

## BAB I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Secara global, stroke merupakan penyebab paling sering angka mortalitas dan penyebab ketiga paling banyak angka disabilitas. Pada negara dengan pendapatan tinggi seperti Amerika Serikat stroke menyerang manusia setiap 40 detik sekali dan membunuh manusia setiap 4 menit sekali (Nour *et al.*, 2012). Pada negara berkembang seperti Indonesia stroke merupakan penyebab utama kematian pada semua umur. World Health Organization (WHO) menyebutkan penyakit tidak menular utama yang mengakibatkan kejadian mortalitas dan morbiditas tertinggi yaitu penyakit kardiovaskuler, kanker, penyakit pernapasan kronis dan diabetes. Stroke masuk dalam daftar penyakit kardiovaskuler utama yang disebabkan karena gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah (Alwan *et al.*, 2011). Menurut data WHO insidensi stroke meningkat pada negara-negara dengan penghasilan rendah dan menengah. Prevalensi angka mortalitas stroke di dunia mencapai 50 juta orang diseluruh dunia. Angka kematian penyakit stroke di dunia akan meningkat hingga mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030 terutama karena penyakit jantung koroner dan stroke (Kemenkes RI, 2014).

Insidensi stroke di Indonesia tertinggi berada pada provinsi Sulawesi Utara 10,8% dan Daerah Istimewa Yogyakarta menempati urutan kedua terbanyak kejadian stroke 10,3%. Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki memiliki insidensi lebih tinggi daripada perempuan pada usia muda. Namun, insidensi stroke pada perempuan meningkat seiring bertambahnya usia. Puncak tertinggi insidensi stroke biasanya pada usia  $\geq 75$  tahun (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013).

Penelitian tentang stroke sudah dilakukan sejak dahulu dan terus berkembang hingga sekarang. Sejak ditemukannya model stroke yang bisa dilakukan pada hewan coba (*Rat Stroke Model*), saat ini berkembang teknik yang disebut oklusi arteri carotis comunis / *Bilateral carotid Communist Artery Occlusion (BCCAO)*. Teknik ini salah satu cara yang dapat digunakan untuk melihat mekanisme kerusakan jaringan yang disebabkan oleh stroke serta menjadi dasar pengembangan terapi pada tingkat pre klinis (Nandagopal *et al.*, 2010). Penelitian dengan menggunakan teknik BCCAO yaitu dengan cara mengikat pembuluh darah arteri carotis secara bilateral pada hewan coba.

Korteks serebri adalah salah satu bagian dari otak bagian terluar dan memiliki peranan yang penting dalam memori, perhatian, persepsi, pikiran, bahasa, dan kesadaran. Korteks

cerebral merupakan salah satu bagian yang cukup sering terkena dampak dari keadaan reperfusi. Dalam penelitian Ligia M (2013) menyatakan bahwa iskemia otak yang dihasilkan karena teknik BCCAO akan menghasilkan area jaringan infark tetapi jaringan tersebut bersifat reversible atau masih mampu kembali ke bentuk semula. Keadaan reperfusi dapat memperburuk cedera iskemia yang disebut *cerebral reperfusion injury*. Jika *cerebral reperfusion injury* terkena jaringan penumbra maka jaringan yang terkena keadaan tersebut dapat mempertahankan integritasnya dan akan kembali normal. Hal ini biasa disebut dengan infark penumbra. Namun, jika yang terkena infark pada bagian neuron maka jaringan tersebut akan mati dan tidak akan bisa kembali normal. Perubahan jumlah sel akan terjadi akibat kematian sel neuron yang akan diikuti dengan terjadinya kematian sel glia di jaringan korteks. Sel neuroglia bahkan lebih mudah terkena dampak iskemia dibandingkan dengan sel neuron.

Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya adanya perbedaan durasi iskemia dan reperfusi dengan teknik BCCAO memiliki dampak pada jumlah kematian sel neuroglia. Belum ada standar yang ditetapkan untuk teknik BCCAO yang digunakan pada hewan coba saat ini. Banyak variasi durasi BCCAO dan durasi reperfusi yang dilakukan oleh peneliti mulai dari waktu 3,5,7,10 menit hingga 12 menit dan durasi variasi waktu reperfusi pun masih beragam mulai dari 1 jam hingga 30 hari (Rekabi *et al.*, 2015; Hadi *et al.*, 2015; Nandagopal *et al.*, 2010; Kumar, 2011; Divya *et al.*, 2013). Hal ini mengakibatkan efek yang ditimbulkan setelah tindakan menjadi bervariasi pula. Oleh karena itu perlu dikembangkan standar waktu teknik dilakukannya BCCAO pada hewan model.

Sejauh literatur yang telah ada belum ditemukannya penelitian mengenai jumlah sel neuroglia korteks dengan durasi 5, 10, dan 20 menit dan reperfusi 24 jam pasca iskemik, sehingga perlu untuk dilakukan agar dapat mengetahui jumlah neuroglia. Selain itu korteks adalah struktur penting dalam tubuh yang sering terkena dampak iskemia akibat stroke dimana kerusakan pada korteks serebral manusia akan bermanifestasi dengan gangguan sensorik, gangguan gerakan volunteer dan kegiatan kompleks lainnya seperti proses mengingat, emosi, dan intelegensi. Jika neuroglia telah diketahui jumlahnya maka dapat dikembangkan terapi terhadap neuroglia pada stroke, sehingga struktur ini penting untuk diteliti.

## 1.2 Perumusan Masalah

Apakah ada pengaruh durasi Bilateral Carotis Communis Artery Occlusion (BCCAO) terhadap jumlah neuroglia pada cortex tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) pasca reperfusi 24 jam BCCAO ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh durasi Bilateral Carotis Communis Artery Occlusion (BCCAO) terhadap jumlah neuroglia pada cortex tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) pasca reperfusi 24 jam BCCAO

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan tentang ilmu yang berkaitan dengan stroke dan teknik BCCAO dengan durasi dan reperfusi 24 jam serta bagaimana pengaruhnya terhadap jumlah sel neuroglia tikus (*Rattus norvegicus*) pasca ligase transien arteri carotis comunis bilateral. Hasil karya tulis ini juga dapat sebagai syarat kelulusan program pendidikan sarjana 1 untuk peneliti.

#### 1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian mengenai pengaruh durasi iskemia dengan reperfusi 24 jam terhadap jumlah sel neuroglia korteks tikus (*Rattus norvegiccus*) dapat meningkatkan wawasan peneliti serta penelitian ini dapat juga digunakan sebagai dasar pengembangan penelitian tentang BCCAO dikemudian hari terutama di uji preklinis dan uji klinis.

#### 1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini secara tidak langsung akan berdampak bagi masyarakat umum. Adanya standarisasi teknik durasi iskemia dengan reperfusi pasca BCCAO dapat meningkatkan kualitas penelitian obat-obatan terapi stroke terutama obat-obatan herbal. Sehingga pencegahan dan terapi stroke dapat ditingkatkan kualitasnya menjadi lebih baik dimana hal ini berfokus pada kualitas obatnya.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Judul & Penulis	Perbedaan	
		Penelitian sebelumnya	Penelitian yang akan dilakukan
1.	Bilateral Common Carotid Artery Occlusion as an Adequate Preconditioning Stimulus to Induce Early Ischemic Tolerance to Focal Cerebral Ischemia/ Lukas Julian Speetzen (2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teknik anestesi pada tikus dilakukan dengan menggunakan <i>breathing mask</i> yang mengandung 30% oksigen, 70% N<sub>2</sub>O dan 2,5% isoflurane</li> <li>• Waktu oklusi dilakukan selama 60 detik dan diikuti reperfusi selama 5 menit. Oklusi dan reperfusi diulangi sebanyak tiga kali</li> <li>• Oklusi dilakukan dengan jahitan silk, setelah reperfusi semua jahitan dilepaskan dan luka dijahit kembali dan diberi salep lidokain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teknik anestesi dengan menggunakan ketamin</li> <li>• Durasi BCCAO dilakukan pada menit ke 5,10, dan 20 menit dengan reperfui selama 24 jam.</li> <li>• oklusi dilakukan dengan ligase menggunakan <i>clamp vascular</i>.</li> </ul>
2.	Cognitive impairment and persistent anxietyrelated responses following bilateral common carotid artery occlusion in mice / Lígia Mendes Soares, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induksi iskemia BCCAO selama 17 menit diikuti dengan reperfusi 7, 14 dan 28 hari</li> <li>• Tikus dianestesi menggunakan sodiumthiopental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durasi BCCAO dilakukan pada menit ke 5,10, dan 20 menit dengan reperfui selama 24 jam.</li> <li>• Teknik anestesi dengan menggunakan ketamin</li> </ul>