogenitas bakteri <i>Escherichia coli</i>	20
2.3.4	Identifikasi koloni <i>Escherichia coli</i>	21
2.3.5	Penghitungan jumlah koloni <i>Escheichia coli</i>	22
2.4	<i>Zinc</i>	25
2.4.1	Definisi	25
2.4.2	Faktor Yang Mempengaruhi Kadar <i>Zinc</i>	26
2.4.3	<i>Zinc</i> dan <i>Escherichia coli</i>	28
2.5	Kerangka Teori.....	29
2.6	Kerangka Konsep.....	29
2.7	Hipotesis.....	30
BAB III.....		31
METODE PENELITIAN.....		31
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	31
3.2	Variabel.....	32
3.2.1	Variabel Bebas	32
3.2.2	Variabel Terikat	32
3.3	Definisi Operasional	32
3.3.1	Pemberian <i>Zinc</i>	32
3.3.2	Jumlah koloni <i>Escherichia coli</i>	32
3.4	Populasi dan Sampel	33
3.4.1	Populasi	33
3.4.2	Teknik <i>Sampling</i>	33

3.4.1	Kriteria inklusi	34
3.4.2	Kriteria eksklusi	35
3.4.3	Kriteria <i>drop-out</i>	35
3.5	Instrumen dan Bahan Penelitian	35
3.5.1	Instrumen penelitian	35
3.5.2	Bahan penelitian.....	35
3.6	Cara Penelitian.....	37
3.7	Alur Penelitian.....	38
3.8	Tempat dan Waktu.....	39
3.7.1	Tempat penelitian.....	39
3.7.2	Waktu penelitian	39
3.9	Analisis Hasil.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		40
4.1	Hasil Penelitian.....	40
4.2	Pembahasan	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		48
5.1.	Kesimpulan.....	48
5.2.	Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA		50
LAMPIRAN		54

DAFTAR SINGKATAN

AHA	= <i>American Heart Association</i>
ATP	= <i>Adenosine Triphosphate</i>
CFU/g	= <i>Colony-forming Units Per Gram</i>
CFU/mL	= <i>Colony-forming Units Per Mililiter</i>
CT	= <i>Computed Tomography</i>
DAMPs	= <i>Damage-associated Molecular Patterns</i>
EKG	= <i>Elektrokardiogram</i>
FAST	= <i>Face Droop, Arm Droop, Speech Disturbance, Time To Call 911</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
GBA	= <i>Gut-Brain-Axis</i>
IFN- γ	= <i>Interferon-gamma</i>
IVT	= <i>Intravenous Thrombolysis</i>
MRI	= <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NMDA	= <i>Methyl-D-aspartate</i>
PRRs	= <i>Pattern-recognition Receptors</i>
RCT	= <i>Randomized Control Trial</i>
rtPA	= <i>Recombinant Tissue Plasminogen Activator</i>
TIA	= <i>Transient Ischemic Attack</i>
TNF- α	= <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TPC	= <i>Total Plate Count</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

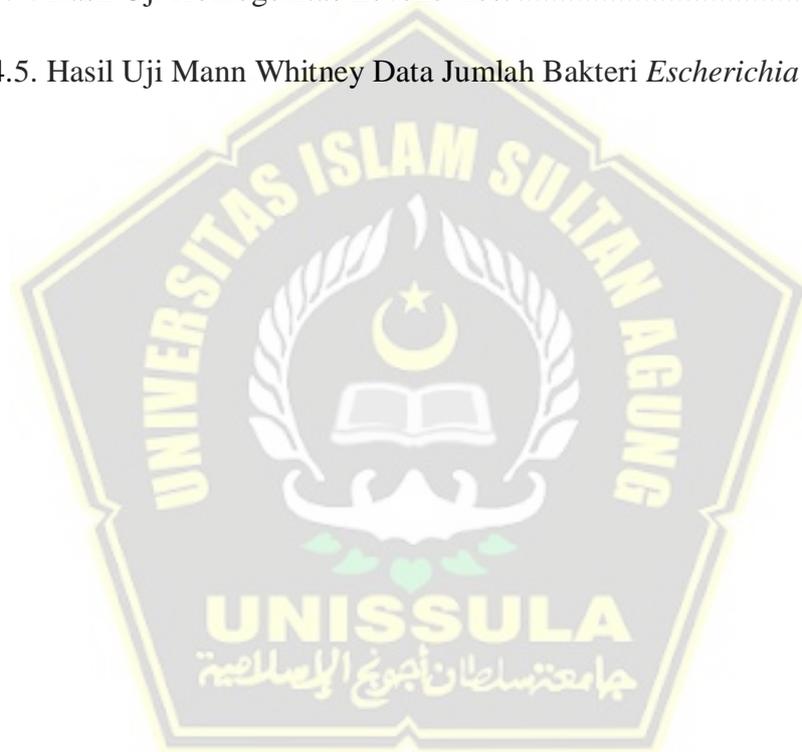
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Bakteri <i>Escherichia coli</i>	20
Gambar 5.1 Sampel feses pasien.....	65
Gambar 5.2 Pengantaran sampel feses dari <i>Stroke Center</i> menuju IBL	65
Gambar 5.3 Visualisasi bakteri <i>Escherichia Coli</i> pada sediaan agar.....	66



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Penggolongan Hasil Perhitungan TPC	24
Tabel 4.1. Deskripsi Karakteristik Sampel.....	41
Tabel 4.2. Deskripsi Data Jumlah Bakteri <i>Escherichia Coli</i> pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol	43
Tabel 4.3. Hasil Uji Normalitas Saphiro-Wilk.....	43
Tabel 4.4. Hasil Uji Homogenitas Levene-Test	44
Tabel 4.5. Hasil Uji Mann Whitney Data Jumlah Bakteri <i>Escherichia Coli</i>	44



INTISARI

Latar Belakang: *Stroke* iskemik adalah penyakit yang mengakibatkan perubahan fungsional sekunder pada organ perifer yang berdekatan dengan daerah infark termasuk sistem gastrointestinal yang diaktifasi nervus kranialis X (nervus vagus) sehingga terjadi disbiosis mikrobiota usus termasuk bakteri *Escherichia Coli*. Pada pasien *stroke* iskemik akut 57.62% mengalami defisiensi zinc yang berfungsi mempercepat regenerasi dinding epitel usus dan memodifikasi mikrobiota usus dan mempunyai hubungan dengan epitel usus, mereduksi radang pada mukosa usus dan peningkatan kekebalan inang sistem.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian *zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada penderita *stroke* iskemik akut.

Metode: Desain penelitian menggunakan *post test only control group design*. Sejumlah 21 penderita *stroke* iskemik akut dibagi ke dalam kelompok perlakuan (n=10), kelompok kontrol (n=8) serta drop out (n=3). Kelompok perlakuan diberi terapi standar *stroke* yang ditambah intervensi berupa *zinc* selama 7 hari, sedangkan kelompok kontrol hanya diberi terapi standar *stroke*. Setelah perlakuan, dilakukan pengambilan sampel feses dan penghitungan jumlah bakteri *Escherichia coli* dan dianalisis dengan uji non parametrik *Mann Whitney U*.

Hasil: Rerata jumlah bakteri *Escherichia coli* pada kelompok perlakuan yaitu $652,9 \pm 369,2$ CFU/mL, sedangkan pada kelompok kontrol lebih rendah dengan $263,75 \pm 367,5$ CFU/mL. Hasil uji *Mann Whitney U* didapatkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) terhadap jumlah bakteri *Escherichia coli*.

Kesimpulan: Pemberian *zinc* tidak berpengaruh secara signifikan dalam menurunkan jumlah bakteri *Escherichia coli* pada penderita *stroke* iskemik akut di RSI Sultan Agung Semarang (RSISA).

Kata Kunci: *Stroke* iskemik, *Zinc*, *Escherichia Coli*, *Gut-Brain Axis*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah penyakit fatal yang dapat mengakibatkan kecacatan fisik hingga berujung pada kematian. *Disability Adjusted Life Year* (DALYs) menyebutkan bahwa sekitar 3382,2 dari 100.000 penduduk Indonesia menderita penyakit *stroke* dan menempati nomor urut ke-dua di dunia setelah Mongolia. (Sultradewi Kesuma et al 2019). Angka kematian yang diakibatkan oleh penyakit *stroke* di Indonesia termasuk cukup tinggi, data dari WHO (*World Health Organization*) sebesar 7,9 % dari total kasus kematian di Indonesia diakibatkan penyakit *stroke*, berdasarkan uraian data dari RISKESDA (Riset Kesehatan Dasar) pada tahun 2013 sebanyak 7 dari 1000 penduduk Indonesia pernah mengidap *stroke* dan 12,1 per 1000 penduduk Indonesia yang terindikasi memiliki gejala *stroke* (Mutiarasari, 2019). *Stroke* merupakan penyakit yang diakibatkan oleh adanya gangguan serebrovaskuler yang mengakibatkan gangguan perfusi oksigen sel otak sehingga terjadi kerusakan iskemik dan dapat berujung pada kematian sel otak (Caplan, 2016). Berdasarkan patologi penyebab penyakit *stroke* digolongkan menjadi 2 tipe, yaitu *stroke* hemoragik dan *stroke* iskemik. *Stroke* iskemik adalah jenis *stroke* yang paling sering ditemui yaitu sekitar 85% kasus dan 15% kasus lainnya disebabkan oleh *stroke* hemoragik. (Patel

et al., 2017). *Stroke* iskemik adalah jenis serangan *stroke* dengan *onset* kurang dari 24 jam. *Stroke* iskemik menyebabkan kematian sel otak yang mengakibatkan berbagai perubahan fungsional sekunder pada organ perifer yang berdekatan dengan daerah serebral yang terkena termasuk juga pada sistem gastrointestinal yang sebagian dikendalikan oleh kompleks substrat saraf di sistem saraf pusat dan perifer (Schaller, Graf and Jacobs, 2006). Salah satu saraf perifer yang teraktifasi adalah nervus kranialis X (nervus vagus) yang dapat memperparah jejas serangan akibat adanya translokasi dan migrasi bakteri intestinal, sel imun dan sel inflamasi melalui sirkulasi yang diakibatkan karena meningkatnya dismobilitas, permeabilitas, dan disbiosis usus (Arya and Hu, 2018). Disbiosis mikrobiota usus dapat mempengaruhi kesembuhan pasien dengan cara menekan jalur sel T efektor dari usus menuju ke leptomeninges di oklusi arteri serebral media, sehingga menyebabkan penurunan jumlah interleukin-10 (IL-10) dan IL-17 diperlukan untuk perlindungan saraf yang diberikan oleh disbiosis usus (Murphy *et al.*, 2016). Kematian sel dan jaringan otak yang disebabkan oleh *stroke* iskemik akan menstimulasi sel endothel untuk mengeluarkan senyawa DAMP (*damage-associated molecular pattern*) serta sitokin inflamasi untuk mengundang sel imun dan sel inflamasi serta mengekspresikan molekul adhesi yang dapat memperparah jejas serangan *stroke* (Arya and Hu, 2018).

Sistem pencernaan merupakan salah satu pusat imunitas terbesar tubuh karena terdapat sekitar lebih dari 70% dari seluruh sel imunitas tubuh diperankan oleh mikrobiota usus, sehingga akan mempengaruhi prognosis

dan kesembuhan pasien setelah serangan *stroke* (Li *et al.*, 2019). Disbiosis mikrobiota usus dapat mempengaruhi kesembuhan pasien dengan cara menekan jalur sel T efektor dari usus menuju ke leptomeninges di oklusi arteri serebral media, sehingga dapat menurunkan jumlah interleukin-10 (IL-10) dan IL-17 diperlukan untuk perlindungan saraf yang diberikan oleh disbiosis usus (Murphy *et al.*, 2016). Cryan JF *et al* menyebutkan dalam penelitiannya bahwa mikrobiota usus terlibat erat dalam patologi berbagai gangguan neurologis, termasuk *stroke* iskemik akut (Sun *et al.*, 2022).

Zinc merupakan komponen penting yang diperlukan untuk banyak fungsi seluler, seperti reaksi enzimatik, sintesis DNA, dan ekspresi gen. Lebih dari 300 enzim dan ribuan faktor transkripsi mengandung satu atau lebih atom *zinc*. Kekurangan kadar *zinc* ringan pada tubuh dapat menyebabkan ketidakseimbangan Th1 dan Th2 fungsi imunitas, menyebabkan kerusakan pada jalur Th1. Efek positif dari suplementasi *zinc* pada peningkatan Th1 jalur imun dan efek pada populasi bakteri usus. (Giolda and Diritaa, 2012). *Zinc* bertugas mengatur dinding epitel usus dan memodifikasi mikrobioma usus dan mempunyai hubungan dengan epitel usus, mereduksi radang pada mukosa usus dan peningkatan kekebalan inang sistem (Usama, Khan and Fatima, 2018).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, perlu dibuktikan pengaruh pemberian *Zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien penderita *stroke* iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini diperlukan untuk mengetahui

efektifitas pemberian *zinc* sebagai bentuk preventif terjadinya komplikasi *stroke* lebih lanjut. Penelitian ini dilakukan karena peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian *zinc* terhadap koloni *Escherichia coli* pada penderita *stroke* iskemik akut.

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya pengaruh pemberian *zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien *stroke* iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Mengetahui jumlah koloni *Escherichia coli* pada kelompok intervensi yang diberikan *zinc* dengan kelompok kontrol.
- 1.3.2.2 Menganalisis jumlah koloni *Escherichia coli* sesudah pemberian *zinc* pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

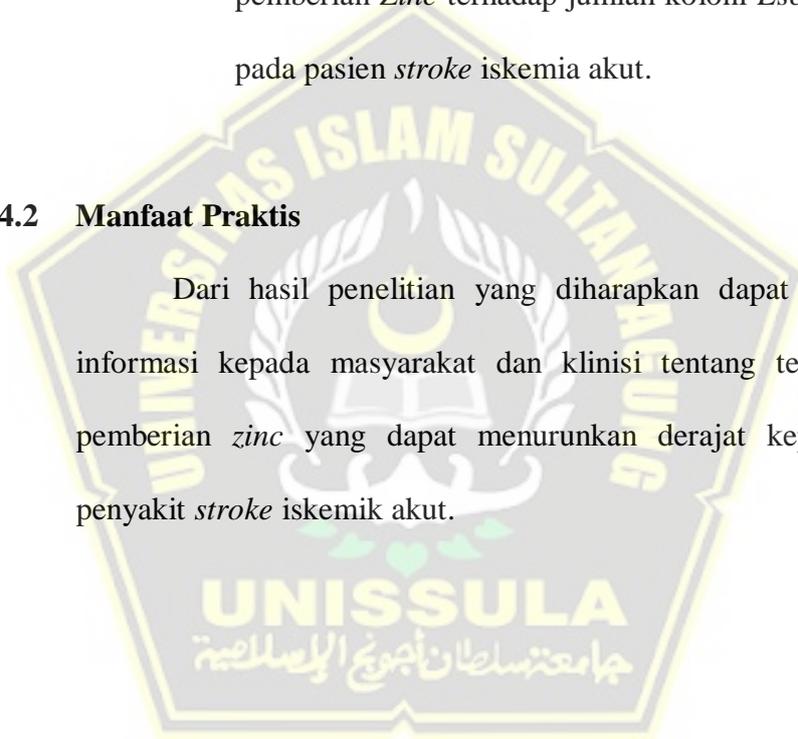
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1 Memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan terkait pengaruh pemberian *Zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien *stroke* iskemik akut.
- 1.4.1.2 Dapat dijadikan sebagai data dasar bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait pengaruh pemberian *Zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien *stroke* iskemia akut.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dari hasil penelitian yang diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan klinisi tentang terapi suportif pemberian *zinc* yang dapat menurunkan derajat keparahan dari penyakit *stroke* iskemik akut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Stroke* Iskemik

2.1.1 Definisi

Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi saat aliran darah menuju ke otak mengalami gangguan akibat adanya oklusi yang disebabkan oleh *thrombosis*, emboli, dan hipoperfusi fokal. Gangguan aliran darah yang mengangkut oksigen ke otak akan menyebabkan kerusakan hingga kematian sel otak yang dapat mempengaruhi fungsi neurologis otak terutama pada daerah di sekitar lesi (Kanyal, 2015).

Otak merupakan organ tubuh dengan kebutuhan oksigen dan glukosa yang sangat tinggi dan tidak memiliki sumber cadangan energi lain, sehingga sangat rentan terjadi peristiwa iskemik (Adnyana, 2020).

Otak merupakan organ yang memiliki tingkat kepekaan yang sangat tinggi terhadap perubahan kadar oksigen sehingga diperlukan terapi yang tepat dan adekuat untuk mencegah terjadinya infark yang bersifat permanen dan *irreversible* (Bertolini, 2011).

2.1.2 Etiologi

Etiologi *stroke* iskemik dapat dibagi menjadi tiga yaitu; emboli, trombosis, dan lakunar. *Stroke* emboli muncul akibat adanya darah yang menggumpal dan menyumbat arteri yang membawa darah

menuju otak. Adanya emboli di dalam aliran darah menuju otak akan menyumbat arteri kecil dan menghalangi aliran darah menuju otak, kondisi tersebut dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemik. Emboli dapat muncul akibat adanya gumpalan lemak, gelembung udara, atau plak dari dinding arteri. Pada umur lanjut usia yang rentan terkena fibriliasi atrium akan terjadi peningkatan risiko timbulnya *stroke* kardio-embolik karena jantung tidak dapat memompa darah secara normal sehingga dapat menyebabkan darah mengalami penumpukan dan menggumpal (Ferro, 2003). Kadar *low-density lipoprotein* (LDL) yang berlebih di dalam tubuh dapat memicu pembentukan plak di dalam arteri intraserebral yang dapat mengakibatkan *stroke* trombotik. *Stroke* lakunar disebabkan oleh adanya oklusi pada cabang arteri vertebral, arteri basilar, arteri serebral media, atau arteri lentikulostriatum. Adanya mikroemboli, nekrosis fibrinoid sekunder yang disebabkan oleh timbulnya vaskulitis atau hipertensi, angiopati amiloid, dan *arteriosclerosis hyaline* merupakan penyebab khas dari *stroke* lakunar (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017).

2.1.3 Klasifikasi *Stroke*

1. Iskemik

Stroke iskemik muncul saat emboli atau trombotik terbentuk dan menyumbat aliran darah menuju otak yang menyebabkan penurunan aliran darah dan suplai oksigen menuju

ke otak. Saat terjadi kasus trombotik, aliran darah ke otak akan terhambat karena adanya disfungsi di dalam pembuluh yang biasanya merupakan efek sekunder penyakit aterosklerotik, diseksi arteri, displasia fibromuskular, atau kondisi inflamasi. Pada emboli, debris di aliran darah yang terkumpul akan menghambat dan memblok perfusi ke otak. Perbedaan etiologi dari *stroke* mempengaruhi prognosis dan kesembuhan pasien (Hui, Tadi and Patti, 2020).

2. Hemoragik

Stroke hemoragik terjadi karena adanya pendarahan ke otak yang terjadi akibat pecahnya pembuluh darah. *Stroke* hemoragik dapat dibedakan menurut lokasi lesi menjadi perdarahan intraserebral (ICH) dan perdarahan subarachnoid (SAH) (Unnithan AKA, P Mehta P, 2021).

2.1.4 Patofisiologi

Stroke iskemik terjadi ketika terjadi penurunan yang konstan atau sesaat dari aliran darah di arteri serebri, yang umumnya diakibatkan oleh emboli atau trombus. Sebesar 75% dari total kasus emboli berasal dari arteri ke arteri lain atau dari jantung (Adnyana, 2020).

Beberapa teori menyarankan bahwa aktivasi kaskade koagulasi dan peradangan pada pembuluh darah memiliki peranan penting. Kelainan vaskular dan koagulopati yang disertai dengan adanya faktor

predisposisi lainnya akan meningkatkan risiko timbulnya *stroke* iskemik dan hemoragik (Mir, Al-Baradie and Alhussainawi, 2015). *Stroke* iskemik dapat menyebabkan kerusakan otak secara langsung karena adanya gangguan transportasi oksigen dan nutrisi menuju otak (Bath, 2000). Pompa $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ tidak dapat berfungsi optimal karena penurunan produksi adenosin trifosfat (ATP) dan kegagalan mekanisme aerobik. *Stroke* iskemik menyebabkan terjadinya depolarisasi sel yang dapat menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sel, peningkatan asam laktat, asidosis, dan bahkan radikal bebas. Kematian sel akan mengakibatkan kenaikan kadar glutamat, neurotransmitter eksitotoksik utama, yang mengazrah pada pembentukan kaskade neurokimia yang memperluas area kerusakan. Kerusakan permanen dan kematian sel terjadi dalam beberapa menit, jam, atau hari, tergantung pada lokasi kerusakan, materi seluler, kerentanan, dan luasnya lesi. Pada akhirnya, gejala neurologis muncul dalam beberapa detik setelah penutupan (Yew and Cheng, 2009).

Arteri serebralis pada pasien yang menderita *stroke* iskemik akan mengalami perubahan baik secara fungsional maupun struktural. Aterosklerosis dan perubahan struktur arteriserebralis akan menimbulkan penurunan fungsi akibat adanya kekakuan, stenosis, dan penebalan (Allen & Bayraktutan, 2008). Perubahan ini menyebabkan penurunan yang signifikan dalam aliran darah otak dan hilangnya kemampuan endotel untuk beradaptasi dengan perubahan aliran

mikrovaskular, yang mengakibatkan perbedaan antara kebutuhan energi dan ketersediaan (Arrick et al., 2007).

2.1.5 Faktor Risiko

Faktor risiko penyebab *stroke* iskemik diklasifikasikan dalam 2 kategori menjadi faktor risiko yang tidak dapat diperbaiki dan faktor risiko yang dapat diperbaiki. Faktor risiko yang tidak dapat diperbaiki meliputi riwayat penyakit keluarga, jenis kelamin, usia, dan ras (Sofyan et al, 2015). Faktor risiko yang dapat diperbaiki merupakan kebiasaan serta perilaku sehari-hari yang bisa dimodifikasi meliputi pola makan, aktifitas fisik, dan merokok (Peschillo, 2016).

2.1.6 Gejala Klinis

Gejala tipikal dari stroke meliputi kelemahan unilateral yang bersifat mendadak, kehilangan penglihatan ataupun diplopia, gangguan bicara, ataksia, mati rasa, dan vertigo non-ortostatik. Gejala klinis lainnya dapat berupa sakit kepala yang berbeda-beda pada setiap penderita, dan biasanya mencerminkan sebab maupun akibat dari penyakit stroke itu sendiri.

Gejala atipikal dari penyakit stroke berupa vertigo, kebutaan binokular, amnesia, anosognosia, disartria, disfagia, stridor, kebingungan, dan Altered State Of Consciousness (ASC) (Hankey & Blacker, 2015).

2.1.7 Diagnosis

Stroke merupakan penyakit yang dapat dideteksi sejak dini apabila terdapat pasien yang mengalami defisit neurologis fokal mendadak dan atau adanya penurunan kesadaran (Bath, 2000).

Gejala paling sering yang dialami oleh pasien *stroke* adalah ditemukannya riwayat onset akut dan kelemahan anggota tubuh, gangguan bicara, tampak adanya FAST dengan *facial drop* (kelumpuhan atau mati rasa pada wajah), *arm drop* (kelumpuhan atau mati rasa pada ekstremitas atas), dan *speech disturbance* (gangguan bicara) (Yew and Cheng, 2009).

Computed Tomography (CT) merupakan jenis pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan agar dapat menguatkan dan meyakinkan hasil diagnosis karena bisa membedakan jenis subtype serangan *stroke* iskemik atau *stroke* hemoragik. Pemeriksaan ini sangat penting untuk menentukan tatalaksana yang tepat dengan membedakan penyebab dari *stroke* tersebut (Bath, 2000). Pemeriksaan CT *scan* non kontras bagian kepala merupakan pemeriksaan baku utama yang dilakukan karena waktu yang dibutuhkan relatif cepat dan dimiliki oleh hampir seluruh rumah sakit (Tapuwa *et al.*, 2015).

Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) pada bagian otak terbukti efektif dibanding pemeriksaan CT Scan karena selain mengidentifikasi letak anatomi dari serangan *stroke*, MRI juga dapat

mengetahui jenis lesi baru atau lama, menilai aliran darah serta perfusi otak, dan mengidentifikasi stenosis dari arteri karotis (Bath, 2000).

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menilai tingkat kesehatan dasar pasien serta agar dapat mengetahui arah penyebab terjadinya *stroke*. Pemeriksaan laboratorium dasar yang dilakukan meliputi hitung profil lipid, darah lengkap, hitung jenis darah, panel metabolik, kreatinin, albumin, hemoglobin A1c (HbA1c), *Blood Urine Nitrogen* (BUN), dan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Pemeriksaan laboratorium lain seperti kadar koagulasi darah, faktor rheumatoid, *antibody antinuklear* dan penanda untuk vaskulitis dilakukan pada pasien yang berusia muda yang memiliki gejala *stroke* (Kisialiou *et al.*, 2012).

2.1.8 Penatalaksanaan *Stroke* Iskemik

Food and Drug Administration (FDA) menyebutkan bahwa terapi trombolitik dapat diberikan pada pasien yang menderita *stroke* iskemik. Dalam kurun waktu sekitar 3 jam setelah serangan *stroke*, aktifator plasminogen jaringan rekombinan (rtPA) 0,9 mg / kg dapat diberikan secara intravena. Terapi trombolitik ini adalah satu-satunya pengobatan yang disetujui FDA untuk meningkatkan aliran darah otak, dengan hasil yang signifikan dan potensi pemulihan yang hampir sempurna (Stemer & Lyden, 2010). Akan tetapi peningkatan aliran darah 3 jam setelah *stroke*, beberapa pasien mengalami efek

neurotoksik yang dapat memperburuk laju cedera reperfusi karena meningkatnya permeabilitas sawar darah otak (Jaffer et al., 2011).

Trombektomi intravaskular telah terbukti meningkatkan *output* pada pasien dengan *stroke* iskemik dan untuk melanjutkan oklusi aorta lebih cepat dan lebih sering daripada rtPA (Badhiwala et al. , 2015). Namun, kedua efek tersebut dapat menyebabkan efek samping seperti perdarahan dan kejadian patologis dari cedera reperfusi iskemik (Chandra et al., 2017).

2.1.9 Komplikasi

Komplikasi yang terjadi paska *stroke* termasuk penurunan fungsi organ tubuh yang luas pada sistem kardiovaskular, musculoskeletal, endokrin, gastrointestinal, psikis, bahkan kematian. Secara umum kekambuhan merupakan komplikasi yang sering terjadi beberapa minggu setelah terjadinya *stroke* (Caplan, 2016). Komplikasi infeksi saluran kemih atas dan pneumonia sering terjadi pada pasien yang pernah mengalami *stroke* fase subakut ditandai dengan adanya kenaikan suhu atau menurunnya kesadaran, selain itu gangguan pada sistem pencernaan seperti konstipasi sering ditemukan pada pasien paska *stroke* dimana 30 % hingga 60% dapat ditemui pada fase awal penyembuhan (Rymer and Summers, 2010). Neurotoksin yang dihasilkan akibat adanya kerusakan atau kematian sel pada *stroke* iskemik mengaktifasi imunitas innate dan adaptif lalu terjadi interaksi antara sistem imun tubuh dengan mikroba komensal usus yang dapat

mengakibatkan terjadinya disbiosis mikroba usus (Benakis *et al.*, 2015). Disbiosis mikrobiota usus dapat berhubungan langsung dan tidak langsung dengan kejadian *stroke* iskemik, perubahan jumlah dan komposisi bakteri berkaitan dengan adanya perubahan pada biomarker inflamasi (Yamashiro *et al.*, 2017).

2.2 Gut-Brain-Axis

Sistem komunikasi antara otak menuju sistem pencernaan atau disebut juga dengan *Gut-Brain Axis* (GBA) terdiri dari 2 jalur komunikasi yaitu melalui sistem saraf pusat (SSP) dan sistem saraf pencernaan. Interaksi antara mikrobiota usus dengan GBA melibatkan sistem saraf pusat, sistem saraf otonom, dan sistem saraf enteric dan aksis hipotalamus pituitari adrenal. Jalur komunikasi antara otak menuju sistem pencernaan akan melewati sistem saraf otonom yang tersusun oleh sistem saraf simpatis dan sistem saraf parasimpatis, keduanya akan mengirimkan sinyal aferen dari lumen menuju sistem saraf pusat dan sinyal eferen menuju ke dinding usus. Aksis hipofisis pituitari adrenal dianggap sebagai pusat stres aksis eferen yang berhubungan dengan respon adaptif terhadap adanya *stressor*. Keadaan stres mampu menyebabkan kenaikan kadar sitokin pro-inflamasi sistemik yang disertai dengan pelepasan hormon stres utama yaitu kortisol. Kedua jalur komunikasi neural dan hormonal ini disebutkan dapat mempengaruhi aktivitas sel efektor fungsional pada usus. Sel tersebut juga dipengaruhi oleh mikrobiota usus yang berperan dalam fungsi metabolik dan fisiologis dalam menjaga keadaan homeostasis pada tubuh pejamu. Interaksi antara mikrobiota usus dengan

GBA berjalan melewati 2 jalur, yaitu jalur mikrobiota usus ke otak dan jalur otak ke mikrobiota usus (Carabotti *et al.*, 2015).

2.2.1 Mikrobiota Usus

Terdapat lebih dari 100 triliun mikroorganisme-mikrobiota dalam usus dan saluran pencernaan yang terdiri dari beberapa *phylum* dan lebih dari 160 spesies. (Thursby & Juge, 2017). Jenis mikrobiota usus akan meningkat seiring bertambahnya usia dan menjadi lebih stabil saat dewasa disbanding saat anak-anak yang merupakan hasil dari pematangan yang dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, pola makan, gaya hidup, dan kondisi fisiologis usus. Jenis dan jumlah mikrobiota usus pada manusia dewasa cukup stabil, namun pada usia 65 tahun terdapat akan terjadi perubahan komunitas mikrobiota usus berupa peningkatan *Bacteroidetes* dan *Clostridium* (Thursby and Juge, 2017).

Keberagaman jenis mikrobiota usus yang optimal berbeda beda pada tiap individu. Di dalam tubuh, keberagaman mikrobiota diperlukan untuk menghadapi berbagai ancaman eksternal terhadap tubuh. Sebagai salah satu pusat imunitas tubuh, keseimbangan mikrobiota usus harus dipertahankan untuk mendapatkan metabolisme dan fungsi imunitas yang optimal serta mencegah perkembangan dari suatu penyakit. Terjadinya disbiosis atau ketidakseimbangan perbandingan jenis dan jumlah mikrobiota usus

dapat mengganggu perkembangan dan pertahanan sistem imun yang dapat menimbulkan suatu penyakit (Rinninella *et al.*, 2019).

2.2.2 Gut-Brain-Axis Paska *Stroke*

Gut-Brain-Axis paska *stroke* akan mempengaruhi aktivasi nervus vagus, pelepasan DAMPs, pelepasan sitokin dari lokasi kerusakan pada sistem saraf pusat, pelepasan sitokin usus, serta migrasi mediator inflamasi dan sel imun ke lokasi kerusakan pada sistem saraf pusat. (Benakis *et al.*, 2015; Arya and Hu, 2018)

Disbiosis mikrobiota usus berupa menurunnya jumlah mikrobiota pada pasien dengan *stroke* atau *stroke* iskemik disebabkan akibat timbulnya respon inflamasi steril yang dimediasi oleh DAMPs dengan berinteraksi melalui PRRs mengaktifasi 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 (Arya and Hu, 2018). Terganggunya homeostasis mikrobiota pada usus mengakibatkan ketidakseimbangan mediator inflamasi seperti Th1, Th2, Th17, dan Treg. Th1 akan mensekresi TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*), IFN- γ (*interferon-gamma*), dan sitokin proinflamatori IL-2, IL-12 yang menyebabkan peningkatan respon imunologik seluler, sel Th 2 berfungsi untuk meningkatkan respon imun humoral dengan mensekresi sitokin proinflamatori seperti IL-4,

IL-5, dan IL-13, Th17 mensekresi IL-17 dalam jumlah sedikit untuk memicu timbulnya inflamasi pada infeksi akut serta menambah respon proinflamasi, dan T_{reg} berfungsi sebagai neuroproteksi dan menekan respon inflamasi yang berlebihan (Kowalski and Mulak, 2019).

Mikrobiota komensal usus khususnya seperti *Lactobacillus plantarum*, *Escherichia coli*, dan *Bifidobacterium infantis* dapat memperkuat sistem pertahanan intestinal dengan cara mengekspresikan protein sehingga memperkuat *tight junction* epitel usus maka disrupsi barrier dapat dihindari serta menghambat inisiasi neuroinflamasi dan neurodegenerasi karena migrasi mediator inflamasi (Morton, 2016; Gammoh and Rink, 2017).

Sistem komunikasi antara otak dengan pencernaan pada penderita *stroke* berlangsung melalui jalur kompleks yang diperantarai oleh nervus vagus yang akan disalurkan ke sistem saraf enterik, interaksi *neuronal-glia-endothelial*, DAMPs dan sitokin inflamasi intestinal (Arya and Hu, 2018). Saluran pencernaan memiliki berbagai macam jenis flora normal dan mikroba patogen serta memiliki mukosa *barrier* yang efektif dan jaringan limfoid yang terorganisir yaitu *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) untuk melindungi tubuh dari mikroba patogen. Otak penderita *stroke* iskemik mengalami peningkatan pelepasan *damage associated molecular patterns* (DAMPs) yang dapat memicu terjadinya inflamasi

sistemik melalui aktivasi sistem imun pada saluran pencernaan yang menghasilkan peningkatan permeabilitas usus dan kerusakan mukosa usus. Disbiosis mikroba usus pada penderita *stroke* yang berat dapat menyebabkan translokasi mikrobiota usus ke sirkulasi dan organ di luar usus hingga dapat menyebabkan sepsis (Winek *et al.*, 2017).

Terganggunya sistem homeostasis mikrobiota usus dapat mengakibatkan perubahan jumlah mediator inflamasi seperti Th1, Th2, Th17, dan Treg. Th1 yang tidak seimbang akan mensekresi sitokin proinflamatori IL-2, IL-12, *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interferon-gamma* (IFN- γ) serta akan meningkatkan respon imunologik seluler, sel Th 2 berperan meningkatkan respon imun humoral dengan cara mensekresi IL-4, IL-5, dan IL-13. Th17 akan mensekresi IL-17 dalam jumlah sedikit untuk menginduksi proses inflamasi pada infeksi akut, menambah respon proinflamasi, sementara T_{reg} berfungsi menekan respon inflamasi yang berlebihan sebagai neuroproteksi (Kowalski and Mulak, 2019).

Adanya *fluorescence in situ hybridization* (FISH) akan menyebabkan penurunan jumlah komposisi *Roseburia*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium prausnitzii* serta peningkatan jumlah koloni *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacteriaceae*, dan *Clostridium difficile* yang ditemukan pada sampel usus penderita *stroke* apabila dibandingkan dengan orang yang sehat. Perubahan komposisi

mikrobiota usus dapat meningkatkan derajat keparahan *stroke* yang dinilai menggunakan NIHSS.

2.3 Bakteri *Escherichia coli*

2.3.1 Taksonomi Bakteri *Escherichia coli*

Kingdom : *Bacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

Class : *Gamma Proteobacteria*

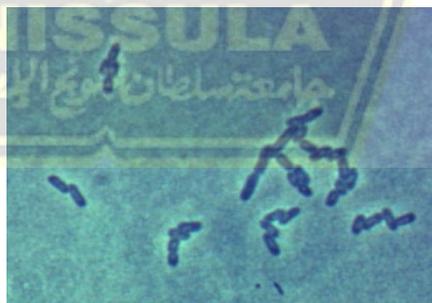
Order : *Enterobacteriales*

Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Eschrechia*

Species : *Escherichia coli*

2.3.2 Karakteristik bakteri *Escherichia coli*



Gambar 2.1. Morfolofi bakteri *Escherichia coli*

(<http://textgbookofbacteriology.net>)

Escherichia coli adalah jenis bakteri gram negatif anaerob fakultatif. (Maulid, 2016)

Terdapat beberapa jenis media biakan koloni *Escherichia coli* diantaranya; MacConkey, Media Triptofan, Eosin-metilen biru (EMB), dan Voges-Proskauer. Pada media biakan *Escherichia coli* akan membentuk gambaran koloni dengan bentuk sirkular, tepi tegas, halus dan konvek (Lubis, 2019).

Bakteri *Escherichia coli* adalah jenis bakteri yang termasuk kedalam jenis koliform yang bersifat indol positif pada suhu 37 ° Celcius, menghasilkan gas dan asam melalui proses fermentasi laktosa pada suhu 44 ° Celcius, dan akan menghasilkan asam dari manitol, dan bersifat methyl red positif dan vogesproskauer (VP) negatif. Suhu optimal yang di butuhkan untuk pertumbuhan bakteri *Escherichia coli* adalah 37 ° Celcius (Maulid, 2016).

2.3.3 Patogenitas bakteri *Escherichia coli*

Escherichia coli adalah bakteri gram negatif yang paling banyak ditemui dan sering menyebabkan bakteremia pada manusia. Umumnya, bakteri gram negatif memiliki faktor patogen dalam bentuk kompleks lipopolisakarida yang terdapat di dinding sel. Ketika daya tahan pejamu tidak memadai, *Escherichia coli* dapat masuk ke aliran darah dan mensekresikan endotoksin yang menyebabkan sel epitel dan sel imun pejamu memproduksi berbagai sitokin termasuk interleukin (ILs), faktor nekrosis tumor (TNF), dan

aktivasi sistem komplemen. Hal ini dapat menyebabkan sepsis yang ditandai dengan inflamasi sistemik dan kerusakan endotel vaskular.(Huttenhower *et al.*, 2012)

Sekresi endotoksin dapat berpengaruh pada sistem koagulasi dan mengaktifkan faktor koagulan nomor XII (faktor Hageman). Faktor-faktor ini dapat memulai serangkaian jalur koagulasi intrinsik yang pada akhirnya mengakibatkan terjadinya konversi fibrinogen menjadi fibrin. Aktifitas endotoksin yang terus berkelanjutan dapat menyebabkan syok yang menimbulkan trombosis dan konsumsi berlebihan trombosit dan faktor pembekuan II, V, dan VII. Istilah klinis yang biasa digunakan untuk menggambarkan rangkaian efek ini adalah koagulopati atau koagulasi intravaskular diseminata (DIC) (Kabi, 2015)

2.3.4 Identifikasi koloni *Escherichia coli*

Kultur bakteri adalah penanaman mikroba pada media tanam bakteri yang dapat memenuhi kebutuhan nutrisi sehingga bakteri dapat berkembang dengan optimal. Isolasi bakteri adalah tindakan memisahkan bakteri dari ekosistem alami dan dilakukan penanaman kembali kedalam media baru sebagai biakan murni. Isolasi dilakukan dengan cara menggoreskan spesimen di atas permukaan media, kemudian cawan petri dapat diinkubasi dengan suhu tertentu yang selanjutnya diamati dari pertumbuhan bakteri dan morfologi koloni. Cara mengidentifikasi bakteri selain dengan kultur bakteri,

dapat juga dilakukan proses pewarnaan gram. Pewarnaan gram dimulai dengan penggunaan pewarna basa kristal violet yang dilanjutkan dengan larutan iodine. Pada tahap ini, bakteri gram negatif maupun positif akan memberikan kesan berwarna biru. Selanjutnya akan diberi alkohol, dimana bakteri gram positif akan tetap warna biru dari pewarna primer sedangkan kompleks Kristal Violet (KV-I) warna biru akan lebih mudah hilang dari lapisan peptidoglikan yang tidak berhubungan secara silang dengan kuat pada bakteri gram negatif.

Sampel yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi koloni *Escherichia coli* antara lain feses, *nasopharyngeal swab*, susu, darah, atau jaringan organ (Gillespie & Hawkey, 2006).

2.3.5 Penghitungan jumlah koloni *Escheichia coli*

Perhitungan jumlah bakteri menggunakan Uji *Total Plate Count* (TPC) karena dapat menampakkan jumlah koloni bakteri yang ada di suatu spesimen dengan cara menghitung koloni bakteri yang ditumbuhkan pada media agar tertentu. Prinsip dari Uji *Total Plate Count* (TPC) adalah jika sel mikroba masih hidup dan ditumbuhkan pada media agar tertentu maka sel bakteri tersebut akan berkembang biak dan membentuk koloni yang dapat dilihat mata secara langsung tanpa menggunakan mikroskop. Pengenceran

diperlukan untuk memperkecil jumlah mikroba yang tercampur dan mengendap di dalam media, sehingga memudahkan proses penghitungan koloni yang tumbuh. Pengenceran dilakukan dengan cara mendilusikan sampel di 9 ml NaCl fisiologis atau *aquabidest* atau larutan garam *buffer phosphate*. Terdapat dua metode TPC yaitu metode tuang (*pour plate*) dan metode permukaan (*surface/spread plate*). Pada penghitungan jumlah koloni menggunakan TPC metode tuang, sampel akan di masukkan cawan petri terlebih dahulu kemudian akan dituangkan agar steril dingin, sedangkan pada metode permukaan atau *spread* akan dilakukan langkah yang sebaliknya.

Sampel pengenceran dimasukkan ke dalam cawan petridengan cara dituang (*pour plate*) yang kemudian dapat diinkubasi dalam waktu 2 x 24 jam di dalam inkubator dengan optimal biakan bakteri *Escherichia coli* yaitu pada suhu 37° *celcius*. Adanya koloni *Escherichia coli* dapat dipastikan ketika koloni berbentuk sirkular merah muda terlihat pada media agar. Jumlah bakteri yang muncul akan dihitung menggunakan rumus perhitungan jumlah bakteri.

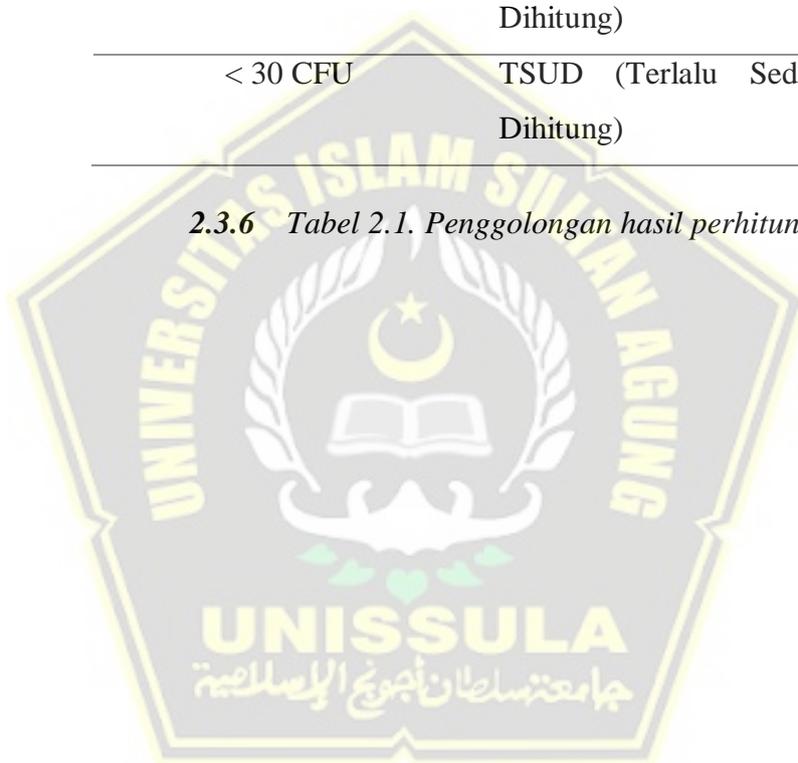
$$\text{Jumlah} = \text{jumlah koloni} \times \frac{1}{\text{faktor pengenceran}} \times \text{volume sampel}$$

Hasil bisa diberikan dalam bentuk CFU/mL (*colony-forming units per mililiter*) untuk larutan atau cairan dan CFU/g (*colony-*

forming units per gram) untuk bahan padat (STEMCELL Technologies, 2009).

Jumlah koloni/cawan petri (Colony Form Unit)	Keterangan
30-300 CFU	Dapat dihitung, ideal untuk dimasukkan ke dalam rumus
> 300 CFU	TBUD (Terlalu Banyak Untuk Dihitung)
< 30 CFU	TSUD (Terlalu Sedikit Untuk Dihitung)

2.3.6 Tabel 2.1. Penggolongan hasil perhitungan TPC



2.4 Zinc

2.4.1 Definisi

Zinc merupakan salah satu mikronutrien esensial dan terdapat di hampir semua organ, jaringan dan cairan tubuh.. *Zinc* merupakan komponen paling banyak kedua setelah zat besi (Fe) di dalam tubuh dan berfungsi sebagai mediator berbagai fungsi fisiologis yang terjadi di dalam tubuh manusia.

Zinc termasuk komponen penting dari banyak jenis metaloprotein yang mempunyai fungsi penting untuk replikasi DNA dan pembelahan sel, serta sangat penting untuk menjaga integritas imunologi, terutama imunitas seluler dan aktivitas antioksidan. *Zinc* dianggap memainkan peran kunci dalam sel yaitu regulasi pengendalian dan pencegahan infeksi dalam menjaga integritas dan kekebalan sel. Terlepas dari pentingnya fungsi *zinc*, tubuh tidak dapat menghasilkan *zinc* sehingga dibutuhkan *intake* dan konsumsi *zinc* dari berbagai makanan yang dikonsumsi. (Gammoh and Rink, 2017)

Zinc (Zn) dan zat besi (Fe) termasuk jenis mikronutrien yang mempunyai peranan penting dalam perkembangan otak terutama pada sistem *neurotransmitter* sehingga dapat mempengaruhi kecerdasan dan kemampuan belajar terutama pada anak-anak (Wadhani and Yogeswara, 2017).

Tubuh manusia mempunyai kemampuan untuk mengatur dan mengendalikan kestabilan kandungan *zinc* ketika berada dalam keadaan sangat rendah maupun tinggi. Kadar *zinc* yang dibutuhkan tubuh tiap harinya berkisar antara 6-15 mg per hari atau sekitar 107-231 mol per hari. Keadaan tubuh yang mengkonsumsi *zinc* lebih dari 15 mg/kg atau kurang dari 10 mg/kg akan membuat keseimbangan kandungan *zinc* di dalam tubuh terganggu, sehingga untuk memelihara homeostasis *zinc* tubuh melakukan kompensasi berupa *zinc loss* atau akumulasi *zinc* dalam tubuh (Latif, 2015).

2.4.2 Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Zinc

Zinc disekresi oleh tubuh melalui sistem pencernaan, ekskresi ginjal dan kulit. Ekskresi *zinc* melalui sistem pencernaan berkisar antara 0,5 mg sampai dengan 3 mg per hari, tergantung pada jumlah konsumsi *zinc* harian masing-masing tubuh. Kandungan *zinc* yang dikeluarkan tubuh melalui sistem ekskresi ginjal pada manusia sehat adalah sekitar 0,7 mg per hari. terdapat beberapa keadaan yang menyebabkan peningkatan ekskresi *zinc* melalui sistem urogenital, contohnya pada terdapat beberapa keadaan yang menyebabkan peningkatan ekskresi *zinc* melalui sistem urogenital, contohnya pada keadaan kelaparan dan ketika terjadi proses katabolisme otot. Kadar *zinc* yang di ekskresikan melalui kulit adalah sekitar 0,5 mg per hari dan akan mengalami peningkatan maupun penurunan kadar sekresi

bergantung pada jumlah asupan seng per hari, kondisi tubuh dan keadaan suhu disekitar tubuh (Hastuti, 2006).

Kadar *zinc* di dalam sistem pencernaan merupakan gabungan dari konsumsi *zinc* dan kandungan *zinc* dari sekresi endogen yang turut berperan membantu dalam proses pencernaan. Terlalu banyak kandungan *zinc* di dalam tubuh dan melebihi ambang normal, maka *zinc* yang berada di dalam saluran pencernaan akan disimpan dan diubah menjadi *metallothionein* yang akan diekskresikan oleh tubuh pada hari ke 2-5. Kompensasi tersebut berakibat menurunnya jumlah *zinc* yang diabsorpsi oleh tubuh sehingga kadar *zinc* dalam tubuh tetap berada pada ambang normal (Hapsari, 2009).

Faktor-faktor yang dapat berpengaruh terhadap rendahnya kadar *zinc* didalam tubuh :

1. Intake dan absorpsi yang tidak maksimal, dapat disebabkan karena malnutrisi, gangguan sistem pencernaan (virus dan bakteri), dan diet.
2. Kelainan pencernaan dan menyerapan *zinc*, missal pada kelainan mekanisme absorpsi yang kurang matang, acrodermatitis enteropathic.
3. Peningkatan sistem ekskresi *zinc* didalam tubuh, misalnya pada kelainan katabolik.

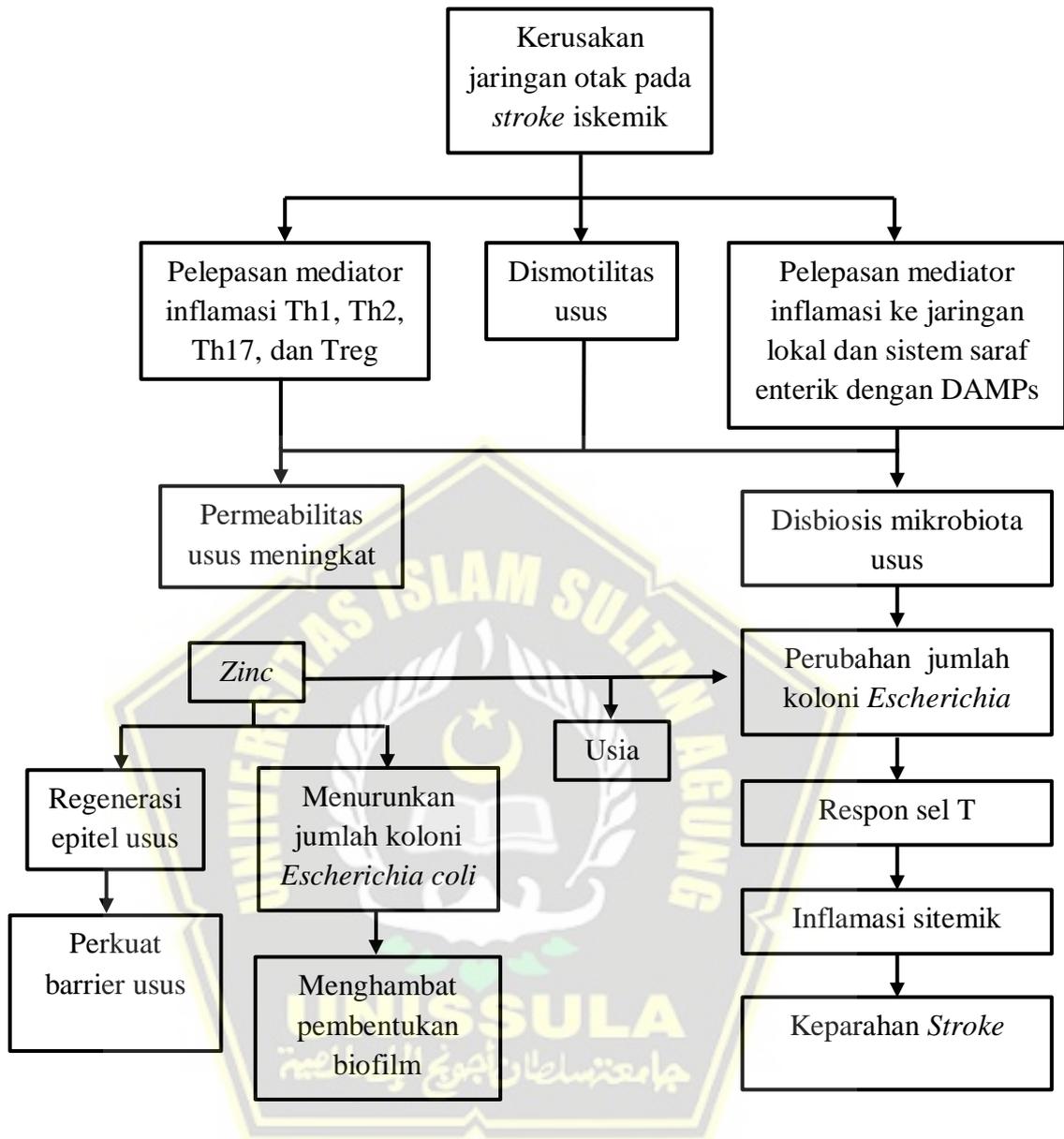
4. Peningkatan jumlah penggunaan *zinc* dalam tubuh.
5. Kelainan pada sistemik, kerusakan jaringan, kegagalan organ dan stress metabolik (Hapsari, 2009).

2.4.3 *Zinc dan Escherichia coli*

Zinc memiliki fungsi yang penting dalam tubuh manusia, pada lumen gastrointestinal *zinc* berfungsi untuk membantu regenerasi epitel yang rusak dan meregulasi permeabilitas intestinal dengan proteolisis dan transkripsi okcludin sehingga berperan sebagai factor proteksi dari molekul ion dan pathogen yang masuk (Usama, Khan and Fatima, 2018).

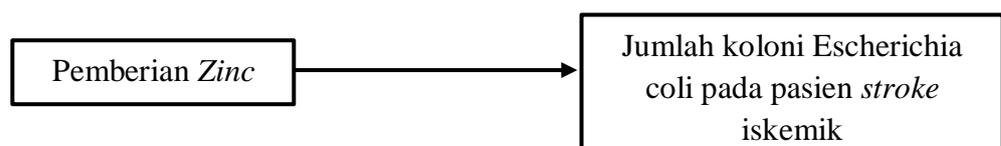
Dalam penelitian pada kasus diare *zinc* terbukti bekerja pada sistem seluler dalam meningkatkan penyerapan air dan elektrolit di usus, meningkatkan dan mempercepat proses pemulihan epitel usus, serta menamnah jumlah enzim *brush border* pada enterosit sehingga dapat menurunkan jumlah *Escherichia coli*. (Kostermans *et al.*, 2014).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori Penelitian

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian

2.7 Hipotesis

Pemberian suplemen *zinc* memiliki pengaruh terhadap jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien dengan *stroke* iskemia akut.

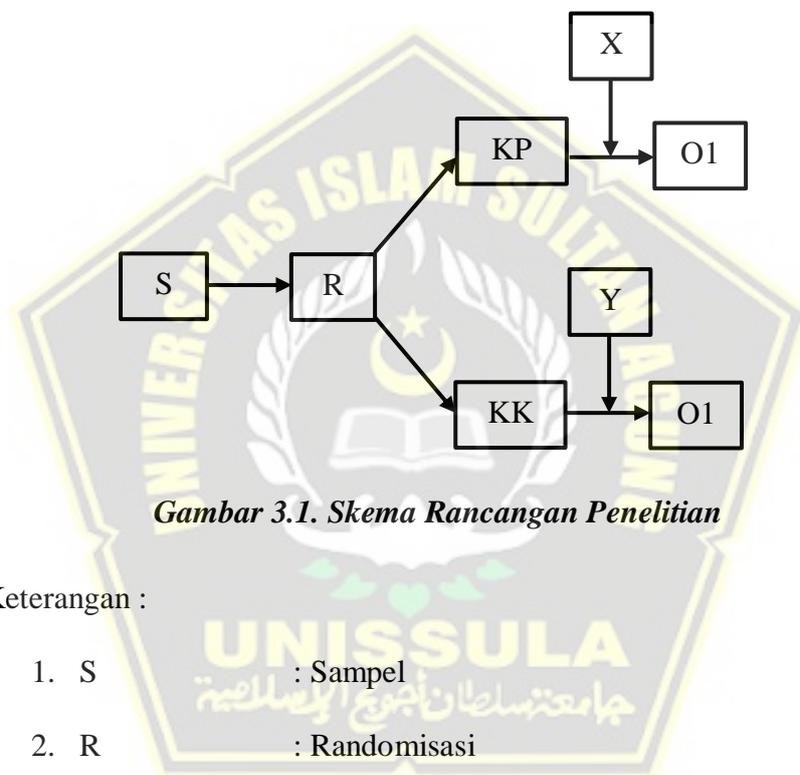


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *post test only control groups design*, eksperimen terdiri dari dua kelompok yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

1. S : Sampel
2. R : Randomisasi
3. KP : Kelompok perlakuan
4. KK : Kelompok kontrol
5. O1 : Post Test
6. X : Perlakuan (pemberian *zinc*)
7. Y : Kontrol (pemberian plasebo)

3.2 Variabel

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian *zinc*.

3.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah koloni *Escherichia coli* pada pasien *stroke* iskemik akut.

3.3 Definisi Operasional

3.3.1 Pemberian Zinc

Zinc diberikan secara oral, sediaan tablet dengan dosis 200mg dikonsumsi satu hari sekali selama 7 hari.

Skala: Nominal

3.3.2 Jumlah koloni *Escherichia coli*

Jumlah koloni *Escherichia coli* dihitung dengan menggunakan metode TPC dan dinyatakan dalam satuan CFU/mL. Media selektif yang digunakan yaitu *Mac Conkey Broth*. Keberadaan *Escherichia coli* pada media tanam ditandai dengan munculnya koloni bakteri berbentuk sirkular berwarna merah muda. Jumlah bakteri yang dimaksudkan tersebut kemudian dihitung menggunakan rumus perhitungan jumlah bakteri dengan satuan *Colony Forming Unit* per milliliter feses.

Skala: Rasio

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

1. Populasi target

Populasi target pada penelitian kali ini adalah pasien *stroke* iskemia akut.

2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian kali ini adalah seluruh pasien *stroke* iskemia akut yang melakukan pemeriksaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA).

3.4.2 Teknik Sampling

Sampel penelitian ini adalah penderita *stroke* iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak didapatkan kriteria eksklusi. Untuk besar sampel digunakan rumus analitik numerik tidak berpasangan:

$$n = 2 \left[\left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{d} \right) Sd \right]^2$$

$$n = 2 \left[\left(\frac{1,960 + 1,280}{16.5} \right) 14 \right]^2$$

Keterangan:

n = Jumlah subjek yang diperlukan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = Kesalahan tipe 1 (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku dari beta (1,280)

β = Kesalahan tipe 2 (0,2 = 20%)

d = Selisih rerata dari dua kelompok yang berbeda

S_d = Simpangan baku dari selisih rerata kelompok yang berbeda

Penelitian ini menggunakan $15,11 \approx 15$ sampel penelitian. Jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk melakukan penelitian adalah 15 dan ditambah 10% untuk cadangan kriteria Drop Out menjadi 17 untuk masing-masing kelompok dengan total sampel yaitu 34. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode *Consecutive Sampling*.

3.4.1 Kriteria inklusi

1. Pasien *Stroke* Iskemik Akut yang di rawat dan kontrol di poliklinik saraf RSI Sultan Agung Semarang (RSISA)
2. Pasien *Stroke* Iskemik Akut yang terjadi pertama kali dan sekurang-kurangnya terjadi 3 x 24 jam setelah onset.
3. Memiliki hasil pemeriksaan CT-Scan yang mendukung diagnosis *Stroke* Iskemik Akut.
4. Pasien berumur 50 - 70 tahun.

5. Pasien dinyatakan bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian kali ini.

3.4.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien *stroke* iskemik akut dengan riwayat infeksi sebelumnya.
2. Pasien *stroke* iskemik akut dengan penderita autoimun.
3. Pasien *stroke* iskemik akut dengan malnutrisi.
4. Pasien *stroke* iskemik akut dengan keganasan.

3.4.3 Kriteria drop-out

1. Pasien meminta keluar di tengah penelitian.
2. Pasien mengalami gangguan medis yang berat yang tidak memungkinkan untuk melanjutkan penelitian.
3. Pasien dinyatakan wafat selama penelitian berlangsung.

3.5 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.5.1 Instrumen penelitian

1. Pot steril dan spatula steril
2. Gelas erlenmeyer
3. Mikropipet
4. inkubator
5. Petridis steril
6. Tabung reaksi
7. Gelas ukur

3.5.2 Bahan penelitian

1. Sampel feses penderita *stroke* iskemik

2. *Mac Conkey Broth* cair steril
3. Zinc oral
4. NaCl fisiologis

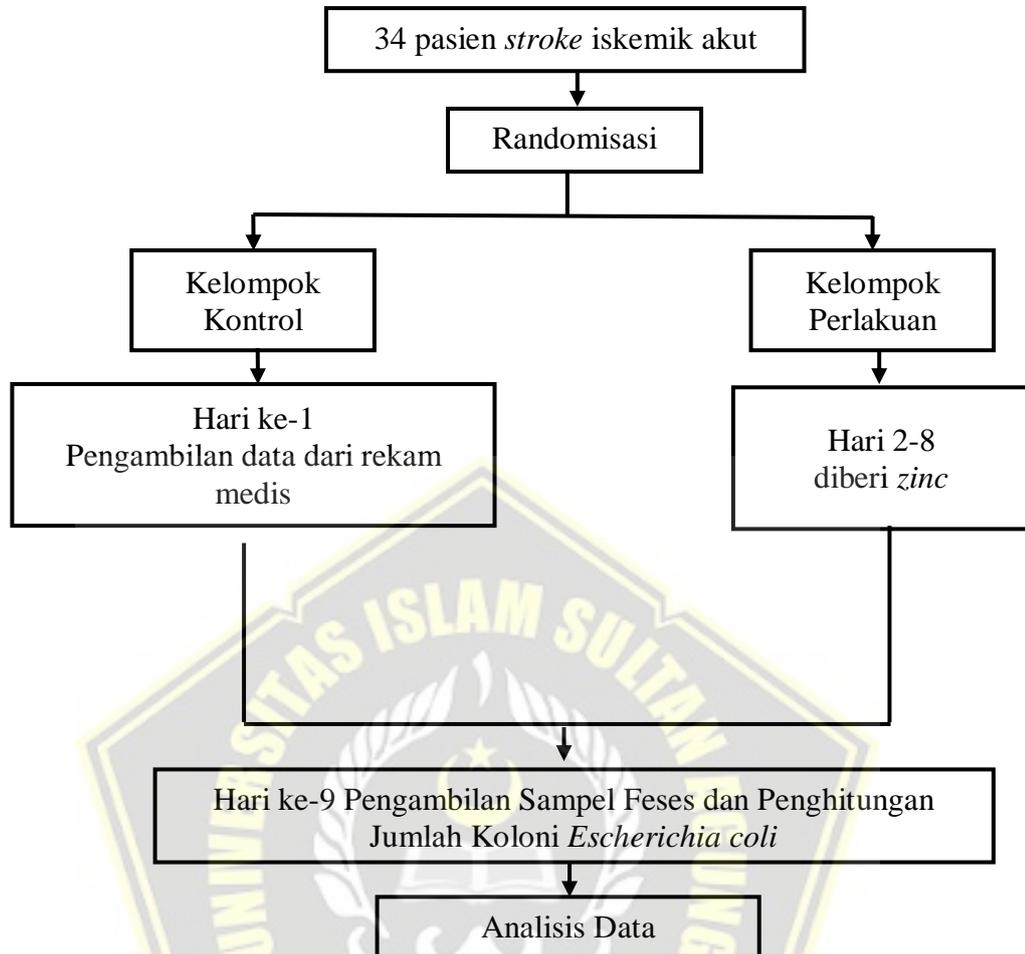


3.6 Cara Penelitian

Sebelum penghitungan, dilakukan pengenceran terhadap sampel feses terlebih dahulu sebanyak 1 gram kedalam 10 ml NaCl fisiologis. Pengenceran dilakukan dengan menyiapkan 9 tabung reaksi yang masing-masing diisi 9 ml NaCl fisiologis. Ambil sampel sebesar 1 ml ke dalam tabung pertama kemudian dihomogenkan, ambil sampel yang telah dilarutkan dengan NaCl tadi sebanyak 1 ml dari tabung pertama dan dipindahkan ke tabung kedua lalu homogenkan lagi. Kemudian ambil sampel sebanyak 1 ml bahan dari tabung kedua menggunakan pipet dan pindahkan ke dalam tabung ketiga, demikian seterusnya hingga tabung kesembilan. Dari tabung kesembilan ambil sampel yang telah diencerkan sebanyak 1 ml lalu masukkan ke dalam petridis steril yang kemudian ditambah media *Mac Conkey Broth* cair steril dingin sebanyak 15-20 ml dan digoyangkan agar sampel menyebar. Kemudian dilakukan inkubasi selama 2 x 24 jam pada inkubator dengan suhu 37°C. Jumlah bakteri yang telah diinkubasi akan dihitung dengan rumus perhitungan jumlah bakteri dan hasil perhitungan dinyatakan dalam dalam satuan CFU/mL

$$\text{Jumlah} = \text{jumlah koloni} \times \frac{1}{\text{faktor pengenceran}} \times \text{volume sampel}$$

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8 Tempat dan Waktu

3.7.1 Tempat penelitian

Penelitian dilakukan di *Integrated Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2 Waktu penelitian

Lama pengambilan data sampel adalah selama 3 bulan dilaksanakan pada bulan November 2020 – Januari 2021

3.9 Analisis Hasil

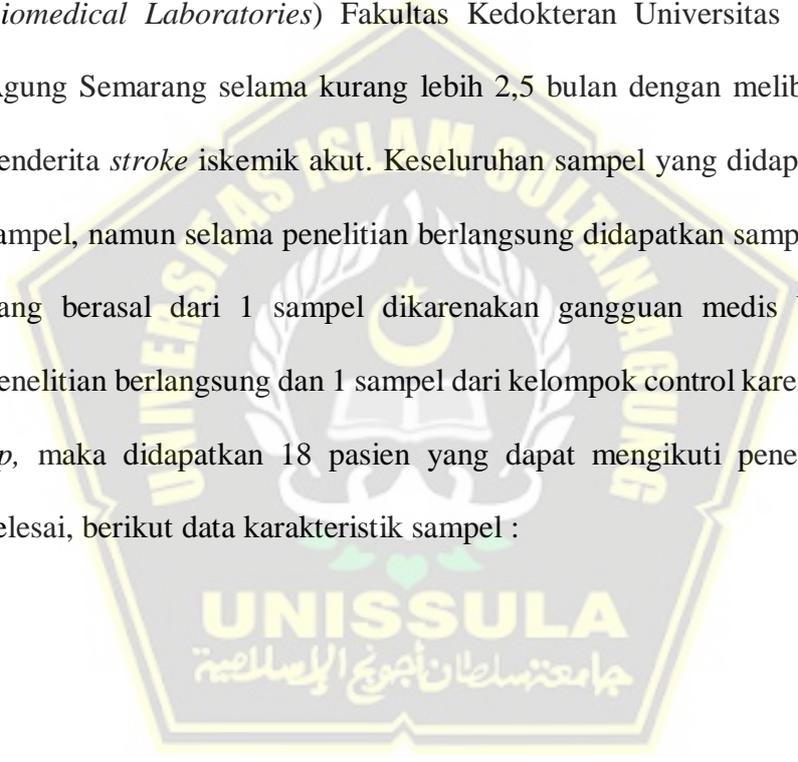
Skala data dari jumlah koloni *Escherichia coli* adalah rasio sehingga dilakukan pengukuran data menggunakan Uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui normalitas distribusi data dengan jumlah sampel < 50 dan uji *Levene's Test* digunakan untuk mengetahui data tersebut homogen atau tidak. Dilakukan uji Non Parametrik Mann Whitney U untuk mengetahui perbedaan signifikan atau tidak terhadap variable bebas dan terikat .

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Sampel penelitian diambil dari Bangsal Darul Muqomah (*Stroke Center*) Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, pengamatan dan penghitungan koloni *Escherichia Coli* dilakukan di IBL (*Integrated Biomedical Laboratories*) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang selama kurang lebih 2,5 bulan dengan melibatkan pasien penderita *stroke* iskemik akut. Keseluruhan sampel yang didapat sebesar 20 sampel, namun selama penelitian berlangsung didapatkan sampel 2 *drop out* yang berasal dari 1 sampel dikarenakan gangguan medis berat selama penelitian berlangsung dan 1 sampel dari kelompok control karena *lost follow up*, maka didapatkan 18 pasien yang dapat mengikuti penelitian hingga selesai, berikut data karakteristik sampel :



Tabel 4. 1 Karakteristik Sampel

Karakteristik	Kontrol (n=8)	Perlakuan Zinc (n=10)
Umur	56,5 ± 10,81	56,5 ± 5,58
Jenis kelamin		
Laki-Laki	4 (50%)	5 (50%)
Perempuan	4 (50%)	5 (50%)
Riwayat Penyakit		
Hipertensi	6 (75%)	3 (30%)
Diabetes Melitus	5 (62,50%)	0
Hiperkolesterol	6 (75%)	4 (40%)
Hiperurisemia	0	0
Diare selama perawatan	0	0
Penggunaan pencahar selama perawatan	0	1 (10%)
Penggunaan antibiotik selama perawatan	1 (12,50%)	1 (10%)

Data pada Tabel 4.1 menunjukkan rerata umur sampel pada kelompok pada kelompok perlakuan sebesar $56,5 \pm 5,58$ dan kontrol sebesar $56,5 \pm 10,81$ dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Jumlah sampel laki-laki pada kelompok kontrol adalah 4 (50%) dan sampel perempuan sebesar 5 (50%) sama seperti kelompok perlakuan yaitu 4 laki-laki 50%) dan 5 perempuan (50%) dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik. Sampel yang memiliki riwayat penyakit hipertensi pada kelompok kontrol sebanyak 6 (75%) dan pada kelompok perlakuan sebanyak 3 (30%) terdapat perbedaan yang tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Ditemukan 5 (62,50%) sampel pada kelompok kontrol yang memiliki riwayat penyakit diabetes melitus sementara pada kelompok

perlakuan tidak ditemukan sampel dengan riwayat penyakit diabetes melitus menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kedua kelompok. Jumlah sampel dengan riwayat hiperkolesterol pada kelompok kontrol yaitu 6 (75%) dan pada kelompok perlakuan yaitu 4 (40%) dimana ditemukan perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Selama kurun waktu dilakukannya penelitian tidak ditemukan sampel dengan riwayat hiperurisemia dan kejadian diare pada kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan. Terdapat 1 (10%) sampel dari kelompok perlakuan yang menggunakan obat pencahar selama perawatan sedangkan pada kelompok kontrol tidak ada sampel yang menggunakan obat pencahar selama perawatan dimana terdapat perbedaan yang tidak signifikan ($p > 0,05$) secara statistik, serta ditemukan penggunaan antibiotik pada kelompok kontrol sebanyak 1 (12,50%) sampel dan pada kelompok perlakuan sebanyak 1 (10%) sampel dimana tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Sampel digolongkan menjadi dua kelompok yaitu kelompok perlakuan *Zinc* sebanyak 20 mg selama 7 hari dan kelompok kontrol kemudian dilakukan kultur, dari sampel yang telah dikultur dan dihitung jumlah koloni *Escherichia coli* didapatkan data dibawah ini :

Tabel 4.2. Deskripsi Data Jumlah bakteri *Escherichia Coli* pada Kelompok Perlakuan dan Kelompok Kontrol

Jumlah Bakteri <i>Escherichia coli</i> (CFU/ml)	Kelompok	
	Perlakuan (n = 10)	Kontrol (n = 8)
Mean	652,9 ± 369,2	263,75 ± 367,5
Minimum	3	5
Maximum	1020	1000

Tabel 4.2. menunjukkan jumlah koloni *Escherichia coli* pada kelompok perlakuan menunjukkan angka 652,9 ± 369,2 CFU/ml sedangkan pada kelompok kontrol lebih rendah yaitu sebesar 263.75 ± 367,5 CFU/ml.

Uji komparasi untuk membandingkan jumlah koloni *Escherichia coli* antara kedua kelompok dilakukan setelah uji normalitas dan homogenitas data sebagai syarat sebelum dilakukan uji *Independent T-Test*. Hasil uji normalitas dan homogenitas pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dilihat pada tabel 4.3 dan 4.4.

Tabel 4. 3. Hasil Uji Normalitas *Shapiro-Wilk*

Kelompok	<i>Shapiro-Wilk</i>			Keterangan	
	Statistic	df	Sig.		
Jumlah bakteri <i>Escherichia coli</i> (CFU/ml)	Perlakuan	0.874	10	0.112	Tidak Normal
	Kontrol	0.763	8	0.011	Tidak Normal

Hasil uji normalitas pada tabel 4.3 menunjukkan distribusi data jumlah bakteri *Escherichia coli* pada kelompok perlakuan berdistribusi normal ($p > 0.05$) dan pada kelompok kontrol berdistribusi tidak normal ($p < 0.05$), maka dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal.

• Tabel 4. 4. Hasil Uji Homogenitas Levene-Test

	<i>Levene Statistic</i>	<i>df1</i>	<i>df2</i>	<i>Sig.</i>	<i>Keterangan</i>
Jumlah bakteri <i>Escherichia coli</i> (CFU/ml)	0.333	1	16	0.859	Homogen

Hasil uji *Levene-Test* data *mean* koloni *Escherichia coli* pada tabel 4.4 menunjukkan data yang homogen pada seluruh kelompok ($p > 0.05$).

Syarat uji *Independent T-Test* tidak terpenuhi, maka dilakukan uji *Mann Whitney* pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan hasil dapat dilihat pada tabel 4.5.

Tabel 4. 5. Hasil Uji *Mann Whitney* Data Jumlah Koloni *Escherichia Coli*

		<i>Mean</i>	<i>Sig.</i>	<i>Keterangan</i>
<i>Escherichia Coli</i>(CFU/ml)	Perlakuan	11.65	0.055	Tidak signifikan
	Kontrol	6.81		

Tabel 4.5 menunjukkan hasil uji *Mann Whitney* pada jumlah bakteri *Escherichia Coli* antara kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol menunjukkan hasil yang tidak signifikan berbeda ($p > 0.05$). Berdasarkan uraian diatas diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas pemberian *zinc* pada jumlah koloni *Escherichia Coli* pada penderita stroke iskemik akut di RSI Sultan Agung Semarang.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian secara deskriptif menyatakan bahwa rerata jumlah koloni *Escherichia Coli* pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Berdasarkan hal tersebut, penulis berpendapat bahwa pemberian *zinc* dapat meningkatkan jumlah bakteri *Escherichia Coli* pada kelompok perlakuan.

Stroke iskemik mengakibatkan berbagai perubahan fungsional sekunder pada organ perifer yang berdekatan dengan daerah serebral yang terkena termasuk juga pada sistem gastrointestinal yang sebagian dikendalikan oleh kompleks substrat saraf di sistem saraf pusat dan perifer (Schaller, Graf and Jacobs, 2006). Salah satu saraf perifer yang teraktifasi adalah nervus kranialis X (nervus vagus) yang dapat memperparah jejas serangan akibat adanya translokasi dan migrasi bakteri intestinal, sel imun dan sel inflamasi melalui sirkulasi yang diakibatkan karena meningkatnya dismobilitas, permeabilitas, dan disbiosis usus (Arya and Hu, 2018). Terjadinya perubahan ekosistem usus akibat adanya disbiosis akan menyebabkan peningkatan respons inflamasi atau infeksi pasca stroke, yang terkait dengan cedera otak parah dan hasil stroke yang buruk karena berkontribusi pada kesehatan usus melalui produksi butirak yang dapat meningkatkan ekspresi Foxp-3 dan IL-10 dengan mendukung diferensiasi Treg (Xia *et al.*, 2019).

Escherichia Coli adalah bakteri gram negatif memiliki faktor patogen dalam bentuk kompleks lipopolisakarida yang terdapat di dinding sel. Ketika

daya tahan pejamu tidak memadai, *Escherichia coli* dapat masuk ke aliran darah dan mensekresikan endotoksin yang menyebabkan sel epitel dan sel imun pejamu memproduksi berbagai sitokin termasuk interleukin (ILs), faktor nekrosis tumor (TNF), dan aktivasi sistem komplemen. Hal ini dapat menyebabkan sepsis yang ditandai dengan inflamasi sistemik dan kerusakan endotel vaskular. (Huttenhower *et al.*, 2012)

Pada pasien stroke iskemik akut 57.62% mengalami defisiensi zinc akibatnya adanya penurunan respon imun dan peningkatan risiko terjadinya infeksi (Bhatt *et al.*, 2010; Jarosz *et al.*, 2017). Zinc termasuk komponen penting dari banyak jenis metaloprotein yang mempunyai fungsi penting untuk replikasi DNA dan pembelahan sel, serta sangat penting untuk menjaga integritas imunologi, terutama imunitas seluler dan aktivitas antioksidan. Zinc dianggap memainkan peran kunci dalam sel yaitu regulasi pengendalian dan pencegahan infeksi dalam menjaga integritas dan kekebalan sel. Terlepas dari pentingnya fungsi zinc, tubuh tidak dapat menghasilkan zinc sehingga dibutuhkan *intake* dan konsumsi zinc dari berbagai makanan yang dikonsumsi. (Gammoh and Rink, 2017). Kadar zinc yang rendah dikaitkan dengan stroke yang lebih parah. Suplementasi zinc dapat mengurangi volume infark sementara khelasi seng bersifat neurotoksik. zinc serum yang lebih rendah dapat dikaitkan dengan keparahan stroke dan status fungsional pasien yang buruk saat dipulangkan karena zinc merupakan bagian penting dari beberapa sistem enzim penting seperti SOD (super-oksida dismutase) dan

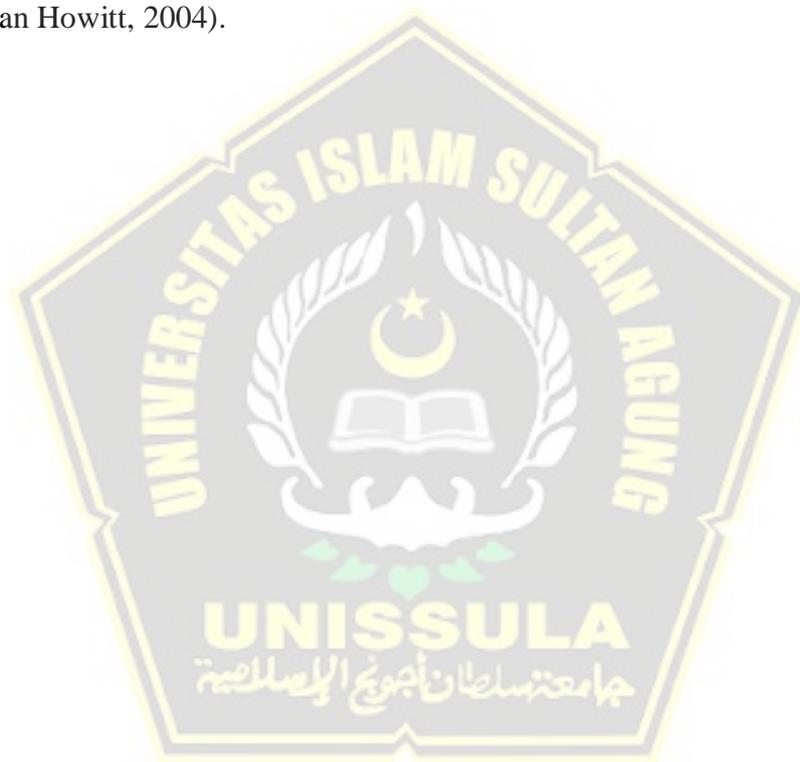
matriks metaloproteinase yang dapat meningkatkan atau berkontribusi pada cedera jaringan pada iskemia (Bhatt *et al.*, 2010)

Lama pemberian zinc dapat menjadi faktor yang menyebabkan tidak adanya penentu yang signifikan terhadap hasil penelitian ini, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Dutta *et al.* (2011) pemberian zinc sebanyak 20 mg/ hari selama 2 minggu pada pasien anak-anak terjadi perbaikan pada hari ke-5 perlakuan sebanyak 93% pasien, sehingga dapat dikaitkan dengan penelitian ini yang melakukan intervensi pemberian zinc selama 7 hari pada pasien stroke iskemik akut dengan rerata usia 56,5 tahun maka perlu diperhatikan kembali lama intervensi pemberian zinc untuk menghasilkan pengaruh yang lebih signifikan.

Dari hasil uji mann whitney didapatkan nilai sig 0,055 yang berarti nilai sig diatas nilai p 0,05 maka dapat disimpulkan Terima H0 tidak dapat perbedaan antara kelompok perlakuan dan kontrol, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat pengaruh pemberian zinc yang signifikan pada jumlah koloni *Escherichia Coli* yang dapat disebabkan karena faktor usia pasien yang umumnya pada pasien berusia lanjut memiliki kesulitan dalam mastikasi sehingga dapat mempengaruhi absorpsi tablet zinc pada saluran cerna. (Kaur *et al.*, 2019).

Berdasarkan pengalaman peneliti selama kurun waktu penelitian, terdapat beberapa kendala dan keterbatasan yang diharapkan adanya perbaikan serta perhatian lebih lanjut untuk penelitian yang akan datang.

Adanya pandemi COVID-19 pada saat penelitian dilaksanakan dan adanya keterbatasan waktu peneliti memberikan dampak keterbatasan jumlah pasien stroke iskemik akut di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menyebabkan tidak terpenuhinya jumlah sampel minimal penelitian, hal ini merupakan keterbatasan penelitian ini sehingga hanya didapatkan 28 sampel hingga akhir penelitian, sampel penelitian yang kecil atau tidak memenuhi sampel minimal dapat menyebabkan hasil penelitian tidak signifikan (Cramer dan Howitt, 2004).



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa :

- 5.1.1. Tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian *zinc* terhadap jumlah koloni *Escherichia Colipada* penderita stroke iskemik akut di RSI Sultan Agung Semarang (RSISA).
- 5.1.2. Rerata jumlah koloni *Escherichia Colipada* kelompok perlakuan adalah $652,9 \pm 369,2$ CFU/mL dan jumlah koloni *Escherichia Colipada* kelompok kontrol adalah $263,75 \pm 367,5$ CFU/mL
- 5.1.3. Rerata jumlah koloni *Escherichia Colipada* kelompok kontrol sebanyak $263,75 \pm 367,5$ CFU/mL lebih kecil dibandingkan dengan rerata jumlah koloni *Escherichia Coli*. pada kelompok perlakuan yaitu $652,9 \pm 369,2$ CFU/mL.

5.2. Saran

Saran yang dapat diberikan berdasar hasil penelitian kali ini adalah :

- 5.2.1. Melakukan penelitian yang sama dengan jumlah sampel sesuai dengan target minimal sampel yang telah ditentukan sebelumnya.
- 5.2.2. Melakukan penelitian yang sama dengan waktu intervensi *zinc* lebih lama menjadi dua minggu atau menambah dosis pemberian *zinc*.



DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I.M.O. (2020) *Stroke Iskemik Dari Patofisiologi Sampai Kematian Sel (Apoptosis Dan Nekrosis) Dan Astrosit Sebagai Target Neuroprotektor.*
- Arya, A.K. and Hu, B. (2018) '*Brain–gut axis after stroke*', *Brain Circulation [Preprint]*. doi:10.4103/bc.bc.
- Benakis, C. *et al.* (2015) '*Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta$ T cells.*', *Nature medicine*. doi:10.1038/nature13478.The.
- Bertolini, G. (2011) '*Canine ischaemic stroke: Current status and future directions*', 188(1), pp. 9–10. doi:10.1016/j.tvjl.2010.08.002.
- Boehme, A.K., Esenwa, C. and Elkind, M.S.V. (2017) '*Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention*', *Circulation Research*, 120(3), pp. 472–495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- Caplan, L.R. (2016) *Caplan's Stroke A Clinical Approach. Fifth edit. United Kingdom: Cambridge University Press.*
- Gammoh, N.Z. and Rink, L. (2017) '*Zinc in infection and inflammation*', *Nutrients*, 9(6). doi:10.3390/nu9060624.
- Gielda, L.M. and Diritaa, V.J. (2012) '*Zinc competition among the intestinal microbiota*', *mBio*, 3(4), pp. 1–7. doi:10.1128/mBio.00171-12.
- Hapsari, A.T. (2009) '*Kadar seng serum sebagai indikator prognosis pada keluaran sepsis neonatorum*', *Program [Preprint]*.
- Hastuti, D. (2006) '*Pengaruh Zinc Sulfat Terhadap Peningkatan Berat Badan, Tinggi Badan, Dan Status Gizi Pada Balita Gizi Buruk*'.
- Hui, C., Tadi, P. and Patti, L. (2020) *Ischemic Stroke. StatPearls Publishing.*
- Huttenhower, C. *et al.* (2012) '*Structure, function and diversity of the healthy human microbiome*', *Nature*, 486(7402), pp. 207–214. doi:10.1038/nature11234.

- Kabi, G.Y.C.R., Tumewah, R. and Kembuan, M.A.H.N. (2015) 'Gambaran Faktor Risiko Pada Penderita *Stroke* Iskemik Yang Dirawat Inap Neurologi Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juli 2012 - Juni 2013', *e-CliniC*, 3(1), pp. 1–6. doi:10.35790/ecl.3.1.2015.7404.
- Kanyal, N. (2015) '*The Science of Ischemic Stroke: Pathophysiology & Pharmacological Treatment*', *International Journal of Pharma Research & Review*, 4(10), pp. 65–84.
- Kostermans, D. *et al.* (2014) *The Effect of Zinc Supplementation in Adult Patients with Acute Diarrhea*.
- Kowalski, K. and Mulak, A. (2019) '*Brain-Gut-Microbiota Axis in Alzheimer 's Disease*', 25(1).
- Latif, H.A. (2015) 'Terapi Suplementasi Zinc dan Probiotik pada Pasien Diare *Zinc and Probiotic Supplementation Therapy in Patients Diarrhea*', pp. 0–5.
- Li, N. *et al.* (2019) '*Change of intestinal microbiota in cerebral ischemic stroke patients*', *BMC Microbiology*, 19(1), pp. 1–8. doi:10.1186/s12866-019-1552-1.
- Lubis, A.A.G. (2019) 'Uji Resistensi Antibiotika Terhadap Bakteri Penyebab Infeksi Saluran Kemih (Isk) Di Rsup H. Adam Malik Medan', P. 373426.
- Maulid, R.R. (2016) 'Efektivitas Antibakteri Ekstrak Daun Patikan Kebo (*Euphorbia Hirta*) Terhadap Bakteri *Escherichia Coli* Dan *Staphylococcus Aureus* Dengan Pelarut Yang Berbeda Secara In Vitro', 23(45), pp. 5–24.
- Mir, M.A., Al-Baradie, R.S. and Alhussainawi, M.D. (2015) *Pathophysiology of Strokes*.
- Morton, R. (2016) *Zinc Deficiency: Etiology, Screening Methods and Health Implications*. 1st edn. New York: Nova Science Publisher, Inc.
- Murphy, M. *et al.* (2016) '*Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal $\gamma\delta T$ cells*', 22(5), pp. 516–523. doi:10.1038/nm.4068.*Commensal*.
- Mutiarasari, D. (2019) '*Ischemic Stroke: Symptoms, Risk Factors, and Prevention*', *Medika Tadulako, Jurnal Ilmiah Kedokteran*, 1(2), pp. 36–44.

- Patel, A. *et al.* (2017) 'Current, future and avoidable costs of stroke in the UK: executive summary part 2', *Stroke Association*, (Januari), pp. 1–38.
- Peschillo, S. (2016) *Frontiers in Neurosurgery Volume 3 Brain Ischemic Stroke - From*.
- Schaller, B.J., Graf, R. and Jacobs, A.H. (2006) 'Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke', *American Journal of Gastroenterology*, 101(7), pp. 1655–1665. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00540.x.
- Sofyan, A.M., Sihombing, I.Y. and Hamra, Y. (2015) 'Hubungan Umur, Jenis Kelamin, dan Hipertensi dengan', *Medula*, 1(1), pp. 24–30.
- Sultradewi Kesuma, N.M.T., Krismashogi Dharmawan, D. and Fatmawati, H. (2019) 'Gambaran faktor risiko dan tingkat risiko *stroke* iskemik berdasarkan *stroke risk scorecard* di RSUD Klungkung', *Intisari Sains Medis*, 10(3), pp. 720–729. doi:10.15562/ism.v10i3.397.
- Sun, H. *et al.* (2022) 'Gut Microbiota Dysbiosis in Acute Ischemic Stroke Associated With 3-Month Unfavorable Outcome', *Frontiers in Neurology*, 12(January), pp. 1–10. doi:10.3389/fneur.2021.799222.
- Thursby, E. and Juge, N. (2017) 'Introduction to the human gut microbiota', *Biochemical Journal*, 474(11), pp. 1823–1836. doi:10.1042/BCJ20160510.
- Usama, U., Khan, M.J. and Fatima, S. (2018) 'Journal of Gastrointestinal & Role of Zinc in Shaping the Gut Microbiome ; Proposed Mechanisms and Evidence from the Literature', 8(1), pp. 8–11. doi:10.4172/2161-069X.1000548.
- Wadhani, L.P.P. and Yogeswara, I.B.A. (2017) 'Tingkat konsumsi zat besi (Fe), seng (Zn) dan status gizi serta hubungannya dengan prestasi belajar anak sekolah dasar', *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 5(2), pp. 82–87. doi:10.14710/jgi.5.2.82-87.
- Yamashiro, K. *et al.* (2017) 'Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke', *PLoS ONE*, 12(2), pp. 1–15. doi:10.1371/journal.pone.0171521.

Yew, K.S. and Cheng, E. (2009) 'Acute stroke diagnosis.', *American family physician*, 80(1), pp. 33–40. doi:10.1038/jid.2014.371.

