

## RESEARCH ARTICLE

### EKSTRAK KULIT DAN BIJI ANGGUR (VITIS VINIFERA) MEMPERBAIKI FUNGSI MOTORIS PADA TIKUS WISTAR (RATTUS NORVEGICUS) MODEL STROKE ISKEMIK

#### GRAPE'S LEATHER AND SEED EXTRACT (VITIS VINIFERA) IMPROVING THE FUNCTION OF WISTAR RATS' MOTOR (RATTUS NORVEGICUS) ISCHEMIC STROKE MODEL

Muhamad Rasjad Indra\*, Zanella Yolanda Lie\*\*

\*Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

\*\*Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2017.003.01.2> • MNJ.2017;3(1):5-11

• Received 23 February 2017 • Reviewed 1 March 2017 • Accepted 9 March 2017

#### ABSTRAK

**Latar belakang.** Ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) mengandung resveratrol, salah satu dari beberapa antioksidan yang mampu melintasi blood brain barrier, mampu menginduksi pengeluaran neurotrophic factor yang berkontribusi dalam mekanisme ERK1/2 pada post stroke.

**Tujuan.** Membuktikan bahwa ekstrak kulit dan biji anggur mampu meregenerasi sel saraf pusat dalam memperbaiki fungsi fisiologis.

**Metode.** eksperimen murni dengan hewan model 30 tikus strain Wistar jantan usia 8-10 minggu yang diinduksi stroke dengan cara oklusi arteri karotis unilateral. 5 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan dengan ekstrak kulit dan biji anggur 50mg/kgBB, 100mg/kgBB, dan 200mg/kgBB, tikus diberikan ekstrak kulit dan biji anggur dengan berbagai dosis untuk mengetahui responnya terhadap perbaikan sel saraf. Perbaikan dilihat parameter skor *ladder rung walking test*.

**Hasil.** Rerata selisih skor ladder rung walking test pasca stroke dan pasca sonde pada kelompok perlakuan N, K, Ra, Rb, dan Rc, berturut-turut sebesar  $0 \pm 0$ ,  $0.001028933 \pm 0.011664445$ ,  $0.123214286 \pm 0.019834983$ ,  $0.064744427 \pm 0.024296721$ ,  $0.03781401 \pm 0.006888803$ . Hasil uji avona menunjukkan perbedaan bermakna  $p < 0,001$  dan Dosis 50mg/kgBB efektif memperbaiki hasil parameter tersebut.

**Simpulan.** Ekstrak kulit dan biji anggur mampu memperbaiki regenerasi sel saraf pasca stroke iskemik pada hewan coba.

**Kata kunci:** Stroke, anggur, resveratrol, *ladder rung walking test*

#### ABSTRACT

**Background.** Grape peel and seed extract (*Vitis vinifera*), that has resveratrol, is one of many antioxidants that can pass through blood brain barrier and can induce release neurotrophic factor that contribute in ERK 1/2 pathway mechanism in post stroke.

**Objective.** To prove that grape peel and seed extract can regenerate neuron in brain functional

**Methods.** True experimental design with five groups in this research are negative control, positive control, grape peel and seed extract 50mg/KgBW, 100mg/KgBW, and 200mg/KgBW. rats are given grape peel and seed extract in variable dose to know how extract's effect in neuron repairment. The repairment is monitored from ladder rung walking test score.

**Results.** Range average score ladder rung walking test post stroke dan post treatment group N, K, Ra, Rb, dan Rc, were  $0 \pm 0$ ,  $0.001028933 \pm 0.011664445$ ,  $0.123214286 \pm 0.019834983$ ,  $0.064744427 \pm 0.024296721$ ,  $0.03781401 \pm 0.006888803$ . Statistical test used Annova significantly  $p < 0,001$ . Dose 50mg/KgBW is effective in repairing neuron.

**Conclusion.** Grape's leather and Seed extract 50 mg/kgBW can improve neuron regeneration on animal model.

**Keywords:** Stroke, grape, resveratrol, *ladder rung walking test*

---

**Korespondensi:** z.capuchin@gmail.com

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit yang ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah ke area otak secara tiba-tiba dan mengakibatkan penurunan fungsi neurologis.<sup>1</sup> Stroke di dunia 87% nya disebabkan karena stroke iskemik, 10% nya stroke perdarahan intraserebral, dan 3% nya stroke perdarahan subarachnoid.<sup>2</sup> Prevalensi stroke di dunia adalah 30,7 juta<sup>3</sup> dan setiap 4 menit, 1 orang meninggal dunia karena stroke. Di Indonesia penyakit stroke merupakan penyebab kematian nomor 1 yaitu sebesar 15,4% dari seluruh kematian.<sup>4</sup> Stroke merupakan penyebab kecacatan permanen nomor 1 di seluruh dunia. Terdapat 15 juta penderita stroke di dunia setiap tahunnya, 5 juta diantaranya meninggal dan 5 juta lainnya hidup dengan disabilitas jangka panjang. Jumlah penderita stroke di Indonesia terbanyak dan menduduki urutan pertama di Asia.<sup>5</sup>

Stroke iskemik terjadi bila pembuluh darah yang memasok darah ke otak tersumbat oleh gumpalan darah sehingga sel-sel di daerah *injury* tidak menerima oksigen dan glukosa yang dibutuhkan.<sup>6</sup> Neuron (sel-sel saraf otak) berhenti berfungsi dan mati kecuali jika aliran darah dipulihkan dengan cepat.<sup>7</sup> Kematian neuron mengakibatkan defisit fungsi neurologis primer, yang manifestasinya adalah berkurangnya kemampuan untuk melakukan aktivitas fungsional seperti berpakaian dan berjalan.<sup>8</sup> Gejala yang terjadi pada penderita stroke iskemik tergantung pada area otak mana yang berhenti menerima darah. Penderita dapat mengalami kehilangan salah satu penglihatan, kesulitan berbicara, membaca, atau menulis, kelemahan, dan kelumpuhan ekstremitas, serta kesulitan dalam memori. Gejala-gejala ini dapat menetap dan menyebabkan disabilitas jangka panjang serta penurunan fungsi ADL (*activity daily living*).<sup>7</sup>

Mekanisme neuron injury setelah iskemia melibatkan 3 proses yaitu inflamasi, apoptosis dan *excitotoxicity*. Ketiganya membawa kematian pada neuron otak. Kematian neuron akan berujung pada kerusakan fungsi motoris yang muncul dengan manifestasi klinis seperti kelumpuhan dan kecacatan permanen.<sup>7</sup> Kerusakan fungsi motorik juga disebabkan oleh kurangnya suplai darah pada bagian korteks otak yang juga berfungsi sebagai pusat pergerakan utama manusia. Suplai darah yang terhambat tersebut akan terjadi pada stroke iskemik yang akhirnya memunculkan gejala fungsi

motoris.<sup>9</sup> Kerusakan fungsi motorik dapat diperbaiki dengan pendekatan molekuler melalui jalur ERK 1/2. Jalur ERK 1/2 dapat mengaktifkan kemampuan plastisitas otak yang akan memberikan respon adaptif berupa kompensasi fungsi neuron yang rusak pada neuron disekitarnya.<sup>10</sup> Dengan kemampuan plastisitas tersebut pada neuron yang rusak diharapkan dapat mengembalikan fungsi motoris yang telah menurun agar menjadi lebih baik lagi.

Rehabilitasi pasca stroke iskemik yang sudah ada saat ini terutama memiliki 2 tujuan, yaitu meminimalkan cedera pada otak dan mengobati komplikasi yang terjadi, baik kerusakan saraf maupun fisik.<sup>11</sup> Obat utama yang digunakan untuk tujuan tersebut antara lain anti platelet, anti koagulan, dan trombolitik.<sup>12</sup> Aspirin yang merupakan antiplatelet dapat digunakan sebagai terapi awal untuk stroke<sup>13</sup> akan tetapi aspirin tidak dapat memperbaiki kerusakan yang disebabkan stroke.<sup>14</sup> *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) merupakan antitrombolitik secara intravena yang biasa digunakan untuk stroke akut dengan menghancurkan gumpalan darah atau *clot* yang menyebabkan stroke iskemik dan mengembalikan sirkulasi darah ke otak, akan tetapi TPA ternyata juga menginduksi keluarnya toksin seperti glutamate sehingga mengakibatkan terjadinya neurodegenerasi.<sup>15</sup> Kedua obat ini juga tidak mampu memperbaiki kerusakan saraf yang sudah terjadi. Apabila kerusakan saraf tersebut bisa diregenerasi, hasilnya akan lebih baik daripada hanya dengan meminimalkan cedera pada saraf dan mengobati komplikasi yang terjadi setelah stroke. Selain itu, regenerasi saraf yang rusak akan memberikan peluang lebih besar dalam memperbaiki anatomi dan fungsi neuron otak.

Resveratrol merupakan senyawa polyphenols, *secondary plant metabolites*, yang ditemukan di beberapa makanan dan minuman seperti *red wine*, anggur, dan kacang. Studi perkembangan mengindikasikan ekstrak resveratrol mengurangi insidens *age-related neurological disorders* termasuk degenerasi makular, stroke, dan demensia.<sup>16</sup> Resveratrol mampu memperbaiki kematian sel neuron yang diinduksi iskemia.<sup>17</sup> Resveratrol menginduksi pengeluaran *neurotrophic factor* seperti GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) dan BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) yang berkontribusi untuk perkembangan dan kemampuan neuron untuk hidup.<sup>18</sup>

Kandungan resveratrol terbesar dapat ditemukan pada anggur (*Vitis vinifera*) terutama pada bagian kulit dan bijinya. Kandungan resveratrol bervariasi pada anggur tergantung jenis dan lingkungan pertumbuhannya. Kandungan resveratrol dalam ekstrak kulit anggur kira-kira 24,06 µg/ml<sup>19</sup> dan pada ekstrak biji anggur 0,9850 µg/ml.<sup>20</sup> Ekstrak biji anggur adalah salah satu dari beberapa antioksidan yang mampu melintasi *blood brain barrier* yang bersifat selektif permeabel dan mencegah zat-zat berbahaya mencapai otak.<sup>21</sup> Anggur dapat tumbuh dengan baik di daerah dataran rendah dan relatif mudah ditemukan di Indonesia terutama di daerah Jawa Timur (Probolinggo, Pasuruan, Situbondo), Bali, dan NTT (Kupang).

Karena peran anggur (*Vitis vinifera*) yang mengandung resveratrol dapat memperbaiki kerusakan anatomis maupun fungsional neuron, diperlukanlah suatu penelitian yang membuktikan peran anggur dalam meningkatkan regenerasi neuron pada hewan coba yang diinduksi untuk menderita stroke iskemik. Dengan demikian, didapatkan suatu pengobatan alternatif terbaru berbasis pengobatan regeneratif menggunakan ekstrak biji dan kulit anggur untuk mencegah disabilitas permanen pada pasien iskemik stroke di masa depan.

## METODE PENELITIAN

**Desain Penelitian.** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental *post test only control group design* untuk mengetahui efek pemberian ekstrak kulit dan biji anggur terhadap perbaikan fungsi motoris pada tikus model stroke iskemik. Penelitian ini juga menggunakan metode rancangan acak lengkap agar seluruh sampel dapat dinilai homogen. Metode penelitian ini adalah uji fungsi motoris yaitu *ladder rung walking test* untuk menilai perbaikan fungsi motoris pada tikus model stroke iskemik.

**Lokasi dan Waktu Penelitian.** Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dalam kurun waktu 6 minggu yaitu Maret – April 2013.

**Sampel Penelitian.** Sampel penelitian ini adalah 30 tikus yang dipilih secara randomisasi dan memenuhi beberapa kriteria yaitu *Rattus Norvegicus Wistar* berumur 8-10 minggu, memiliki berat badan rata-rata 150 gram, berjenis kelamin

jantan dan berwarna putih sehat, aktif, berperilaku normal serta tidak ditemukan kelainan anatomis. Tikus yang dijadikan sampel juga harus memiliki nafsu makan yang baik selama penelitian, kondisi kesehatan yang stabil, dan hidup selama penelitian berlangsung.

## Persiapan Hewan Coba dan Pakan Hewan Coba.

Persiapan pemeliharaan hewan coba dimulai dengan persiapan alat dan bahan penelitian yang akan digunakan meliputi kandang, botol minum, tempat makan, pakan tikus, alkohol 70%, hewan uji tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*), dan dilakukan seleksi tikus berdasarkan usia, berat badan, jenis kelamin, kesehatan. Kelompok perlakuan dibagi menjadi lima kelompok yaitu kontrol positif, kontrol negatif, tikus diberi ekstrak 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB. Diet yang digunakan dalam penelitian ini adalah pakan ayam / ParS (dengan kandungan air, protein, lemak, serat, abu, Ca, Phospor, antibiotika, coccidiostat) 66.6% dan tepung terigu 33.4%.<sup>22</sup>

## Pembuatan Ekstrak Kulit dan Biji Anggur.

Kulit dan biji anggur dikeringkan terlebih dahulu dengan sinar matahari. Untuk mempermudah proses ekstraksi, kulit dan biji anggur digiling sehingga bahan-bahan tersebut memiliki tekstur yang lebih halus. Ekstraksi kulit dan biji anggur dilakukan dengan metode maserasi. Kulit dan biji anggur yang sudah digiling diletakkan didalam labu erlenmeyer masing-masing sejumlah 100 gram. Maserasi dilakukan dengan merendam hasil penggilingan kulit dan biji anggur didalam larutan yang terdiri dari 80% etanol dan 20% air selama 72 jam. Larutan tersebut digunakan untuk proses maserasi karena memiliki fungsi untuk melarutkan resveratrol. Setelah proses maserasi selesai, cairan yang berada di atas labu Erlenmeyer diletakkan didalam alat yang bernama *rotary evaporator* hingga air tidak lagi menetes. Hasil ekstraksi tersebut dipanaskan kembali di dalam oven dengan suhu 60°C selama 15 menit.

**Thin Layer Chromatography.** Proses ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui kandungan resveratrol secara kualitatif. Proses ini melibatkan proses eluasi yaitu pergerakan eluen terhadap fase yang diam untuk digerakkan oleh fase yang bergerak. Sebelum proses eluasi dilakukan, ekstrak yang akan diproses akan diencerkan terlebih dahulu dengan perbandingan 1:1 (ekstrak : etanol). 1 ml ekstrak yang sudah diencerkan diteteskan pada garis awal *silica plate* menggunakan mikropipet. Lalu eluen yang terdiri atas 50%

heksan dan 50% etil asetat dimasukkan kedalam sebuah *chamber glass* yang nantinya merupakan tempat terjadinya eluasi. *Silica plate* yang sudah ditetesi ekstrak dimasukkan kedalam *chamber* dengan posisi miring  $30^{\circ}$  menempel pada dinding *chamber glass*. Setelah eluasi sudah sampai pada garis akhir yang terletak di *silica plate*, *silica plate* dikeringkan di lemari asam. Jika *silica plate* sudah kering, *silica plate* dibaca pada gelombang 254nm dan 318nm untuk melihat ada atau tidaknya *spot* yang merupakan tanda keberadaan resveratrol dalam ekstrak kulit dan biji anggur.

**Studi Pendahuluan.** Studi pendahuluan bertujuan untuk membuktikan bahwa oklusi karotis interna dan eksterna yang dilakukan untuk penginduksian stroke berhasil mengakibatkan stroke iskemik pada tikus. Studi pendahuluan ini menggunakan 3 ekor tikus yang diinduksi dengan cara yang sama, yaitu diikat pada arteri karotis interna dan eksterna selama 45 menit. Pada percobaan dengan ketiga tikus tersebut, tikus kedua dan ketiga terbukti mengalami stroke. Kemudian tikus dieutanasia, lalu jaringan otak diambil untuk dilakukan uji makroskopis. Tujuannya adalah untuk mengetahui adanya daerah iskemik pada jaringan otak, dengan menggunakan metode pewarnaan H&E. Dari uji makroskopis jaringan otak tersebut, terbukti bahwa dua dari tiga tikus yang diinduksi stroke berhasil mengalami stroke iskemik.

**Aklimatisasi.** Dalam proses ini seluruh kelompok tikus ditimbang berat badannya dan kemudian dilakukan randomisasi dalam pemilihan kelompok perlakuan agar setiap tikus memiliki kesempatan yang sama untuk mendapat perlakuan. Kemudian, tikus diaklimatisasi selama 12 hari. Selama aklimatisasi tikus diberikan minum dan pakan 30 gr/hari dengan komposisi 13,32 gr PARS + 16,68 gr terigu + 10 ml air. Penggantian sekam dilakukan 3 hari sekali. Di akhir aklimatisasi, berat badan tikus ditimbang kembali dan beratnya berkisar antara 150-200 gram.

**Induksi Stroke.** Metode induksi stroke dilakukan dengan metode *Unilateral Carotid Artery Occlusion*, yaitu dengan melakukan ligasi pada arteri karotis interna dan eksterna tikus pada sisi kiri. Sebelum prosedur, tikus dianestesi menggunakan ketamin dengan dosis 40 mg/kgBB. Kemudian tikus difiksasi dalam posisi supinasi di atas tempat pembedahan. Selanjutnya bulu pada bagian leher dicukur lalu kulit bagian leher dibersihkan menggunakan alkohol 70% dengan kapas dan diberi antiseptic. Setelah itu dilakukan

insisi dengan menggunakan skalpel pada garis tengah leher secara vertikal sepanjang 2–3 cm. Setelah melokalisir arteri karotis interna dan eksterna, lakukan ligasi arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna selama 45 menit dengan menggunakan benang prolene ukuran 6.0. Setelah 45 menit, ikatan benang prolene dilepas. Lalu luka insisi tersebut ditutup dan dijahit dengan menggunakan benang catgut. Setelah itu luka jahitan diolesi dengan antiseptik, kemudian luka ditutup dengan kasa steril. Tikus lalu disonde dengan dextrose 10%. Pada hari berikutnya darah tikus diambil melalui ekor untuk dicek kadar marker MMP-9 yang bertujuan untuk membuktikan tikus tersebut mengalami stroke.

**Pemberian Ekstrak.** Pemberian ekstrak dilakukan dengan cara sonde / *oral gavage* selama 14 hari. Ekstrak kulit dan biji anggur dilarutkan dengan ethanol dengan perbandingan 99:1 (ethanol : ekstrak). Pengenceran dilakukan agar tingkat kepekatan ekstrak tidak terlalu tinggi sehingga mempermudah penyerapan ekstrak oleh hewan coba.

**Ladder Rung Walking Test.** Untuk menilai fungsi motorik hewan coba, peneliti menggunakan uji *ladder rung walking test*. Pada uji ini, tikus berjalan pada besi berbentuk silinder yang disusun secara teratur dengan jarak tertentu sepanjang 1m. Tikus berjalan di atasnya dan diamati gerakan kaki kiri, kanan, dan jumlah langkah tikus. Apabila tikus terpeleset maka ini merupakan tanda-tanda kelemahan motorik tikus.<sup>23</sup>

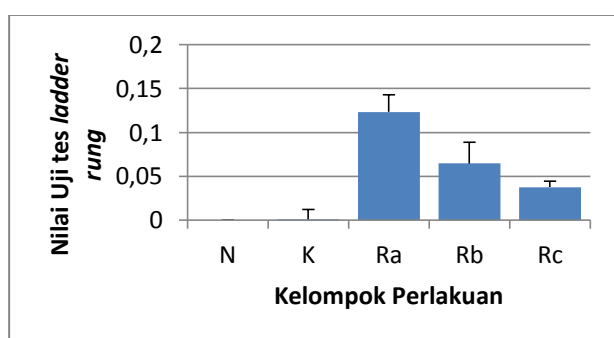
**Analisis Data.** Data yang diambil berupa biomarker MMP-9 dan hasil tes *ladder rung walking test*. Data MMP9 diambil dari serum darah tikus 1 hari setelah penginduksian stroke iskemik dan hasil tes *ladder rung walking test* diambil setelah pemberian ekstrak biji dan kulit anggur selama 14 hari. Analisis yang dilakukan adalah uji normalitas dan uji varian. Jika sebaran data normal dan varian data sama ( $p > 0,05$ ) maka digunakan uji hipotesis *one way anova*. Selanjutnya, dilakukan uji *Post Hoc tukey* sebagai lanjutan *one way anova* untuk menentukan perbedaan yang bermakna dalam tiap kelompok. Perbedaan tiap kelompok dinilai bermakna atau signifikan apabila nilai  $p < 0,05$ . Uji statistik dicek dengan SPSS 22.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini mengukur perbaikan fungsi motoris dengan menilai selisih hasil uji tes *ladder rung*

sebelum pemberian ekstrak atau setelah diinduksi stroke iskemik dengan setelah pemberian ekstrak.

Pada gambar 5.1 dapat dilihat rerata selisih skor ladder rung walking test pasca stroke dan pasca sonde pada kelompok perlakuan N, K, Ra, Rb, dan Rc, berturut-turut sebesar  $0 \pm 0$ ,  $0.001028933 \pm 0.011664445$ ,  $0.123214286 \pm 0.019834983$ ,  $0.064744427 \pm 0.024296721$ ,  $0.03781401 \pm 0.006888803$ . Gambar 5.1 juga menunjukkan bahwa perbedaan perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok memberikan pengaruh yang berbeda terhadap selisih skor ladder rung walking test pasca stroke dan pasca sonde.



**Gambar 1.** Perbandingan Rerata skor ladder rung walking test masing-masing Kelompok Perlakuan

Hasil analisis menggunakan *one-way ANOVA* (uji Tuckey) menunjukkan bahwa nilai signifikansinya adalah sebesar 0.001. Nilai ini dikatakan signifikan, sebab dikatakan signifikan atau bermakna bila bernilai  $<0.05$ . Hal ini berarti, terdapat perbedaan pada masing-masing kelompok perlakuan yang bermakna. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa hipotesis dari penelitian ini ( $H_1$ ) diterima dan  $H_0$  yang ditolak. Berarti ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) dapat meningkatkan selisih skor ladder rung walking test pasca stroke dan pasca sonde pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) dengan induksi stroke iskemik *Unilateral Carotid Artery Occlusion* secara signifikan.

Uji komparasi Post Hoc (Tukey HSD) menunjukkan bahwa, perbedaan dikatakan signifikan apabila nilai sig.  $<0.05$ . Kelompok K+ memiliki perbedaan signifikan dengan Ra, kelompok Ra memiliki perbedaan signifikan dengan K-, K+, dan Rc, Sedangkan kelompok Rc memiliki perbedaan signifikan dengan Ra. Hal tersebut tampak pada tabel kolom Sig. Ra yang memiliki angka signifikansi  $<0.05$  terhadap ketiga kelompok lainnya. Dengan begitu, dapat ditarik kesimpulan bahwa kelompok perlakuan yang memiliki efek

dalam memperbaiki selisih skor ladder rung walking test pasca stroke dan pasca sonde secara signifikan adalah kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit dan biji anggur dosis 50mg/kgBB (Ra).

## DISKUSI

Fungsi motoris yang diukur melalui uji *ladder rung walking test* dapat memberikan hasil yang representatif karena uji tersebut adalah salah satu dari beberapa uji fungsi motoris yang spesifik untuk melihat dampak dari penyakit stroke. Perbaikan fungsi motoris juga dapat diartikan sebagai perbaikan neuron atau regenerasi telah terjadi. Proses *axonal sprouting* juga terjadi pada neuron yang rusak sehingga pesan impuls pada neuron untuk melakukan pergerakan dapat tersampaikan dengan baik. Jalur restrukturisasi terhadap strukturisasi neuronal memiliki peran yang besar dalam perbaikan neuron dan fungsi motoris.

Pada analisis data *one-way anova* ditemukan bahwa hasil analisis data 5 kelompok perlakuan tersebut ditemukan signifikan sehingga bisa disimpulkan bahwa hipotesis ( $H_1$ ) diterima dan  $H_0$  ditolak. Dari data tersebut juga bisa dikatakan bahwa perlakuan berupa ekstrak kulit dan biji anggur pada hewan coba memberikan efek terapeutik dan memperbaiki fungsi motoric pada hewan coba

Dosis yang paling optimal untuk mengembalikan fungsi motoris adalah kelompok Ra yaitu dosis 50mg/KgBB. Hal tersebut dapat dilihat dari hasil tes *post-hoc Tukey* dan Bonferroni yang memberikan hasil yang signifikan ( $p < 0.05$ ) pada kelompok Ra dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, positif, Rb dan Rc. Pada kelompok Rb dan Rc, hewan coba juga mengalami perbaikan fungsi motoris. Hal itu bisa dilihat dengan hasil yang signifikan pada uji *post-hoc tukey* dan bonferonni. Pada kelompok N tidak ada kerusakan fungsi motoris karena kelompok tersebut tidak diinduksi stroke dan dikondisikan untuk tidak mengalami cedera dalam berbagai kondisi apapun. Pada kelompok K, yang tikusnya diinduksi stroke dan tidak diberikan ekstrak kulit dan biji anggur, tidak mengalami perbaikan fungsi motoris. Hal tersebut mengeksklusi mekanisme perbaikan dari lingkungan ataupun dari faktor internal dari hewan coba sendiri. Karena ketiga kelompok perlakuan tersebut memberikan hasil yang signifikan, maka peneliti memutuskan bahwa dengan dosis terendah sudah dapat memberikan efek perbaikan

fungsi motoris. Dalam hal itu kita bisa menyimpulkan bahwa dosis yang terendah saja dapat mengembalikan fungsi motoris dengan optimal.

Penelitian ini sudah dapat membuktikan bahwa ekstrak kulit dan biji anggur dapat memberikan efek regenerasi pada hewan coba yang diinduksi stroke dengan mengamati uji fungsi motoris yaitu *ladder rung walking test*. Namun penelitian ini masih membutuhkan studi lanjutan berupa uji toksisitas, efek samping dan tolerabilitas pada manusia sebelum diaplikasikan sebagai obat pada manusia yang menderita stroke iskemik. Jalur secara molekuler juga harus ditelusuri lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme regenerasi yang terjadi untuk memulihkan fungsi motoris pada manusia yang mengalami stroke iskemik.

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak kulit dan biji anggur (*Vitis vinifera*) terbukti dapat meregenerasi sel saraf pusat dengan memperbaiki fungsi motoris pada hewan model yang diinduksi stroke iskemik.

Dosis optimal yang dapat meregenerasi fungsi motoris pada hewan coba yang diinduksi stroke iskemik adalah kelompok Ra yaitu dosis 50 mg/KgBB.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cruz-Flores, S., Rabinstein A, Biller J, Elkind MS, Griffith P, Gorelick PB, Howard G, Leira EC, Morgenstern LB, Ovbiagele B, Peterson E, Rosamond W, Trimble B, Valderrama AL. Racial-ethnic disparities in stroke care: the American experience: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2006. 42(7): 2091-116.
2. Roger, V.L., et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012. 125(1):e2-220.
3. World Health Organization. The International Agenda for Stroke Marc Fisher, MD, University of Massachusetts. *Stroke AHA/ ASA. Norrving B. 1st Global Conferences on Healthy Lifestyles and Noncommunicable Diseases Control. Moscow*. 2011.
4. Riset Kesehatan Dasar. 2007. Jakarta: Badan penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
5. Yayasan Stroke Indonesia. Jakarta, Republik Indonesia. 2011.
6. Zieve, D: *Stroke*. Neurosurgery, Cedars-Sinai Medical Center. National Library of Medicine. Los Angeles. 2011.
7. Caplan, A: Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J cell physiol*. 2007, 213(2): 341-347.
8. Soyuer, F. Ischemic Stroke: Motor Impairment and Disability With Relation To Age and Lesion Location. *The Internet Journal of Neurology*. 2005. 3(2): DOI: 10.5580/9b4.
9. Chamorro, A., Marshall, R.S., Sole, J.V., Tolosa, E., Mohr, J.P. Motor Behavior in Stroke Patients With Isolated Medial Frontal Ischemic Infarction, *American Heart Association*, 1997, 28: 1755-1760.
10. Cavanaugh, J., Lin, E., Leak, R.K., Perez, R.G., Zigmond, M.J: Rapid activation of ERK by 6-hydroxydopamine promotes survival of dopaminergic cells. *Journal Neurosci Res*. 2008, 86(1):108-117.
11. Flaster, M. How to Minimize Damage from Stroke. <http://scienceparis.over-blog.com/article-how-to-minimize-damage-from-strokes-loyola-murray-flaster-ischaemic-orthopnea-statin-105224810.html>. Diakses pada tanggal 13 Oktober 2012.
12. Mayo Clinic: *Stroke: Treatment and Drug*. <http://mayoclinic.com/health/stroke/DS00150/DSECTION=treatments-and-drugs>. Diakses pada tanggal 30 Oktober 2012
13. Hennekens, C.H., Dyken, M. L., Aspirin as a Therapeutic Agent in Cardiovascular Disease. 1997.
14. Rist, P. M. Effect of Low-Dose Aspirin on Functional Outcome from Cerebral Vascular Events in Women. *Stroke*, 2013; 44: 432-436.
15. Wang YF, Tsirka SE, Strickland S, Stieg PE, Soriano SG, Lipton SA. Tissue plasminogen activator (tPA) increases neuronal damage after focal cerebral ischemia in wild-type and tPA-deficient mice. *Nat Med* 1998. 4:228-231
16. Bastianetto, S. Quirion, R: Resveratrol and red wine constituents: evaluation of their neuroprotective properties. *Pharm. News*. 2001, (8):33-38.
17. Wang, Y.J., He, F, Li X.L: The neuroprotection of resveratrol in the experimental cerebral ischemia. Department of Neurology, Tiantan Hospital, Capital University of Medical

- 
- Sciences, Beijing. Europe PubMed Central. 2003; 83(7):534-536.
18. Zhang, F., Lu, Y.F., Wu, Q., Liu, J., Shi, J.S. Resveratrol promotes neurotrophic factor release from astroglia. *Exp Bio Med*, 2012; 237(8): 943-948.
  19. Perez, A.L.R., Reventos, L., Lacueva, C.A., Boronat, C.T. Method for the Quantitative Extraction of Resveratrol and Piceid Isomers in Grape Berry Skins. Effect of Powdery Mildew on the Stilbene Content, *J. Agric. Food Chem.* 2001, 49, 210-215.
  20. Xiang Y, Zhang T, Zhang X, Ma L. [Quantitative analysis of resveratrol from grape seeds and grape skins by high performance liquid chromatography method]. 2003, *Wei Sheng Yan Jiu*. 2003 Sep; 32(5):490-2.
  21. Jalil, EC et al. Resveratrol potently reduces prostaglandin E2 production and free radical formation in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 2007. 4:25 doi:10.1186/1742-2094-4-25.
  22. Murwani, S., Mulyohadi, A., Ketut, M et al. Diet aterogenik pada tikus putih (*Rattus novergicus* strain Wistar) sebagai model hewan aterosklerosis, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 2006, Vol.22, No.1, p6-9.
  23. Schaar, K.L., Brenneman, M.M., Savitz, S.I. Functional Assessments in the Rodent Stroke Model. *Experimental & Transitional Stroke Medicine*. 2010. 2:13.