

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

Stroke adalah penyakit yang mengganggu fungsi otak untuk bekerja secara optimal berupa lumpuhnya saraf akibat gangguan sirkulasi darah menuju otak. Menurut Tiara dan Wiratman (2017), stroke merupakan penyakit defisit neurologis yang mampu menyebabkan kematian karena pembuluh darah besar yang menuju otak mengalami gangguan baik tersumbat atau bahkan pecah. Stroke terjadi dimana sirkulasi aliran darah menuju otak yang terganggu baik terjadi penyumbatan dan aliran darah terhenti sesaat ataupun hingga terjadi dalam jangka waktu yang lama. Stroke yang lebih parah terjadi apabila pembuluh darah otak mengalami pecah sehingga terjadi perdarahan di otak. Menurut Prakoso *et al.* (2023), secara global penyakit stroke adalah penyakit yang secara signifikan mampu mematikan sehingga memerlukan pengobatan dengan segera. Stroke dapat disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat, seperti merokok, minum alkohol, terpapar berbagai polusi, dan kurangnya aktivitas (Othadinar *et al.*, 2019). Pencegahan stroke sangat penting dilakukan untuk menghindari dampak yang ditimbulkan (Pratiwi *et al.*, 2017).

Stroke mengakibatkan kelumpuhan separuh badan atau seluruh badan, sulit berbicara (*aphasia*), keadaan mulut mencong (*facial drop*), gangguan koordinasi tubuh, perubahan mental, gangguan emosional, dan kehilangan indera perasa (Wardhani dan Martini, 2015). Stroke disebabkan oleh keadaan iskemik atau proses hemoragik yang seringkali diawali oleh adanya lesi atau perlukaan pada pembuluh darah arteri (Ludiana dan Supardi, 2020). Masa emas penanganan stroke

dengan pengobatan segera dan optimal adalah kurang lebih 3 jam pascastroke (Sutrisno *et al.*, 2022).

2.1.1 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragi merupakan salah satu jenis stroke ketika terjadi pendarahan di dalam organ otak. Penyebab dari hal ini adalah pecahnya pembuluh darah di dalam otak, yang bisa diakibatkan berbagai aspek seperti hipertensi, malformasi arteriovena (AVM), aneurisma, atau penggunaan obat-obatan tertentu yang mempengaruhi pembekuan darah. Stroke hemoragi menjadi pemicu kematian terbesar ketiga setelah penyakit jantung koroner yang menduduki peringkat pertama dan kanker di peringkat kedua (Setiawan, 2021).

Ketika pembuluh darah pecah, darah yang keluar dapat merusak jaringan otak di sekitarnya dan menyebabkan berbagai gejala stroke. Gejala yang umum terjadi pada stroke hemoragi meliputi nyeri kepala yang cukup hebat, tubuh yang mengalami kelemahan di salah satu sisi, kemampuan bicara dan penglihatan yang terganggu, mual muntah, serta kejang. Seorang penderita stroke hemoragi akan mengalami kesadaran yang cenderung menurun. Menurut Ainy dan Nurlaily (2021), pecahnya pembuluh darah yang menuju otak mengakibatkan kebutuhan nutrisi dan oksigen oleh otak tidak terpenuhi.

2.1.2 Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebut juga stroke non hemoragik yang merupakan kematian jaringan otak akibat terganggunya sirkulasi aliran darah menuju otak.

Stroke iskemik adalah jenis stroke yang muncul akibat aliran darah ke bagian otak tiba-tiba terhenti atau terbatas. Hal tersebut diakibatkan oleh penyumbatan atau penghambatan pembuluh darah di otak, sehingga suplai oksigen dan nutrisi yang dibawa darah yang tidak mencukupi untuk area otak tertentu (Mutiarasari, 2019). Penyumbatan pembuluh darah ini sebagai akibat adanya bekuan darah (trombus) atau pecahan plak aterosklerotik yang menyumbat aliran darah (Santoso, 2017).

Neuron otak tidak menerima oksigen dan nutrisi yang diperlukan, ketika sirkulasi darah ke area otak terhenti. Hal tersebut menjadi penyebab kerusakan jaringan pada otak dalam waktu yang singkat. Stroke iskemik memiliki gejala umum seperti kelemahan atau kelumpuhan di sebagian sisi tubuh, gangguan kemampuan bicara dan memahami kata, kesulitan berjalan, penglihatan yang terganggu, serta sakit kepala parah. Klasifikasi stroke iskemia yang cukup sering digunakan saat penelitian guna mengklasifikasikan subtype dari stroke iskemia adalah klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), yaitu aterosklerosis pembuluh darah besar (Wang *et al.*, 2023).

Stroke iskemik juga terjadi saat suplai darah ke otak terganggu atau terhenti karena adanya penyumbatan arteri sehingga membuat aliran darah otak terhambat. Mini stroke atau *transient ischemic attack* (TIA) adalah salah satu bagian subtype stroke iskemia yang muncul sebagai akibat aliran darah menuju otak berhenti dan terjadi gangguan sesaat (Rahmawati *et al.*, 2022).

2.2 *Blood Urea Nitrogen (BUN)*

Blood urea nitrogen (BUN) merupakan hasil akhir dari metabolisme protein yang diproduksi oleh organ hati dan tidak mengalami perubahan molekul hingga sampai di organ ginjal (Fitria *et al.*, 2021). Limbah metabolisme protein secara konsisten dieksresikan melalui ginjal sebagai urin. Produk akhir dari proses metabolisme asam amino adalah urea. Katabolisme protein dipecah menjadi deaminasi amonia dan asam amino, sedangkan dalam proses ini urea merupakan sintesis dari ammonia. Proses reaksi pengubahan ammonia (NH_3) menjadi urea ($(\text{NH}_2)_2\text{CO}$) disebut siklus *ornithine* (Hans Krebs dan Kurt Heneseleit, 1932 dalam Maghfiroh, 2018).

Peningkatan urea dalam darah disebut dengan uremia. Peningkatan kadar urea nitrogen dan kreatinin disebut azotemia. Azotemia sendiri terbagi menjadi 3 faktor, yaitu faktor prerenal, renal, dan postrenal. Faktor prerenal dipengaruhi oleh shock, dehidrasi, darah ke ginjal yang mengalami penurunan, perdarahan, hemolisis yang mengalami peningkatan katabolisme protein, pireksia, dan traumatik. Faktor renal dipengaruhi oleh gagal ginjal akut, glomerulo nefritis, hipertensi maligna, nekrosis korteks ginjal, dan obat-obatan yang nefrotoksik. Faktor post renal dipengaruhi oleh obstruksi ureter oleh batu, penyempitan atau penyumbatan uretra (Yuziani dkk., 2023).

Kadar urea nitrogen dipakai sebagai parameter indikator gangguan fungsi laju filtrasi glomerulus (Ramadhani, 2018). Indikasi penurunan laju filtrasi glemurulus ditandai dengan akumulasi kreatinin dan urea nitrogen dalam darah, hal ini merupakan dampak kompensasi dari perubahan struktur dan fungsi

glomerulus didalam parenkim ginjal (Prakoso *et al.*, 2023). Tikus putih jantan memiliki kadar urea nitrogen normal dengan rentang angka antara 15,00-21,00 mg/dl (Laksmi *et al.*, 2014). Satuan kadar urea nitrogen dalam penelitian tidak hanya menggunakan satuan mg/dl, beberapa penelitian lain juga menggunakan satuan mmol/L. Menurut Dominguez *et al.* (2018), kadar urea nitrogen normal serum darah tikus memiliki rentang 3,00-7,00 mmol/L.

2.2.1 BUN pada Kondisi Normal

Konsentrasi BUN dalam darah dapat memiliki tingkat standar variasi yang berbeda karena disebabkan beberapa faktor individu seperti usia, jenis kelamin, diet, dan kondisi kesehatan. Menurut Yuziani dkk. (2023), keseimbangan antara produksi dan ekskresi ureum dalam serum merupakan indikator normal nilai kadar ureum yang merupakan senyawa kimia sebagai salah satu tanda fungsi organ ginjal masih normal. Tes nilai kadar ureum cukup sering digunakan untuk melihat fungsi organ ginjal apabila diduga mengalami gangguan (You *et al.*, 2018).

Nilai normal BUN dapat sedikit bervariasi antara laboratorium, faktor-faktor yang perlu diperhatikan seperti tingkat kreatinin dalam darah, riwayat medis, dan gejala yang ada (Susianti, 2019). Tikus putih jantan pada kondisi normal memiliki rentang nilai referensi BUN sekitar 15-21 mg/dl, sedangkan pada kucing sekitar 5-30 mg/dl, dan pada anjing sekitar 6-24 mg/dl (Yuziani dkk., 2023).

2.2.2 BUN pada Kondisi Stroke

Pada kondisi stroke, konsentrasi BUN dalam darah dapat berfluktuasi dan meningkat. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kenaikan BUN pada stroke meliputi dehidrasi, gagal ginjal akut yang dapat terjadi sebagai komplikasi stroke, dan penggunaan obat-obatan seperti obat diuretik dan hipertensi. Menurut Antari, (2021) perubahan BUN yang terjadi pada stroke tidak hanya berkaitan dengan kondisi otak yang terkena. BUN dapat mencerminkan adanya dampak sistemik pada organ tubuh lainnya, termasuk ginjal.

Azotemia terjadi karena peningkatan nilai kadar ureum dapat terjadi secara prerenal, renal, dan post renal. Faktor prerenal dipengaruhi oleh shock, ginjal yang mengalami penurunan darah, dehidrasi, perdarahan, katabolisme protein yang meningkat pada hemolisis, traumatik, dan pireksia. Faktor renal dipengaruhi oleh gagal ginjal akut, obat-obatan nefrotoksik, hipertensi maligna, glomerulo nefritis, dan nekrosis korteks organ ginjal. Faktor post renal dipengaruhi oleh obstruksi ureter oleh batu, penyempitan atau penyumbatan uretra (Yuziani *et al.*, 2023). Fungsi ginjal mempengaruhi nilai kadar konsentrasi ureum yang juga didukung oleh pengaruh asupan protein yang mempengaruhi produksi urea (You *et al.*, 2018).

2.3 Kreatinin

Kreatinin adalah hasil akhir metabolisme kreatin dan fosfokreatinin dari katabolisme otot sebagai salah satu sumber energi yang diproduksi tubuh di otot secara konstan sesuai massa otot (Yuziani *et al.*, 2023). Kreatin diproduksi di hati yang kemudian dialirkan ke otot melalui aliran darah. Sebagian kecil kreatin fosfat

secara ireversibel diubah menjadi kreatinin seiring dengan pemakaian energi (Ramadhani, 2018). Kreatinin menjadi sisa hasil metabolisme otot yang diekskresikan oleh ginjal serta tingginya kadar kreatinin berkorelasi positif terhadap kerusakan glomerulus sebagai filtrasi ginjal (Fitria *et al.*, 2021).

Idealnya kreatinin digunakan sebagai tolok ukur fungsi ginjal sebab kreatinin diproduksi secara konstan sebagai hasil metabolisme tubuh, filtrasinya di ginjal, tidak di reabsorpsi, dan disekresikan di tubulus proksimal. Penurunan filtrasi glomerulus dan aliran darah ke ginjal akan menyebabkan penyaringan kreatinin tidak optimal sehingga memicu meningkatnya kadar kreatinin (Yuziani *et al.*, 2023). Peningkatan kreatinin dalam darah bila fungsi ginjal berkurang. Kreatinin memiliki rentang nilai batas normal yang sempit, sehingga nilai di atas batasan ini menunjukkan semakin berkurangnya nilai ginjal.

Sedikit peningkatan kadar BUN bisa diartikan sebagai tanda hipovolemia, yaitu volume cairan yang terlalu sedikit, namun peningkatan nilai kreatinin bisa menjadi salah satu indikasi gangguan ginjal. Fungsi glomerulus bisa dievaluasi menggunakan nilai kadar kreatinin serum. Menurut Laksmi *et al.* (2014), tikus putih jantan memiliki kadar normal nilai kreatinin darah berkisar antara 0,20-0,80 mg/dl. Kadar kreatinin normal serum darah tikus dalam satuan lain memiliki rentang 10,70-20,00 $\mu\text{mol/L}$ (Dominguez *et al.*, 2018).

2.3.1 Kreatinin pada Kondisi Normal

Kreatinin adalah produk ekskreta yang dihasilkan oleh otot pasca metabolisme kreatin dalam tubuh (Heriansyah *et al.*, 2019). Kreatinin sebagai

produk metabolisme keratin otot dan fosfokreatinin yang terakhir (Makfiroh *et al.*, 2023). Pembentukan kreatinin dalam tubuh tidak ada mekanisme *reuptake*, sehingga sebagian besar kreatinin diekskresi melalui ginjal. Tes kreatinin digunakan sebagai indikator utama fungsi ginjal.

Selama sehari penuh jumlah kreatinin yang disusun hampir tidak memiliki perubahan yang signifikan kecuali jika jaringan otot yang rusak akibat traumatik karena suatu penyakit jumlahnya banyak. Kreatinin diekskresikan dengan mudah oleh organ ginjal. Berkurangnya aliran darah dan urin tidak banyak mengubah ekskresi kreatinin, karena perubahan singkat dalam pengaliran darah dan fungsi glomerulus dapat diimbangi oleh meningkatnya ekskresi kreatinin oleh tubuli (Yuziani *et al.*, 2023).

Kreatinin memiliki rentang batasan normal yang cukup sempit sehingga nilai diatas batasan ini menjadi salah satu petunjuk menurunnya fungsi ginjal. Kreatinin dinilai lebih akurat menjadi indikator khusus terkait gangguan fungsi ginjal dibandingkan urea nitrogen (Ramadhani, 2018). Tikus putih jantan memiliki kisaran normal nilai kadar kreatinin serum 0,20-0,80 mg/dl, sedangkan urinya memiliki rentang kadar normal 60,39-75,97 mg/dl (Tandi *et al.*, 2020).

2.3.2 Kreatinin pada Kondisi Stroke

Kondisi stroke menyebabkan kadar kreatinin dalam darah dapat terpengaruh. Penurunan filtrasi kreatinin akan mempengaruhi peningkatan nilai kreatinin serum. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi konsentrasi kreatinin pada stroke meliputi gangguan aliran darah ke ginjal, gagal ginjal akut, dan

dehidrasi (Mano *et al.*, 2023). Stroke dapat mengakibatkan aliran darah ke organ ginjal menurun serta mengganggu fungsi ginjal, yang dapat menyebabkan peningkatan kreatinin dalam darah. Selain itu, stroke juga dapat mengganggu kondisi umum pasien, seperti dehidrasi, tingkat keparahan stroke, durasi, dan dampaknya pada organ-organ tubuh lainnya juga dapat memengaruhi kadar kreatinin (Wijaya *et al.*, 2021).

Menurut Makfiroh *et al.* (2023), kondisi pascastroke juga dapat mempengaruhi nilai kreatinin karena adanya perubahan sistem tubuh seperti distrofi otot yang cukup mempengaruhi kinerja glomerulus. Berat badan dan massa otot skelet mempengaruhi nilai kadar kreatinin, hal tersebut disebabkan karena otot skelet merupakan tempat dimana kreatinin disintesis. Kreatinin difiltrasi di glomerulus dan direabsorpsi di tubular (Heriansyah *et al.*, 2019). Faktor lain yang mempengaruhi peningkatan kadar kreatinin meliputi tekanan darah, usia, jenis kelamin, dan interaksi obat lain. Diperlukan observasi lebih lanjut untuk mengetahui beberapa faktor yang memicu perubahan kadar kreatinin pada kondisi stroke.

2.4 Tikus Putih

Tikus putih merupakan rodensia yang sering digunakan sebagai hewan percobaan (hewan model) secara *in vivo* di laboratorium. Hewan model memiliki kontribusi yang besar dalam memahami fungsi gen, uji efektifitas, keamanan suatu obat, maupun etiologi mekanisme suatu penyakit (Rosidah *et al.*, 2020). Tikus putih memiliki keunggulan berupa gen yang mirip dengan manusia, kemampuan

berkembangbiak yang cepat dengan performa tubuh yang kecil sehingga bila diberikan perlakuan pemberian obat, reaksinya akan dapat terlihat dengan cepat (Sukria *et al.*, 2020).

Menurut Nugroho *et al.* (2018), penelitian penyakit di bidang kardiovaskular terutama induksi stroke dan hipertensi maka hewan model yang baik digunakan adalah tikus putih. Klasifikasi tikus putih yaitu kingdom Animalia, filum Chordata, sub filum Vertebrata, kelas Mamalia, sub kelas Theria, ordo Rodentia, famili Muridae, sub famili Murinae, genus Rattus, spesies Rattus norvegicus (Myres dan Armitage, 2004 dalam Komang *et al.*, 2014). Galur yang banyak digunakan untuk penelitian adalah Wistar dan Sprague Dawley.

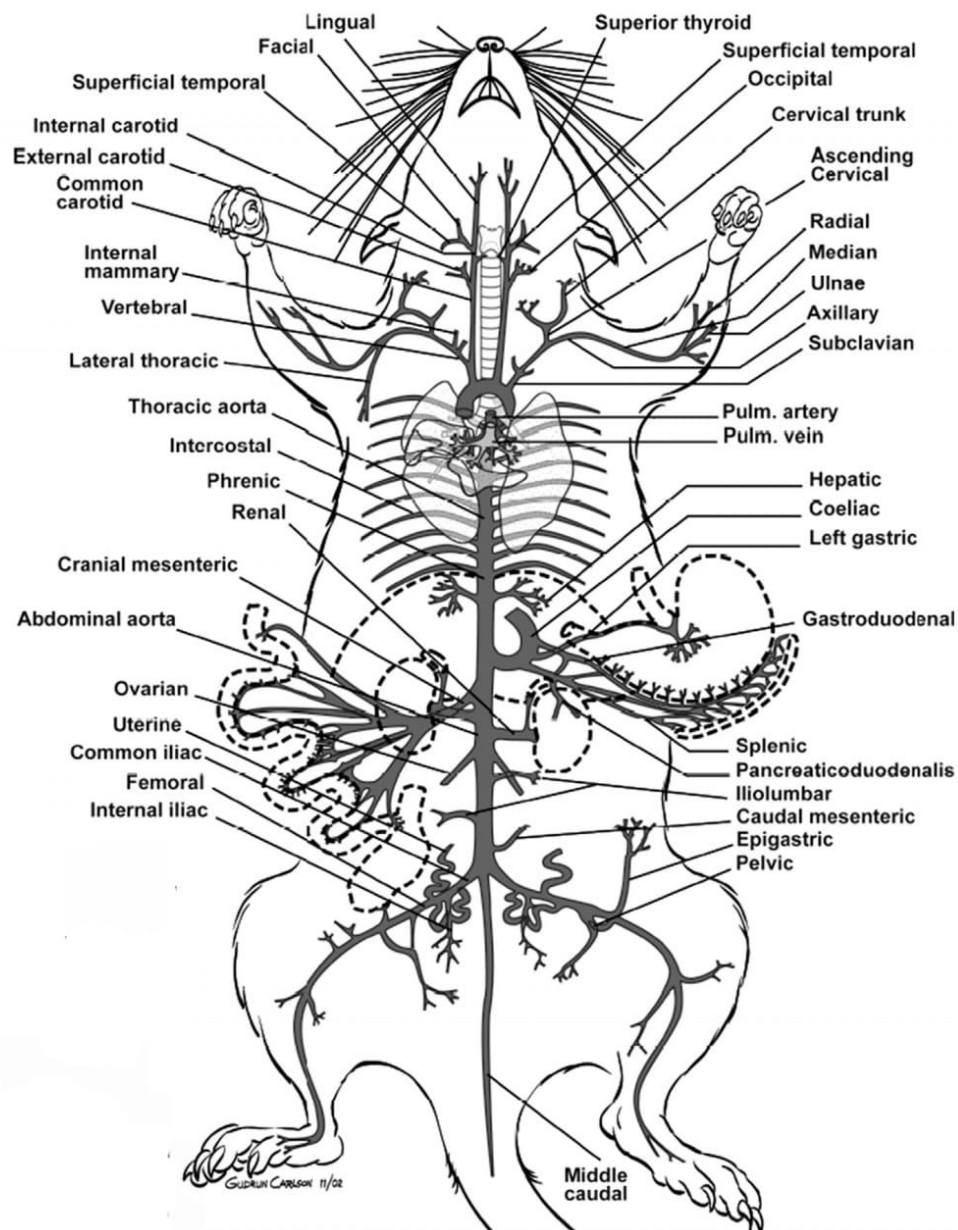
2.4.1 Sprague Dawley

Beberapa galur tikus yang umum dipergunakan antara lain Sprague Dawley, Wistar, Hairless, Royal College of Surgeons, Shaking Rat Kawasaki, Briobreeding, Long-Evans, dan Zucker (Rosidah *et al.*, 2020). Galur Sprague Dawley merupakan tikus yang banyak dipergunakan dalam penelitian karena memiliki temperamen yang tenang, penanganannya relatif mudah dan perkembanganbiakan yang cepat. Tikus Sprague Dawley yang digunakan sebagai hewan model untuk penelitian harus memiliki jenis kelamin yang sama, rentang usia yang tidak jauh beda, menunjukkan fisik yang sehat dan berat badan yang merata.



Gambar 2. 1 Tikus *Sprague Dawley* jantan (Rosidah *et al.*, 2020)

Tikus galur *Sprague Dawley* yang digunakan untuk penelitian stroke memiliki kelebihan seperti ukuran dan penanganan yang mudah yaitu memiliki ukuran yang relatif besar dibandingkan dengan beberapa galur tikus lainnya. Hal ini membuat manipulasi, pengukuran, dan pemberian perlakuan pada tikus *Sprague Dawley* menjadi lebih mudah dan akurat. Ketersediaan dan biaya yang terjangkau, tikus galur *Sprague Dawley* banyak tersedia di pasaran dan merupakan salah satu galur tikus yang paling umum digunakan dalam penelitian.



Gambar 2.2 Tikus *Sprague Dawley* jantan (Rosidah *et al.*, 2020)

Tikus galur *Sprague Dawley* memiliki kesamaan fisiologis dan genetik dengan manusia dalam banyak aspek. Ini membuatnya menjadi model yang baik untuk mempelajari penyakit atau kondisi yang relevan dengan stroke pada manusia (Intan dan Noviantari, 2022).