

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Iskemia dan *reperfusion injury* adalah kondisi patologi yang ditandai dengan terbatasnya pasokan darah ke organ diikuti dengan restorasi perfusi dan reoksigenisasi secara bersamaan. Manifestasi awal adalah terjadinya oklusi pasokan darah arteri karena emboli menyebabkan hipoksia jaringan dan kematian sel. Pemulihan aliran darah dan reoksigenisasi sering dikaitkan dengan cedera jaringan dan respon inflamasi yang disebut *reperfusion injury* (Yellon and Hausenloy, 2007).

Iskemia dapat terjadi pada hewan pasca dilakukan tindakan operasi, pengikatan beberapa bagian tubuh yang sebagian besar ditujukan untuk mencegah pendarahan, atau untuk menghentikan pendarahan setelah operasi. Iskemia dan *reperfusion injury* menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi karena dapat menyebabkan infark, gagal ginjal akut, trauma, dan gangguan sirkulasi darah. Cedera iskemia dan *reperfusion injury* juga merupakan tantangan besar selama transplantasi organ kardiothorak, pembuluh darah dan bedah umum (Holger and Tobias, 2011).

Iskemia yang terjadi pada tungkai dan mengalami revaskulerisasi justru dapat menyebabkan *multiple organ failure (MOF)*. Berkurangnya pasokan oksigen melalui arteri dapat menyebabkan kerusakan sel, yang akan diikuti dengan kerusakan jaringan. Pada sistem respirasi, kondisi tersebut akan mengakibatkan *acute respiratory distress syndrome (ARDS)* yang akan diikuti

dengan gagal fungsi ginjal dan hati. Gagal jantung adalah kejadian lanjutan sebagai manifestasi terjadinya kerusakan ginjal dan hati (Moore *et al.*, 1996).

Iskemia tungkai yang diikuti dengan reperfusi dapat menyebabkan kerusakan otot lurik. Kerusakan otot lurik yang ditandai dengan nekrosis sel otot disebut rabdomiolisis. Rabdomiolisis ditandai dengan terjadinya pelepasan elektrolit, *creatine phosphokinase*, protein sarkoplasma, dan yang terpenting adalah pelepasan mioglobin dari otot ke dalam sistem sirkulasi. Mioglobinuria adalah gejala klinis yang mencolok akibat rabdomiolisis sebagai tanda terjadinya gangguan pada ginjal. Protein darah seperti mioglobin memiliki efek nefrotoksik, tetapi toksisitasnya meningkat ketika terjadi dehidrasi dan *aciduria* (Huerta-Alardin *et al.*, 2005).

Kerusakan ginjal akibat *iskemia-reperfusion injury* terjadi akibat rabdomiolisis, sehingga sel – sel otot mengalami nekrosis dan melepaskan mioglobin yang menyebabkan penurunan kadar NO. Proses tersebut di atas menyebabkan vasokonstriksi ginjal, iskemia ginjal, dan penurunan produksi ATP. Hilangnya ATP menyebabkan nekrosis sel epitel tubulus, akumulasi sel-sel nekrosis dalam lumen tubular, vakuolisasi, dilatasi tubulus dan terbentuk endapan mioglobin (*myoglobin cast*) sehingga terjadi nekrosis tubular akut (NTA) (Islam *et al.*, 1997).

Pemberian terapi oksigen hiperbarik sebagai salah satu terapi adjuvan sudah banyak dilakukan terutama pada cedera jaringan lunak yang mengalami iskemia dan infeksi. Oksigen memainkan peran penting pada penyembuhan luka dan mencegah produksi radikal bebas. Kenaikan oksigen dalam batas fisiologis

mengontrol proliferasi fibroblas dengan perubahan aktivitas dari senyawa – senyawa antara yang stabil dan yang mengatur respon seluler terhadap *growth factor* (Oriani *et al.*, 1996).

Berdasarkan masalah di atas, maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh terapi oksigen hiperbarik terhadap perubahan histopatologi organ ginjal akibat *reperfusion injury* pada iskemia tungkai kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terapi oksigen hiperbarik berpengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal akibat *reperfusion injury* pada iskemia tungkai kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*)?

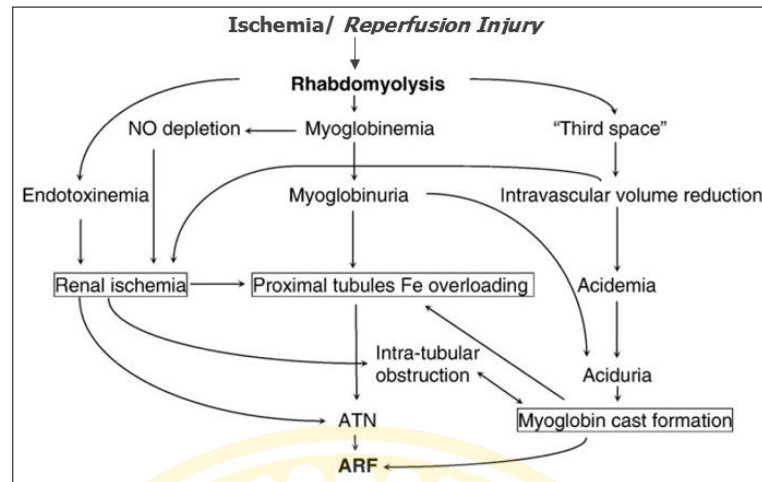
1.3 Landasan Teori

Iskemia disebut berkurangnya aliran darah atau pasokan oksigen, akibat dari terputusnya aliran darah arteri ke suatu bagian tubuh. Iskemia dapat terjadi secara mendadak ataupun perlahan – lahan. Penurunan aliran darah dapat disebabkan obstruksi lokal dalam pembuluh darah, kongesti lokal atau penurunan *cardiac output*. Penurunan aliran darah dapat disebabkan oleh *thromboemboli* (99%), *atheroma sekunder*, torsio atau perputaran pembuluh darah, penekanan pada pembuluh darah dan organ (contoh perlekatan peritoneum dengan organ di sekitarnya) (Arimbi dkk., 2013).

Iskemia tungkai didefinisikan sebagai setiap penurunan atau perburukan perfusi tungkai secara mendadak yang mengancam mobilitas dan viabilitas

tungkai (Nehler, 2008). Apabila otot yang iskemia mengalami reperfusi, menyebabkan asidosis laktat, hiperkalemia dan mioglobinuria yang dapat menyebabkan gangguan sistemik dan gagal ginjal. Mekanismenya adalah melalui nekrosis jaringan otot atau rhabdomyolisis yang menyebabkan peningkatan Ca^{2+} di sitoplasma memulai proses intraseluler, seperti aktivasi fosfolipase A2, kontraksi berkepanjangan sel-sel otot, disfungsi mitokondria, dan produksi *reactive oxygen species*, yang akhirnya meningkatkan kerusakan sel otot dan pelepasan berbagai zat (mioglobin, *creatine phosphokinase*, kalium, asam organik, dan enzim lain dan elektrolit) ke dalam sirkulasi sistemik (Gommans *et al.*, 2002).

Diperkirakan sekitar 10-40% dari kasus rhabdomyolisis menyebabkan gagal ginjal akut, akibat efek nefrotoksik dari mioglobin. Mekanismenya, terjadi iskemia, pembentukan *myoglobin cast* di tubulus kontortus distal, dan terdapat efek sitotoksik dari mioglobin pada sel-sel epitel tubulus kontortus proksimal. Rhabdomyolisis menyebabkan cairan intravaskular terakumulasi dan terjadi hipovolemia. Pada hipovolemia akan mengaktifkan sistem saraf simpatik dan sistem rennin-angiotensin-aldosteron untuk meningkatkan produksi molekul yang menyebabkan vasokonstriksi dan menghambat produksi prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator. Mioglobin yang dilepaskan oleh sel-sel otot yang nekrosis menurunkan kadar nitrit oksida (NO) yang sangat berpengaruh sebagai faktor endogen vasodilatasi sehingga menyebabkan vasokonstriksi ginjal, iskemia ginjal, dan penurunan produksi *adenosin triphosphate* (ATP) akibat penurunan pasokan oksigen dalam sel tubulus ginjal (Gambar 1.1)(Yiannis *et al.*, 2008).



Gambar 2.1 Mekanisme pathogenesis gagal ginjal akut
Sumber : Yiannis *et al.*, 2008

Semakin besar tingkat kerusakan sel otot, semakin tinggi konsentrasi mioglobin dalam serum. Akibatnya jumlah mioglobin yang disaring di glomerulus ginjal juga meningkat. Peningkatan konsentrasi mioglobin dalam preurine dengan pH asam menyebabkan akumulasi mioglobin dalam tubulus kontortus distal, sehingga terbentuk *myoglobin cast*. Obstruksi tubulus kontortus distal dengan *myoglobin cast* mengurangi aliran darah dan laju filtrasi glomerulus, sehingga meningkatkan akumulasi dan agregasi sel epitel nekrotik, protein, dan pembentukan *myoglobin cast* (Gonzales, 2005).

Selain pembentukan *cast*, mioglobin memberikan sebuah efek sitotoksik langsung melalui peningkatan stres oksidatif lokal dalam sel tubulus kontortus proksimal. Setelah konsentrasi mioglobin yang disaring di glomerulus melebihi tingkat normal, sel-sel tubulus kontortus proksimal meningkatkan kapasitas reabsorbsinya untuk membatasi ekskresi mioglobin ke dalam urin dan melindungi ginjal dari efek nefrotoksik. Peningkatan reabsorpsi mioglobin melalui endositosis dan degradasi intraseluler, protein, dan Fe, yang menyebabkan overloading Fe^{2+}

dari sel-sel tubular. Besi bebas adalah logam oksidatif yang baik memfasilitasi produksi radikal oksigen bebas ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^\cdot$) atau bertindak sebagai radikal bebas dengan sendirinya (Nath and Norby, 2000).

Stres oksidatif yang dihasilkan dalam sitoplasma sel tubular menyebabkan peroksidasi lipid, protein, dan *deoxyribosa nuclead acid* (DNA) sehingga terjadi nekrosis tubular akut (NTA). Penurunan ATP lebih mempermudah efek toksik dari mioglobin pada sel-sel epitel tubulus kontortus proksimal karena menyebabkan perubahan morfologi dan fungsional dalam sel, mengubah permeabilitas membran, mengikuti heme masuk ke dalam sel. Di sisi lain, obstruksi tubulus distal yang disebabkan oleh *myoglobin cast* meningkatkan konsentrasi intra-tubular mioglobin nefrotoksik dan direabsorpsi oleh sel-sel tubular tubulus kontortus proksimal dan mengindikasikan *acute tubular necrosis* (Devarajan, 2005).

Gagal ginjal akut disebabkan oleh kombinasi dari pasokan oksigen yang berkurang pada sel-sel tubular, obstruksi tubular, dan nekrosis tubular akut. Oksigen sangat penting bagi berbagai reaksi seluler. Kurangnya oksigen dapat menyebabkan reaksi seluler tidak berjalan normal, namun kelebihan oksigen juga memberikan perubahan yang bermakna (Chander and Chopra, 2005).

Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) atau terapi oksigen hiperbarik dapat digunakan untuk penyembuhan luka karena jaringan yang mengalami iskemia. Terapi oksigen hiperbarik berupa pemberian oksigen dengan tekanan parsial lebih tinggi dari pada tekanan normal atmosfer telah menunjukkan berbagai manfaat dalam banyak proses (Chaves *et al.*, 2009). Terapi ini dapat bertindak sebagai anti

inflamasi dan anti oksidan, mengurangi adhesi neutrofil, mengurangi produksi radikal bebas, dan meningkatkan produksi nitrit oksida (Thackham *et al.*, 2009).

Terapi oksigen hiperbarik merupakan terapi medis dimana pasien berada di dalam suatu ruangan dan menghirup oksigen tekanan tinggi (100%) atau pada tekanan barometer tinggi (*hyperbaric chamber*). Kondisi lingkungan dalam HBOT memiliki udara dengan tekanan yang lebih besar dibandingkan dengan tekanan di dalam jaringan tubuh (Richard *et al.*, 2013).

Efek fisiologis dari terapi oksigen hiperbarik sesuai dengan hukum Boyle menyatakan bahwa, volume gas dalam ruang tertutup berbanding terbalik dengan tekanan yang diberikan di atasnya. Proses ini mengatur dan menjelaskan beberapa efek menguntungkan dari oksigen hiperbarik dalam kondisi yang disebabkan oleh pembentukan gelembung gas. Pada tekanan 2,8 atmosfer, volume gelembung dikurangi hampir dua pertiga. Selain itu, oksigen hiperbarik mempercepat pembubaran gelembung gas inert dengan menggantinya dengan oksigen, yang kemudian dengan cepat dimetabolisme oleh jaringan (Tibbles and Edelsberg, 1996).

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi oksigen hiperbarik terhadap gambaran histopatologi ginjal akibat *reperfusion injury* pada iskemia tungkai kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan penjelasan ilmiah tentang pengaruh terapi oksigen hiperbarik terhadap perubahan histopatologi ginjal akibat *reperfusion injury* pada penderita iskemia dalam upaya pemulihannya. Sehingga dalam prakteknya dapat mengurangi angka mortalitas hewan yang mengalami iskemia dan *reperfusion injury* yang mengarah pada *multiple organ failure* (MOF) khususnya ginjal.

1.6 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan permasalahan dan landasan teori yang dikemukakan, maka hipotesis dari penelitian ini adalah bahwa terapi oksigen hiperbarik berpengaruh terhadap gambaran histopatologi ginjal akibat *reperfusion injury* pada iskemia tungkai kelinci New Zealand (*Oryctolagus cuniculus*).