

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

NTA (Nekrosis Tubular Akut) merupakan gangguan pada sel-sel yang ada di ginjal, khususnya sel tubulus yang terjadi baik akibat iskemi maupun paparan nefrotoksin sehingga terjadi kematian dan kerusakan sel tubulus ginjal (Rinawati dan Aulia, 2011). Hal ini menyebabkan disfungsi tubulus sehingga terjadi GGA (Gagal Ginjal Akut) (Gill *et al.*, 2005). NTA juga sering disebut sebagai penyebab GGA intrinsik yang paling umum terjadi pada pasien rawat inap (Rahman *et al.*, 2012). Persentase mortalitas pasien rawat inap yang mengalami NTA adalah sebesar 37,1% dan pasien ICU sebesar 78,6% (Rinawati dan Aulia, 2011). NTA merupakan penyebab utama GGA di rumah sakit, yaitu sebanyak 38% untuk pasien rawat inap dan sebesar 76% pada pasien ICU (Gill *et al.*, 2005).

GGA merupakan keadaan klinis berupa penurunan fungsi ginjal secara mendadak sehingga terjadi peningkatan hasil metabolik (seperti ureum dan kreatinin) di dalam darah (Ayu, 2010). Penurunan fungsi ginjal yang terjadi biasanya dimulai dari hitungan jam hingga hitungan minggu (Dipiro *et al.*, 2008). Beberapa laporan di dunia menunjukkan angka kematian akibat GGA mencapai 25-80% dengan insiden dalam komunitas sebesar 0,5-0,9% dan 0,7-18% pada pasien rawat inap di rumah sakit (Sinto dan Ginova, 2010). GGA tidak secara langsung menyebabkan kematian namun kematian biasanya disebabkan karena infeksi dan komplikasi yang dialami akibat kondisi GGA (Needham, 2005).

Terapi GGA sangat ditentukan oleh penyebab dan tingkat keparahan GGA. Upaya yang dapat dilakukan adalah penatalaksanaan penyebab secara optimal



seperti rehidrasi, terapi sepsis, penghentian zat nefrotoksik, dan sebagainya. Namun, tindakan ini hanya sebatas terapi untuk mencegah progresivitas dan menangani gejala. Dalam penatalaksanaan GGA, terdapat beberapa jenis obat yang sudah digunakan secara empiris namun penggunaannya masih menjadi kontroversi. Obat-obat tersebut diantaranya adalah diuretik, manitol, dan dopamin (Sinto dan Ginova, 2010). Berdasarkan hasil studi meta analisis, terapi menggunakan dopamin, diuretik, maupun manitol tidak menunjukkan adanya penurunan mortalitas maupun perbaikan kondisi GGA (Rajapakse *et al.*, 2009). Tata laksana lain yang dapat dilakukan pada kondisi GGA adalah pemberian terapi penggantian ginjal (*renal replacement therapy*) seperti hemodialisis dan dialisis peritoneal. Namun selain mahal, terapi ini juga dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang merugikan pasien seperti aritmia, pendarahan intrakranial, hemolisis, emboli paru, dan sebagainya (Nurani dan Sulis, 2013).

Saat ini, sedang dikembangkan terapi herbal untuk kondisi gangguan ginjal. Salah satu agen yang memiliki peran terhadap perbaikan kondisi gangguan ginjal adalah minyak kelapa sawit. Minyak kelapa sawit banyak diproduksi di Indonesia dan banyak dimanfaatkan dalam bidang makanan maupun kesehatan. Minyak kepala sawit merupakan salah satu sumber tokotrienol alami terbesar dimana tokotrienol memiliki efek proteksi terhadap kerusakan sel akibat reaksi oksidatif (Imoisi *et al.*, 2015). Alfa tokotrienol yang terkandung dalam minyak kelapa sawit juga mampu mencegah kematian sel yang diinduksi oleh glutamat (Musa *et al.*, 2012). Reseptor glutamat atau NMDA (N-metil-D-aspartat) salah satunya terdapat di ginjal dimana aktivasi dari reseptor tersebut dapat menginduksi stres oksidatif dan berperan pada beberapa penyakit di ginjal (Dryer, 2015). Kematian sel yang diinduksi oleh reseptor NMDA dapat diturunkan oleh ekspresi CSF-1 (*Colony Stimulating Factor 1*) (Luo *et al.*, 2013). Hasil penelitian sebelumnya juga menunjukkan ekspresi CSF-1 yang mampu

memperbaiki sel di ginjal pada hewan coba model iskemi ginjal (Menke *et al.*, 2009).

Untuk mengoptimalkan efek terapi dari minyak kelapa sawit pada ginjal, maka diperlukan sistem penghantaran menuju ginjal. Salah satu strategi yang dapat digunakan dalam hal ini adalah pemanfaatan kitosan berat molekul rendah. Kitosan berat molekul rendah (BMR) memiliki kemampuan yang mudah dieliminasi melalui ginjal dan dapat ditangkap oleh sel tubulus ginjal melalui megalin sehingga dapat membantu sistem penghantaran obat menuju ginjal (Zhou *et al.*, 2013). Selain sebagai agen untuk menghantarkan obat ke ginjal, kitosan BMR juga memiliki kemampuan renoprotektif (Chou *et al.*, 2015).

Kitosan memiliki sifat yang *biodegradable*, tidak toksik, dan memiliki biokompatibilitas yang baik sehingga dapat diaplikasikan dalam formulasi farmasetika. Selain itu kitosan juga dapat digunakan sebagai pembawa dalam sistem penghantaran obat dengan mikrosfer (Sinha *et al.*, 2004).

Salah satu sistem penghantaran obat yang dapat digunakan untuk menghantarkan obat ke organ ginjal adalah sistem mikrosfer. Mikrosfer dapat diberikan baik secara oral maupun parenteral dengan sistem penghantaran tertuju pada organ tertentu. Melalui penggunaan mikrosfer, pelepasan obat dapat terjadi dengan mudah (Sharma, 2014). *Life span* dari obat dapat ditingkatkan dan pelepasan zat aktif dapat terkontrol dengan menggunakan mikrosfer. Ukuran yang kecil dari mikrosfer menyebabkan rasio luas permukaan dengan volume menjadi besar sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Selain itu, mikrosfer juga dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan obat yang tidak larut (non polar). Mikrosfer dengan menggunakan kitosan telah digunakan untuk mengontrol pelepasan banyak obat dan digunakan untuk mempengaruhi bioavailabilitas obat (Sinha *et al.*, 2004).

Berdasarkan penjelasan di atas, dapat terlihat bahwa NTA memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi dan merupakan penyebab yang umum dari GGA sehingga penggunaan minyak kelapa sawit melalui sistem penghantaran ke ginjal dengan menggunakan mikrosfer kitosan diharapkan dapat meningkatkan kadar CSF-1 di jaringan ginjal yang berperan dalam perbaikan sel di ginjal pada hewan coba model NTA untuk mencegah GGA.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, maka rumusan masalah yang diperoleh adalah:

Bagaimanakah pengaruh minyak kelapa sawit dengan sistem penghantaran ke ginjal menggunakan mikrosfer kitosan terhadap kadar CSF-1 di jaringan ginjal?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah:

Mengetahui pengaruh minyak kelapa sawit dengan sistem penghantaran ke ginjal menggunakan mikrosfer kitosan terhadap kadar CSF-1 di jaringan ginjal.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

Menganalisis kadar CSF-1 di jaringan ginjal *Mus musculus* model NTA akibat pemberian minyak kelapa sawit dalam mikrosfer kitosan.

1.4 Manfaat

- a. **Bagi Masyarakat** : Memperoleh terapi yang poten yang berasal dari bahan alam, yaitu minyak kelapa sawit untuk mengatasi NTA dalam mencegah GGA.

- b. **Bagi Pemerintah** : Sebagai suatu inovasi untuk menciptakan terapi yang poten untuk NTA dalam mencegah GGA sehingga dapat meningkatkan taraf kesehatan masyarakat serta untuk mengembangkan produk obat dalam negeri.
- c. **Bagi Mahasiswa** : Mengembangkan suatu ide mengenai terapi melalui sistem penghantaran spesifik ke ginjal untuk mengatasi NTA dalam mencegah GGA.

