BAB I
PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Penelitian dengan menggunakan hewan coba untuk mengetahui mekanisme stroke sudah banyak dilakukan. Induksi stroke pada hewan coba menggunakan teknik ligase *arteria carotis communis bilateral* (BCCAO). BCCAO merupakan salah satu teknik *rat stroke model*. Teknik ini dilakukan dengan mengikat *arteria carotis communis bilateral* tikus selama beberapa menit (periode iskemia), kemudian dilakukan pelepasan ikatan tersebut (periode *reperfusion*).Teknik tersebut menyebabkan *reperfusion ischemia injury* (R/I *injury*). R/I *injury* akan menyebabkan kerusakan pada sel neuroglia.

Hasil penelitian membuktikan bahwa dalam 30 menit pasca iskemia otak terjadi kerusakan saraf yang disertai dengan perubahan sawar darah otak dan reaktifitas neuroglia (Schmidt-Kastner *et al*., 1990). Periode iskemia 30 menit yang diikuti dengan *reperfusion* 45 menit dapat menyebabkan peningkatan jumlah glia (gliosis) dan peningkatan astrosit (astrositosis) (Singh *et al.,* 2007).

Neuroglia adalah sel efektor utama imun bawaan yang akan mengalami perubahan aktivitas saat terjadi kerusakan saraf pusat. Mikroglia dan astrosit akan diaktifkan sebagai respons terhadap kerusakan saraf dengan menghasilkan mediator inflamasi serta melakukan fungsi fagositosis jaringan. Marick *et al,*. (2016) menyatakan bahwa pencitraan aktivitas sel glia dapat menjadi metode penting untuk menentukan tingkat dan kemajuan penyakit serta untuk menilai intervensi terapeutik.

Durasi R/I *injury* masih bervariasi sehingga menimbulkan kerusakan otak yang berbeda-beda derajatnya. Durasi iskemia antara 10-30 menit, sedangkan periode *reperfusion* selama 45-72 jam (Singh *et al*., 2007; Nandagopal *et al*., 2010; Lapi *et al,*. 2012; Deb *et al*., 2012; Cai *et al*., 2016; Aktürk *et al*., 2014; Kumar & Sastry 2012; Chandrasekhar *et al*., 2010, Rekabi *et al*., (2015).. Handayani *et al.,* (2016) menyebutkan bahwa durasi iskemia selama 20 menit dengan *reperfusion* 2 jam terjadi iskemia striatum dan cortex. Hanya saja penelitian tersebut tidak menilai aktivitas glia.

Salah satu sasaran dari aktivasi mikroglia adalah pada bagian *cortex prefrontalis.*Aktifasi mikroglia akan memicu terjadinya hipertrofi *cortex prefrontal*is(CPF), hippocampus, dan nucleus *accumbens* (Tynan *et al*., 2010). Mikroglia pada otak yang sehat berbentuk ramified,

yang ditandai dengan badan sel kecil dengan pelindung tipis (Ransohoff & Perry 2009). Mikroglia berubah menjadi lebih besar dengan cepat saat bereaksi terhadap sinyal dari kerusakan saraf agar dapat memelihara jaringan (Ransohoff & Perry 2009).

Selain itu pada penelitian Kopp.,Wick., & Herman., 2013. penelitian ini menunjukkan bahwa aktivasi mikroglia di otak adalah selektif proses yang menargetkan *cortex prefrontalis* (tapi tidak pada hipotalamus), sehingga ketika terjadi iskemik maka kinerja dari neuroglia akan lebih dulu aktif pada bagian *cortex prefrontalis* . Mikroglia ternyata dapat dirangsang untuk oleh sinaps yang ada di dalam *cortex prefrontalis* untuk berkontribusi menangani kelainan pathologis.

Pada penelitian terkait iskemik di laporkan bahwa kerusakan menetap sudah dapat terdeteksi kurang dari 20 menit setelah terjadinya iskemik (Ordy *et al.*,1993), dikarenakan otak adalah organ yang paling sensitif terhadap penurunan aliran darah. Berdasarkan hal tersebut maka peneliti akan melihat pengaruh durasi iskemia 20 menit dengan *reperfusion* 2 jam terhadap jumlah neuroglia cortex prefrontalis tikus.

1.2. Rumusan Masalah

Atas dasar latar belakang di atas maka pertanyaan penelitian yang diajukan adalah sebagai berikut:

Apakah transien oklusi *arteria carotis communis bilateral,* selama 20 menit induksi dan 2 jam *reperfusion* mempengaruhi jumlah neuroglia *cotex prefrontalis* tikus (*Rattus norvegicus*)?

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan pertanyaan penelitian maka tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

Mengetahui apakah transien oklusi *arteria carotis communis bilateral,* selama 20 menit induksi dan 2 jam *reperfusion* mempengaruhi jumlah neuroglia *cotex prefrontalis* tikus (*Rattus norvegicus*).

1.4. Keaslian Penelitian

Berdasarkan studi pustaka di Pubmed, Cochraine, Google, maka penelitian dengan judul pengaruh transien oklusi *arteria carotis communis bilateral,* selama 20 menit induksi dan 2 jam *reperfusion* terhadap jumlah neuroglia *cotex prefrontalis* tikus (*Rattus norvegicus*) adalah penelitian baru. Adapun terdapat beberapa penelitian yaitu :

1. Marik *et al,*. (2016). PET of Glial Metabolism Using 2-18F-Fluoroacetate. Penelitian ini sama-sama meneliti terkait glial dalam menanggapi suatu trauma dengan menggunakan pencitraan *2-18F-Fluoroacetate* sedangkan pada penelitian ini akan menggunakan *touludine blue.*
2. Schmidt-Kastner R *et al.*, (1990), immunohistochemical study of glial reaction and serum-protein extravasation in relation to neuronal damage in rat hippocampus after ischemia. Penelitian ini sama-sama nggunakan teknik BCCAO dan penelitian ini di tujukan pada respon neuron dan glia saat terjadi iskemik, akan tetapi penelitian ini meneliti glial dengan cara menggunakan antibodi yang responsive terhadap protein asam vimetin danS-100 protein.
3. Xiong *et al*., (2016), Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. Penelitian ini sama-sama menilai perubahan dari glial sesaat setelah terjadinya iskemik akan tetapi penelitian ini lebih memfokuskan pada interaksi antara glial dan makrofag.
4. Cai *et al*., 2016, *Apigenin-7- O - β -D-(-6''- p -coumaroyl)-Glucopyranoside Treatment Elicits Neuroprotective Effect against Experimental Ischemic Stroke* pada penelitian ini sama-sama meneliti terkait perubahan glial pada saat dan setlah terjadi iskemik, akan tetapi penelitian ini bertujuan untuk menilai efek neroprotektan dari *igenin-7-O-β-D - (- 6 '' - p-coumaroyl) -glucopyranoside* (APG) yang merupakan salah satu komponen aktif utama dalam tumbuhan *Clematis tangutic.*

1.5 Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi

   Penelitian ini berguna untuk pengembangan teknik stroke model yang efektif, efisien, murah dan akurat. Penelitian ini akan menambah khasanah ilmu kedokteran karena mampu mendeskripsiksan jumlah neuroglia otak tikus yang mengalami kerusakan berdasarkan durasi BCCAO.

2. Manfaat bagi peneliti

   Penelitian ini akan meningkatkan kemampuan peneliti melakukan teknik BCCAO.

3. Manfaat bagi masyarakat

   Manfaat dari penelitian ini bagi masyarakat secara tidak langsung adalah terkait standarisasi teknik BCCAO yang dapat meningkatkan kualitas penelitian atau uji pre klinis obat-obatan herbal di Indonesia, yang diharapkan dapat menjadi pondasi utama penelitian obat neuroprotektan.

4. Manfaat bagi institusi

   Manfaat bagi FK UII adalah memiliki standar teknik BCCAO yang dapat dikerjakan di Laboratorium Research FK UII. Manfaat kedua adalah meningkatkan nilai akreditasi FK UII melalui publikasi hasil penelitian ini.