

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

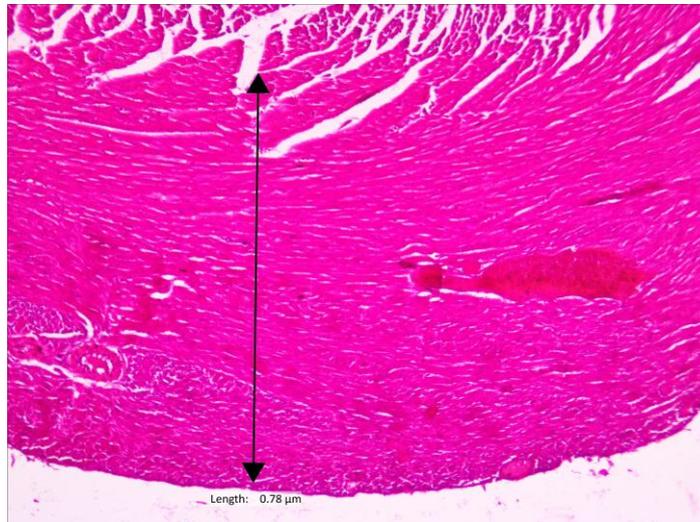
A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan anak-anak tikus (*Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley*) sebanyak 21 ekor yang baru lahir dari induknya yang telah diinduksi hipoksia dengan diligasi arteri uterinanya. Anak-anak tikus tersebut dibagi menjadi 3 kelompok masing 7 ekor. Anak-anak tikus yang lahir dikelompokkan berdasarkan perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok I merupakan kelompok kontrol (tanpa diinduksi hipoksia).
2. Kelompok II merupakan kelompok perlakuan 1 (anak-anak tikus yang lahir dari induk yang diinduksi hipoksia pada usia kehamilan 7 hari) .
3. Kelompok III merupakan kelompok perlakuan 2 (anak-anak tikus yang lahir dari induk yang diinduksi hipoksia pada usia kehamilan 11 hari).

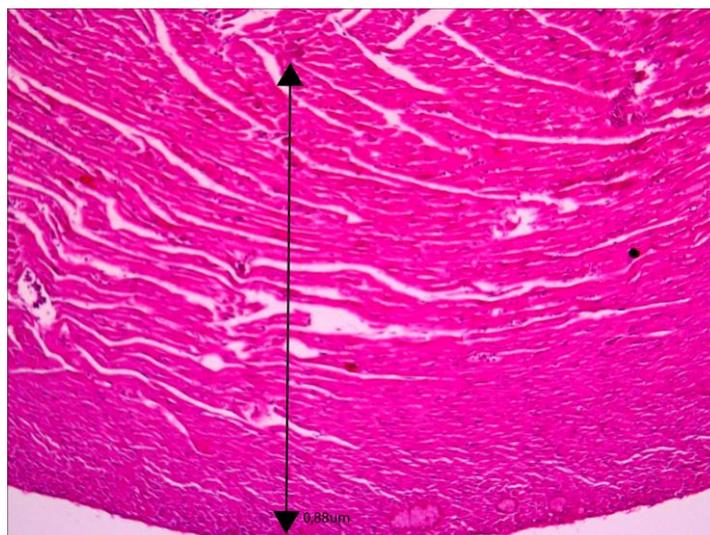
Setiap anak-anak tikus ditempatkan pada sebuah kandang yang mempunyai faktor lingkungan (suhu dan kelembapan) yang sama agar faktor-faktor luar yang dapat mengganggu hasil penelitian dapat ditekan seminimal mungkin. Semua anak-anak tikus mendapatkan perlakuan yang sesuai sampai minggu ke-5. Setelah minggu ke-5 anak-anak tikus diambil jantung dan dibuat preparat. Hasil penghitungan diameter otot jantung bagian miokardium dianalisis secara statistik.

Berikut ini gambaran histologi yang sudah diukur ketebalan miokardium.



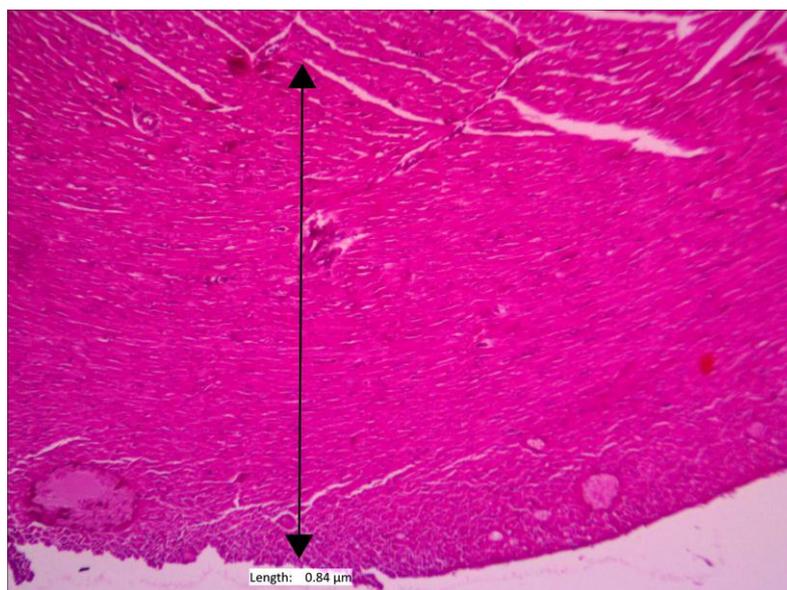
Gambar 1. Miokardium kelompok kontrol (perbesaran 10x).

Gambar diatas merupakan kelompok perlakuan kontrol, tidak diinduksi dengan hipoksia iskemik prenatal, terlihat bahwa ukuran ketebalan miokardium sebesar 0,78 μm.



Gambar 2 Miokardium kelompok perlakuan 1 hari ke 7 (perbesaran 10x).

Gambar diatas merupakan gambar miokardium dari kelompok perlakuan 1 hari ke 7 yang sudah diinduksi hipoksia, tampak terlihat ukuran ketebalan miokardium sebesar 0,88 μm .



Gambar 3. Miokardium kelompok perlakuan 2 hari ke 11 (perbesaran 10x).

Gambar diatas merupakan gambar miokardium dari kelompok perlakuan 2 hari ke 1 yang sudah diinduksi hipoksia, tampak terlihat ukuran ketebalan miokardium sebesar 0,84 μm .

Rerata skor perubahan ukuran miokardium tikus *rattus norvegicus* galur *sprague dawley* yang diperoleh dapat dilihat dari tabel di bawah ini:

Tabel 1. Ukuran miokardium

Kelompok	Maksimal Ukuran Miokardium(μm)	Minimal Ukuran Miokardium(μm)	Rerata	SD
Kontrol	0,79	0,70	0,75	0,032
Perlakuan 1 hari 7	0,89	0,83	0,86	0,026
Perlakuan 2 hari 11	0,85	0,83	0,83	0,008

Berdasarkan tabel 1 rerata tertinggi perubahan ukuran miokardium tikus *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-Dawley* pada kelompok P1 dan rerata terendah terdapat pada kelompok kontrol. Dimana terdapat peningkatan perbesaran miokardium tikus *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-Dawley* yang mengalami perubahan ukuran dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok P2.

Pengamatan yang dilakukan yaitu pengukuran ukuran otot jantung pada lapisan miokardium, berdasarkan data ukuran ketebalan miokardium jantung pada tikus *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-Dawley* langkah pertama diuji normalitasnya menggunakan *Shapiro-Wilk* karena jumlah data kurang dari 50 data. Berdasarkan hasil uji normalitasnya didapatkan nilai p sebesar 0,112 ($>0,05$) yang berarti distribusi data tersebut normal. Kemudian langkah analisis selanjutnya menggunakan uji *One Way Anova*.

Hasil uji *One Way Anova* didapatkan nilai p sebesar 0,000 yang berarti terdapat peningkatan ukuran ketebalan miokardium yang bermakna secara statistik ($<0,05$) maka H_1 diterima, lalu untuk melihat perbedaan pada tiap 2 kelompok maka menggunakan *Post Hoc Test* lalu memilih dengan LSD. Pada hasil uji *Post Hoc Test* didapatkan beberapa hasil yang Pertama akan dibandingkan adalah kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan 1 hari ke 7 didapatkan hasil yaitu perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dibanding kelompok perlakuan 1 hari ke 7 karena nilai p sebesar 0,000 lebih kecil dari 0,05, lalu yang kedua dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 2 hari ke 11 didapatkan hasil yaitu

perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan perlakuan 2 hari ke 11 karena nilai p sebesar 0,000 lebih kecil dari 0,05, kemudian yang ketiga dibandingkan antara kelompok perlakuan 1 hari ke 7 dengan kelompok perlakuan 2 hari ke 11 didapatkan hasil yaitu perbedaan tidak bermakna antara kelompok perlakuan 1 hari ke 7 dan kelompok perlakuan 2 hari ke 11 karena nilai p sebesar 0,097 lebih besar dari 0,05.

B. Pembahasan

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa hipoksia dapat mempengaruhi ukuran ketebalan miokardium jantung yaitu ukuran membesar dibandingkan dengan kelompok kontrol hal ini terlihat dari perbedaan ukuran yang didata sesuai preparat yang sudah dibuat. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan oleh (Christian *et al.*, 2008). Hipoksia merupakan kondisi rendahnya kadar O₂ yang terdapat dalam sel / jaringan hingga di bawah tingkat fisiologis (Hadiarto, 2010). Kadar oksigen dalam sel /jaringan dapat dikatakan hipoksia apabila tekanan parsial gas (P_{gas}) oksigen (PO₂) dalam darah arteri < 100 mmHg karena terdapat < 20 % gas O₂ di dalam udara atmosfer (Sherwood, 2010).

Berdasarkan jenisnya hipoksia dibagi menjadi 4 kelompok,yaitu:

1. Hipoksia Hipoksik adalah keadaan hipoksia yang disebabkan karena kurangnya oksigen yang masuk ke dalam paru- paru. Sehingga oksigen dalam darah menurun kadarnya. Kegagalan ini dapat disebabkan oleh adanya sumbatan/obstruksi di saluran pernapasan.

2. Hipoksia Anemik adalah keadaan hipoksia yang disebabkan oleh karena hemoglobin dalam darah tidak dapat mengikat atau membawa oksigen yang cukup untuk metabolisme seluler. Seperti keracunan karbon monoksida (CO₂).
3. Hipoksia Stagnan adalah keadaan hipoksia yang disebabkan karena hemoglobin dalam darah tidak mampu membawa oksigen ke jaringan yang disebabkan kegagalan sirkulasi seperti heart failure, atau embolisme.
4. Hipoksia Histotoksik adalah keadaan hipoksia yang disebabkan oleh karena jaringan yang tidak mampu menyerap oksigen. Salah satu contohnya pada keracunan sianida. Sianida dalam tubuh akan mengaktifkan beberapa enzim oksidatif seluruh jaringan secara radikal, terutama sitokrom oksidase dengan mengikat bagian *ferric heme group* dari oksigen yang dibawa darah.

Pada penelitian ini dibuat hipoksia stagnan dimana terjadi sumbatan pada arteri uterina yang mengakibatkan penurunan suplai darah ke uterus. Pada kehamilan uterus mendapat suplai darah dari arteri uterina yang berasal dari arteri *iliaca interna*. Masing-masing pembuluh darah berjalan ke arah depan dan masuk pada dasar *ligamentum latum uteri*, menyilang di atasnya dan tegak lurus terhadapnya. Arteri ini berakhir dengan beranastomosis dengan arteri *ovarica*. Masing-masing cabang mensuplai uterus di lapisan muskular luar dan posterior ke miometrium. Salah satu kejadian yang paling umum dalam komplikasi kehamilan adalah turunnya

distribusi oksigen untuk perkembangan janin. Hipoksia janin terjadi karena gangguan pertukaran gas serta transpor oksigen dari ibu ke janin sehingga terdapat gangguan dalam persediaan oksigen dan dalam menghilangkan karbondioksida. Gangguan ini dapat berlangsung secara menahun akibat kondisi atau kelainan pada ibu selama kehamilan.

Miokardium terdiri dari tiga komponen terintegrasi yaitu miosit, matriks ekstraseluler, dan mikrosirkulasi kapiler yang bersama-sama berfungsi dalam kontraktilitas jantung. Fungsi miokardium tersebut ditunjang oleh filamen aktin dan miosin, yang hampir identik dengan filamen yang dijumpai di dalam otot rangka. Selama kontraksi filamen-filamen ini tak bersebelahan dan saling menyisip terhadap satu dengan lainnya, didalam miokardium juga terdapat *diskus interkalatus* yang berfungsi untuk menghubungkan antar sel-sel pada jantung sehingga mempermudah difusi ion-ion, fungsi jantung sangat membutuhkan oksigen karena termasuk organ yang sangat membutuhkan keadaan aerob. Pada saat istirahat, jantung mengkonsumsi sekitar 8–15 ml O₂/min/100 g jaringan. Hal ini secara signifikan jauh melebihi kebutuhan otak yang hanya membutuhkan sekitar 3 ml O₂/min/100 g jaringan. Kebutuhan jantung akan oksigen dapat meningkat hingga lebih 70 ml O₂/min/100 g jaringan miokardium saat sedang aktivitas berat (misal: olahraga berat).

Hipoksia dapat terjadi pada periode antepartum dan intrapartum sebagai akibat dari pertukaran gas melalui plasenta yang berdampak tidak adekuat suplai oksigen dan perpindahan karbon dioksida serta

hidrogen (H^+) dari janin, sebagian besar mortalitas pada janin disebabkan oleh hipoksia intrauterin, sepertiga terjadi dalam periode intrapartum. Penurunan suplai oksigen pada jantung saat kehamilan dapat menyebabkan kelainan seperti pada periode antepartum meliputi retardasi pertumbuhan intrauterin, pergerakan janin berkurang, aliran darah janin abnormal. Tanda-tanda pada periode intrapartum meliputi seperti cairan amnion bercampur dengan mekonium, detak jantung janin abnormal, asidosis metabolik dan tanda-tanda pada periode postpartum seperti bradikardi, skor apgar rendah, onset bernapas yang terlambat, asidosis metabolik hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh (Christian *et al.*, 2008) menyebutkan bahwa kondisi hipoksia saat kehamilan dapat menyebabkan perubahan ukuran jantung yang dapat menyebabkan beberapa hal seperti *intra uterine growth restriction* (IUGR), *left ventricle diastolic dysfunction*, *pulmonary hypertension*, *left ventricle hypertrophy*. Berdasarkan penelitian tersebut IUGR dapat disebabkan karena penurunan denyut jantung yang signifikan jika dibanding kelompok kontrol, diduga efek hipoksia pada saat perkembangan organogenesis dapat mempengaruhi terutama jantung yang berfungsi pada hari ke 10 kehamilan terjadi perubahan metabolisme dari awalnya metabolisme glikolisis menjadi metabolisme oksidatif dalam hal ini terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan apabila terdapat hipoksia maka akan timbul *hypoxia-inducible factor* lalu tubuh akan mengkompensasi dengan meningkatkan tekanan pada otot jantung miokardium dengan cara peningkatan sistem konduksi pada jantung, selain itu efek hipoksia dapat menyebabkan peningkatan aktivasi caspase 3 dari

awalnya berupa procaspase karena suatu stimulasi maka berubah menjadi caspase ketika terjadi peningkatan caspase mengakibatkan aktivasi jalur intrinsik untuk memulai apoptosis, sinyal dari jalur intrinsik apoptosis merupakan suatu respon yang diinisiasi oleh sel sebagai respon terhadap stress, hal ini merupakan indikasi penurunan pemulihan dari kelainan reperfusi iskemik.

Pada penelitian lain juga disebutkan bahwa pemaparan hipoksia selama kehamilan dapat menyebabkan penurunan suplai darah ke organ penting seperti jantung dan apabila suplai darah turun pada jantung dapat menyebabkan hipertropi otot jantung karena jantung harus memompa lebih keras untuk mendapat suplai darah yang sesuai (Hauton dan Ousley., 2009). Sesuai dengan penelitian (Crompton M.J., 2004) menyatakan peningkatan ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri ini dapat diakibatkan oleh pengaruh paparan hipoksia iskemik prenatal yang dapat menimbulkan kompensasi berupa penebalan dinding jantung. Hasil penelitian (Christian *et al.*, 2008) juga menyebutkan mengenai bagaimana paparan hipoksia iskemik prenatal dapat memberikan efek pada tubuh, namun masih belum jelas mekanisme pasti mengenai teori tersebut. Salah satu teori memperlihatkan bahwa penurunan suplai darah ke organ penting seperti jantung dan apabila suplai darah turun pada jantung dapat menyebabkan hipertropi otot jantung karena jantung harus memompa lebih keras untuk mendapat suplai darah yang sesuai. Peningkatan ukuran ketebalan diduga sebagai suatu bentuk hipertrofi miokardium jantung. Hipertrofi otot jantung sering dikaitkan

sebagai prognosis yang buruk. Hipertrofi patologis berhubungan dengan regulasi genetik yang buruk, fibrosis, dan disfungsi otot jantung

Hipoksia memiliki efek langsung terhadap kardiomyosit melalui mekanisme yaitu terjadinya cedera sel salah satunya terjadi penurunan ATP. Pada penurunan ATP dapat terjadi pada saat bahan utama yang merupakan oksigen itu sendiri kondisinya sangat minim dalam tubuh yang mengakibatkan perubahan metabolisme yang awalnya metabolisme aerob menjadi metabolisme anaerob, terjadinya perubahan metabolisme menyebabkan stress oksidatif. Perubahan metabolisme menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat dari peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sel akan mengalami fibrosis yang memacu peningkatan makrofag dan sitokin *transforming growth factor* (TGF- β 1) mengakibatkan terjadinya respons inflamasi juga secara genetik mengekspresikan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang merupakan sumber lokal angiotensin II dan aldosteron yang berperan penting dalam fibrosis reparatif. Aldosteron menstimulasi transkripsi mRNA kolagen tipe I dan III yang merupakan kontributor utama dalam pembentukan fibrosis. Jaringan nekrosis akan diganti oleh jaringan granulasi, suatu jaringan sementara yang memiliki matrik kaya kolagen lalu Setelah pembentukan jaringan parut mencapai keseimbangan, formasi kolagen akan menurun dan sebagian besar miofibroblas mengalami apoptosis. Cardiac remodeling merupakan proses adaptif untuk mempertahankan fungsi jantung sebagai respons adanya jejas iskemia akut. Ini membuktikan bahwa efek cedera sel

yang diakibatkan hipoksia iskemik prenatal dapat mempengaruhi terhadap ukuran miokardium jantung.