

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Oksigen

Oksigen atau zat asam adalah salah satu bahan farmakologi, merupakan gas yang tidak berwarna, tidak berbau digunakan untuk proses pembakaran dan oksidasi. Oksigen termasuk unsur golongan kalkogen dan dapat dengan mudah bereaksi dengan hampir semua unsur lainnya. Pada Temperatur dan tekanan standar, dua atom unsur ini berikatan menjadi dioksigen, yaitu senyawa gas diatomic (Swidarmoko & Susanto, 2010). Tidak adanya oksigen akan menyebabkan tubuh secara fungsional mengalami kemunduran atau bahkan dapat menimbulkan kematian. Oleh karena itu, kebutuhan oksigen merupakan kebutuhan yang paling utama dan sangat vital bagi tubuh (Imelda, 2009).

Oksigen sangatlah penting untuk kehidupan baik sebelum dan sesudah persalinan. Selama didalam rahim, janin mendapatkan oksigen dan nutrien dari ibu melalui plasenta dari ibu yang diberikan kepada janin. (Depkes RI, 2005).

2. Hipoksia

a. Definisi

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). Hal ini dapat disebabkan karena kurangnya suplai darah pada daerah yang terlokalisasi dan bekuan dalam lumen pembuluh darah. Penyebab lainnya bisa karena embolisme, infark dan nekrosis.

Hipoksia menyebabkan produksi ATP di mitokondria berkurang. Pada kondisi penurunan ATP, sel akan mengalami penurunan reaksi pemompaan natrium kalium. Selain itu sel juga akan mengalami penurunan sintesis protein dan kemudian memulai metabolisme anaerob. Tanpa pemompaan natrium dan kalium tekanan osmotik di dalam sel akan meningkat, sehingga akan terjadi penarikan air ke dalam sel. Sel yang mengalami kekurangan oksigen atau suplai darah tersebut mulai membengkak dan terjadi kematian sel (Michiels *et al.*, 2004).

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). Berdasarkan jenisnya hipoksia dibagi menjadi 4 kelompok (Corwin, 2009).

- 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.

b. Faktor Risiko

Hipoksia dapat terjadi pada periode antepartum dan intrapartum sebagai akibat dari pertukaran gas melalui plasenta yang berdampak tidak adekuatnya suplai oksigen dan perpindahan karbon dioksida serta hidrogen (H⁺) dari janin. Etiologi hipoksia prenatal antara lain meliputi

faktor maternal, uteroplasenta dan janin itu sendiri (Efendi & Kadir, 2013).

Faktor maternal antara lain infeksi (korioamnionitis), penyakit ibu (hipertensi kronik, penyakit jantung, penyakit ginjal, dan diabetes. Faktor uteroplasenta juga berperan dalam hal ini, yang tersering adanya insufisiensi plasenta, oligohidramnion, polihidramnion, ruptur uterus, gangguan tali pusat (tali pusat menumbung, lilitan tali pusat, prolaps tali pusat). Faktor janin yaitu prematuritas, bayi kecil masa kehamilan, kelainan bawaan, infeksi, depresi saraf pusat oleh obat-obatan, dan *twin to twin transfusion* (Efendi & Kadir, 2013).

c. Fisiologi dan Patofisiologi

Oksigen yang diperoleh janin dari ibu melalui plasenta akan diikat oleh sel darah merah (eritrosit) janin, untuk selanjutnya ditransportasi dan didistribusikan melalui sistim kardiovaskuler ke seluruh tubuh (sel), untuk dimanfaatkan dalam proses metabolisme. Dengan adanya oksigen dan zat-zat lain seperti glukosa, berbagai ion, asam amino dan bahan-bahan lemak serta unsur pokok lainnya dalam jumlah yang cukup, sel-sel akan mampu untuk hidup, tumbuh, dan melakukan fungsi-fungsi khususnya. Kondisi seperti ini dapat berlangsung dengan baik selama homeostasis dapat dipertahankan, dan dalam hal ini sistim kardiovaskuler dan sistim pengaturan keseimbangan asam basa sangat berperan (Nangaku, 2006).

d. Kompensasi dan Adaptasi

Berkurangnya kandungan oksigen dalam darah (hipoksemia) akan merangsang syaraf simpatis, sehingga akan menimbulkan takikardi (Guyton & Hall, 2012). Bila kondisi hipoksemia tidak teratasi maka akan berlanjut menjadi hipoksia, belum diketahui secara pasti bagaimana mekanismenya tapi diduga disebabkan disfungsi seluler sistim syaraf pusat yang dipicu hipoksemia (*hypoxemia-induced central nervous system cellular disfunction*). Kemoreseptor pada *aortic body* merespon kondisi hipoksemia arteri dengan mekanisme adaptasi. Mekanisme adaptasi ini ada 4, yaitu 1) berkurangnya denyut jantung, 2) berkurangnya konsumsi oksigen, sekunder terhadap berhentinya fungsi yang tidak penting, 3) redistribusi kardiak output ke organ-organ penting, seperti otak, jantung, kelenjar adrenal, dan 4) metabolisme seluler anerobik. Sejauh mana mekanisme tersebut efektif, ditentukan oleh kesehatan janin dan plasenta sebelumnya, dan frekuensi, lama, dan intensitas even hioksemik (Fahey & King, 2005).

3. Ginjal

a. Anatomi Ginjal

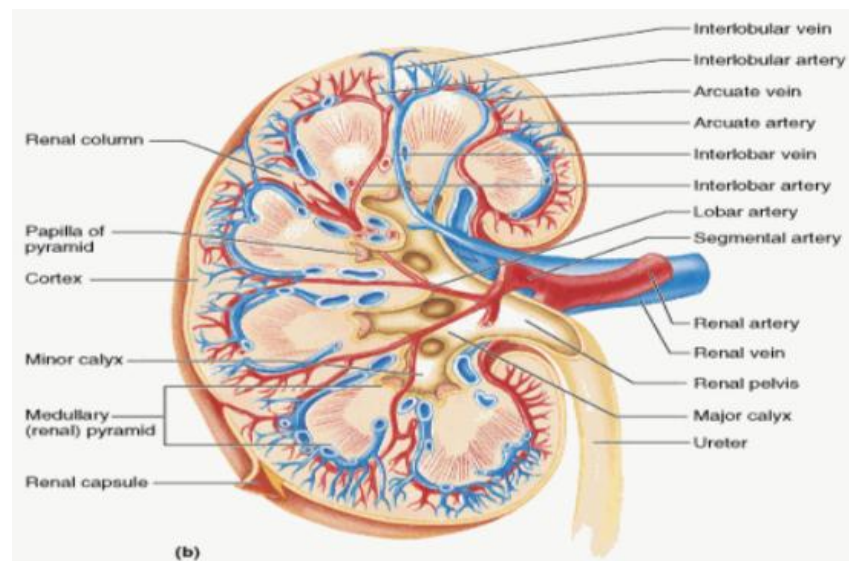
Ginjal terletak di bagian belakang abdomen atas, di belakang peritoneum, di depan dua iga terakhir, dan tiga otot besar transversus abdominis, kuadratus lumborum, dan psoas mayor. Ginjal dipertahankan dalam posisi tersebut oleh bantalan lemak yang tebal. Kelenjar adrenal terletak diatas kutub masing-masing ginjal. Ginjal terlindung dengan baik

dari trauma langsung-di sebelah posterior dilindungi oleh kosta dan otot-otot yang meliputi kosta, sedangkan di anterior dilindungi oleh bantalan usus yang tebal. sedikit lebih rendah daripada ginjal kiri karena besarnya lobus hepatis dekstra (Price & Wilson, 2006).

Pada orang dewasa, panjang ginjal adalah sekitar 12 cm sampai 13 cm (4,7 hingga 5,1 inci), lebarnya 6 cm (2,4 inci), tebalnya 2,5 cm (1 inci) dan beratnya sekitar 150 g. Ukurannya tidak berbeda menurut bentuk dan ukuran tubuh. Perbedaan panjang dari kutub ke kutub kedua ginjal yang lebih dari 1,5 cm (0,6 inci) atau perubahan bentuk merupakan tanda yang penting karena sebagian besar manifestasi penyakit ginjal adalah perubahan struktur (Price & Wilson, 2006).

Secara anatomis ginjal terbagi menjadi 2 bagian korteks dan medula ginjal. Di dalam korteks terdapat berjuta-juta nefron sedangkan di dalam medula banyak terdapat duktuli ginjal. Nefron adalah unit fungsional terkecil dari ginjal yang terdiri atas tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes. Setiap ginjal memiliki sisi medial cekung, yaitu hilus tempat masuknya syaraf, masuk dan keluarnya pembuluh darah dan pembuluh limfe, serta keluarnya ureter dan memiliki permukaan lateral yang cembung. Sistem pelvikalises ginjal terdiri atas kaliks minor, infundibulum, kaliks major, dan pielum/pelvis renalis. Ginjal mendapatkan aliran darah dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan darah vena dialirkan melalui vena renalis yang bermuara ke

dalam vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah end arteries yaitu arteri yang tidak mempunyai anastomosis dengan cabang-cabang dari arteri lain, sehingga jika terdapat kerusakan salah satu cabang arteri ini, berakibat timbulnya iskemia/nekrosis pada daerah yang dilayaninya (Junqueira & Carneiro, 2007).



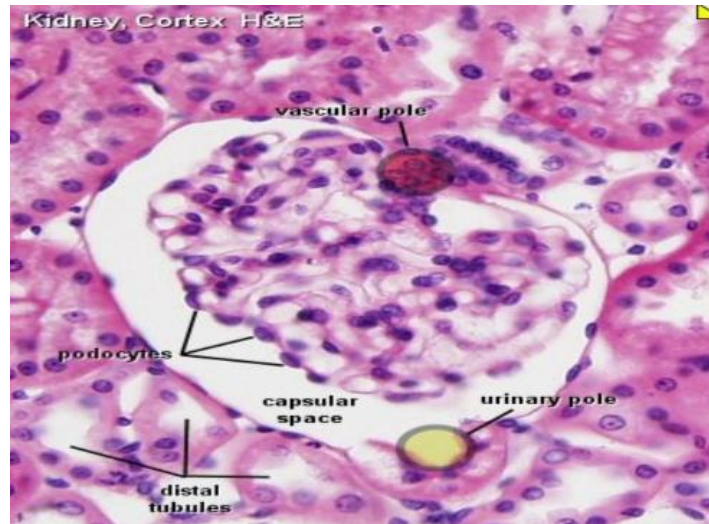
Gambar 1. Anatomi ginjal manusia (Moore & Agur, 2002)

b. Histologi Ginjal

Unit kerja fungsional ginjal disebut sebagai nefron. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Dengan demikian, kerja ginjal dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut (Price & Wilson, 2006).

Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar yakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis, dan tebal ansa henle,

tubulus kontortus distal, dan duktus koligentes (Junqueira & Carneiro, 2007).



Gambar 2. Histologi ginjal normal manusia dengan pewarnaan Hematocilin Eosin perbesaran 400x (Klaus, 2009).

1) Tubulus Kontortus Proksimal

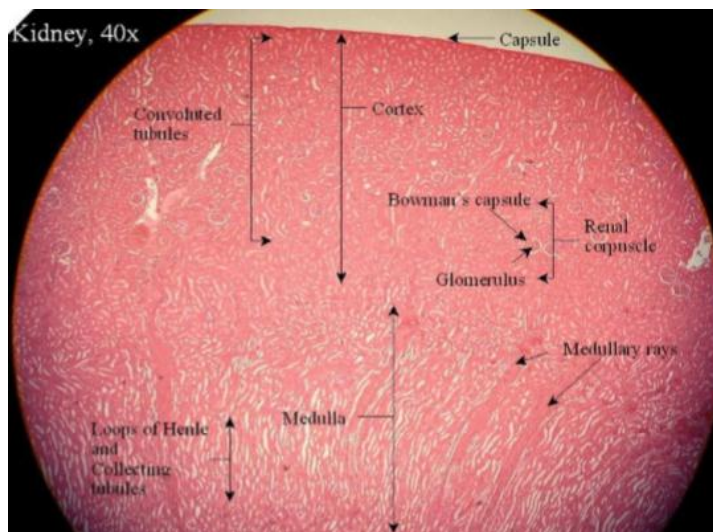
Pada kutub urinarius di korpuskel renalis, epitel gepeng di lapisan parietal kapsula bowman berhubungan langsung dengan epitel tubulus kontortus proksimal yang berbentuk kuboid atau silindris rendah. Filtrat glomerulus yang terbentuk di dalam korpuskel renalis, masuk ke dalam tubulus kontortus proksimal yang merupakan tempat dimulainya proses absorpsi dan ekskresi. Selain aktivitas tersebut, tubulus kontortus proksimal mensekresikan kreatinin dan subsatansi asing bagi organisme, seperti asam para aminohippurat dan penisilin, dari plasma interstitial ke dalam filtrat (Junqueira & Carneiro, 2007).

2) Tubulus Kontortus Distal

Segmen tebal asenden ansa henle menerobos korteks, setelah menempuh jarak tertentu, segmen ini menjadi berkelak–kelok dan disebut tubulus kontortus distal. Sel–sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria terkait yang menunjukkan fungsi transpor ionnya (Junqueira & Carneiro, 2007).

3) Tubulus Duktus Kolidentes

Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel–sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel duktus koligentes responsif terhadap vasopressin arginin atau hormon antidiuretik, yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel duktus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Junqueira & Carneiro, 2007).



Gambar 3. Penampang histologi normal ginjal dengan pewarnaan Hematocilin Eosin perbesaran 100x (Eroschenko, 2009)

Pada umumnya dengan paparan rendah terjadi perubahan fisiologis dari tubulus proksimal, namun pada paparan dosis tinggi perubahan morfologi juga dapat terjadi. Terdapat dua perubahan morfologi yang sering terjadi pada ginjal adalah perubahan morfologi yang reversibel dan ireversibel. Perubahan reversibel antara lain adalah degenerasi sel tubulus, inflamasi sel tubulus dan terbentuknya cast, sedangkan perubahan ireversibel dari sel tubulus antara lain adalah atrofi atau dilatasi lumen, fibrosis sel tubulus, dan yang paling berat adalah nekrosis sel tubulus. Perubahan ireversibel biasanya ditandai dengan hilangnya *brush border* dan inti sel memipih (Price & Wilson, 2006).

c. Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini

meliputi urea (dari sisa metabolisme asam amino), kreatin asam urat (dari asam nukleat), produk akhir dari pemecahan hemoglobin (bilirubin). Ginjal tersusun dari beberapa juta unit fungsional (nefron) yang akan melakukan ultrafiltrasi terkait dengan ekskresi (pembentukan urin) dan reabsorpsi. Kerja ginjal dimulai saat dinding kapiler glomerulus melakukan ultrafiltrasi untuk memisahkan plasma darah dari sebagian besar air, ion-ion dan molekul-molekul (Guyton & Hall, 2012).

d. Faktor yang berpengaruh pada kerusakan ginjal

Nefrotoksikasi ginjal dipengaruhi oleh berbagai hal dalam sistem tubuh manusia maupun hewan (Kumar, 2006).

1) Obat atau zat kimia toksik

Ada beberapa jenis obat atau zat kimia yang dapat menyebabkan nefrotoksikasi, contohnya antara lain, Acetaminophen dosis tinggi dapat menyebabkan terjadinya nekrosis tubulus, obat Anti Inflamasi Non-Steroid (NSAID) menyebabkan nekrosis papiler, maupun Aminoglikoksida dapat menyebabkan gagal ginjal non oliguri.

2) Dosis

Dosis obat atau zat kimia yang digunakan sangat berpengaruh pada tingkat kerusakan ginjal. Semakin tinggi dosis yang masuk ke dalam peredaran sistemik maka semakin besar pula kerusakan sel yang dapat terjadi.

3) Nutrisi

Keadaan gizi dari seseorang berpengaruh terhadap timbulnya kerusakan pada sel-sel termasuk sel ginjal. Nutrisi diperlukan untuk menjaga keadaan fisiologis dari sel tersebut.

4) Usia

Pada usia lanjut keadaan tubuh akan mengalami kemunduran, hal ini juga akan berpengaruh terhadap sel ginjal. Semakin tua seseorang maka akan semakin besar risiko terjadinya kerusakan sel ginjal.

5) Jenis Kelamin

Jenis kelamin sangat berkaitan dengan proses hormonal di dalam tubuh, diduga hormone juga berpengaruh terhadap metabolisme maupun reaksi zat di dalam tubuh.

6) Penyakit

Adanya penyakit penyerta atau penyakit pendahulu pada seseorang akan mengakibatkan terganggunya baik fisiologi maupun morfologi dari ginjal tersebut, sehingga akan memperberat kerusakan ginjal yang terjadi.

7) Alkohol

Konsumsi Alkohol yang berlebihan dalam jangka waktu yang panjang akan menyebabkan kerusakan pada sel ginjal. Dengan adanya paparan dari alkohol maka akan memperberat kerusakan ginjal yang terjadi.

8) Stress

Adanya stres pada organ ginjal akan dapat mengakibatkan kerusakan pada sel-sel ginjal. Sehingga adanya stres sebelum pemaparan akan memperberat kerusakan ginjal.

e. Mekanisme kerusakan ginjal akibat hipoksia

Ginjal merupakan organ tubuh dengan perfusi paling baik, bila dibandingkan dengan berat organ dan asupan oksigen permenit. Namun tekanan oksigen jaringan pada parenkim ginjal jauh lebih rendah dibandingkan organ lain dan tekanan terendah ada pada vena ginjal. Medula ginjal merupakan salah satu bagian tubuh dengan tekanan oksigen terendah. Perbedaan ini dijelaskan oleh adanya asupan oksigen yang tinggi dan tekanan oksigen jaringan yang rendah serta arsitektur unik vaskuler ginjal. Pada korteks dan medula ginjal, cabang cabang arteri dan vena ginjal berjalan secara paralel dan kontak erat antara satu dengan yang lain dalam jarak yang panjang. Hal ini memberikan kesempatan difusi oksigen dari sistem arteri menuju sistem vena sebelum masuk menuju kapiler. Mekanisme ini menjelaskan rendahnya tekanan oksigen di medula dan korteks ginjal (Eckardt *et al.*, 2005).

Segmen tubulus sebagian besar mempunyai kapasitas yang terbatas terhadap energi yang bersifat anaerobik sehingga tergantung pada oksigen dalam memelihara reabsorpsi aktif solut transtubulus. Kapiler peritubuler ginjal merupakan basis struktur dari transport oksigen yang adekuat untuk sel tubulus, penurunan densitas kapiler ini

berhubungan penyakit ginjal kronis. Penurunan jumlah kapiler peritubuler berhubungan dengan gangguan fungsi ginjal yang progresif. Penelitian terbaru, hilangnya kapiler peritubuler ditunjukkan pada berbagai model binatang, meliputi: glomerulonefritis, model ginjal remnant, obstruksi uretra, iskemi, stenosis arteri renalis. Penurunan densitas kapiler peritubuler terjadi dengan cepat dalam hitungan hari sejak terjadinya rangsangan awal dan tetap bertahan dalam beberapa minggu. Kerusakan tubulointerstisial akibat hipoksia melalui mekanisme yang multifaktorial. Hipoksia dapat mengaktifasi fibroblas, perubahan metabolisme matriks ekstrasel pada sel-sel ginjal, dan fibrogenesis. Aktifasi interstitial fibrosis akibat hipoksia dan peningkatan deposit matriks ekstrasel akan mengakibatkan gangguan aliran darah dan asupan oksigen. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia lebih mudah mengalami gangguan fungsi mitokondria dan defisit energi yang menetap. Hipoksia juga menginduksi apoptosis tubulus ginjal dan sel endotel melalui mekanisme mitokondria. Analisis histologis pada model tikus membuktikan apoptosis sel tubulus ginjal akibat keadaan hipoksia (Nangaku, 2006).

4. Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-dawley

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, sehingga kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimianya,

sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah dan ekskresi menyerupai manusia. Sekali beranak tikus dapat menghasilkan sampai 15 ekor, namun rata-rata 9 ekor. Tikus albino (tikus putih) banyak digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium (Sari *et al.*, 2010).

a. Klasifikasi (Narendra, 2007)

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*

Genus : *Rattus*

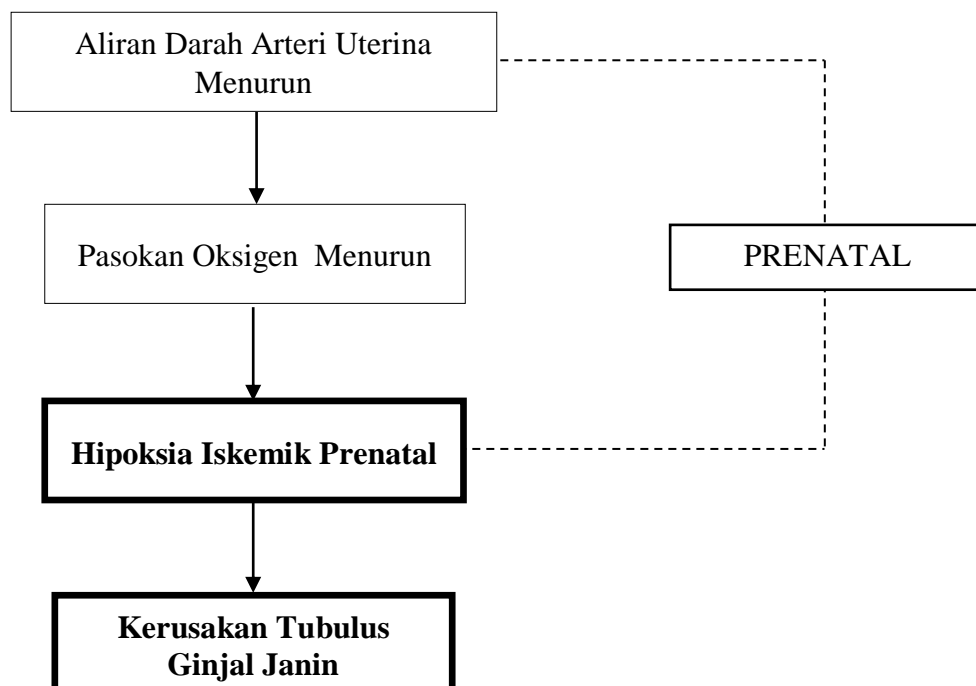
Species : *Rattus norvegicus*

b. Jenis

Tikus galur *Sprague-dawley* memiliki ciri-ciri albino putih, berkepala kecil dengan ekor yang lebih panjang daripada badannya. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-dawley* merupakan tikus yang paling sering digunakan untuk percobaan. Tikus ini memiliki temperamen yang tenang sehingga mudah dalam penanganan. Rata-rata ukuran berat badan tikus *Sprague-dawley* adalah 10,5 gram. Berat badan dewasa adalah 250–300 gram untuk betina, dan 450–520 gram untuk jantan. Tikus ini jarang hidup lebih dari 3 tahun (Putra, 2009).

Tikus galur *Sprague-dawley* dinamakan demikian, karena ditemukan oleh seorang ahli Kimia dari Universitas Wisconsin, Dawley. Dalam penamaan galur ini, dia mengkombinasikan dengan nama pertama dari istri pertamanya yaitu Sprague dan namanya sendiri menjadi *Sprague-dawley*. Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Putra, 2009).

B. Kerangka Konsep



C. Hipotesis

1. Tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diberi induksi hipoksia iskemik prenatal memiliki tingkat kerusakan ginjal yang lebih tinggi daripada tikus yang tidak diberi induksi.
2. Tikus *Rattus norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diberi induksi hipoksia iskemik prenatal pada usia kehamilan 7 hari memiliki tingkat kerusakan ginjal yang lebih tinggi daripada yang diinduksi pada usia kehamilan 11 hari.