

# EFFECT OF PRENATAL HYPOXIC ISCHEMIC OF SIZE ON MYOCARDIUM

Muhammad Hadiyan Rasyadi, dr. Ratna Indriawati, M. Kes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student of Medical and Health Science Faculty of Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

<sup>2</sup>Department of Physiology of Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

## ABSTRACT

**Background:** Hypoxia is a condition to the low concentration of oxygen in the cells or tissues that may threaten the survival of cells. Cells can adaptation, injury, or death. Prenatal hypoxia is still a major cause of morbidity and mortality in developed and developing countries based on data from World Health Organization (WHO). Oxygen is an important component in the metabolism of the myocardium. This study aimed to research the effect of prenatal hypoxic ischemic on thickness of myocardium

**Methods:** This research use experimental post -test control group design. This study used child *Rattus norvegicus* of Sprague-Dawley strain obtained from a pregnant female *Rattus norvegicus* who was induced until prenatal hypoxic ischemic happen in different age gestation by ligating the right uterine artery. Female *Rattus norvegicus* were divided into 3 groups, K is a control group that was not induced prenatal ischemic hypoxic, P1 group was given induced prenatal ischemic hypoxia on the parent who is pregnant at the age of 7 days, P2 group was given induced prenatal ischemic hypoxia on the parent who is pregnant at the age of 11 days. After that put the incision from the heart of the rat into the object glass and coloured it with Hematoxylin Eosin stain and then measured it under the microscope.

**Result:** Prenatal hypoxic ischemic induction shows changes in the size of the myocardium by increasing the size. One - Way ANOVA test showed a significant increase ( $p=0,000$ ). Post Hoc test showed differences in the increase of the size of the heart myocardium significantly between groups K-P1( $p=0,000$ ), K-P2( $p=0,000$ ), P1-P2( $p=0,097$ ).

**Conclusion:** There is a significant difference in the size of the thickness from the myocardium rats *Rattus norvegicus* strain Sprague - Dawley induced prenatal hypoxic ischemic by ligating right uterine artery between the intervention group and control group. There is an increased thickness of the myocardium according to the time of exposure, the earlier the exposure is given, will increase more significant influence.

**Keywords:** Hypoxia, ischemia, prenatal , size of the myocardium

## INTISARI

**Latar Belakang :** Hipoksia merupakan keadaan rendahnya konsentrasi oksigen di dalam sel atau jaringan yang dapat mengancam kelangsungan hidup sel . Sel dapat mengalami adaptasi, cedera, atau kematian. Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang berdasarkan data *World Health Organization* (WHO). Oksigen merupakan komponen penting dalam metabolisme miokardium. Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap ukuran miokardium

**Metode :** Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *post-test control group design*. Penelitian ini menggunakan anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang telah diinduksi hipoksia iskemik prenatal pada umur kehamilan yang berbeda dengan cara diligasi arteri uterina kanan. Induk tikus dibagi menjadi 3 kelompok. K merupakan kelompok kontrol yang tidak diinduksi hipoksia iskemik prenatal, P1 kelompok perlakuan yang diinduksi hipoksia iskemik prenatal pada induk yang hamil pada usia 7 hari, P2 kelompok perlakuan yang diinduksi hipoksia iskemik prenatal yang hamil pada usia 11 hari. Kemudian dilakukan pengambilan organ jantung dan pemrosesan jaringan dilanjutkan dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* dan diukur ketebalan miokardium pada ventrikel kiri. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *One-Way Anova* .

**Hasil :** Pemberian induksi hipoksia iskemik prenatal menunjukkan perubahan ukuran miokardium berupa peningkatan ukuran. Uji *One-Way Anova* menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna ( $p=0,000$ ). Uji *Post Hoc* menunjukkan perbedaan peningkatan ukuran miokardium jantung yang bermakna antara kelompok K-P1( $p=0,000$ ), K-P2( $p=0,000$ ), P1-P2( $p=0,097$ )

**Kesimpulan :** terdapat perbedaan yang bermakna ukuran ketebalan miokardium tikus putih *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diinduksi hipoksia iskemik prenatal dengan cara diligasi arteri uterina kanan antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Terdapat peningkatan ketebalan miokardium sesuai dengan waktu terpapar, semakin dini terpapar memiliki pengaruh yang bermakna

Kata kunci : **Hipoksia, iskemik, prenatal, ukuran miokardium**

## Pendahuluan

Oksigen merupakan salah satu zat utama yang dibutuhkan untuk reaksi kimia di dalam sel. Pada keadaan normal, sekitar 97% oksigen yang diangkut dari paru ke jaringan, dibawa dalam campuran kimiawi dengan hemoglobin di dalam sel darah merah sisanya sebanyak 3% diangkut dalam bentuk terlarut dalam cairan plasma dan sel darah<sup>1</sup>. Hipoksia merupakan keadaan rendahnya konsentrasi oksigen di dalam sel atau jaringan yang dapat mengancam kelangsungan hidup sel tergantung pada beratnya keadaan hipoksia seperti sel dapat mengalami adaptasi, cedera, atau kematian<sup>7</sup>

Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), kurang lebih empat sampai sembilan juta bayi lahir dalam keadaan hipoksia setiap tahunnya Hipoksia prenatal dapat disebabkan faktor ibu, plasenta dan janin<sup>10</sup>. Hipoksia prenatal dapat menyebabkan gangguan 72% pada sistem saraf pusat, ginjal 42%, jantung serta gastrointestinal

29% dan paru 26%<sup>3</sup>. 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 dari janin<sup>5</sup>. Oksigen merupakan komponen penting dalam metabolisme dalam tubuh terutama bagian jantung. Jantung merupakan organ penting dalam kelangsungan hidup manusia. Jantung manusia terus berdetak sejak beberapa minggu dalam kandungan hingga seumur hidup. Fungsi jantung yang sangat penting adalah memompakan darah keseluruh tubuh kita agar dapat bergerak dan berfungsi dengan baik. Darah secara konstan harus dipompakan ke seluruh pembuluh darah tubuh sehingga dapat mencapai sel-sel tubuh dan melakukan pertukaran muatan dengan sel-sel tersebut. Untuk memenuhi hal tersebut, jantung berdetak 100.000 kali setiap hari dan lebih dari 35 juta kali setahun<sup>4</sup>.

Pada keadaan tidak ada oksigen, energi yang di produksi oleh sumber energi tidak akan mencukupi kebutuhan miokardium karena energi yang dihasilkan lebih sedikit tanpa proses

transpor elektron yang memerlukan oksigen. Selain itu, oksigen berperan dalam pembentukan NO yang berperan penting dalam menentukan tonus vaskular, kontraktilitas jantung, dan berbagai parameter lain<sup>1</sup>. Di dalam miokardium terdapat serabut purkinje yang merupakan bagian dari *pacemaker* pada jantung, *Pacemaker* ini bertanggung jawab dalam proses inisiasi potensial aksi secara ritmik dan diteruskan ke atrium dan ventrikel<sup>6</sup>.

## **Bahan dan Cara**

Penelitian ini menggunakan metode Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *post-test control group design*. Posttest untuk menganalisis perubahan ukuran miokardium Penelitian ini menggunakan anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang telah diinduksi hipoksia iskemik prenatal pada umur kehamilan yang berbeda yang berjumlah 21 anak tikus. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *One-Way Anova* Sebagai kriteria inklusi adalah tikus putih *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang

memiliki berat <5,50 gr, tikus jantan, usia 35 hari. Sedangkan kriteria eksklusi adalah tikus yang sakit dan tikus yang mati sebelum pemeriksaan

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang telah diinduksi hipoksia iskemik prenatal pada umur kehamilan yang berbeda dengan cara diligasi arteri uterina kanan Kemudian setelah usia 35 hari organ jantung diambil lalu dibuat preparat dengan pewarnaan *Hematoxylin Eosin* Alat yang digunakan adalah bedah standard

Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta pada bulan Maret sampai Desember 2015.

## **Hasil**

Penelitian yang dilakukan terhadap mencit yang diinduksi hipoksia iskemik prenatal selama kehamilan memiliki hasil yang bervariasi pada ketebalan miokardium

mencit. Pada kelompok K, P1, P2, didapatkan ukuran ketebalan miokardium rata-rata berturut-turut  $0,75 \pm 0,032 \mu\text{m}$ ,  $0,86 \pm 0,026 \mu\text{m}$ , dan  $0,83 \pm 0,008 \mu\text{m}$  (Tabel 1). Ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri diuji

normalitasnya dengan Uji Saphiro-Wilk dan didapatkan distribusi data normal ( $p > 0,05$ ). Hasil uji varians didapatkan nilai  $p = 0,112$ ; maka dapat diambil kesimpulan bahwa varian

**Tabel 1. Ukuran dan Standar Deviasi Ketebalan Miokardium Rata-rata Ventrikel Kiri ( $\mu\text{m}$ ) pada Kelompok Kontrol dan 2 Kelompok Perlakuan**

Kelompok	Mean+SD
K	$0,75 \pm 0,032$
P1 Hari ke 7	$0,86 \pm 0,026$
P2 Hari ke 11	$0,83 \pm 0,008$

data adalah sama. Syarat uji parametrik terpenuhi, sehingga dapat dilanjutkan dengan uji ANOVA, diperoleh nilai  $p = 0,000$ ; artinya terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok. Berdasarkan analisis dengan

memakai uji oneway ANOVA diketahui bahwa terdapat pengaruh pemberian induksi hipoksia iskemik prenatal terhadap ukuran ketebalan miokardium ( $p < 0,05$ )

**Tabel 2. Hasil Uji Statistik Perbandingan antar Kelompok (Analisis Post Hoc LSD)**

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1 hari ke 7	Perlakuan 2 hari ke 11
K	-	0,000	0,000
P1	0,000	-	0,097
P2	0,000	0,097	-

Berdasarkan analisis *Post Hoc* LSD untuk ketebalan miokardium pada tabel 2,

didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antara K1 dengan kelompok

lainnya. Perbedaan bermakna tersebut yaitu K dengan P1 ( $p=0,000$ ), K dengan P2 ( $p=0,000$ ). Sedangkan terdapat perbedaan

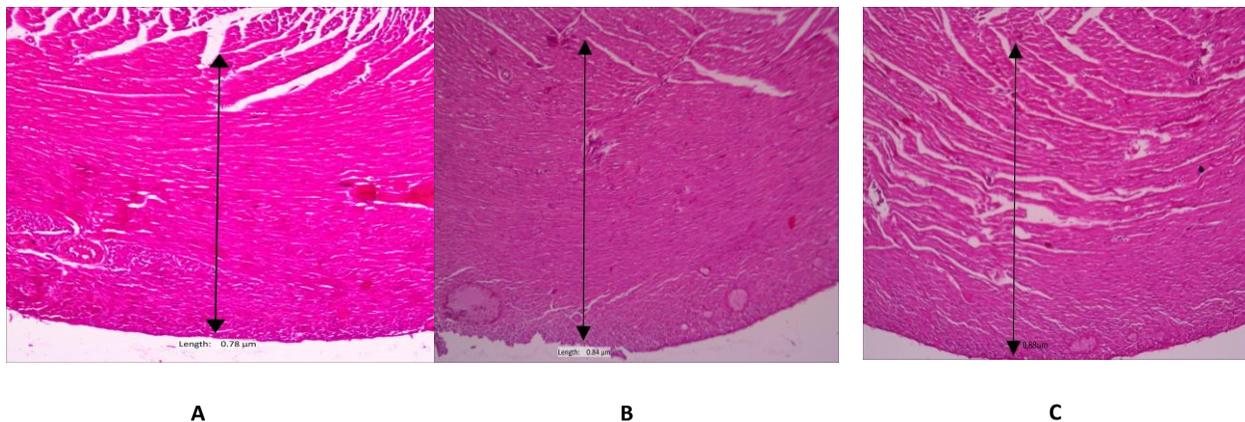
## Diskusi

Pengaruh paparan hipoksia iskemik prenatal sampai saat ini masih dipelajari dan dikembangkan. Potensi pada gangguan kesehatan yang timbul akibat paparan hipoksia iskemik prenatal dapat terjadi pada berbagai sistem tubuh yang salah satunya pada sistem kardiovaskular. Jantung terdiri atas jaringan

yang tidak bermakna yaitu antara P1 dengan P2 ( $p=0,097$ ).

yang mempunyai sifat kelistrikan yang tinggi. Kurang lebih 99% otot jantung (miokardium) adalah sel kontraktif yang berkontraksi<sup>9</sup>.

Terdapat peningkatan ketebalan miokardium rata-rata dimulai dari kelompok kontrol sampai dengan kelompok perlakuan 2. Setelah dilakukan uji *One Way ANOVA* didapatkan  $p=0,000$ . Hal ini menunjukkan terdapat pengaruh bermakna pemberian



**Gambar . Gambaran Histologi Perbedaan Ketebalan Miokardium Ventrikel Kiri Mencit Jantan (Pembesaran40x) A. Kontrol (K); B. Paparan 1 hari ke 7 (P1); C. Paparan 2 hari ke 11**

perlakuan terhadap ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri mencit jantan

Dilakukan uji post hoc LSD untuk melihat kelompok mana yang menunjukkan

perubahan ukuran ketebalan miokardium paling bermakna. Berdasarkan hasil uji post

hoc LSD, pada kelompok kontrol dengan perlakuan 1 dan 2, nilai  $p<0,05$  artinya

terdapat perbedaan yang signifikan ukuran ketebalan miokardium antara kelompok kontrol dan lainnya. Hal ini berarti variasi usia pemberian induksi pada perlakuan 2 dan 3 belum sejalan dengan perubahan ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri menci

Dari hasil pengamatan secara mikroskopis dan analisis data yang telah dilakukan, didapatkan paparan hipoksia iskemik prenatal memiliki pengaruh pada ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri menci jantung. Peningkatan ukuran ketebalan miokardium ventrikel kiri ini dapat diakibatkan oleh pengaruh paparan hipoksia iskemik prenatal yang dapat menimbulkan kompensasi berupa penebalan dinding jantung<sup>8</sup>. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Christian F (2012) yang menyatakan bahwa salah satu dapat menyebabkan perubahan ukuran jantung<sup>11</sup>.

Efek pada jantung dapat melalui berbagai proses, antara lain mengubah 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 dan apoptosis hal ini merupakan indikasi penurunan pemulihan dari kelainan reperfusi iskemik. Hipoksia iskemik prenatal juga menyebabkan perubahan ukuran pada jantung yang ditandai dengan peningkatan ukuran ventrikel kiri jantung dan peningkatan kolagen 1 dan 3. Peningkatan kolagen dapat menyebabkan mekanisme *remodelling* yang dapat merubah ukuran ketebalan miokardium<sup>11</sup>.

Terdapat teori lainnya mengenai bagaimana paparan hipoksia iskemik prenatal dapat memberikan efek pada tubuh, namun masih belum jelas mekanisme pasti mengenai

teori tersebut. Salah satu teori mengenai berinteraksinya tubuh manusia terhadap medan listrik 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 biasanya berhubungan dengan regulasi genetik yang buruk, fibrosis, dan disfungsi otot jantung<sup>11</sup>.

### **Kesimpulan**

1. Terdapat perbedaan yang signifikan perubahan ukuran ketebalan miokardium antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol
2. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan perubahan ukuran ketebalan miokardium

antara kelompok perlakuan 1 hari ke 7 dengan kelompok perlakuan 2 hari ke 11

### **Saran**

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut yang mengenai ventikel kanan maupun ruangan jantung lainnya
2. Untuk tenaga medis supaya lebih waspada dengan kondisi hipoksia iskemik prenatal karena memiliki pengaruh terhadap keadaan jantung.

### **Daftar pustaka**

1. Sherwood, L. (2012). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* (6 ed.). (N. Yesdelita, Penyunt., & B. Pendit, Penerj.) Jakarta, Indoensia: Penerbit Buku Kedokteran EGC..
2. Michiels, C. (2004). *Am J Pathol. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia*, 164(6): 1875–1882
3. Effendi, S., & Kadir, M. (2013, September). *Dampak Jangka Panjang Hipoksia Prenatal..*
4. Tortora, G., & Derrickson, B. (2009). *Principle of Anatomy And Physiologi* 12th. 2.

5. Hansen, A. (2012). Perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopath. (E. E. Cloherty JP, Penyunt.) *Manual of Neonatal Care* , 721-6.
6. Rosen, M., Brink, P., Cohen, I., & Robinson, R. (2004). *genes, stem cells and biological pacemakers cardiovasc Res* 64:12-23..
7. Mangunegoro, H. (2010). PATOFISIOLOGI SIANOSIS & HIPOKSIA. In H. Mangunegoro, *PATOFISIOLOGI SIANOSIS & HIPOKSIA* (p. 43). jakarta: Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran FK UI.
8. Crumpton MJ. The bernal lecture 2004 Arelow-frequency electromagnetic fields a health hazard? *Philos Trans R Soc Land B Biol Sci.* 2005;360(1458):1223–30.
9. Fineschi V, Karch SB, D'Errico S, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E. Cardiac pathology in death from electrocution. *Int J Legal Med.* 2006;120(2):79–82.
10. Haider, B.A, & Bhutta, Z.A. (2006) Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 36:178-88
11. Christian F. Rueda-Clausen, J. S. (2008). Effects of hypoxia-induced intrauterine growth. *cvm341*, 713–722.