BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Stroke Iskemik

Penyakit stroke adalah penyakit yang disebabkan karena rusaknya sistem saraf otak yang akut (RISKESDAS, 2013). Stroke dibedakan menjadi dua jenis yaitu stroke hemorargik dan iskemik. Stroke hemorargik diakibatkan karena adanya pembuluh darah yang pecah di otak dan memiliki prevalensi 15%. Sedangkan iskemia menyumbang kontribusi tinggi terhadap kejadian stroke yaitu dengan prevalensi sebesar 85% (NHS, 2016). Ini dikarenakan adanya gangguan aliran darah ke otak yang disebabkan adanya sumbatan pada pembuluh darah sehingga terjadi *hipoksia* dan hingga *anoksia*. Bila kejadian iskemia ini terjadi pada bagian otak tertentu maka disebut fokal dan apabila mengenai seluruh bagian otak maka disebut global (Setyopranoto, 2011).

Proses munculnya stroke merupakan proses yang kompleks dan hanya dalam hitungan detik hingga menit setelah adanya penurunan aliran darah menuju otak. Penurunan aliran darah yang progresif menyebabkan terjadinya *critical level* yang pertama yaitu ketika aliran darah menuju otak 50-55ml/ 100gr otak/ menit di fase ini sintesis protein terhambat akibat disagregasi ribosom, lalu ketika aliran mencapai 35ml/ 100mg otak/ menit akan terjadi aktivasi glikolisi anaerob dan peningkatan konsentrasi laktak yang berkembang menjadi edema sitotoksik dan asidosis laktat, selanjutnya ketika aliran hanya berkisar antara 10-15 ml/100gr otak/ menit ini dinamakan daerah *pnumbra* yang merupakan daerah sekarat dan mampu bertahan dalam hitungan jam hingga hari serta masih bersifat reversibel namun mungkin saja mengalami kematian. Aliran darah yang terus menurun hingga kurang dari 10ml/ 100gr otak/ menit ini akan menciptakan daerah yang dinamakan *ischemic core* daerah ini timbul akibat kerusakan neuran yang telah ireversibel hanya dalam kurun waktu 6-8 menit (Mehta & Vemuganti, 2014).

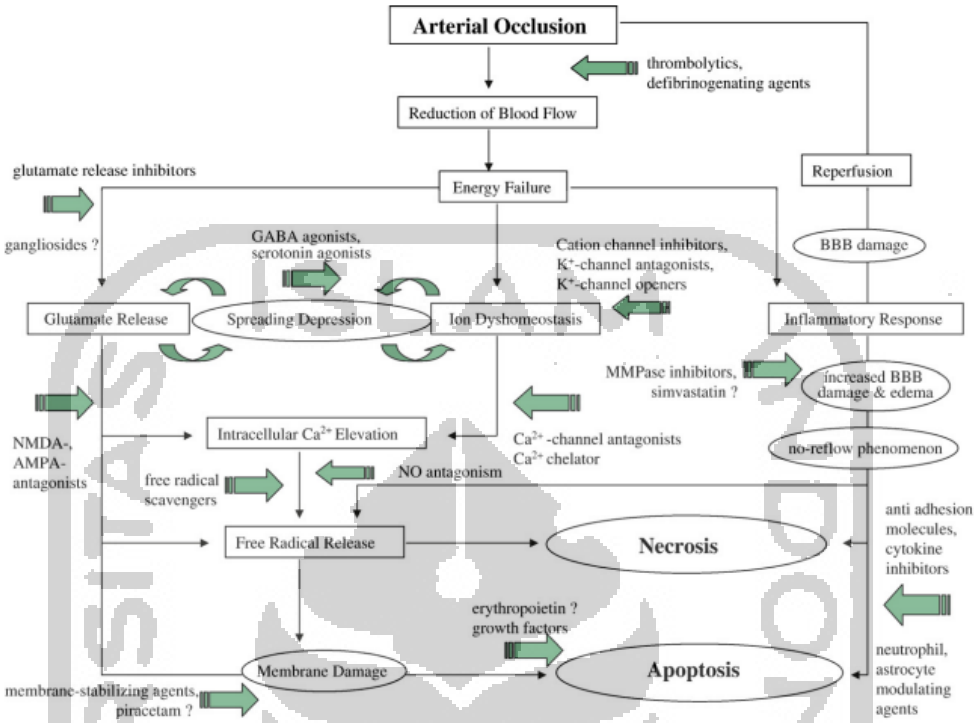


Fig. 3. Various compounds that interfere with ischemic cascade steps. NO, nitric oxide; GABA, gamma aminobutyric acid; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; AMPA, α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid; MMPase, matrix metalloproteinase.

Gambar 1 : Patofisiologis iskemik otak (Durukan & Tatlisumak, 2007).

Berubahnya bagian yang mengalami infark ini mencetuskan kaskade iskemik yang didalamnya ada penurunan produksi energi berbentuk *adenosin triphospate* (ATP) ini diakibatkan oleh adanya penurunan *cerebral blood flow* (CBF). Efek selanjutnya terjadi *imbalance* ion dan naiknya produksi *neurotransmiter* contohnya glutamat yang meimiliki sifat eksitatorik. Terpiculah aktivasi kanal reseptor glutamat yang biasa disebut *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) dan *N-Methyl-D-aspartate* (NMDA) hal ini menyebabkan influk ion kalsium berlebih kemudian mengaktifkan enzim protease dan fosfolipase yang berperan dalam proses degeneratif. Proses degeneratif yang teraktivasi menyebabkan apoptosis pada sel-sel neuron dan mengakibatkan aktivitas kelistrikan neuron menjadi tidak maksimal (Xing *et al.*, 2012; Baron *et al.*, 2014).

2.1.2. Rat Stroke Model

Penggunaan hewan coba pada penelitian telah mengalami kemajuan yang cukup signifikan sejak tahun 1970. Penggunaan *animal stroke model* telah membantu peneliti untuk dapat memahami dengan baik mekanisme dasar terjadinya penyakit stroke iskemik secara *in vivo* serta melakukan uji coba terapi farmakologisnya. Sejumlah jenis hewan coba yang biasa digunakan antaralain adalah tikus, kelinci dan primata (Bacigaluppi *et al.,* 2010).

Dalam metode *animal stroke model,* tikus adalah hewan yang paling sering dijadikan obyek dalam penelitian. Hal ini disebabkan karena beberapa keunggulan yang dimilikinya yaitu ukuran yang relatif kecil, harganya terjangkau, mudah dibiakkan, altivitas fisiologis dan vaskuler yang mirip dengan manusia dan yang lebih utamanya ialah mudah untuk melakukan penelitian studi lanjutannya (Fluri *et al.,* 2015).

Rat stroke model, penelitian dapat dilakukan dengan 2 cara, yang pertama ialah dengan cara *global cerebral ischemia* (GCI) dan *focal cerebral ischemia* (FCI). Ciri khas yang dimiliki oleh cara GCI yaitu ditandai dengan penurunan aliran darah yang terjadi mengenai seluruh bagian otak disisi lain FCI hanya mengakibatkan penurunan aliran darah pada daerah tertentu otak (Bacigaluppi *et al.,* 2010)

Cara GCI dapat dipraktekkan yaitu dengan cara membentuk sumbatan pembuluh darah ada 2 pilihan yaitu menyumbat 2 pembuluh darah (2VO) atau menyumbat 4 pembuluh darah (4VO). 2VO yang sering dijumpai ialah dengan cara *bilateral common carotid arteries occlusion* (BCCAO). Cara ini dapat mengakibatkan hipoperfusi jaringan orak yang kemudian akan memicu terjadinya stroke iskemik secara menyeluruh (Bacigaluppi *et al.,* 2010). Ada pula keuntungan dari cara ini ialah angka kematian hewan coba relatif lebih sedikit dan jelas memberikan gambaran *neural loss* pada putamen, striatum dan hipokampus dibandingkan pada cara FCI. BCCAO sendiri merupakan cara paling efektif untuk mengamati degenerasi yang terjadi secara progresif pada sel otak akibat aliran darah yang tidak memadai (Bacigaluppi *et al.,* 2010).

2.1.3. Anastesi pada Stroke Ekperimental

Penggunaan anastesi pada *animal stroke model* pada awalnya bertujuan untuk mengendalikan takanan darah, metabolisme dan CBF. Saat ini anastesi cukup menyita perhatian para peneliti terkait kencenderungan sifatnya yaitu *neuroprotective*. Variasi zat anastesi dan cara pemberiannya cukup beragam (Sommer, 2017).

2.1.3.1. Ketamin

Ketamin yang merupakan jenis anastesi non-barbiturat tunggal yang memiliki cara kerja cepat pada sistem saraf pusat. Penggunaannya dengan cara diinjeksikan melalui intravena dan paling umum digunakan dalam bermacam keadaan karena dapat bekerja pada berbagai sel target. Ketamin memiliki beberapa fungsi antaralain anastesi, katapelik dan analgesik (Gunawan *et al.,* 2009). Penggunaan ketamin akan menghasilkan efek analgesik yang kuat pada pasien disusul dengan munculnya efek hipnotik ringan (Mentari, 2013). Ketamin dapat dikombinasikan dengan obat lain yang berguna untuk menghasilkan efek analgesik dan anastesi yang seimbang sehingga diperoleh hasil maksimal. Ketamin memberikan efek berupa turunnya respon rangsangan dari luar dan menghilangkan kesadaran dari targetnya oleh karena itu obat ini digolongkan kedelam golongan disosiatif anastetikum (Mentari, 2013).

Bekerja dengan cara menghambat reseptor NMDA, ketamin menghasilkan hambatan pada potensial aksi yang dipicu oleh glutamat yang kemudian akan menurunkan influks kalsium lalu mengurangi cedera pada otak (Zhang *et al.,* 2007). Efek dari zat ini juga menghambat aktivitas reseptor anti-nosiseptif aminergik dan opioid sehingga dapat mencetuskan efek analgesik. Ketamin saat ini juga digunakan sebagai pilihan anastesi pada kondisi *prehospital* dan obat di medan perang. *United States Deffense Health Board* (USDHB) menyatakan bahwa morphin merupakan baku emas namun ketamin dapat menjadi alternatif baru sebagai analgesik yang dapat mengontrol rasa sakit (Kurdi *et al.*, 2014).

Manusia dan hewan coba yang diberikan ketamin sebagai anastesi akan memunculkan efek halusinasi dalam kurun waktu 15 menit setelah pemberian yang diikuti dengan salivasi, dilatasi pupil, peningkatan tonus otot, gerakan spontan pada

ekstremitas dan lakrimasi. Meningkatnya tonus otot menimbulkan *spasm* dan penyempitan ringan pada jalur nafas. Pemberian dosis yang berlebih dapat menyebabkan depresi pernapasan yang berat. Namun hal ini dapat diatasi dengan melakukan kombinasi obat yang antalain diazepam atau xylazin (Gunawan *et al.*, 2009).

2.1.3.2. Xylazin

Xylazin adalah salah satu obat kombinasi yang disebut sebagai obat preanastesi yang berfokus pada aktivitas reseptor presinap dan postsinap dari sistem saraf pusat dan sebagai agonis adrenergik di sistem saraf tepi. Pada manusia dan hewan coba, xylazin memunculkan terjadinya relaksasi pada otot-otot sentral dan memberikan efek hipnotik ringan berbanding lurus dengan dosis yang diberikan (Struck *et al.,* 2011). Xylazin terdistribusi secara cepat dan tidak memiliki ketergantungan pada aliran darah hepatik. Distribusi xylazin dalam jumlah besar dapat dilakukan karena xylazin memiliki kemampuan untuk larut dalam lemak. Meningkatnya tekanan darah dan salivasi akibat pemberian ketamin dapat diturunkan dengan xylazin. Penggunaan xylazin sering di kombinasikan dengan ketamin untuk menurunkan efek negatif yang ditimbulkan oleh ketamin (Mentari, 2013; Struck *et al.*, 2011).

2.1.3.3. Ketamin-Xylazine

Ketamin yang dikombinasikan dengan xylazin merupakan sebuah kombinasi obat anastesi yang berperan untuk saling melengkapi antara satu sama lain yaitu ketamin yang bekerja sebagai analgesik dan sedangkan xylazin bekerja sebagai agen yang merelaksasikan otot. Xylazin memiliki efek yaitu mengurangi absorbsi ketamin yang juga akan memaksimalkan efek yang dimiliki ketamin dengan cara memperpanjang waktu eliminasi ketamin sehingga durasi anastesi lebih tahan lama. Selain itu kombinasi antara keduanya memiliki keuntunga yang banyak antara lain pemberian yang mudah, induksinya cepat beserta dengan pemulihannya, ekonomis, memiliki pengaruh relaksasi dan jarang menimbulkan komplikasi klinis yang bemakna (Struck *et al.,* 2011).

2.1.4. Volume iskemia otak

Otak merupakan organ yang berperan memperoses berbagai macam aktifitas tubuh dan tempat untuk memproses pikiran. Penggunaan teknik BCCAO untuk menginduksi iskemia pada otak tikus mengakibatkan cedera saraf yang selektif pada bagian-bagian otak yang rentan. Sebagai contoh apa bila terjadi iskemia berat dalam periode yang singkat maka akan menimbulkan perubahan kecil pada sel yang nampak pada glia dan pembuluh darah namun dengan durasi yang lebih lama akan nampak timbul infarksi disertai cedera reperfusi, luka pada pembuluh darah otak dan mengaktivasi proses inflamasi yang dapat menghasilkan *hemorrhagic transformation* dari lokasi infark dan bangkak otak yang berat (Zoppo & Mabuchi, 2003).

Persentase volume iskemia yang tercipta dari proses BCCAO bergantung pada derajat keparahan iskemia yang terjadi dan durasi induksi. Neuron hipokampus CA1 dapat mati oleh mekanisme nekrotik dan apoptosis akibat induksi ini (Bramlett & Dietrich, 2004).

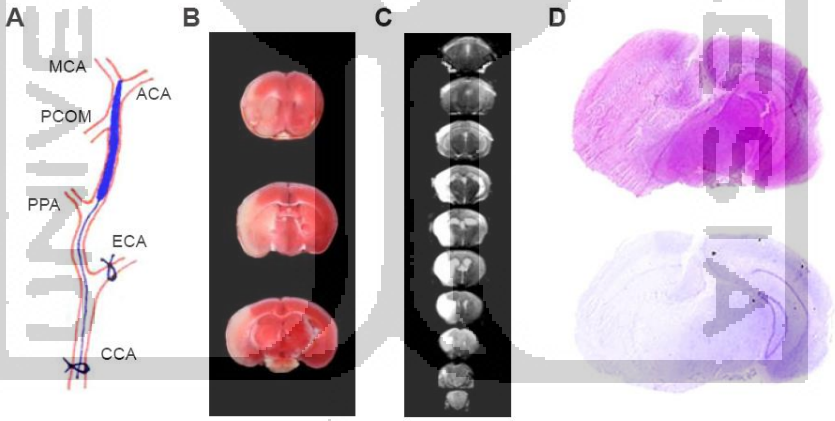
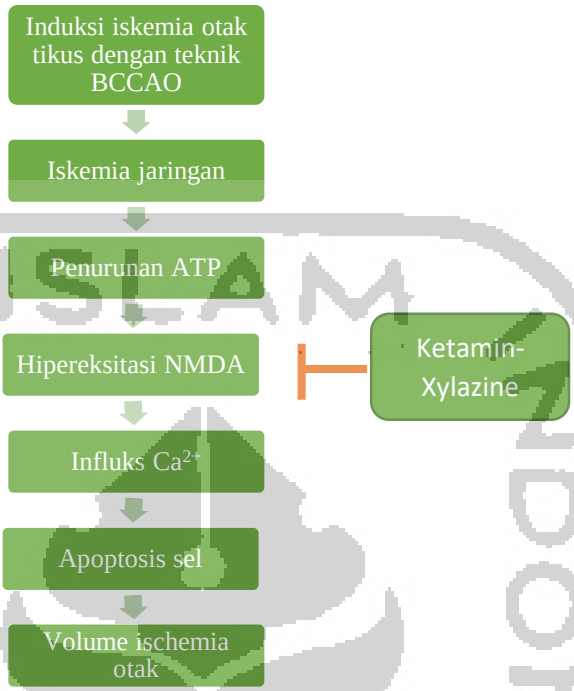


Figure 1 Scheme of an intraluminal suture MCAo model and different methods for determining infarct volume.
Notes: (**A**) Diagram of MCAo. (**B**) Representative of 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride staining of three consecutive coronal brain sections after transient MCAo. (**C**) Serial coronal T2-weighted gradient echo magnetic resonance images after transient MCAo. (**D**) Representative hematoxylin and eosin (top) and Nissl staining (bottom) of coronal brain sections after transient MCAo.
Abbreviations: MCAo, middle cerebral artery occlusion; MCA, middle cerebral artery; ACA, anterior carotid artery; PCOM, posterior communicating artery; PPA, pterygopalatine artery; ECA, external carotid artery; CCA, common carotid artery.

Gambar 2 : Foto iskemia pada otak tikus (Fluri *et al.*, 2015).

2.2. Kerangka Teori



2.3. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

1. Pemberian anastesi Ketamin-Xylazine dapat menurunkan volume area iskemia pasca stroke.