

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *World Stroke Organisation*, stroke merupakan penyebab kematian kedua dan penyebab disabilitas ketiga di dunia. Setiap tahunnya ada 13,7 juta kasus baru stroke, dan kematian sekitar 5,5 juta akibat stroke . Di Indonesia sebanyak 10,9 per 1.000 penduduk Indonesia mengalami stroke pada tahun 2018. Angka ini menurun dari lima tahun sebelumnya sebesar 12,1 per 1.000 penduduk dan meningkat dibandingkan tahun 2007, yakni sebesar 8,3 per 1.000 penduduk. Sedangkan prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun terdapat peningkatan yakni pada tahun 2007 sebesar 6% , tahun 2013 sebesar 7% , dan tahun 2018 sebesar 10,9%. Terdapat sekitar 550.000 kasus baru stroke setiap tahunnya (Kemenkes RI, 2019). Stroke mengakibatkan kecacatan dan kematian yang tinggi yang berkonsekuensi terhadap beban pembiayaan pada keluarga dan pemerintah. Berdasarkan Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan tahun 2016 stroke menghabiskan biaya pelayanan kesehatan sebesar 1,43 Trilyun, pada tahun 2017 naik menjadi 2,18 Trilyun dan tahun 2018 mencapai 2,56 Trilyun rupiah (Riskedas, 2018)

Secara umum stroke dapat diklasifikasikan sebagai iskemik dan hemoragik. Stroke hemoragik hanya terjadi dengan presentasi 12%, namun stroke hemoragik bertanggung jawab atas 40% kematian karena stroke (Murphy & Werring, 2020). Kematian tersebut terutama disebabkan oleh perdarahan intraserebral spontan non lobar (Non lobar ICH), yang meliputi ICH di basal ganglia, batang otak dan cerebellum (Gorelick, 2019). Perdarahan intraserebral spontan dapat dibagi menjadi

dua yaitu perdarahan intraserebral lobar dan non lobar. Perdarahan intraserebral lobar adalah perdarahan yang terjadi di bagian perifer otak, lapisan kortikal lobus frontal, parietal, temporal, atau oksipital. Sering dikaitkan dengan deposisi  $\beta$ -amyloid (*Cerebral Amyloid Angiopathy / CAA*), usia lanjut, dan penggunaan antikoagulan. Perdarahan intraserebral non lobar banyak dihubungkan dengan hipertensi sebagai faktor resiko paling tinggi penyebab perdarahan intraserebral yaitu sekitar 85%, lokasi perdarahan terletak pada basal ganglia, talamus, pons, cerebellum (Roh *et al.*, 2019).

Hipertensi memiliki beberapa faktor resiko, yang secara klasik berhubungan dengan umur, jenis kelamin, ras, penyakit ginjal kronis, kebiasaan merokok, hiperkholestrol, diabetes, dan obesitas. Selain itu hipertensi sering ditemukan pada kerusakan membran dasar dinding pembuluh darah dan proses inflamasi yang kronis. Faktor resiko hipertensi diatas baik secara langsung maupun tidak langsung dapat berkontribusi terhadap kerusakan dinding pembuluh darah terutama pembuluh darah otak (Murphy & Werring, 2020).

Membran dasar dinding pembuluh darah di otak memiliki komponen utama yaitu kolagen IV, dimana kolagen ini berfungsi untuk keseimbangan, dengan menjaga integritas dan stabilitas dinding pembuluh darah. Pergantian kolagen yang tidak seimbang oleh pembentukan dan atau degradasi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kondisi patologis seperti *fibrosis*. Penipisan dinding karena degradasi atau *defisiensi* kolagen dapat menyebabkan pecahnya dinding pembuluh darah atau aneurisma. Kolagen tipe IV bersama dengan *laminin* akan membentuk jaringan matriks ekstra selluler yang kuat yang distabilkan oleh jembatan *nidogen* dan *perlecan* (L. Xu *et al.*, 2019).

Kolagen tipe IV dikodekan oleh tiga pasang gen yaitu kolagen tipe IV alfa 1 (Col4A1) sampai Col4A6. Gen Col4A1 dan Col4A2 sangat tersebar di seluruh spesies dan produk proteinnya terdapat di hampir semua membran dasar, sedangkan Col4A3 sampai Col4A6 lebih terbatas. Kolagen tipe IV memiliki struktur menyerupai batang yang memiliki panjang 380-390 nm dengan sebuah domain globular terminal berdiameter 12 nm. Col4A1 (NM 001845) dan Col4A2 (NM 001846) masing-masing terdiri dari 52 and 48 ekson, dan diatur saling berhadapan satu dengan yang lainnya dalam untai yang berlawanan pada kromosom 13(13q34). Kedua gen tersebut dipisahkan oleh 127 nukleotida yang mengandung promotor dua arah bersama yang membutuhkan elemen tambahan untuk mengontrol spesifisitas jaringan dan ekspresi *level* dan rasio (Kuo *et al.*, 2012).

Selama translasi, sinyal peptida akan mengarahkan translasi rantai alfa kolagen tipe IV ke *reticulum endoplasmic*. Setelah translasi, kolagen tipe IV berkumpul menjadi tiga tipe heterotrimer (disebut protomer) di *reticulum endoplasmic*. Pembentukan protomer dimulai pada *domain carboxyl* terminal NC1 dan berlanjut menuju *domain terminal amino* 7S dengan cara bersilangan seperti resleting. Setelah serangkaian modifikasi pascatranslasi, kolagen tipe IV protomer disekresikan ke dalam ruang ekstraseluler di mana ia merakit diri menjadi jaringan supra molekuler yang rumit dan kompleks menyerupai jaring laba-laba (Mao *et al.*, 2015).

Pendarahan karena malfungsi kolagen tipe IV telah ditunjukkan pada banyak penyakit genetik. Mutasi dalam domain NC1 menyebabkan perdarahan intraserebral, karena gangguan pelipatan protein (Manon-Jensen *et al.*, 2016). Col4A1 dan Col4A2

sangat diekspresikan dalam membran basal vaskular dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit pembuluh darah kecil, terutama ICH (Chen *et al.*, 2018).

Mutasi Col4A1/Col4A2 ini menyebabkan gangguan pembentukan heterotrimer. Mutasi pada Col4A1 menyebabkan gangguan fokal dari membran dasar vaskular dan pembengkakan sel endotel vaskular dengan vesikel yang menonjol. Selain itu juga ditemukan gangguan fokal dan peningkatan yang signifikan dalam ketebalan membran dasar pembuluh darah kapiler kulit manusia. Oleh karena itu gangguan fokal dari membran dasar vaskular dapat menjadi pre disposisi perdarahan dan kelainan dinding pembuluh darah, sedangkan pembengkakan sel endotel vaskular dan akumulasi produk membran dasar yang terfragmentasi dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan terjadi iskemik (Renard *et al.*, 2014). Mutasi Col4A1/Col4A2 menyebabkan gangguan integrin yaitu suatu hubungan antara sel endothel dan membran dasar. Keadaan ini berakibat terganggunya integritas membran dasar dengan sel endotel yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi endotel (Ferro *et al.*, 2020). Adanya mutasi gen Col4A1/Col4A2 ini juga menyebabkan kerusakan pembentukan membran dasar. Keadaan ini meningkatkan ekspresi protein *matrix metallo proteinase* (MMP) dan menyebabkan peningkatan faktor inflamasi, kebocoran sawar darah otak melalui degradasi protein *tight junction* dan protein membran dasar (Song *et al.*, 2020). Keadaan ini akan berpengaruh terhadap *neuro vascular unit* (NVU) di sawar darah otak yang mengakibatkan kerusakan dari *tight junction*, disfungsi endotel, dan menyebabkan perdarahan (Williams *et al.*, 2018).

Hipertensi kronis dapat menginduksi cedera jaringan, yang bersama-sama dengan stres oksidatif yang disebabkan oleh peptida vasoaktif seperti *Angiotensin-II*

(Ang-II) atau *endotelin-1* menciptakan kondisi yang menguntungkan untuk pengembangan *damage associated molecular patterns* (DAMP) dan *neoantigen*, seperti tambahan produk protein isosketal. DAMP akan mengaktifkan imunitas bawaan melalui *toll like receptors* (TLR) pada makrofag tipe 1, sel dendritik tipe 1, sel natural killer- $\beta$  (NK- $\beta$ ), dan IL-23, menyebabkan proliferasi sel T dan produksi IL-17A, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  (Caillon et al., 2019).

IFN- $\gamma$  berefek pada *tight junction* dan menyebabkan disfungsi endotel pada sawar darah otak dengan cara merusak fungsi perisit dan meningkatkan aktivitas Rho kinase (Jansson et al., 2016). Sedangkan IL-17 akan menyebabkan kerusakan *tight junction* di sawar darah otak dengan cara meningkatkan permeabilitas sel endotel otak dan menurunkan ekspresi molekul *tight junction occludin* dan *zooccludin-1* (ZO-1) (Sierra et al., 2011). Pada akhirnya IFN- $\gamma$  dan IL-17 akan merusak *tight junction* pada sawar darah otak mengakibatkan disfungsi sel endothel yang akan menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak yang akan menyebabkan kebocoran leukosit dan sitokin pro inflamasi lebih banyak pada dinding pembuluh darah kecil otak dan terganggunya autoregulasi. Sehingga menghasilkan dinding pembuluh darah yang rapuh dan aliran darah otak yang meningkat yang akhirnya menyebabkan pecahnya pembuluh darah.

*Vascular endothelial cadherin* (VE-Cadherin) adalah molekul *endothelial adhesion spesific* yang terletak di hubungan antara sel-sel endotel. VE-Cadherin memiliki fungsi utama dalam pemeliharaan integritas vaskular melalui permeabilitas vaskular dan menghambat pertumbuhan vaskular yang tidak terkendali. Mekanisme kerja VE-Cadherin sangat kompleks dan mencakup pembentukan kembali dan

pengorganisasian sitoskeleton sel endotel dan modulasi transkripsi gen (Lampugnani *et al.*, 2018).

Hipertensi menginduksi *hypertrophy monolayer endotel* dan meningkatkan rasio *thight junction* relatif terhadap permukaan membran lateral, yang terkait dengan peningkatan tekanan darah secara terus menerus. Sel-sel bertekanan menunjukkan bentuk memanjang dan berliku-liku bersama dengan struktur berlapis-lapis, dan menunjukkan lebih sedikit ekspresi VE-cadherin (Ohashi *et al.*, 2007).

Disfungsi VE-Cadherin dapat disebabkan oleh gangguan pada reseptornya sehingga menyebabkan terganggunya pemeliharaan integritas fisik *endotelial junction* pembuluh darah, regulasi pembukaan dan penutupan sambungan endotel. Keadaan yang ini disebabkan oleh mediator inflamasi, seperti sitokin, leukosit, dan faktor pertumbuhan, merangsang pembentukan serat stres radial, dan kontraksi aktomiosin, sehingga menyebabkan retraksi sambungan (Cong & Kong, 2020).

Berdasarkan uraian diatas terlihat penderita hipertensi tidak semua mengalami pecah dinding pembuluh darah otak, karena terdapat faktor-faktor yang mempengaruhi pembuluh darah di sawar darah otak adalah kelainan membran dasar, reaksi inflamasi, dan kelainan jembatan antar sel endothel (*adhesion junction*) yang menyebabkan disfungsi endotel berakibat pecahnya dinding pembuluh darah otak.

Oleh karena itu peneliti ingin melakukan penelitian tentang Hubungan Polimorfisme Lokus P352L, R538G Gen Col4A1, dan RS9521733 Gen Col4A2, Kadar IFN- $\gamma$ , IL-17, dan VE-Cadherin dengan Kejadian Perdarahan Intracerebral Spontan Non Lobar Penderita Hipertensi.

Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk pengembangan strategi skrining genetik dan monitoring biomarker pada pasien hipertensi berisiko tinggi, sehingga

dapat dilakukan intervensi dini untuk mencegah komplikasi perdarahan intraserebral yang mengancam jiwa.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah ada hubungan karakteristik responden dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
2. Apakah ada hubungan polimorfisme lokus P352L Gen Col4A1 dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
3. Apakah ada hubungan polimorfisme lokus R538G Gen Col4A1 dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
4. Apakah ada hubungan polimorfisme lokus RS9521733 gen Col4A2 dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
5. Apakah ada hubungan kadar IFN- $\gamma$  dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
6. Apakah ada hubungan kadar IL-17 dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
7. Apakah ada hubungan kadar VE-Cadherin dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?
8. Apakah variabel yang paling berhubungan dengan kejadian perdarahan intraserebral spontan non lobar penderita hipertensi?

## 1.3. Tujuan penelitian

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan ada hubungan Polimorfisme Lokus P352L, R538G Gen Col4A1, dan RS9521733 Gen Col4A2, Kadar IFN- $\gamma$ , IL-17, dan VE-Cadherin dengan Kejadian Perdarahan Intracerebral Spontan Non Lobar Penderita Hipertensi.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hubungan karakteristik responden dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
2. Menganalisis hubungan polimorfisme lokus P352L Gen Col4A1 dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
3. Menganalisis hubungan polimorfisme lokus R538G Gen Col4A1 dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
4. Menganalisis hubungan polimorfisme lokus RS9521733 gen Col4A2 dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
5. Menganalisis hubungan kadar IFN- $\gamma$  dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
6. Menganalisis hubungan kadar IL-17 dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
7. Menganalisis hubungan kadar VE-Cadherin dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.
8. Menganalisis variabel yang paling berhubungan dengan kejadian perdarahan intracerebral spontan non lobar penderita hipertensi.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Ilmu Pengetahuan**

Untuk menambah pengetahuan mengenai analisis Hubungan Polimorfisme Locus P352L, R538G Gen Col4A1, RS9521733 Gen Col4A2, Kadar IFN- $\gamma$ , IL-17, dan VE-Cadherin dengan Kejadian Perdarahan Intracerebral Spontan Non Lobar Penderita Hipertensi. Sehingga diharapkan bisa melakukan modifikasi genetika untuk mencegah kejadian tersebut.

#### **1.4.2 Kepentingan Masyarakat**

Hasil penelitian ini memberikan informasi kepada masyarakat tentang faktor resiko terjadinya perdarahan intracerebral pada pasien hipertensi, sehingga dapat dihindari kejadian perdarahan intracerebral yang menyebabkan kematian dan kecacatan.

#### **1.4.3 Terapan**

Sebagai pedoman dan prediksi biomarker bagi para klinisi dalam memprediksi kejadian, diagnosis, dan prognosis perdarahan intracerebral non lobar pada pasien hipertensi sedini mungkin, sehingga dapat menurunkan angka kejadian perdarahan intracerebral spontan nonlobar dengan hasil akhir menurunkan angka kematian dan kecacatan.

#### **1.4.4 Peneliti**

Sebagai tenaga pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Riau untuk memberikan kontribusi terhadap perkembangan ilmu, membimbing dalam penulisan karya ilmiah untuk mahasiswa, dan menambah kredit point terhadap institusi pendidikan

