

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan penyakit yang memiliki angka kejadian cukup tinggi di dunia. Besar angka kejadian GGA dengan terapi hemodialisis sebesar dua ratus sampai tiga ratus per satu juta populasi dan GGA tanpa terapi hemodialisis sebesar dua ribu sampai tiga ribu per satu juta populasi tiap tahunnya (Hosted dan Schurgers, 2008). Di Indonesia insiden terjadinya GGA sebesar tiga puluh per satu juta penduduk dan sebesar 5% pasien rawat inap di rumah sakit Indonesia mengalami GGA dimana sebesar 2-5% nya menjalani perawatan intensif (Marlina, 2009). Salah satu penyebab terjadinya GGA yang cukup besar adalah adanya NTA (Nekrosis Tubular Akut). Angka kejadian NTA yang mengakibatkan GGA mencapai angka 76%. Walaupun dengan adanya hemodialisis, angka kematian akibat NTA di rumah sakit mencapai angka 37,1% dan untuk pasien unit perawatan intensif sebesar 78,6% (Gill *et al.*, 2005).

NTA merupakan sindrom dari GGA intrinsik yang dikarenakan kondisi iskemik atau paparan zat toksik. Akibatnya banyak sel tubulus yang mengalami kematian dan nekrosis (Rosen dan Isaac, 2008). Pada kondisi iskemia depleksi ATP terjadi secara cepat. Kondisi ini menyebabkan hilangnya microvilli dengan adanya perpindahan molekul integrin dari basal menuju apikal. Akibatnya adesi epitel terhadap tubulus terlepas dan dinding tubulus menjadi bocor. Selain itu kerusakan pada tubulus menyebabkan jumlah natrium di lumen meningkat karena tidak bisa direabsorpsi oleh tubulus dan terjadi peningkatan protein Tamm-Horsfall yang membentuk jel polimerik dan mengakibatkan buntuan di tubulus distal. Selain itu depleksi ATP juga menyebabkan pembentukan ROS.

Kerusakan akibat ROS yang disertai dengan vasokonstriktor seperti endotelin mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi, kongesti, hipoperfusi, dan ekspresi molekul adesi yang mengakibatkan obstruksi mikrovaskular. Selain itu peningkatan ROS dan pelepasan sitokin dapat merusak epitel tubulus (Rinawati dan Diana, 2011). Kondisi iskemia dan paparan zat nefrotoksik yang terjadi lama mengakibatkan tubulus mengalami nekrosis dan terjadi pembatasan kemampuan tubulus untuk regenerasi. Kerusakan sel tubulus ini akan menurunkan fungsi tubulus dan juga dapat mengakibatkan obstruksi tubulus. Kondisi ini akan memicu gangguan fungsi ginjal dan terjadi kondisi GGA (Dipiro *et al.*, 2008).

Salah satu penyebab dari NTA adalah adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) akibat gangguan mitokondria karena kondisi iskemia (50%) dan paparan agen nefrotoksik (35%) (Rinawati dan Diana, 2011 dan Dipiro *et al.*, 2012). Pada kondisi iskemia atau adanya paparan zat nefrotoksik, ROS paling banyak dihasilkan di sel tubulus proksimal karena sel tubulus proksimal memiliki jumlah mitokondria yang paling banyak dibandingkan sel lainnya (King, 2013). ROS dapat bereaksi dengan asam lemak tak jenuh pada membran lipid dan menginduksi peroksidasi lipid yang dapat mengubah permeabilitas dan integritas dinding sel tubulus proksimal (Barrera, 2012). Salah satu produk hasil peroksidasi lipid adalah malondialdehid (MDA) yang dapat bereaksi dengan beberapa fungsi dalam biomolekuler yaitu protein, lipoprotein, RNA, dan DNA. Melalui reaksi ini maka bisa terjadi gangguan fungsi biomolekuler sel tubulus proksimal dan menyebabkan kerusakan sel tubulus proksimal. Kerusakan sel tubulus proksimal dilihat dari adanya sel tubulus proksimal yang mengalami nekrosis (*Atlas of Pathology*, 2009). Sel tubulus yang mengalami nekrosis ini mengakibatkan kondisi NTA yang jika dibiarkan bisa berkembang menjadi GGA (Dipiro *et al.*, 2008).

Kadar MDA dapat menjadi indikator yang penting untuk mengetahui tingkat peroksidasi lipid dan kondisi stres oksidatif (Jetawattna, 2005).

Proses peroksidasi lipid dapat dihambat oleh senyawa antioksidan karena senyawa antioksidan dapat menghentikan fase propagasi dengan mendonorkan atom hidrogen pada radikal peroksil lipid. Penurunan proses peroksidasi lipid dapat menurunkan jumlah kadar MDA yang dihasilkan (Ayala *et al.*, 2014). Salah satu bahan alam yang berpotensi untuk menurunkan peroksidasi lipid sehingga dapat memperbaiki kondisi NTA adalah minyak kelapa sawit. Kelapa sawit merupakan tanaman yang tumbuh utamanya di daerah tropis, seperti Indonesia. Minyak kelapa sawit merupakan komoditas minyak yang termasuk sering digunakan oleh masyarakat setelah minyak kedelai sehingga ketersediaan minyak kelapa sawit ini cukup banyak (Tan *et al.*, 2011). Minyak kelapa sawit mengandung beberapa senyawa fitokimia fenolik yaitu karoten, tokoferol, tokotrienol, skualen, sterol, dan koenzim Q (Saifuddin *et al.*, 2014). Senyawa fenolik ini memiliki fungsi sebagai antioksidan, utamanya senyawa vitamin E. Vitamin E pada minyak kelapa sawit meliputi tokoferol, tokomonoenol, dan tokotrienol. (Han *et al.*, 2004). Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian minyak kelapa sawit pada tikus dapat menurunkan senyawa radikal bebas dengan pengukuran TBARS karena minyak kelapa sawit ini dapat menghambat oksidasi lipid (Tan *et al.*, 2011).

Minyak kelapa sawit bersifat hidrofobik sehingga memiliki bioavailabilitas yang rendah. Selain itu pemberian minyak kelapa sawit yang mengandung vitamin E dapat berisiko perdarahan jika melebihi dosis yang dapat ditoleransi atau digunakan bersamaan dengan antikoagulan atau antiplatelet. Untuk menghindari efek samping sistemik ini maka diperlukan penghantaran minyak kelapa sawit yang menuju ke ginjal sehingga akumulasi di ginjal lebih tinggi dan efek sistemik lebih rendah (National Institutes of Health, 2016). Mikrosfer kitosan

merupakan sistem pembawa obat dengan polimer kitosan dalam bentuk mikrosfer yang dapat membawa obat menuju ke ginjal. *Low Molecular Weight Chitosan* (LMWC) merupakan kitosan dengan berat molekul sebesar kurang dari 70 kDa yang memiliki derajat keamanan tinggi karena bersifat biokompatibilitas dan *biodegradable*. LMWC secara spesifik akan terambil oleh sel tubulus ginjal dan akan melepaskan obat dengan mekanisme enzimatik atau hidrolisis (Yuan *et al.*, 2011). Bentuk sediaan mikrosfer memiliki kapasitas membawa obat yang tinggi dan ukuran mikro sehingga memudahkan dalam membawa obat menuju ke organ tertentu termasuk ginjal. Obat yang bersifat hidrofobik bisa dibuat dengan cara emulsi mikrosfer sehingga tetap memungkinkan tingginya kapasitas obat yang dibawa. Hidrofobisitas minyak kelapa sawit sesuai dengan sistem pembawa ini (Jessica *et al.*, 2010). Melalui sistem pembawa ini maka bisa menghantarkan minyak kelapa sawit yang mengandung vitamin E sebagai antioksidan menuju ke ginjal dan dapat menurunkan kerusakan sel ginjal pada kondisi NTA dengan menurunkan proses peroksidasi lipid. Dengan demikian akan mampu menurunkan progresivitas dari NTA dan kondisi GGA dapat dicegah.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah efek pemberian mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit terhadap kadar MDA ginjal *Mus musculus* dengan NTA untuk mencegah GGA?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit terhadap kadar MDA ginjal pada kondisi NTA.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menganalisis kadar MDA ginjal *Mus musculus* dengan NTA akibat pemberian mikrosfer kitosan minyak kelapa sawit.

1.3.2.2. Optimasi dosis minyak kelapa sawit untuk terapi NTA.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Manfaat akademik dari penelitian ini adalah dapat menunjukkan manfaat minyak kelapa sawit yang memiliki efek antioksidan untuk kondisi NTA dan menunjukkan potensi minyak kelapa sebagai pengembangan terapi pencegahan GGA.

1.4.2. Manfaat Praktis

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah dapat menunjukkan potensi minyak kelapa sawit sebagai terapi alternatif NTA untuk mencegah GGA.

