

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Edema otak adalah keadaan kliniko-patologis berupa pembengkakan pada otak akibat adanya peningkatan air pada otak.^{1,2} Edema otak dapat terjadi karena adanya infeksi, tumor, trauma, hipoksia, gangguan metabolisme, atau hipertensi akut. Penyebabnya dibagi ke dalam kategori neurologis dan non-neurologis. Selanjutnya, edema otak dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu edema otak vasogenik, sitotoksik, interstisial, dan osmotik.²

Edema otak dapat terjadi pada semua kelompok umur, jenis kelamin, dan kelompok etnis.² Kejadian edema otak ini seringkali mengikuti kejadian stroke. Pada stroke iskemik misalnya, edema otak berpengaruh signifikan terhadap kejadian defisit neurologis.³ Di Amerika, stroke adalah penyebab kematian kelima terbanyak. Pada tahun 2017 sekitar 146.383 orang meninggal akibat stroke. Data ini menyebutkan bahwa setidaknya 1 dari setiap 19 kematian di Amerika disebabkan oleh stroke.⁴ Di Indonesia sendiri, angka kejadian stroke mencapai 234/100.000 penduduk. Saat ini, Indonesia bahkan menjadi negara dengan jumlah penderita stroke terbesar di Asia.⁵

Edema otak tipe sitotoksik dapat terjadi akibat adanya gangguan aliran darah ke otak. Gangguan ini mengakibatkan terjadinya kondisi hipoksi-iskemia akut pada otak sehingga mekanisme hemostatik ikut terganggu. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya disfungsi pada membran sel. Misalnya gangguan pada pompa Na-K yang mengakibatkan berubahnya gradien tekanan osmotik akibat perpindahan ion tertentu. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya peningkatan air yang masuk ke kompartemen intraseluler sehingga mencetuskan terjadinya edema intraseluler (yang ditandai dengan pembengkakan sel) yang memicu terjadinya edema otak jenis sitotoksik (seluler) hanya dalam hitungan menit.^{6,7}

Salah satu penyebab terjadinya penurunan aliran darah ke otak adalah gangguan pada jantung seperti infark miokard akut (IMA). IMA yang merupakan bagian dari penyakit jantung koroner (PJK) ini menyebabkan terjadinya penurunan kontraktilitas otot jantung sehingga terjadi penurunan

cardiac output (CO) yang mengakibatkan hipotensi sistemik sehingga tekanan perfusi pada otak (yang merupakan organ yang menerima 15% darah yang dipompakan oleh jantung) menjadi berkurang.^{8,9} Penelitian yang dilakukan oleh Kaplan dkk melaporkan bahwa terdapat hubungan antara *Cerebral Blood Flow* (CBF) dan CO pada awal terjadinya IMA hingga 30 hari setelahnya berupa penurunan CBF secara signifikan bersamaan dengan penurunan CO, yang dalam kondisi ini autoregulasi serebral tidak dapat memulihkan CBF sepenuhnya.¹⁰ Literatur lain juga menyebutkan bahwa otak mudah mengalami kerusakan jika tidak mendapatkan pasokan oksigen (O₂) selama lebih dari 4 hingga 5 menit atau penyaluran glukosanya terputus lebih dari 10 hingga 15 menit.^{9,10} Data lain yang mendukung pernyataan ini adalah laporan *American Heart Association* (AHA) tahun 2019 yang melaporkan bahwa kejadian stroke pada pasien yang mengalami gangguan jantung berupa IMA pada laki-laki dan perempuan secara berturut-turut adalah sebesar 4% dan 7%.¹¹ Data riset kesehatan dasar (Risikesdas) tahun 2013 juga melaporkan bahwa Orang-orang yang mengalami PJK dilaporkan lebih berisiko mengalami stroke hingga 6.85 kali dibanding non-PJK.^{12,13}

Isoproterenol adalah obat golongan agonis β -adrenergik non selektif yang dapat digunakan untuk menginduksi edema otak baik melalui mekanisme kerusakan jantung atau secara langsung melalui peningkatan kadar kalsium intraseluler.¹⁴⁻¹⁶ Stimulasi reseptor β -adrenergik pada jantung mengakibatkan terjadinya peningkatan *heart rate* (HR) sehingga terjadi ketidakseimbangan antara ketersediaan (*supply*) dan kebutuhan (*demand*). Hal ini jika dibiarkan akan dapat berkembang menjadi IMA.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Wahyu Widyaningsih dkk melaporkan bahwa pemberian isoproterenol pada tikus *Rattus norvegicus* dapat digunakan sebagai model infark miokard dengan salah dua parameternya adalah perubahan gambaran *electrokardiogram* (EKG) dan gambaran histopatologi sel otot jantung.¹⁴ Pada otak, isoproterenol mengakibatkan terjadinya peningkatan kalsium intraseluler yang menghasilkan gradasi dari tekanan osmotik sehingga meningkatkan volume air yang masuk ke dalam sel yang dapat memicu terjadinya edema otak.¹⁶

Tatalaksana edema otak diharapkan dapat menghindari kerusakan otak yang lebih parah, misalnya akibat kompresi edema ke sisi otak yang lain yang dapat mengakibatkan terjadinya gangguan neurologis. Terapi yang diberikan dapat berupa pemberian mannitol atau melalui tindakan operatif. Pencegahan terjadinya penurunan aliran darah ke otak secara dini juga berpengaruh terhadap prognosis pasien.⁷ Salah satu bentuk pencegahan yang memungkinkan adalah menghindari terjadinya kondisi IMA dengan pemberian ramipril pada pasien-pasien yang berisiko tinggi mengalami IMA. Ramipril bekerja dengan cara menghambat kerja enzim pengubah angiotensin yang bertugas untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Hal ini akan menyupresi berbagai efek vasokonstriksi yang dipengaruhi oleh angiotensin II dalam susunan pembuluh darah sehingga resistensi perifer total dan tekanan darah akan menurun. Selain itu kondisi ini dapat memicu terjadinya efek vasodilatasi sehingga dapat meningkatkan perfusi darah. Kondisi perfusi ini dapat meminimalisir kerusakan jantung sehingga penurunan CO dan CBF dapat dikurangi.^{18,19}

Pemberian ramipril dilaporkan dapat meminimalisir kerusakan jantung. Studi yang dilakukan oleh *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* mengatakan bahwa pemberian ramipril menurunkan risiko kejadian penyakit kardiovaskuler pada pasien-pasien dengan risiko tinggi.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Bayir dkk melaporkan bahwa pemberian awal ramipril dengan dosis 3 mg/kgBB mengurangi kerusakan jantung secara signifikan dilihat dari gambaran histopatologinya.²¹ Penelitian lain juga melaporkan bahwa pemberian ramipril pada tikus *Rattus norvegicus* sebelum dilakukan induksi IMA menggunakan isoproterenol dapat mengurangi kerusakan pada miokard yang ditandai dengan penurunan luas udem pada miokard yang bermakna.²² Besar luas infark miokard dilaporkan memiliki pengaruh terhadap penurunan CBF secara bermakna.¹⁰

Pemberian ramipril mencegah perombakan bradikinin sehingga meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO). Pada otak, NO dilaporkan berperan dalam pengaturan autoregulasi serebral yang dapat menjaga perfusi darah ke otak. Penjagaan CBF ini penting dilakukan mengingat sel neuron, yang merupakan komponen terbanyak penyusun otak, mudah mengalami kerusakan

karena memiliki kebutuhan metabolisme yang tinggi.^{23,24} Sejauh penelusuran yang peneliti lakukan, belum ada penelitian yang membahas efek pemberian isoproterenol dan ramipril pada gambaran mikroskopis sel neuron otak ini. Maka peneliti tertarik melakukan penelitian terkait perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus *Rattus norvegicus* antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah penulis paparkan diatas, maka didapat beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana gambaran mikroskopis sel neuron otak pada tikus yang diberikan isoproterenol?
2. Bagaimana gambaran mikroskopis sel neuron otak pada tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril?
3. Apakah terdapat perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui gambaran mikroskopis sel neuron otak pada tikus yang diberikan isoproterenol.
2. Untuk mengetahui gambaran mikroskopis sel neuron otak pada tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril.
3. Untuk mengetahui perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Selain itu, penelitian ini juga dapat menjadi sarana bagi peneliti untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini peneliti harapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi Pendidikan

Bagi Institusi Pendidikan, hasil penelitian ini dapat menambah pembendaharaan referensi atau sumber pembelajaran untuk pendidikan.

1.4.4 Manfaat Bagi Peneliti Lain

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai bahan penambah gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan efek pemberian ramipril terhadap perbedaan gambaran mikroskopis sel neuron otak tikus antara tikus yang diberikan isoproterenol dan ramipril dengan tikus yang hanya diberikan isoproterenol atau penelitian lanjutan.