

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Oksigen memegang peranan penting dalam semua proses tubuh secara fungsional. Oksigen sangat penting dalam memproduksi molekul Adenosin Trifosfat (ATP) secara normal. ATP adalah sumber bahan bakar untuk sel agar dapat berfungsi secara optimal. ATP memberikan energi yang diperlukan oleh sel untuk melakukan berbagai aktivitas fungsi tubuh. Tidak adanya oksigen akan menyebabkan tubuh mengalami kemunduran atau bahkan dapat menimbulkan kematian. Apabila pemenuhan kebutuhan oksigen dalam tubuh tidak tercukupi, baik akibat defisiensi oksigen atau peningkatan penggunaan oksigen dalam tingkat sel maka dapat terjadi hipoksia (Imelda, 2009).

Ketidakseimbangan dalam tubuh akan memberikan dampak yang tidak baik. Oleh karena itu penting bagi kita untuk mempertahankan kondisi tubuh agar tetap seimbang, salah satu caranya adalah dengan menjaga pola hidup sehat. Pola hidup sehat ada tiga macam. Pertama, melakukan hal-hal yang berguna untuk kesehatan. Kedua, menghindari hal-hal yang membahayakan kesehatan. Ketiga, melakukan hal-hal yang dapat menghilangkan penyakit yang diderita. Semua pola ini dapat ditemukan dalilnya dalam agama, baik secara jelas atau tersirat, secara khusus atau umum, secara medis maupun non medis.

Allah berfirman:

﴿يَبْنِيْءَ اٰدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا

تُسْرِفُوْا اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِيْنَ ﴿۳۱﴾

"Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan" QS al-A'râf [7]: 31

Hipoksia adalah suatu keadaan di mana jaringan tubuh tidak mendapatkan oksigen yang cukup (James *et al.*, 2008). Hipoksia adalah penyebab paling umum cedera dan kematian seluler (Nakanishi, 2009). Hipoksia ini akan mempengaruhi respirasi oksidasi aerob. Pada kondisi aerob (tersedia oksigen) sistem enzim mitokondria mampu mengkatalisis oksidasi asam piruvat menjadi H₂O dan CO₂ serta menghasilkan energi dalam bentuk ATP (Adenosin Tri Phospat). Ketika tidak tersedia oksigen maka akan terjadi proses respirasi anaerob. Pada kondisi anaerob (tidak tersedia oksigen), suatu sel akan dapat mengubah asam piruvat menjadi CO₂ dan etil alkohol serta membebaskan energi (ATP), atau oksidasi asam piruvat dalam sel otot menjadi CO₂ dan asam laktat serta membebaskan energi (ATP). Proses anaerob ini akan berakhir dengan kematian sel (James *et al.*, 2008).

Jika aliran oksigen ke jaringan berkurang atau penggunaan berlebihan di jaringan maka metabolisme akan berubah dari aerobik ke metabolisme anaerobik. Perubahan terjadi karena untuk menyediakan energi yang cukup untuk metabolisme (Reksodiputro *et al.*, 2009). Pada metabolisme anaerob terjadi asidosis di sitosol karena adanya pembentukan asam laktat, yang kemudian menjadi laktat dan H⁺. Keadaan ini mengganggu fungsi enzim intrasel

sehingga menghambat proses glikolisis yang merupakan sumber ATP terakhir menjadi terhenti. Bila kekurangan energi semakin berlanjut sel cenderung terpajan dengan kerusakan oksidatif. (Silbernagi, 2007).

Kondisi hipoksia sering dijumpai pada masa kehamilan. Oksigen yang diperoleh janin dari ibu melalui plasenta akan diikat oleh sel darah merah (eritrosit) janin, untuk selanjutnya ditransportasi dan didistribusikan melalui sistem kardiovaskuler ke seluruh tubuh (sel), untuk dimanfaatkan dalam proses metabolisme. Oksigen yang cukup diperlukan untuk perkembangan janin, dan dalam rahim hipoksia dapat menyebabkan dampak buruk terhadap perkembangan janin. Paparan hipoksia prenatal jangka pendek dan jangka kronis memiliki dampak yang berbeda pada perkembangan janin (Powell *et al.*, 2004). Apabila kondisi ini berkelanjutan maka akan mengakibatkan hipoksemia, hiperkarbia, dan fetal asidosis (Hansen & Soul, 2012). Sejumlah faktor lingkungan dan maternal, termasuk dataran tinggi, merokok, anemia, preeklampsia, penyakit paru, dan disfungsi plasenta atau masalah tali pusat, dapat menyebabkan hipoksia prenatal. Hipoksia prenatal dapat menyebabkan gangguan sebesar 72% pada sistem saraf pusat, ginjal 42%, jantung serta gastrointestinal 29%, dan paru 26% (Mach *et al.*, 2012). Hipoksia prenatal juga memegang peran penting dalam memicu *fetal growth restriction* dan mempengaruhi perkembangan organ penting janin seperti ginjal.

Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang (Mach *et al.*, 2012). Kurang lebih empat sampai sembilan juta bayi lahir dalam keadaan hipoksia setiap tahunnya.

Angka kejadian hipoksia lebih tinggi pada negara berkembang, di Cape Town didapatkan 4,6 per 1000 kelahiran hidup dan di Nigeria didapatkan 26 per 1000 kelahiran hidup (Haider & Bhutta, 2006).

Periode paling penting dari manusia adalah selama perkembangan janin, tahap di mana ibu dapat mempengaruhi janin dengan paparan lingkungan yang merugikan yang dapat memiliki efek jangka panjang selama masa dewasa. Dua tantangan yang paling umum untuk janin selama masa perkembangan adalah penurunan oksigen dan pengiriman nutrisi. Ada berbagai penyebab stres maternal yang dapat mempengaruhi berat badan lahir pada keturunannya, misalnya diet rendah protein, paparan nikotin, malnutrisi janin, dan hipoksia. Melihat besarnya pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap ginjal, maka peneliti tertarik untuk mengkaji keterkaitan antara pengaruh hipoksia iskemik prenatal dengan gambaran histopatologi ginjal.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan tingkat kerusakan ginjal yang dinilai melalui gambaran histopatologi antara tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diberi induksi hipoksia iskemik prenatal dengan yang tidak diberi induksi hipoksia iskemik prenatal?
2. Apakah terdapat perbedaan tingkat kerusakan ginjal yang dinilai melalui gambaran histopatologi antara pemberian induksi hipoksia iskemik prenatal pada usia kehamilan 7 hari dengan usia kehamilan 11 hari pada tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley*?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hipoksia prenatal terhadap ginjal.

2. Tujuan khusus

Mengetahui perbedaan tingkat kerusakan ginjal yang dinilai melalui gambaran histopatologi antara pemberian induksi hipoksia iskemik prenatal pada usia kehamilan 7 hari dengan 11 hari pada tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley*.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi kalangan medis

- a. Menambah pengetahuan kedokteran di bidang fisiologi dan histologi mengenai pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap gambaran histopatologi ginjal.
- b. Sebagai acuan penelitian-penelitian selanjutnya yang mengkaji pengaruh kondisi hipoksia iskemik prenatal terhadap kesehatan tubuh.

2. Bagi penulis

- a. Meningkatkan kemampuan penulis dalam memahami langkah-langkah penelitian yang meliputi pembuatan proposal, proses penelitian, dan pembuatan laporan penelitian.

- b. Menambah pengetahuan penulis mengenai pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap gambaran histopatologi ginjal.
 - c. Memperoleh pengalaman belajar dan pengetahuan dalam mengelola penelitian.
 - d. Mengembangkan daya nalar dan semangat keingintahuan.
 - e. Menerapkan ilmu-ilmu yang diperoleh dari perkuliahan.
3. Bagi perguruan tinggi
- a. Pengamalan tridarma perguruan tinggi sebagai lembaga penyelenggara pendidikan, penelitian dan pengabdian bagi masyarakat.
 - b. Sebagai sumbangan dalam mengkaji ilmu yang berkaitan dengan hipoksia iskemik prenatal dan gambaran histopatologi ginjal untuk kegiatan akademis dan penelitian selanjutnya.
 - c. Meningkatkan hubungan kerjasama dan saling pengertian antara pendidik dan mahasiswa.

E. Keaslian Penelitian

1. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Priantono *et al.*, (2014) dengan judul “Pengaruh Induksi Hipoksia Hipobarik Intermiten pada Aktivitas Spesifik Manganese Superoxide Dismutase dan Kadar Malondialdehyde Ginjal Tikus”. Bentuk desain penelitian yang akan digunakan adalah bentuk studi eksperimental. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian disertasi Program Doktor Ilmu Biomedik yang menelusuri peran *Hypoxia Inducible Factor 1A* (HIF-1A) pada induksi hipoksia hipobarik sehingga perlakuan

hipobarik intermiten telah dilakukan di Lakespra Saryanto. Penelitian dilaksanakan dari bulan Juni 2008 hingga Desember 2009. Pada penelitian tidak ditemukan adanya perbedaan aktivitas MnSOD dalam jaringan ginjal tikus yang bermakna antara berbagai perlakuan pajanan hipoksia hipobarik intermiten. Akan tetapi, terdapat perbedaan kadar MDA dalam jaringan ginjal tikus yang bermakna antara berbagai perlakuan pajanan hipoksia hipobarik intermiten 2x dibandingkan kontrol dan antara perlakuan pajanan hipoksia hipobarik intermiten 3x dan 4x terhadap perlakuan pajanan 2x. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara perubahan aktivitas MnSOD dengan perubahan kadar MDA pada ginjal tikus. Perbedaan penelitian yang peneliti lakukan yakni pada tempat penelitian, perlakuan, dan variabel penelitian. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengamatan pada aktivitas spesifik manganese superoxide dismutase dan kadar malondialdehyde ginjal tikus, melainkan pada gambaran histopatologi pada tikus yang telah diberi perlakuan hipoksia iskemik prenatal. Kondisi hipoksia iskemik prenatal diperoleh dengan melakukan ligasi pada uterus induk tikus pada usia kehamilan tertentu. Yang kemudian dilakukan pengamatan pada struktur morfologi nefron dengan pewarnaan *haematoxylin-eosin* (HE) pada bayi tikus.

2. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Gonzalez-Rodriguez *et al.*, (2013) dengan judul “Fetal Hypoxia Results in Programming of Aberrant Angiotensin II Receptor Expression Patterns and Kidney Development”. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa Bahwa

hipoksia janin merugikan mempengaruhi perkembangan ginjal pada tikus janin dan keturunannya dan mengubah pola ekspresi angiotensin II tipe 1 (AT1R) dan tipe 2 (AT2R) reseptor. Pada penelitian ini induk tikus yang hamil pada usia kehamilan tertentu dibagi menjadi kelompok normosik dan hipoksik, anak tikus yang lahir kemudian diambil ginjalnya untuk dianalisa ekspresi proteinnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hipoksia janin menyebabkan perkembangan ginjal yang menyimpang dan mempercepat proses penuaan ginjal selama perkembangan postnatal, yang dapat menyebabkan untuk peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengamatan pada ekspresi protein ginjal tikus, melainkan pada gambaran histopatologi pada tikus yang telah diberi perlakuan hipoksia iskemik prenatal

3. Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Xia *et al.*, (2014) dengan judul “Prenatal Exposure to Hypoxia Induced Beclin 1 Signaling-Mediated Renal Autophagy and Altered Renal Development in Rat Fetuses”. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari dampak hipoksia dalam perkembangan dan autophagy ginjal pada janin tikus. Pada penelitian ini tikus yang sedang hamil diberi perlakuan hipoksia selama masa kehamilan, kemudian pada usia gestasi 21 hari ginjal janin tikus dikumpulkan untuk diamati perkembangannya. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa dampak hipoksia pada perkembangan ginjal janin berhubungan dengan apoptosis ginjal dan Beclin 1 signaling-mediated autophagy. Perbedaan penelitian yang peneliti lakukan yakni ginjal yang diamati tidak diambil pada usia

gestasi 21 hari, melainkan setelah persalinan, yang kemudian dilakukan pengamatan pada gambaran histopatologi ginjal dengan pewarnaan *haematoxylin-eosin* (HE) pada anak tikus.