

# Paparan Hipoksia Hipobarik Intermiten Menurunkan Stres Oksidatif dan Apoptosis Sel Jantung pada Tikus Jantan Sprague Dawley

Achmad Hidayat,<sup>\*,\*\*</sup> Kahdar Wiradisastra,<sup>\*\*</sup>  
Bethy Setiawaty Hernowo,<sup>\*\*</sup> Tri Hanggono Achmad<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Ruang Angkasa Dr Saryanto (Lakespra Saryanto), Jakarta

<sup>\*\*</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Bandung

**Abstrak:** Hipoksia hipobarik intermiten (HHI) sering dialami oleh para awak pesawat. Jika hipoksia berlanjut akan menyebabkan apoptosis. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek paparan HHI terhadap stres oksidatif dan apoptosis pada sel jantung tikus. Penelitian eksperimental dilakukan selama Februari-April 2010 pada lima kelompok tikus jantan **Sprague Dawley**. Masing-masing kelompok terdiri tujuh ekor tikus. Pada kelompok kontrol tidak dipaparkan HHI, sedangkan empat kelompok yang lain dipaparkan HHI dengan interval satu minggu menggunakan ruang udara bertekanan rendah (RUBR). Tekanan RUBR berturut-turut disesuaikan setara ketinggian 35 000 kaki selama satu menit, 25 000 kaki selama lima menit, dan 18 000 kaki selama 25 menit. Ekspresi protein MnSOD dan Caspase-3 sel jantung tikus diperiksa dengan metode Western Blot. Hasil pemeriksaan MnSOD menunjukkan bahwa subjek yang terpapar empat kali HHI memiliki tingkat stres oksidatif hampir sama ( $p=0,4057$ ) (dibandingkan kontrol). Pada subjek yang terpapar satu, dua, dan tiga kali HHI terjadi peningkatan stres oksidatif. Pengukuran kadar Caspase-3 memperlihatkan pada subjek yang terpapar satu dan dua kali HHI terjadi peningkatan apoptosis sel (masing-masing  $p=0,0000$  dan  $p=0,0001$ ), sedangkan pada subjek yang terpapar tiga dan empat kali HHI terjadi penurunan apoptosis sel (masing-masing  $p=0,0187$  dan  $p=0,0001$ ). Dapat disimpulkan bahwa penurunan stres oksidatif maupun apoptosis sel jantung tikus Sprague Dawley telah terjadi pada tiga kali paparan HHI. **J Indon Med Assoc. 2011;61:289-92.**

**Kata kunci:** hipoksia hipobarik intermiten, MnSOD, Caspase-3, tikus jantan Sprague Dawley.

## Decreased Oxidative Stress and Apoptosis post Intermittent Hypobaric Hypoxia Exposures in Sprague Dawley Male Mice Cardiac Cells

Achmad Hidayat,<sup>\*\*\*</sup> Kahdar Wiradisastra,<sup>\*\*</sup>  
Bethy Setiawaty Hernowo,<sup>\*\*</sup> Tri Hanggono Achmad<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Institute of Aviation Medicine Dr Saryanto, Indonesian Air Force, Jakarta

<sup>\*\*</sup>Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran, Bandung

**Abstract:** Aviators often experience intermittent hypobaric hypoxia (IHH) which may cause apoptosis. This study was aimed to analyze the effects of IHH on oxidative stress and apoptosis. Experimental study conducted in February-April 2010 consisted of one control group and four exposed groups of male mice Sprague Dawley. Each group consisted of 7 mice. The control group did not have IHH. The exposed groups (with an interval of one week) had once, twice, three, or four times IHH using a chamber flight. All exposed groups were treated hypobaric equivalent to: 35 000 ft altitude (one minutes), 25 000 ft (five minutes), and 18 000 ft (25 minutes). Protein MnSOD and Caspase-3 expression on mice heart cell were detected by Western Blot methods. In regard to protein MnSOD expressions, subjects with four time IHH exposures had likely similar level of oxidative stress ( $p=0.4057$ ) compared with control groups. However, in term of protein Caspase-3 expressions, subjects with one, two times IHH exposures had increased apoptosis ( $p=0.0000$ ;  $p=0.0001$  respectively); three and four time exposures had decreased apoptosis ( $p=0.0187$ ;  $p=0.0001$  respectively). In conclusion, oxidative stress and apoptosis cell started to decrease after three-time IHH exposures in Sprague Dawley male mice. **J Indon Med Assoc. 2011;61:289-92.**

**Keywords:** intermittent hypobaric hypoxia, MnSOD, Caspase-3, Sprague Dawley Male Mice

### Pendahuluan

Pada ketinggian penerbangan 30 000 kaki, tekanan udara di dalam kabin pesawat maksimal dapat disesuaikan hanya sampai ketinggian 6000-8000 kaki (560-590 mmHg). Jika tekanan dipaksa disesuaikan dengan ketinggian permukaan laut (720 mmHg), diperlukan alat kompresor oksigen yang besar dan kemungkinan menyebabkan ledakan.<sup>1</sup> Akan tetapi, manusia dapat beradaptasi terhadap kekurangan oksigen dalam keadaan tekanan yang rendah tersebut sehingga tidak terjadi gangguan fisiologis.<sup>2</sup>

Hipoksia hipobarik sering dialami para penerbang dan awak pesawat. Jika hipoksia berlanjut, terjadi aktivasi gen *Hypoxia Induced Factor-1 $\alpha$*  (HIF-1 $\alpha$ ) dan gangguan pada mitokondria yang dapat menyebabkan apoptosis sel. Gen HIF-1 $\alpha$  akan menginduksi ratusan gen, antara lain BNIP3 dan VEGF. Gangguan pada mitokondria akan menyebabkan kebocoran membran luar, sehingga sitokrom C akan ke luar sel dan memacu apoptosis melalui kaskade caspase. Di samping itu pada keadaan hipoksia produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat di mitokondria, sehingga diperlukan antioksidan seperti MnSOD untuk mencegah terjadinya stres oksidatif.<sup>3,4</sup>

Adaptasi terhadap hipoksia hipobarik dapat dilakukan dengan upaya hipoksia hipobarik intermiten (HHI).<sup>2</sup>

Mekanisme HHI untuk adaptasi dalam mengatasi kekurangan oksigen, termasuk peran protein seperti MnSOD dan Caspase-3 belum banyak diteliti, termasuk di Indonesia. Untuk mengetahuinya, pada fase awal perlu dilakukan penelitian pada hewan coba tikus. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis efek HHI terhadap stres oksidatif dan apoptosis sel jantung tikus dengan memeriksa ekspresi MnSOD dan Caspase-3.

### Metode

Penelitian dilakukan di Lembaga Kesehatan Penerbangan dan Ruang Angkasa Dr. Saryanto (Lakespra Saryanto) Jakarta pada hewan coba tikus jenis Sprague Dawley jantan berumur dua minggu dengan berat antara 150-200 gram. Penelitian dilakukan pada bulan Februari sampai April 2010.

Hewan coba tikus terdiri dari satu kelompok kontrol yang tidak mendapat paparan hipobarik hipoksia dan empat kelompok yang mendapat paparan hipobarik hipoksia. Masing-masing kelompok terdiri dari tujuh ekor tikus.

Keempat kelompok perlakuan dipaparkan hipobarik hipoksia menggunakan *type I chamber flight profile* (ruang udara bertekanan rendah - RUBR) yang dimodifikasi. Semua tikus di kelompok perlakuan dimasukkan ke dalam RUBR. Tekanan RUBR lalu disesuaikan setara ketinggian 35 000 kaki