

ABSTRAK

**MILD HIPOTERMIA UNTUK MODULASI EKSPRESI
HEAT SHOCK PROTEIN – 70 DAN PENGARUH TERHADAP
NEURON SWELLING SERTA APOPTOSIS PADA
AKIBAT CARDIAC ARREST
(Studi Eksperimental pada Kelinci, *Lepus curpaeums*)**

April Poerwanto Basoeki

Latar Belakang: *Cardiac arrest* (henti jantung) cukup sering terjadi dan kebanyakan berakhir fatal. Penderita *cardiac ar rest* yang telah berhasil berhasil ROSC membutuhkan perawatan lanjutan di ICU untuk resusitasi otak. Iskemia yang terjadi sebelum dilakukan CPR dan periode reperfusi yang mengikuti ROSC, keduanya merupakan *injury* pada neuron. Berbagai upaya dilakukan untuk menyelamatkan otak setelah iskemia dengan mengurangi dan bahkan menghilangkan efek berbahaya dari iskemia dan reperfusi, dalam hal ini dengan hipotermia. Sebelum tahun 2000 perawatan penderita secara rutin dilakukan dalam kondisi normotermia. Schneider A. *et al.*, 2009 melaporkan bahwa 2-15% penderita yang berhasil ROSC akibat *cardiac arrest* berhasil pulang hidup, tetapi sebagian besar (40-50%) mengalami cacat permanen yang sangat mungkin disebabkan karena kematian sel neuron. Berbagai upaya dilakukan untuk menyelamatkan otak setelah mengalami iskemia dengan mengurangi dan bahkan menghilangkan dampak berbahaya dari iskemia dan reperfusi, dalam kasus ini dengan hipotermia. Titik terang manfaat hipotermia ditemukan sejak dilakukan penelitian *multi-centre* di Eropa dan Australia pada tahun 2002 bahwa dengan *mild* hipotermia penderita dapat pulang dengan defisit neurologis yang lebih ringan dibandingkan dengan pada perlakuan normotermia. Walaupun mekanismenya belum jelas namun hal tersebut dapat sebagai masukan bahwa *mild* hipotermia memiliki efek proteksi sehingga sel neuron yang mati jumlahnya lebih sedikit dibandingkan dengan perlakuan normotermia.

Obyektif : Menganalisis perbedaan respon neuron otak kelinci setelah mengalami iskemia *cardiac ar rest* terhadap perlakuan *mild* hipotermia dibandingkan dengan perlakuan Normotermia terhadap ekspresi hsp-70, *Cell swelling* (pembengkakan sel neuron) dan apoptosis.

Bahan dan Metode: Sebanyak 27 ekor kelinci, umur 4-5 bulan, berat badan 1.2 – 2.0 kg, jantan, sehat, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu Hipotermia, Normotermia dan kelompok Kontrol. Kondisi iskemik otak didapat dengan cara torakotomi kemudian jantung dibuat fibrilasi ventrikel 3 menit menggunakan trafo arus AC. Kelompok Kontrol tidak dilakukan *cardiac arrest*. Kelinci yang berhasil ROSC setelah fibrilasi dilakukan random. Temperatur rektal 34-35°C dipertahankan selama 3 jam untuk kelompok Hipotermi, 38-38.5°C untuk kelompok Normotermia dan kelompok

Kontrol. Sampel penelitian berupa jaringan *cortex cerebri* diambil dengan cara trepanasi. Ekspresi *hsp-70* diperiksa dengan metode imunohistokimia. *Cell swelling* dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin (HE)*. *Apoptosis* dengan teknik *Tunel Assay*. Pengamatan hasil preparasi menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x, pada 10 lapangan pandang untuk setiap preparat. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik *ANOVA* untuk mengetahui perbedaan efek perlakuan dan kontrol dengan derajat kemaknaan $\alpha = 0.05$.

Hasil: *Mild* hipotermia menurunkan terjadinya *cell swelling* dibandingkan dengan normotermia (rerata diameter 12.9 ± 0.6 vs 15.4 ± 1.5 mikron), rerata diameter kelompok Kontrol (12.4 ± 0.5) mikron. *Mild* hipotermia menurunkan terjadinya *apoptosis* dibandingkan dengan Normotermia (rerata 11.1 ± 2.7 vs 17.7 ± 4.1 cells per field), rerata kelompok Kontrol (9.0 ± 1.7) sel per lapangan pandang. Neuron yang mengekspresi *hsp-70* jumlahnya lebih besar pada kelompok Hipotermia dibandingkan dengan kelompok Normotermia (rerata 8.4 ± 2.6 vs 4.4 ± 1.8 sel per lapangan pandang), rerata kelompok Kontrol (1.8 ± 1.5) sel per lapangan pandang.

Kesimpulan: Penelitian ini membuktikan bahwa neuron otak memberi respon terhadap perlakuan *mild* hipotermia berupa penghambatan terjadinya *cell swelling*, penghambatan terjadinya *apoptosis* dan peningkatan neuron yang mengekspresi *hsp-70*, dibandingkan dengan normotermia. Perubahan ini kemungkinan bertanggung jawab terhadap hasil yang menguntungkan yang ditemukan untuk kelangsungan hidup fungsi otak pada penderita kelompok Hipotermia dibandingkan dengan Normotermia; setelah *cardiac arrest* berupa fibrilasi ventrikel dan ROSC dalam penelitian *multi-centre*. Paparan 3 jam yang dilakukan pada kelinci penelitian ini mungkin perlu penyesuaian atau konversi apabila diproyeksikan ke manusia.

Kata kunci: *cardiac arrest*, iskemik otak, *mild* hipotermia, *cell death*, *hsp-70*