

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Stroke

a. Definisi

Menurut WHO stroke didefinisikan sebagai tanda klinis fokal yang berkembang cepat (terkadang global) gangguan fungsi otak, yang berlangsung lebih dari 24 jam atau mengakibatkan kematian tanpa ada penyebab lain selain vaskular. Presentasi klinis yang berlangsung kurang dari 24 jam diklasifikasikan sebagai serangan iskemik transien (TIA). Baru-baru ini definisi TIA dan stroke telah direvisi berdasarkan ada atau tidaknya iskemia akut atau perdarahan pada neuroimaging (Canavan *et al.*, 2013).

Istilah penyakit serebrovaskular atau stroke mengacu pada gangguan neurologik mendadak yang terjadi karena pembatasan atau terhentinya aliran darah melalui sistem suplai arteri otak. Istilah stroke biasanya digunakan secara spesifik untuk menjelaskan adanya infark serebrum (Sylvia, 2012)

Stroke terbagi menjadi dua jenis, yaitu stroke iskemik dan stroke hemmorgic (Ropper and Brown, 2005). Stroke yang terjadi karena adanya sumbatan aliran darah ke otak disebut sebagai stroke iskemik, disebabkan oleh berbagai faktor seperti aterotrombosis, emboli, dan ketidakstabilan hemodinamik yang menimbulkan gejala serebral fokal, terjadi mendadak, dan tidak menghilang dalam waktu 24 jam atau lebih. Stroke hemmoragik merupakan penyakit gangguan fungsional otak fokal maupun global dengan gejala dan tanda sesuai dengan bagian otak yang terkena dan disebabkan karena pecahnya pembuluh darah otak (Junaidi, 2004).

b. Epidemiologi

Diperkirakan oleh WHO bahwa setiap tahunnya 15 juta jiwa menderita stroke, dan yang tersisa dengan cacat permanen berkisar 5 juta jiwa pada 2005, diperkirakan terjadi kematian akibat stroke 5.7 juta, diperkirakan sekitar 10% dari kematian diseluruh dunia. Penurunan angka kematian stroke pada usia tertentu diproyeksikan dari 2005-2030, terutama yang disebabkan oleh penurunan tingkat kematian di negara-negara berpenghasilan tinggi. Namun karena mengingat semakin meningkatnya populasi usia tua diseluruh negara, diperkirakan angka kematian stroke disemua usia, dari angka 98 per 100.000 pada tahun 2005 diperkirakan pada tahun 2030 menjadi 98 per 100.000. Diperkirakan berdasarkan intervensi populasi, diperkirakan akan terjadi angka kematian stroke pada tahun 2015 sebanyak 6.7 juta dan pada tahun 2030 sebanyak 7.8 juta angka kematian disebabkan stroke. Peningkatan kejadian stroke paling menonjol ditandai dengan peningkatan angka kematian disebabkan oleh stroke di negara berkembang. Stroke menunjukkan variasi geografis yang signifikan diseluruh dunia. Pengamatan sistematis berdasarkan studi populasi melaporkan bahwa mulai dari tahun 1970 hingga 2008 terjadi penurunan 42% angka kejadian stroke dinegara berpenghasilan tinggi, dibandingkan negara dengan penghasilan rendah, oleh karena itu dapat diperkirakan angka insiden kejadian stroke akan meningkat pada negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Canavan *et al.*, 2013).

c. Etiologi

Stroke dapat diklasifikasikan pada umumnya menjadi dua, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada stroke hemoragik dapat berkembang menjadi perdarahan intraserebral dan perdarahan sub-arachnoid. Sekitar 87% stroke disebabkan oleh iskemik, dan 13% disebabkan oleh perdarahan pada negara-negara eropa dan amerika. Sedangkan pada negara-negar berkembang stroke lebih sering disebabkan oleh perdarahan intraserebral (Canavan *et al.*, 2013).

Menurut Adam dan Victor (2005), kelainan pembuluh darah seperti trombosis aterosklerosis, transient iskemik, emboli, perdarahan hipertensi, ruptur dan sakular aneurisma atau malformasi arteri vena, trombophlebitis serebral, kelainan hematologi, angiopati amiloid, kerusakan aneurisma aorta, komplikasi angiografi, adalah penyebab terjadinya stroke.

d. Faktor Resiko

Riwayat stroke dalam keluarga meningkatkan resiko terkena stroke iskemik sebesar 75% (Canavan *et al.*, 2013). Faktor resiko untuk terjadinya penyakit jantung aterosklerotik juga menjadi faktor resiko terjadinya stroke. Faktor demografis juga menjadi faktor resiko seperti usia lanjut, ras dan etnis (warga amerika keturunan afrika memiliki angka faktor resiko yang lebih tinggi dari keturunan kaukasian), serta terdapat faktor resiko dari riwayat keluarga. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi seperti diabetes mellitus, apnea tidur, merokok, fibrilasi atrium, dan kecanduan alkohol (Sylvia, 2012).

Obesitas atau kegemukan telah menjadi masalah kesehatan utama di amerika, dan telah dibuktikan baru-baru ini menjadi faktor resiko independent untuk stroke. Dengan penggunaan variabe indeks massa tubuh (IMT), para peneliti menemukan bahwa subjek yang ikut serta dlam U.S *Physician Health Study* dengan IMT lebih besar dari 27.8 kg/m² memiliki resiko yang lebih besara secara bermakna untuk stroke iskemik dan hemoragik (Sylvia, 2012).

Dislipidemia dengan penyakit jantung koroner (PJK) juga menjadi faktor resiko stroke. Pengidap PJK mempunyai hubungan yang jelas antara meningkatnya kadar lemak dan resiko prospektif terjangkit stroke dan serangan iskemik transien (TIA) untuk kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), dan trigliserida (Sylvia, 2012).

e. Manifestasi Klinis

Stroke merupakan salah satu kedaruratan medis, karena intervensi dini dapat menghentikan bahkan memulihkan kerusakan pada neuron akibat gangguan perfusi. Tanda utama stroke adalah munculnya secara mendadak satu atau lebih defisit neurologik fokal. Terdapat kemungkinan terjadinya perbaikan dengan cepat terhadap defisit tersebut, mengalami perburukan secara progresif, atau menetap. Secara umum gejala yang muncul seperti lemas mendadak diwajah, lengan, dan tungkai, terutama disalah satu tubuh, gangguan penglihatan seperti penglihatan ganda atau kesulitan penglihatan disalah satu atau pada kedua mata, kebingungan mendadak, hilangnya keseimbangan atau koordinasi, pusing bergoyang-goyang, dan nyeri kepala mendadak tanpa sebab yang jelas (Sylvia, 2012).

Defisit neurologi fokal yang berlangsung selama 24 jam merupakan salah satu tanda stroke, penurunan kesadaran, ataksia, diploopia, dan vertigo. Sejumlah kondisi klinis juga dilaporkan terdapat nyeri kepala seperti terkena pukulan (Canavan *et al.*, 2013).

f. Pemeriksaan

Keadaan klinis pasien, gejala, dan riwayat perkembangan gejala dan defisit yang terjadi merupakan hal penting untuk menentukan sebab yang paling mungkin dari stroke pasien. Anamnesis adalah pemeriksaan yang dapat dilakukan dengan penjelasan tentang awitan dan gejala awal, perkembangan gejala atau keluhan pasien atau keduanya. Pertanyaan tentang faktor resiko (hipertensi, fibrilasi atrium, diabetes, merokok, pemakaian alkohol), riwayat TIA, pengobatan yang sedang dijalani termasuk obat-obatan yang sedang dikonsumsi (Sylvia, 2012)

Perkembangan teknologi CT-scan dan MRI meningkatkan derajat keakuratan diagnosis stroke iskemik akut. Dengan melakukan kombinasi pemeriksaan CT-scan perfusi dan angiografi CT-scan dalam 24 jam awitan stroke,

maka akan terjadi peningkatan derajat akurasi dalam penentuan lokalisasi secara dini, lokalisasi vaskular, dan diagnosis terhadap etiologi (Sylvia, 2012).

Pemeriksaan rontgen thoraks merupakan standar prosedur karena dapat mendeteksi perbesaran jantung dan infiltrat paru yang berkaitan dengan gagal jantung kongestif (Sylvia, 2012). Angiografi serebrum juga dapat dilakukan untuk memberikan informasi penting dalam mendiagnosis penyebab dan lokasi stroke. Secara spesifik, angiografi serebrum dapat mengungkapkan lokasi lesi ulseratif, stenosis, displasia fibromuskular, fistula arteriovena, vaskulitis, dan pembentukan trombus di pembuluh darah besar. Namun kegunaan metode ini agak terbatas oleh penyulit yang dapat terjadi pada hampir 12% pasien yang dicurigai mengidap stroke. Metode ini memiliki risiko robeknya aorta atau arteri karotis dan embolisasi dari pembuluh darah besar ke pembuluh intrakranium. Dengan demikian, harus dipertimbangkan kemungkinan meluasnya stroke saat medium kontras yang disuntikkan menggantikan aliran darah. Angiografi biasanya dicadangkan untuk pasien dengan TIA di bagian anterior sirkulus willisi, karena kelainan penyebab mungkin dapat diperbaiki secara bedah. Namun, angiografi sebaiknya tidak dilakukan pada pasien dengan gejala dan tanda lesi sirkulasi posterior, karena lesi-lesi ini tidak dapat diakses secara bedah (Sylvia, 2012).

MRI dan Ct-scan wajib dilakukan pada pasien penderita stroke akut, MRI lebih unggul dari CT-scan dalam mendeteksi iskemia akut. Bentuk penyempurnaan dalam teknologi MRI adalah DWI (*Diffusion Weighted Imaging*) yang didasarkan pada deteksi gerakan acak proton dalam molekul air. Pada stroke, saat jaringan saraf mengalami iskemia, integritas membran sel terganggu sehingga kebebasan molekul air bergerak menjadi terbatas. Dengan penggunaan DWI kerusakan saraf dapat dideteksi berdasarkan perubahan gerakan molekul, daerah-daerah yang mengalami infark terlihat tampak daerah putih terang (Sylvia, 2012).

Pemeriksaan lain untuk menentukan faktor resiko, seperti pemeriksaan darah rutin (Hb, hematokrit, leukosit, eritrosit), hitung jenis, dan bila diperlukan pemeriksaan gambaran darah. Komponen kimia darah, elektrolit, gas, doppler, dan elektrokardiografi (Sylvia, 2012)

g. Terapi

Terapi yang terbukti efektif dalam memulihkan fungsi otak dan memperkecil kerusakan neuron setelah stroke iskemik. Aspirin dapat diberikan dalam 48 jam, terapi trombolitik yang diberikan dalam 3 jam, perawatan intensif di unit stroke khusus. Perawatan di unit khusus stroke carotid stenting dilaporkan cukup berhasil untuk memulihkan perfusi ke daerah otak yang terkena pada kasus aterosklerosis dengan trombosis (Sylvia, 2012).

Disfungsi jantung dan aritmia sering berkaitan dengan stroke, maka pemantauan EKG menjadi penting saat pasien dimasukkan kedalam ruang perawatan intensif. Telah dibuktikan bahwa pada stroke iskemik atau hemoragik sedang sampai besar, interval QT sering memanjang. Dengan demikian obat yang meningkatkan interval QT dikontraindikasikan pada pasien dengan stroke akut (Sylvia, 2012).

Penggunaan anti-hipertensi pada stroke iskemik diberikan apabila *Mean Arterial Blood Pressure* (MABP) lebih dari 130-140 mmHg. Batas penurunan tekanan darah maksimal 20%-25% dari MABP pada jam pertama (PERDOSSI, 2007).

h. Pencegahan

Menurut Sylvia (2012), pencegahan stroke terbagi menjadi primer dan sekunder. Pencegahan primer adalah mencegah dan mengatasi faktor-faktor resiko yang dapat dimodifikasi. Hipertensi adalah faktor resiko paling relevan dan telah dibuktikan bahwa penurunan tekanan darah memiliki dampak yang besar terhadap resiko stroke. Akhir ini perhatian ditujukan kepada pentingnya hipertensi sistolik (ISH) yang dianggap sebagai faktor utama resiko stroke. Dibuktikan bahwa terapi aktif pada ISH bermakna menurunkan resiko stroke terutama pada usia lanjut.

Meningkatnya kadar gula darah dalam waktu berkepanjangan sangat erat dengan disfungsi sel endotel yang pada waktunya akan memicu terbentuknya

aterosklerosis, maka penatalaksanaan diabetes yang baik merupakan faktor penting dalam pencegahan stroke secara primer (Sylvia, 2012).

Terdapat dua pendekatan utama pada pencegahan stroke yaitu strategi kesehatan masyarakat atau populasi, strategi populasi didasarkan pada peraturan dan program pendidikan yang bertujuan mengurangi perilaku berisiko pada seluruh populasi. Kedua, strategi risiko tinggi, strategi resiko tinggi mengerahkan upaya untuk orang-orang dengan faktor resiko tinggi.

Pencegahan sekunder mengacu pada strategi untuk mencegah kekambuhan stroke. Pendekatan utama adalah mengendalikan hipertensi, dan memakai obat antiagregat antitrombotik. Berbagai penelitian seperti the European Stroke Prevention Study of antiplatelet antiaggregant drugs terhadap obat inhibitor glikoprotein IIb/IIIa jelas memperlihatkan efektivitas obat anti agregasi trombosit dalam mencegah kambuhnya stroke. Aggrenox adalah satu – satunya kombinasi aspirin dan dipiridamol yang telah terbukti efektif untuk mencegah stroke sekunder (Sylvia, 2012).

i. Prognosis

Prognosis setelah stroke bergantung pada usia pasien, penyebab stroke, beratnya defisit neurologis (dan konsekuensi tingkat ketergantungan), dan beban kondisi komorbiditas. Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan intraserebral atau subarachnoid perdarahan. Awal penyebab kematian biasanya neurologis asal (edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial) atau komplikasi medis (pneumonia aspirasi). Untuk pasien yang bertahan hidup, dua pertiga disertai dengan cacat kronis. Selain itu, pasien dengan stroke pada peningkatan risiko untuk infark miokardium, patah tulang pinggul, pneumonia, dan berulang masuk ke rumah sakit (Canavan *et al.*, 2013)

Komplikasi kronis umum yang terjadi termasuk gangguan kejang, gangguan kognitif dan demensia, depresi, dan sindrom nyeri kronis (pusat nyeri pasca stroke) (Canavan *et al.*, 2013)

2.1.2 Rat Stroke Model

Sejak 40 tahun yang lalu model stroke pada hewan sudah mulai dikembangkan untuk mengetahui mekanisme yang mendasari iskemia otak dan mengembangkan terapi stroke dan mengetahui mekanisme yang mendasari iskemia otak (Fluri *et al.*, 2015).

a. Klasifikasi

Bacigaluppi *et al.* (2010) menyatakan model stroke dibagi menjadi dua kategori yaitu model untuk mempelajari konsekuensi patofisiologi stroke, dan untuk menguji strategi terapi stroke. Model kedua merupakan model yang dikembangkan untuk mempelajari bagaimana faktor risiko (baik lingkungan dan genetik) yang dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah yang mengarah ke aterosklerosis, hiperkolesterolemia, hipertensi arteri yang pada akhirnya mengarah ke stroke.

Selain itu, model iskemia serebral dapat dibagi lagi menjadi model iskemia fokal dan global. Iskemia fokal ditandai dengan pengurangan aliran darah otak di daerah sebagian dari otak, sedangkan di iskemia global pengurangan aliran darah mempengaruhi seluruh otak atau otak depan (Bacigaluppi *et al.*, 2010).

Teknik GCI dapat dilakukan dengan cara ‘*four vessel occlusion method*’ (4VO), dan *two vessel occlusion* (2VO). Contoh 2VO adalah *Bilateral common carotid arteries occlusion* (BCCAO). Model BCCAO mengakibatkan perlukaan neuron CA1 hippocampus, putamen dan neokorteks. Pengamatan histopatologi otak Mongolian Gerbils menunjukkan adanya fokus nekrosis kecil pada cortex dan ganglia basalis, gliosis dan proliferasi pembuluh darah kecil. BCCAO yang terjadi selama 10 menit mampu menyebabkan kematian neuron di hippocampus. GCI pada gerbils menunjukkan kerusakan berat karena hewan tersebut memiliki sirkulus willis yang tidak sempurna (Bacigaluppi *et al.*, 2010).

b. Teknik BCCAO

Khallout *et al.* (2013) menjelaskan bahwa hipoperfusi serebral kronis diinduksi di tikus Wistar jantan dengan BCCAO terpilih sebagai model untuk mempelajari perubahan akson, myelin dan aktivasi mikroglia. Modifikasi teknik Koizumi digunakan untuk induksi iskemik cerebral unilateral. Adaptasi tikus harus dilakukan selama beberapa hari sebelum memulai operasi, dan dilakukan pengukuran motorik tikus. Selama operasi dilakukan tikus dianestesi menggunakan isofluorane (4-5% induksi, 1,5-2% pemeliharaan dan 300 mmHg O₂) atau eter. Kemudian tikus diletakkan di platform steril dan jaga suhu retal tikus pada temperatur $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Penurunan suhu dapat menyebabkan perbaikan iskemia (Vander Worp *et al.*, 2007).

Langkah yang dilakukan adalah membersihkan permukaan leher anterior tikus. Insisi vertikal bagian median leher anterior, eksplorasi leher anterior dan dilakukan irisan pada glandula submandibular. Musculus sternocleidomastoideus kanan diinsisi bagian medial dan setelah arteri karotis komunis tampak maka dilakukan ligasi arteri karotis komunis.

Waktu yang dibutuhkan dalam pengerjaan operasi maksimal 3 menit. Setelah operasi, tikus diletakkan di kandang transparan dengan suhu ruangan (25°C). Perilaku dan kognitif pada model stroke oklusi permanen dan transien dapat diamati melalui uji *spatial memory*, *contralateral motor function and coordination*. Dapat dilakukan pengamatan gejala neurologi berupa *circling behavior*, *rolling fits*, *seizures and mortality* yang terjadi dalam 48 jam pasca operasi (IBRC, 2013; Molina *et al.*, 1999). Penilaian makroskopis iskemik pada cerebral dapat menggunakan teknik pewarnaan TTC.

Studi pustaka menunjukkan bahwa ada beberapa variasi durasi BCCAO dan durasi reperfusi pasca BCCAO yang dapat menyebabkan iskemia pada otak. Menurut Singh *et al.*, (2007) durasi BCCAO dapat dilakukan selama 30 menit dengan durasi reperfusi 45 menit dengan

pengambilan target otak pada bagian forebrain yang akan menimbulkan histopatologi berupa gliosis, infiltrasi limfosit, edema otak, dan astrositosis. Menurut Nandagopal *et al.* (2010) durasi BCCAO dapat dilakukan 10 – 15 menit dengan target otak pada bagian forebrain, CA1 hippocampus. Menurut Lapi *et al.* (2012) durasi BCCAO dilakukan selama 30 menit dengan reperfusi selama 60 menit menggunakan TTC staining. Menurut Deb *et al.* (2012) durasi BCCAO dilakukan selama 15 menit, dan menurut Akturk *et al.* (2014) durasi BCCAO dilakukan selama 30 menit. Menurut Barbhuiya *et al.* (2015) durasi BCCAO dilakukan selama 15 menit dengan reperfusi selama 72 jam menggunakan 25% Fecl selama 10 menit dan TTC staining selama 30 menit. Menurut Kumar & Sastry (2012), durasi BCCAO dilakukan selama 10 – 15 menit dengan reperfusi selama 24 jam. Menurut Chandrasekhar *et al.* (2010) durasi BCCAO dilakukan selama 30 menit dengan reperfusi selama 60 menit yang akan menimbulkan iskemia global. Durasi BCCAO juga dapat dilakukan selama 20 – 30 menit dengan reperfusi selama 60 menit – 72 jam menggunakan TTC staining dan CA1 (Rekabi *et al.*, 2015; Cai *et al.*, 2016).

Menurut rekomendasi STAIR untuk membuktikan hasil signifikan dalam suatu uji coba obat pada satu spesies harus diverifikasi pada spesies lainnya, baik menggunakan model oklusi permanen maupun transien (Fluri *et al.*, 2015).

2.1.3 Iskemia otak

Otak mendapat suplai darah dari dua pembuluh darah yaitu arteri karotis dan arteri vertebralis, arteri karotis menyalurkan 70% dari arah otak. Arteri karotis bercabang dari leher, membentuk arteri karotis internal, yang memperdarahi otak dan arteri. Karotis eksternal yang memperdarahi wajah dan leher. Arteri karotis interna bercabang membentuk arteri cerebri anterior yang memperdarahi lobus frontalis parietalis dan temporalis kortek cerebri. Sedangkan arteri vertebralis

mengalirkan 30% darah, dari keseluruhan darah otak. Arteri vertebralis bersatu membentuk arteria basilaris dan selanjutnya memecah untuk membentuk kedua arteri cerebral posterior yang menyuplai permukaan otak interior dan mediana juga bagian lateralobus occipita. Bagian pangkal arteri karotis internal merupakan tempat yang sering mengalami penyempitan. Penyempitan ini mempengaruhi aliran darah dan dapat mengakibatkan pembentukan pembekuan darah. Bila bekuan darah terlepas dan terbawa kedalam arteri karotis interna kemudian menyumbat pembuluh arteri yang kecil dalam otak maka serangan stroke dapat terjadi. Bila terdapat gangguan pada pembuluh darah tersebut atau percabangannya dapat timbul infark pada daerah yang dialirinya. Infark cerebri sangat erat kaitannya dengan arterosklerosis, dapat menimbulkan bermacam – macam manifestasi klinik dengan cara menyempitkan lumen pembuluh darah dan mengakibatkan insupressu aliran darah (Lanny Sustrani *et al.*, 2003).

Iskemia otak adalah ketidakmampuan perfusi otak untuk mencukupi pasokan oksigen dan nutrien yang diperlukan untuk pemeliharaan integritas metabolisme dan fungsi neuron (sylvia, 2012). Khallout *et al.* (2013) menjelaskan bahwa pembuluh darah, terutama disfungsi pembuluh darah otak mungkin menjadi faktor penting dalam penuaan dan demensia.

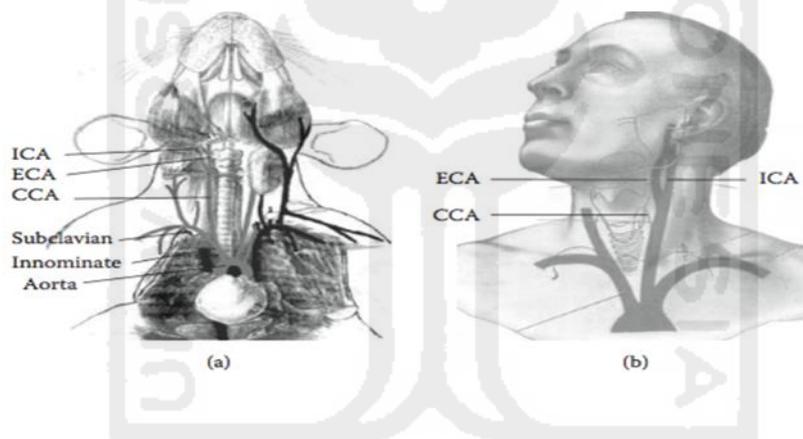
Iskemia jaringan otak biasanya disebabkan oklusi mendadak arteri di otak (biasanya arteri vertebrobasilar) bila ada ruptur plaque, kemudian akan mengaktifasi sistem pembekuan. Interaksi ateroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri sehingga aliran darah mendadak tertutup. Pusat dari daerah otak dengan aliran darah berkurang diikuti iskemia serebral adalah inti dari iskemik otak. Di wilayah ini, aliran darah mengalami penurunan dan neuron mengalami kematian secara ireversibel dalam hitungan menit (Minnerup, 2012)

2.1.4 Anatomi Tikus

Pada dasarnya anatomi arteri dan saraf tikus mirip dengan manusia, seperti berikut:

a. Aorta

Ascending aorta muncul sebagai segmen kecil di perikardium, yang muncul disebelah kanan dan arteri koroner kiri, yang meninggalkan aorta dekat dengan asal-usulnya dan mengalir kebawah untuk menyuplai dinding jantung. Bagian lengkungan aorta melintasi ventral trakea, memutar bagian punggung sebelah kiri trakea dan terus kebawah sebagai aorta *descending*. Dari itu muncul *innominate*, *left common carotid* dan *left subclavian arteries*. Arteri subklavia kanan dan arteri carotis kanan berasal dari kelanjutan *innominate* (Wang-Fischer *et al.*, 2009).



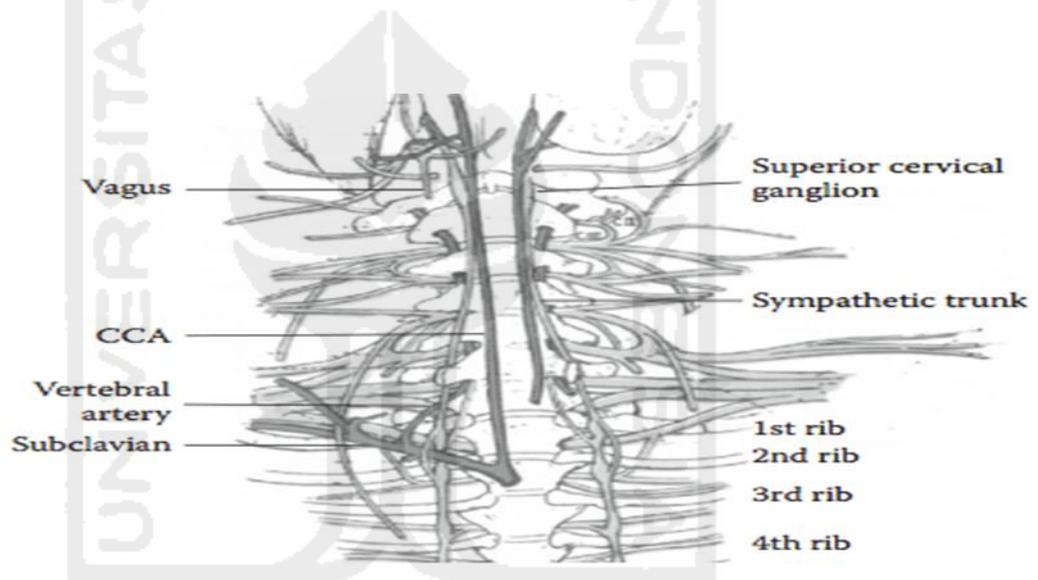
Gambar 1. Anatomi aorta tikus dan pecabangannya

b. Arteri Subklavia

Arteri subklavia cukup pendek, memperpanjang dari arteri innominate ke perbatasan rusuk pertama. Ini menghasilkan cabang-cabang yaitu trunkus costocervikal dan mammary internal, vertebra dan arteri trunkus cervical (Wang-Fischer *et al.*, 2009).

c. Arteri Vertebral

Arteri vertebralis muncul dari permukaan anterior arteri subklavia, melintasi akar pleksus brakhialis, dan kemudian berjalan ke atas di bawah tuberkulum karotis dari vertebra cervical keenam. Melalui foramen magnum, memasuki tengkorak dan bergabung dengan arteri vertebralis dari sisi kontralateral untuk membentuk arteri basilar (BA) di tingkat pons. Arteri vertebra sesekali muncul dari trunkus cervical. Arteri basilar adalah komponen dari lingkaran willis (Wang-Fischer *et al.*, 2009).



Gambar 2. Arteri vertebralis

d. Common Carotid Arteris

Common carotid arteries kanan dan kiri menyuplai kepala dan leher. Anatomi aliran darah di tikus pada dasarnya sama dengan manusia. Arteri carotid interna dan eksterna berasal dari common carotid arteri. Common carotid artery kanan kelanjutan dari arteri innominate. Common carotid artery kiri muncul dari lengkungan aorta (Wang-Fischer *et al.*, 2009).

e. External Carotid Artery

Arteri karotis eksterna dimulai pada sudut posterior dari tulang hyoid, sekitar 2 sampai 4 mm di bawah sudut pada tikus dewasa, sebagai kelanjutan langsung dari karotis umum. Sebelum mencapai sudut rahang, cabang tersebut menjadi lima arteri utama: occipital, superior tiroid, ascending pharyngeal, lingual, dan ascending palatine. Perhatikan bahwa tulang hyoid berbentuk seperti tapal kuda dan di suspensi dari ujung prosesus styloid dari tulang temporal oleh ligamen stylohyoid. Ini terdiri dari lima segmen adalah tubuh, dua sudut yang lebih besar dan dua sudut yang kecil (Wang-Fischer *et al.*, 2009).

f. Internal Carotid Artery

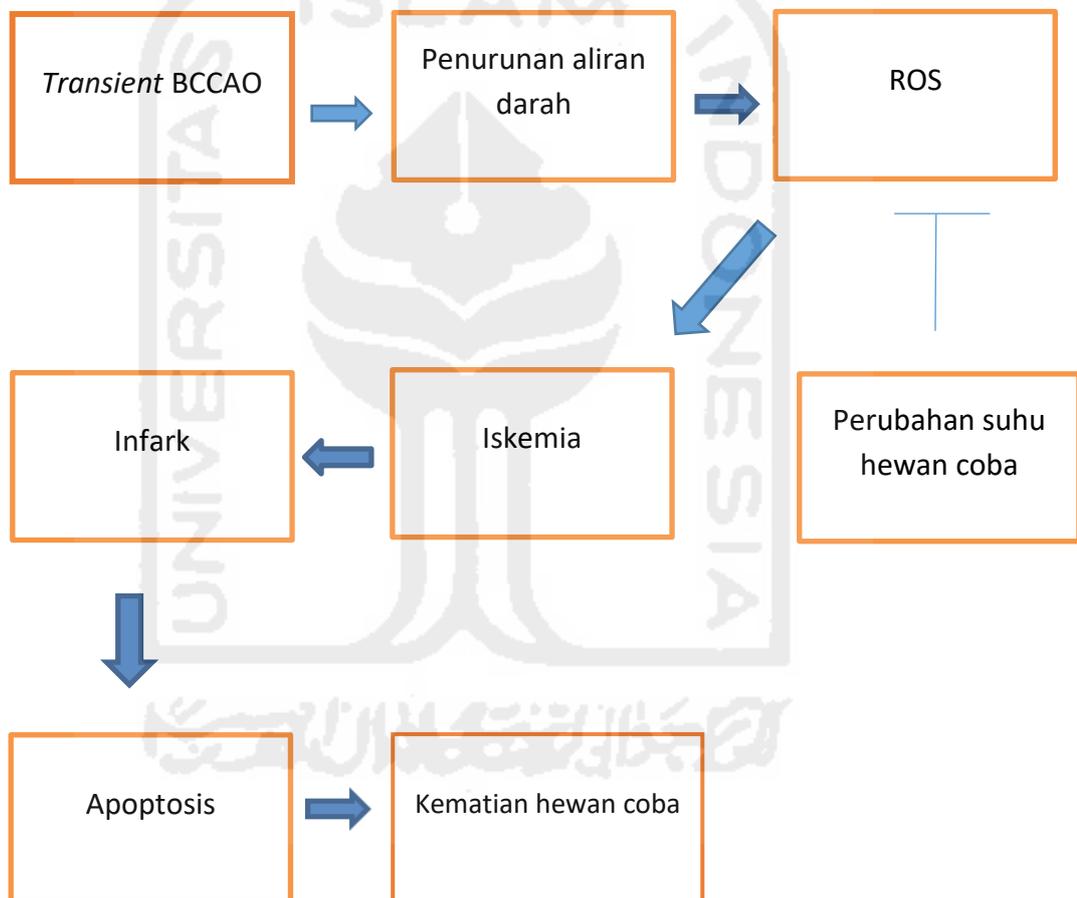
Arteri karotis interna muncul dari CCA dan mengikuti arah umum yang sama melalui leher sebagai arteri karotis eksterna tetapi lebih dalam di sepanjang dasar tengkorak. Mencapai tympanic bulla, cabang tersebut ke pterygopalatine artery (PPA). Arteri ini merupakan apa yang ada dalam manusia sebagian dari cabang maksilaris interna dari arteri karotis eksternadan terletak dibelakang arteri karotis interna. Arteri karotis interna berlanjut sepanjang permukaan medial bula untuk jarak pendek dan memasuki kanal karotis antara bulla dan lempeng basal dari tulang oksipital untuk mencapai dasar tengkorak (Wang-Fischer *et al.*, 2009).

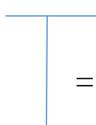
2.1.5 Angka Mortalitas

Mortalitas atau kematian adalah merupakan keadaan hilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen yang dapat terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup. Informasi mengenai kematian sangatlah penting, tidak hanya bagi pemerintah melainkan juga bagi pihak swasta, yang terutama berkecimpung dalam bidang kesehatan. Data kematian sangat diperlukan antara lain untuk

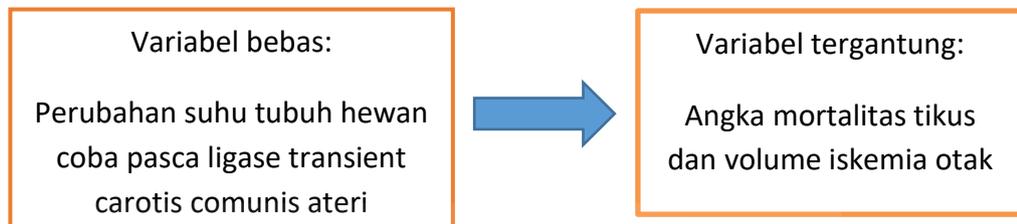
mengevaluasi kinerja pemerintah dalam hal meningkatkan kesejahteraan penduduk pada umumnya, dan meningkatkan derajat kesehatan pada khususnya. Data kematian juga sangat penting untuk kepentingan evaluasi terhadap program-program kebijaksanaan penduduk (Lidya, 2010).

2.2 Kerangka Teori



Keterangan :  = Menghambat

2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

Terdapat pengaruh suhu tubuh hewan coba terhadap volume iskemia otak dan angka mortalitas tikus (*Rattus Norvegicus*) pasca transient BCCAO

