

BAB II

TINJAU PUSTAKA

2.1 Nekrosis Tubular Akut (NTA)

2.1.1. Pengertian NTA

NTA (Nekrosis Tubular Akut) merupakan gangguan pada sel-sel yang ada di ginjal, khususnya sel tubulus, yang terjadi baik akibat iskemi maupun paparan nefrotoksik. Diagnosis NTA belum dapat ditentukan secara pasti namun biasanya NTA ditunjukkan dengan kondisi penurunan laju filtrasi ginjal hingga 50%. Disfungsi tubulus yang terjadi pada NTA menyebabkan peningkatan kadar natrium, penurunan osmolalitas, dan penurunan rasio kreatinin urin. Terjadi kematian dan kerusakan sel tubulus ginjal pada kondisi NTA (Rinawati dan Aulia, 2011). Hal ini menyebabkan disfungsi tubulus sehingga terjadi GGA (Gagal Ginjal Akut) (Gill *et al.*, 2005).

2.1.2. Epidemiologi NTA

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).

2.1.3. Etiologi NTA

NTA dapat terjadi akibat iskemi dan paparan nefrotoksin. Trauma, syok, dan sepsis merupakan penyebab umum dari iskemi pada kondisi NTA karena dapat mengganggu perfusi darah ke ginjal (Rinawati dan Aulia, 2011).

Paparan nefrotoksin dapat terjadi akibat nefrotoksin yang berasal dari dalam tubuh (endogen) maupun dari luar tubuh (eksogen). Nefrotoksin dapat menyebabkan NTA melalui mekanisme vasokonstriksi atau secara langsung menyebabkan kerusakan sel tubulus. Salah satu contoh nefrotoksin endogen adalah mioglobin. Terdapat beberapa golongan senyawa yang termasuk nefrotoksin, diantaranya adalah NSAID, siklosporin, bahan kontras radioaktif, aminoglikosida, anti-neoplastik, dan amfoterisin B. NSAID dapat menyebabkan NTA melalui efek vasokonstriksi yang ditimbulkan karena terhambatnya produksi prostaglandin pada penggunaan NSAID dimana prostaglandin memiliki aktivitas sebagai vasodilator. Selain melalui penghambatan produksi prostaglandin yang merupakan vasodilator, terdapat nefrotoksin yang mampu menyebabkan vasokonstriksi pada arteriol eferen yaitu bahan kontras radioaktif dan siklosporin. Obat-obat golongan aminoglikosida, amfoterisin B, siklosporin, cisplatin, metotreksat, dan bahan kontras radioaktif dapat menyebabkan kerusakan secara langsung pada sel tubulus (Rinawati dan Aulia, 2011).

2.1.4. Prognosis NTA

Terdapat tiga fase dalam perjalanan penyakit NTA, yaitu fase inisiasi, fase kerusakan menetap, dan fase penyembuhan. Paparan nefrotoksin dan iskemi merupakan awal dari terjadinya fase inisiasi yang disertai dengan mulai terjadinya kerusakan sel tubulus, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan berkurangnya jumlah urin. Kerusakan sel tubulus lebih lanjut terjadi pada fase kerusakan menetap yang disertai dengan nilai laju filtrasi glomerulus dibawah

normal dan jumlah urin yang sedikit atau tidak ada. Fase kerusakan menetap umumnya terjadi selama 1-2 minggu namun pada beberapa pasien bisa berlanjut hingga beberapa bulan. Fase penyembuhan umumnya ditandai dengan terjadinya poliuria dan peningkatan laju filtrasi glomerulus hingga mencapai nilai normal (Rinawati dan Aulia, 2011).

2.1.5. Patofisiologi NTA

NTA yang disebabkan oleh iskemi diawali oleh deplesi oksigen yang menyebabkan deplesi ATP sehingga terjadi gangguan sitoskeleton epitel tubulus proksimal dan hilangnya mikrofili yang diikuti dengan perpindahan lokasi integrin. Pada kondisi ini, integrin mengalami perpindahan dari permukaan basal ke permukaan apikal dimana integrin di permukaan basal pada keadaan normal memiliki peran untuk *adhesi* sel. Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan epitel sel tubulus (Rinawati dan Aulia, 2011).

Salah satu mekanisme kerja zat nefrotoksin adalah menstimulasi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat menyebabkan kerusakan sel tubulus dan sel endotel kapiler melalui deplesi ATP yang mengaktifkan protease. Adanya kerusakan sel tubulus akibat ROS yang diikuti dengan vasokonstriksi akan mengakibatkan hipoperfusi dan ekspresi molekul *adhesi* sehingga terjadi infiltrasi leukosit yang menyebabkan obstruksi mikrosirkulasi. Hal ini dapat merusak epitel sel tubulus sehingga terjadi NTA (Rinawati dan Aulia, 2011).

2.2 Gagal Ginjal Akut (GGA)

2.2.1. Pengertian GGA

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan kondisi ginjal yang mengalami penurunan fungsi ataupun kemampuan dan terjadi secara cepat sehingga mengakibatkan penimbunan hasil metabolik dalam darah (Ayu, 2010). Secara luas, GGA dapat didefinisikan sebagai penurunan laju filtrasi glomerulus dalam

hitungan jam hingga minggu sehingga menyebabkan penumpukan hasil metabolik yang berupa kreatinin dan BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dalam darah. Berbeda dengan kondisi gagal ginjal kronis dimana penurunan fungsi ginjal ditandai dengan proteinuria atau albuminuria minimal selama tiga bulan dan diikuti dengan laju filtrasi glomerulus $< 90\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{ m}^2$. Berdasarkan penurunan laju filtrasi glomerulus beserta keluaran lain yang dihasilkan, maka GGA diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori yaitu (Dipiro *et al.*, 2008):

1. Berisiko GGA

Kategori ini merupakan kondisi ketika pasien mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (*GFR/Glomerular Filtration Rate*) mencapai 25% atau terjadi peningkatan kadar serum kreatinin mencapai 50%, dengan atau tanpa volume urin $< 0,5\text{ mL}/\text{Kg}/\text{jam}$ selama 6 jam.

2. Kerusakan Ginjal Akut

Kategori ini ditandai dengan kondisi penurunan GFR mencapai 50% atau peningkatan serum kreatinin mencapai 100%, dengan atau tanpa volume urin $< 0,5\text{ mL}/\text{Kg}/\text{jam}$ selama 12 jam.

3. Gagal Ginjal Akut

Kategori ini ditandai dengan terjadinya penurunan GFR mencapai 75% atau terjadi peningkatan serum kreatinin mencapai 200% atau kadar serum kreatinin $> 4\text{ mg}/\text{dL}$, dengan atau tanpa volume urin $> 0,3\text{ mL}/\text{Kg}/\text{jam}$ selama 24 jam atau anuria selama 12 jam.

4. GGA *Persistent*

GGA *persistent* merupakan kondisi GGA yang terus menerus terjadi hingga lebih dari empat minggu.

5. ESRD (*End Stage Renal Disease*)

ESRD merupakan kondisi penurunan laju filtrasi ginjal yang terjadi hingga selama lebih dari tiga bulan.

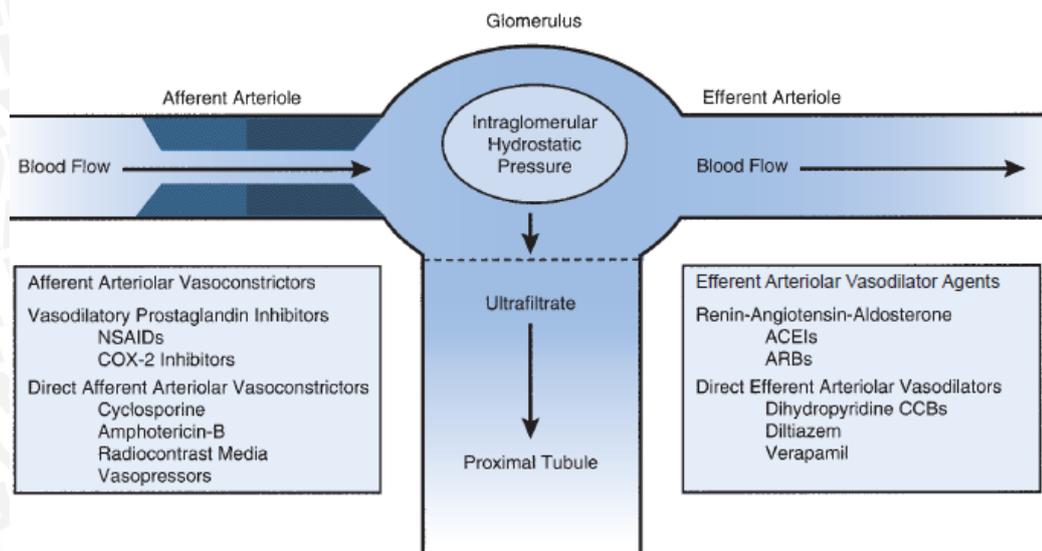
Penurunan pengeluaran urin juga sering didapatkan pada pasien penderita GGA dimana terdapat tiga kategori yaitu anuria (dengan volume urin < 50 mL/hari), oliguria (dengan volume urin < 500 mL/ hari), dan nonoliguria (dengan volume urin > 500 mL/hari) (Dipiro *et al.*, 2008).

2.2.2. Epidemiologi GGA

Beberapa laporan di dunia menunjukkan angka kematian akibat GGA mencapai 25-80% dari total 0,5-0,9% insiden dalam komunitas, 0,7-18% insiden rawat inap di rumah sakit, dan 20% insiden di unit perawatan intensif (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).

2.2.3. Etiologi dan Patofisiologi GGA

GGA dapat disebabkan oleh tiga hal yaitu karena penyakit yang menyebabkan penurunan perfusi ginjal tanpa menyebabkan gangguan pada parenkim ginjal, karena penyakit yang dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada parenkim ginjal secara langsung, dan karena penyakit yang berkaitan dengan terjadinya obstruksi pada saluran kemih (Sinto dan Ginova, 2010).

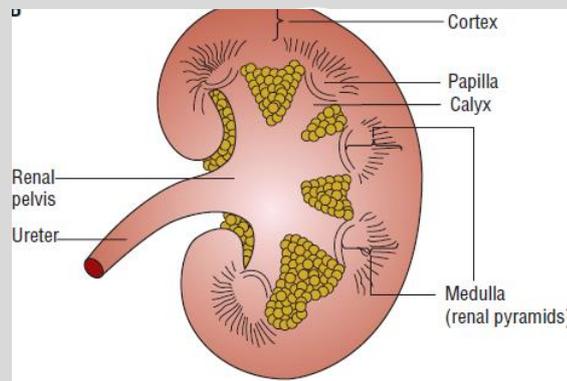


Gambar 2.1 Aliran Darah Ginjal (Alldredge et al., 2013)

Keterangan: NSAID, *Non-steroid Antiinflammatory Drugs*; COX-2, *Cyclooxygenase 2*; ACEIs, *Angiotensin Converting-Enzym Inhibitors*; ARBs, *Angiotensin-Renin Blockers*; CCBs, *Calcium Chanel Blockers*.

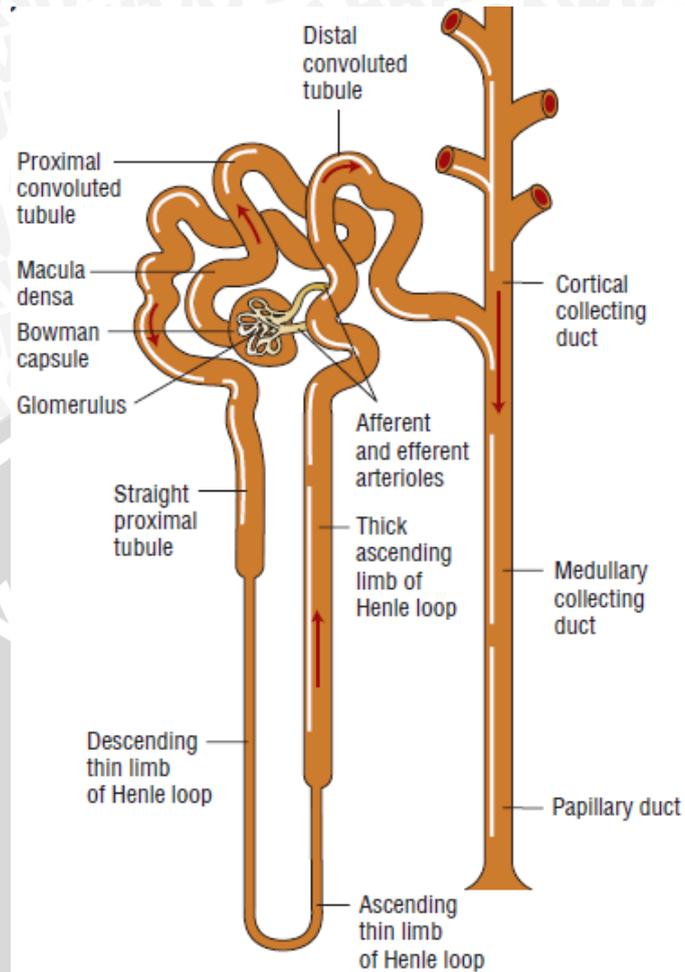
GGA prerenal disebabkan karena hipoperfusi aliran darah ke sel parenkim ginjal yang disertai atau tanpa kondisi hipotensi arterial sistemik. GGA prerenal yang disertai hipotensi arterial sistemik terjadi karena penurunan volume darah intravaskular atau volume darah efektif yang dapat muncul dengan kondisi hemoragi, dehidrasi, hipoalbuminemia, ataupun terapi dengan diuretik. Respon fisiologi yang terjadi untuk menurunkan molume darah efektif jika terjadi hipotensi adalah melalui aktivasi saraf simpatis dan sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS), serta pengeluaran ADH (*Anti-diuretic Hormone*). Melalui respon tersebut maka tekanan darah akan terjaga melalui respon vasokonstriksi dan retensi cairan ataupun stimulasi respon haus sehingga jumlah cairan dan natrium banyak tertahan dalam tubuh dimana hal ini menyebabkan laju filtrasi ginjal menyesuaikan kondisi dilatasi di pembuluh aferen dan konstriksi di pembuluh darah eferen. GGA prerenal tanpa adanya hipotensi sistemik biasanya terjadi berhubungan dengan penurunan arteri ginjal bilateral atau unilateral (pada pasien dengan ginjal tunggal) dengan penyebab gangguan aliran darah ke ginjal

yang paling umum adalah aterosklerosis sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal (Dipiro *et al.*, 2008). Aliran darah di ginjal dapat dipengaruhi oleh konstiksi pembuluh aferen dan dilatasi pembuluh eferen. Agen yang dapat menyebabkan konstiksi pada pembuluh aferen diantaranya adalah obat-obat golongan NSAID, penghambat COX-2, siklosporin, amfoterisin-B, media radiokontras, dan vasopresor. Dilatasi pembuluh eferen juga dipengaruhi oleh beberapa golongan obat, diantaranya adalah obat-obat pada RAAS seperti ACEI dan ARB. Golongan lain yang mempengaruhi dilatasi pembuluh eferen adalah golongan CCB (Alldredge *et al.*, 2013).



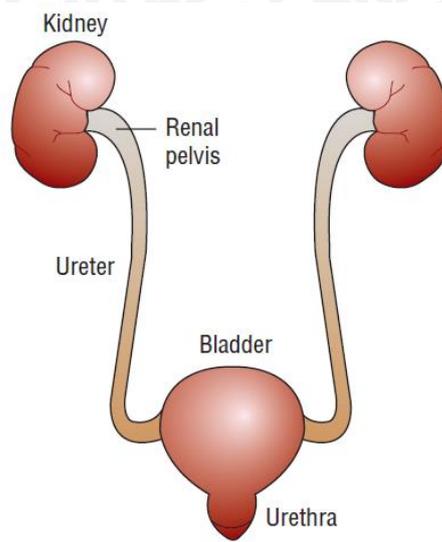
Gambar 2.2 Ginjal (Dipiro *et al.*, 2008)

Ginjal terdiri dari banyak nefron. Nefron merumerupakan unit fungsional dari ginjal yang terdiri dari glomelurus, kapsula bowman, *macula densa*, tubulus, lengkung henle, arteri aferen, dan arteri eferen (Dipiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.3 Nefron (Dipiro *et al.*, 2008)

Kerusakan intrinsik pada ginjal dapat terjadi pada glomerulus, tubulus, dan interstisial. Kerusakan glomerulus dapat diakibatkan karena gangguan vaskularisasi akibat tromboemboli pada ginjal atau karena adanya inflamasi berat. Kerusakan pada tubulus dapat terjadi karena adanya paparan toksin endogen (seperti mioglobin, hemoglobin, dan asam urat) dan eksogen (zat nefrotoksik seperti aminoglikosida dan logam berat) dimana paparan toksin tersebut dapat menginduksi terjadinya hipoksia sehingga terjadi iskemi bahkan kematian sel. Kerusakan pada bagian interstisial jarang terjadi dan merupakan penyebab utama terjadinya ESRD. Kerusakan di interstisial dapat diakibatkan oleh infeksi oleh bakteri maupun virus (Dipiro *et al.*, 2008).



Gambar 2.4 Sistem Urinasi (Dipiro *et al.*, 2008)

GGA postrenal terjadi akibat obstruksi dari saluran pengumpulan urin yang dibiarkan terus berkembang. Obstruksi yang terjadi menyebabkan tekanan di bagian atas yaitu ginjal, meningkat. Jika tekanan ginjal meningkat maka dapat memicu terjadinya penurunan GFR (Dipiro *et al.*, 2008).

2.2.4. Terapi GGA

Terapi GGA didasari dengan mempertimbangkan penyebab dan tahap keparahan GGA yang ditemukan. Apabila GGA terjadi pada tahap prerenal dan inisiasi maka yang dapat dilakukan adalah terapi optimal pada penyakit dasar atau penyakit penyebab untuk menghambat progresivitas penyakit. Terapi yang dapat dilakukan diantaranya adalah rehidrasi jika penyebab adalah hipovolemia atau GGA prerenal, terapi sepsis, penghentian zat nefrotoksik, perhatikan adanya obstruksi di postrenal, dan pemantauan asupan maupun pengeluaran cairan secara rutin. Karena beberapa pasien GGA juga mengalami poliuria, maka pada kondisi tersebut pasien dapat diberikan terapi nutrisi untuk menjaga keseimbangan cairan (Sinto dan Ginova, 2010).

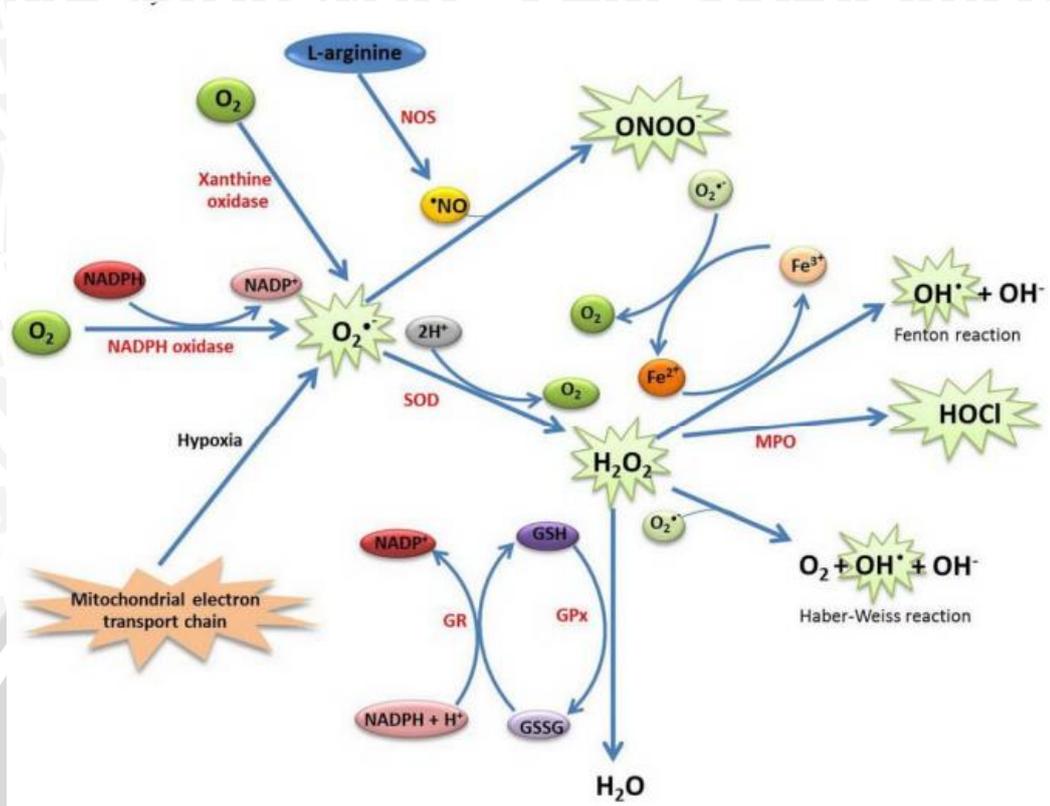
Terdapat terapi farmakologi yang diberikan untuk mengelola kondisi GGA diantaranya adalah obat golongan diuretik, manitol, dan dopamin namun meskipun sudah digunakan selama berpuluh-puluh tahun tetapi penggunaan obat-obatan ini untuk mengatasi kondisi GGA masih kontroversial kesahihannya. Diuretik biasa digunakan pada pasien dengan kondisi oligouria disertai dengan kondisi kelebihan cairan karena beberapa kasus GGA dengan non-oligouria memiliki *prognosis* yang lebih baik sehingga para klinisi mencoba membuat pasien oligouria menjadi non-oligouria. Beberapa studi menunjukkan adanya penurunan mortalitas, kebutuhan dialisis, dan lama waktu rawat inap pada pasien GGA dengan pengobatan diuretik. Namun dalam penggunaan diuretik perlu dipastikan bahwa pasien tidak mengalami dehidrasi dan telah dipastikan juga bahwa penyebab GGA bukan berasal dari postrenal. Selain diuretik, dapat digunakan pula manitol yang juga memiliki efek pada perfusi cairan yaitu dengan meningkatkan translokasi cairan ke intravaskuler sehingga pembentukan urin lebih banyak namun terdapat studi yang menjelaskan bahwa penggunaan obat ini belum mampu memperbaiki *prognosis* pasien. Dopamin dengan dosis rendah digunakan dengan target reseptor dopamin satu dan dopamin dua di ginjal sehingga terjadi vasodilatasi di ginjal dan aliran darah ke ginjal meningkat. Penggunaan dopamin ini ternyata tidak memberikan banyak manfaat tetapi menyebabkan banyak efek samping berbahaya yang timbul seperti takiaritmia, iskemi miokard, iskemi mukosa saluran cerna, dan sebagainya (Sinto dan Ginova, 2010). Berdasarkan hasil studi metaanalisis, terapi menggunakan dopamin dalam mengatasi GGA tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dalam menurunkan angka kematian maupun dalam menurunkan angka kebutuhan penggunaan terapi penggantian ginjal (*renal replacement therapy*). Hasil suatu percobaan menunjukkan bahwa penggunaan furosemid dapat meningkatkan risiko kematian ataupun risiko tidak membaiknya fungsi ginjal.

Hasil studi metaanalisis dan ulasan sistematis juga menunjukkan bahwa penggunaan diuretik kuat tidak menunjukkan manfaat untuk kondisi GGA. Selain diuretik kuat, salah satu yang menjadi pilihan terapi farmakologi GGA adalah diuretik osmosis seperti manitol namun pada suatu studi praktik pasien gangguan ginjal stadium ringan hingga sedang menunjukkan bahwa penggunaan diuretik manitol memiliki risiko GGA lebih tinggi (Rajapakse *et al.*, 2009).

Manajemen lain yang dapat dilakukan untuk kondisi GGA terutama ketika sudah mencapai keparahan diantaranya adalah melakukan optimasi status cairan dan hemodinamik, optimasi nutrisi, mencegah keparahan kerusakan ginjal, dan jika dibutuhkan dapat dilakukan terapi penggantian ginjal. Terapi penggantian ginjal diantaranya hemodialisis (Ricci *et al.*, 2006). Untuk mengatasi komplikasi yang terjadi, dapat dilakukan terapi penggantian ginjal (*renal replacement therapy*) yang biasanya diindikasikan pada pasien dengan kondisi asidosis berat, oligouria atau anuria, hiperkalemi, azotemia, edema paru, hipernatremia atau disnatremi berat, ensefalopati uremikum, dan sebagainya (Sinto dan Ginova, 2010).

2.3 Stres Oksidatif pada NTA menuju GGA

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi dengan pembuangan oksidan dan faktor penyebab lainnya dari penyakit seperti iskemi, aterosklerosis, penyakit neurodegeneratif, dan penuaan. Molekul penyebab dari stres oksidatif diantaranya adalah ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan RNS (*Reactive Nitrogen Species*) (Palipoch, 2013).



Gambar 2.5 Turunan ROS dan RNS (Palipoch, 2013)

Keterangan: Anion superoksida (O_2^-); Radikal Hidroksil ($\cdot OH$); Hidrogen peroksida (H_2O_2); Asam hidroklorus ($HOCl$); Peroksinitrit ($ONOO^-$); Nitrit oksida ($\cdot NO$); Nitrit oksida sintase (NOS); Superoksida dismutase (SOD); myeloperoksidase (MPO); Glutation peroksidase (GPx); Glutation reduktase (GR); Glutation tereduksi (GSH); Glutation teroksidasi (GSSG); Ferri (Fe^{3+}); Ferro (Fe^{2+}); dan Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH).

ROS merupakan beberapa molekul yang bersifat reaktif dan merupakan radikal bebas turunan oksigen. ROS terdiri dari anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil, hidrogen peroksida (H_2O_2), dan asam hipoklorus ($HOCl$). Molekul tersebut berperan dalam regulasi dasar aktivitas seluler. ROS menjadi molekul yang sangat reaktif ketika konsentrasinya tinggi sehingga menjadi toksik terhadap makromolekul seperti lipid, protein, dan DNA. Hal ini yang menyebabkan gangguan struktur integritas dan kapasitas. ROS diproduksi baik dari sumber endogen maupun eksogen. Sumber endogen dari ROS yang utama adalah rantai transport elektron mitokondria, fagositosis, enzim oksidan (xantin oksidase), dan reaksi auto oksidasi. Sumber eksogen dari ROS diantaranya adalah radiasi, xenobiotik, senyawa terklorinasi, rokok, dan alkohol (Palipoch,



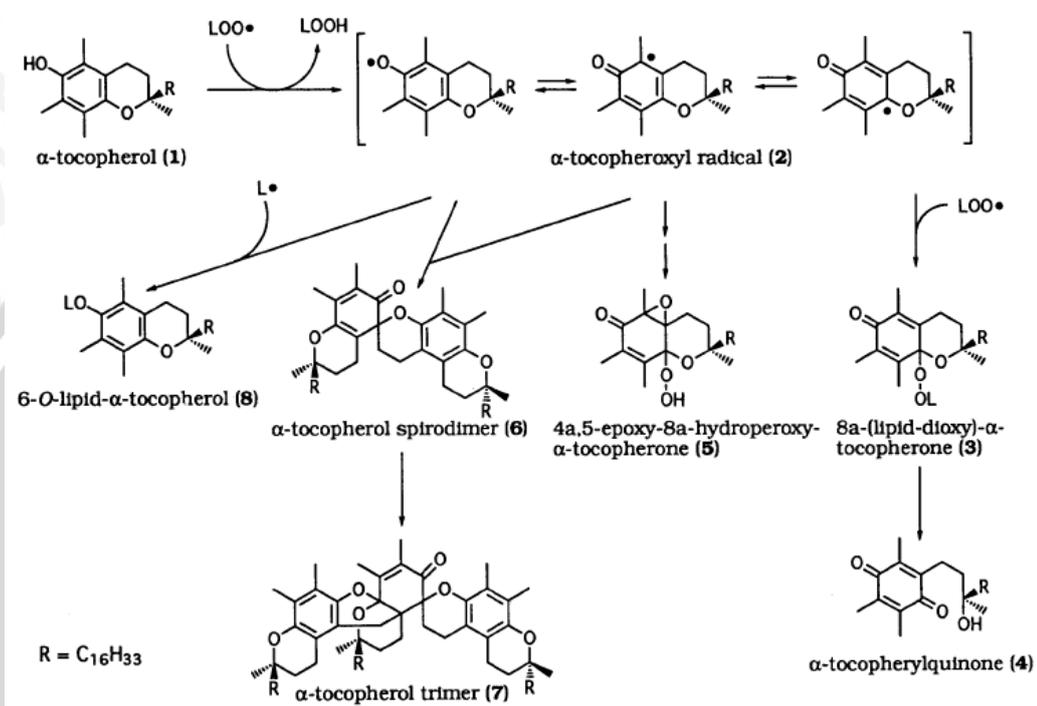
2013). Mekanisme yang berperan dari oksigen radikal bebas adalah dengan merusak mitokondria melalui enzim xantin oksidase, jalur asam arakidonat, dan akumulasi sel polimorfonuklear dalam jaringan yang mengalami kerusakan. Tubulus ginjal memiliki mitokondria dengan densitas tinggi yang menunjukkan penurunan fungsi dan struktur pada kondisi NTA ditambah lagi dengan metabolisme asam arakidonat dan xantin sangat aktif pada jaringan ginjal. Radikal oksigen mampu merusak senyawa biokimia seperti asan nukleat, protein, asam amino bebas, lipid, lipoprotein, karbohidrat, dan makromolekul jaringan penghubung secara *reversible* maupun *irreversible*. Senyawa ini memiliki dampak pada hampir seluruh aktivitas fungsi membran, metabolisme, dan ekspresi gen (Dubey *et al.*, 2000).

RNS merupakan produk dari nitrit oksida yang memiliki peranan penting dalam menjaga berbagai fungsi fisiologis. Selain itu, RNS juga berkontribusi pada beberapa proses patologis di tingkat tinggi. RNS terdiri dari nitrit (NO_2^-), nitrat (NO_3^-), dan peroksinitrit (ONOO^-) (Palipoch, 2013).

Kerusakan ginjal yang disebabkan oleh stres oksidatif berkaitan dengan meningkatnya produksi ROS/RNS sehingga terjadi oksidasi pada beberapa molekul seperti protein, DNA, dan lipid. Pada kondisi NTA akibat stres oksidatif terjadi produksi proksidasi lipid yang merupakan hasil oksidasi lipid melalui mekanisme reaksi rantai radikal bebas. Proksidasi lipid dapat menyebabkan meningkatnya kekakuan membran dan abnormalitas dari fungsi endotel dimana hal ini menjadi salah satu patofisiologi kerusakan ginjal intrinsik seperti NTA (Palipoch, 2013).

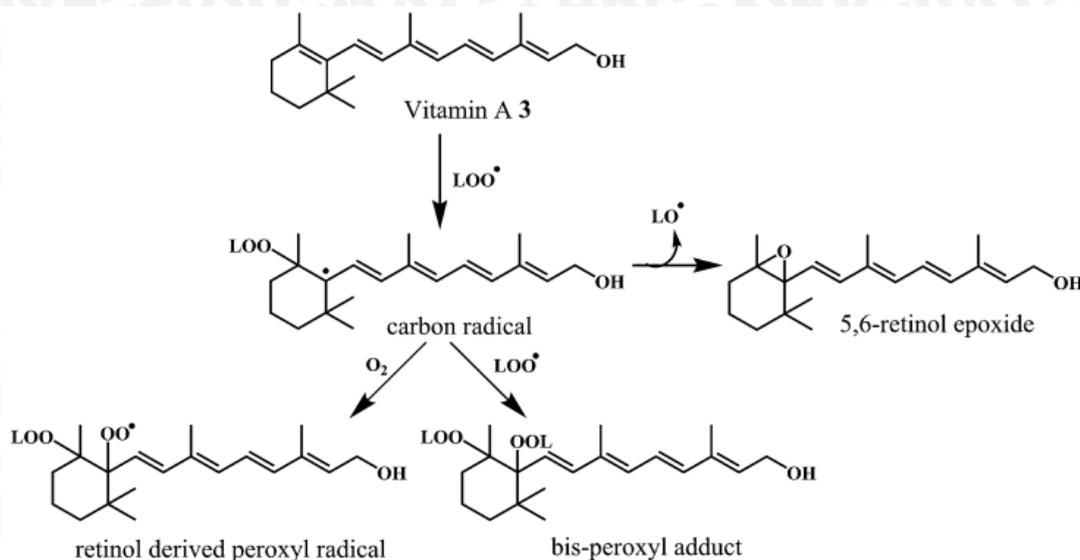
Stres oksidatif dapat dicegah oleh agen antioksidan. Salah satu agen antioksidan alami adalah tokoferol dan tokotrienol yang merupakan turunan dari vitamin E. Vitamin E merupakan antioksidan yang larut lemak yang bekerja sebagai pemutus ikatan selama reaksi peroksidasi lipid terjadi pada membran sel

dan partikel lipid lainnya. Vitamin E mampu menahan radikal lipid peroksida dan mengakhiri reaksi rantai lipid peroksidasi (Nimse dan Pal, 2015).



Gambar 2.6 Reaksi Antioksidan Alfa Tokoferol (Yamauchi, 1997)

Selain vitamin E, agen antioksidan lainnya adalah beta karoten atau yang dikenal dengan vitamin A. Vitamin A sebagai antioksidan berperan dalam mencegah LDL (*Low-density lipoprotein*) dari oksidasi yang distimulasi oleh tembaga (Nimse dan Pal, 2015).



Gambar 2.7 Reaksi Antioksidan Vitamin A (Yamauchi, 1997)

2.4 Gentamicin

Gentamicin adalah antibiotik yang termasuk dalam golongan aminoglikosida. Gentamicin efektif digunakan untuk pengobatan infeksi akibat bakteri gram negatif aerob dan beberapa *staphylococci*. Bakteri yang sensitive terhadap gentamicin salah satunya adalah bakteri gram positif yaitu *Staphylococcus aureus*. Gentamicin biasanya digunakan untuk mengatasi penyakit seperti pneumonia, infeksi saluran kemih, infeksi luka bakar, infeksi saluran empedu, dan sebagainya. Dosis yang digunakan untuk berbagai macam infeksi yaitu 3-5 mg/KgBB tiap 8 jam secara intramuskular. Terapi dengan gentamicin dibatasi hingga 7-10 hari (Sweetman, 2009). Efek samping yang paling potensial timbul dari penggunaan gentamicin adalah ototoksik dan nefrotoksik dimana efek ini biasanya muncul setelah penggunaan terapi gentamicin lebih dari 5 hari (Katzung, 2004).

Salah satu penyebab dari GGA intrinsik (NTA) adalah paparan dari agen nefrotoksik seperti gentamicin. Gentamicin dapat memicu pembentukan radikal bebas sehingga terjadi stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya kerusakan

hingga kematian sel di ginjal (Stojiljković *et al.*, 2014; Sureshababu *et al.*, 2015). Gentamicin menginduksi stres oksidatif melalui produksi radikal bebas seperti anion superoksida (O_2^-). Produksi radikal bebas tersebut kemudian memicu kontraksi dan proliferasi dari sel mesangial (Salgado *et al.*, 2002). Gentamicin menginduksi peroksidasi lipid yang menyebabkan gangguan fungsi dari sel sehingga terjadi nekrosis. Keberadaan gentamicin juga menyebabkan peningkatan pengeluaran besi dari mitokondria sel di ginjal yang berperan dalam stres oksidatif. Selain itu, gentamicin juga mengkatalis reaksi pembentukan generasi ROS (Khan *et al.*, 2011).

Gentamicin masuk ke sel tubulus proksimal melalui mediasi oleh fosfolipid inositol polianionik atau megalin. Terjadinya nefrotoksik oleh gentamicin dimediasi oleh ekspresi reseptor NMDA. Pemberian gentamicin menunjukkan peningkatan ekspresi reseptor NMDA yang menyebabkan hipoksia pada sel tubulus proksimal yang kemudian mengaktifkan kalpain sehingga terjadi kematian sel (Leung *et al.*, 2004).

2.5 CSF-1 (*Colony Stimulating Factor 1*)

CSF-1 dikenal juga dengan M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*) yang diketahui bahwa ekspresinya berperan dalam pengaturan terhadap proliferasi, diferensiasi, kemotaksis, dan keselamatan sel makrofag. Ikatan CSF-1 dengan reseptornya pada makrofag dapat memodulasi beberapa jalur sinyal transduksi. Salah satu hasil penelitian menunjukkan bahwa kematian sel yang disebabkan karena eksitotoksik dari ekspresi reseptor NMDA dapat diturunkan secara signifikan oleh CSF-1 (Luo, 2013).

CSF-1 merupakan faktor pertumbuhan yang terdapat dalam darah dimana aktivasinya tereksresi pada makrofag. Makrofag adalah salah satu komponen inflamasi. CSF-1 memiliki peran dalam terjadinya inflamasi dan perbaikan

jaringan. Mekanisme perbaikan sel ataupun jaringan yang terjadi melibatkan peran dari makrofag dimana terjadi penggantian fenotip reseptor CSF-1 dari agen perusak jaringan menjadi agen perbaikan jaringan. Hasil penelitian sebelumnya juga menunjukkan adanya peran dari ekspresi CSF-1 dalam perbaikan sel pada kondisi NTA. Jaringan tubulus proksimal yang mengalami kerusakan akan apoptosis dan berproliferasi akibat ekspresi CSF-1 sehingga terjadi perbaikan. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah berkaitan dengan termodulasinya sistem autokrin/parakrin dari faktor pertumbuhan seperti HB-EGF (*Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor*) yang meningkat setelah terjadi kerusakan jaringan ginjal dan berperan sebagai faktor pertumbuhan autokrin/aparkrin yang menyebabkan peningkatan proliferasi. Ketika kondisi kerusakan jaringan, secara alami akan terjadi fase perbaikan dimana ketika fase tersebut terjadi maka jaringan yang rusak akan digantikan dengan sel parenkim yang berdegenerasi dan atau digantikan dengan sel *fibrous*, namun sel-sel fibrosis lebih sedikit ditemui pada ekspresi CSF-1 yang meningkat (Menke *et al.*, 2009).

Kerusakan jaringan pada kondisi GGA intrinsik seperti NTA dipengaruhi oleh beberapa faktor inflamasi seperti makrofag misalnya. Satu jam pertama setelah terjadi iskemi reperfusi, makrofag masuk ke jaringan ginjal yang mengalami kerusakan sehingga terjadi peningkatan produksi interleukin-1 α , interleukin-6, interleukin-12, dan TNF- α (*Tumor Necrosis Factor Alpha*) sehingga terjadi inflamasi lebih lanjut namun hal yang berbeda terjadi ketika ekspresi makrofag ditingkatkan pada fase perbaikan jaringan yang rusak akibat iskemi. Terdapat berbeda jenis makrofag yang ada salah satunya adalah M2 dimana makrofag jenis ini menyebabkan sekresi mediator inflamasi seperti interleukin-10 dan TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*) sehingga terjadi perbaikan

jaringan melalui pengeluaran dari faktor pertumbuhan trofik dan angiogenik (Basile *et al.*, 2012).

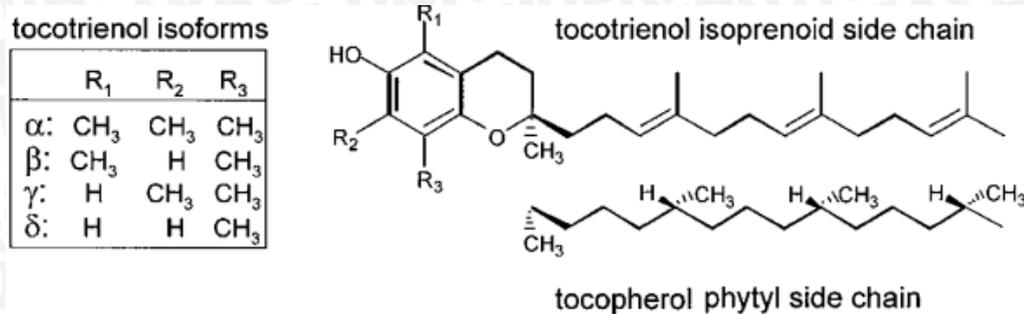
2.6 Minyak Kelapa Sawit

Indonesia merupakan Negara dengan produksi minyak kelapa sawit yang cukup besar yaitu mencapai 83% dengan angka ekspor mencapai 89%. Minyak kelapa sawit umumnya diproduksi untuk membentuk minyak sayur. Nutrisi dan manfaat minyak kelapa sawit di bidang kesehatan telah banyak didokumentasikan (Imoisi *et al.*, 2015).

Kandungan dari minyak kelapa sawit diantaranya adalah dalam bentuk trigliserida dan fitonutrien. Fitonutrien yang terdapat dalam minyak kelapa sawit diantaranya adalah beta karoten, tokotrienol, tokoferol, squalen, dan koenzim Q (Saifuddin, 2014). Minyak kelapa sawit memiliki warna kemerahan karena kandungannya yang kaya akan beta karoten. Beta karoten atau sering disebut sebagai vitamin A dalam minyak kelapa sawit merupakan antioksidan alami yang dapat menangkal radikal bebas. Selain kaya akan beta karoten, minyak kelapa sawit juga merupakan sumber alam yang paling banyak mengandung tokotrienol (Imoisi *et al.*, 2015).

Tokoferol dan tokotrienol merupakan vitamin E yang terkandung dalam minyak kelapa sawit. Distribusi vitamin E dalam minyak kelapa sawit adalah sebesar 25% berupa alfa-tokoferol dan sebesar 75% berupa tokotrienol dalam fraksi minyak kelapa sawit yang kaya akan tokotrienol (Musa *et al.*, 2012). Tokoferol dalam minyak kelapa sawit mencapai 500-800 bpj dengan efek antioksidan yang tinggi. Tokotrienol telah dilaporkan memiliki efek sebagai anti kanker, antidislipidemia, pencegahan terhadap penuaan kulit, pencegahan terhadap oksidasi lemak dan perotein, antiplatelet, antihipertensi, dan melindungi sel neuron dari kerusakan akibat reaksi oksidatif (Imoisi *et al.*, 2015). Alfa dan

gamma tokotrienol menunjukkan efek perlindungan terhadap kerusakan dan kematian neuron yang diinduksi oleh reseptor NMDA (Musa *et al.*, 2012).

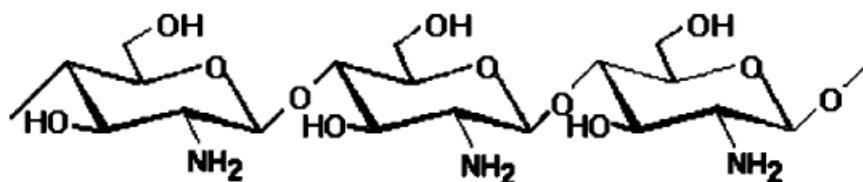


Gambar 2.8 Struktur Tokotrienol dan Tokoferol (Musa *et al.*, 2012)

Minyak kelapa sawit yang berasal dari daunnya telah dilaporkan pula memiliki beberapa efek terhadap organ salah satunya pada ginjal dimana efeknya adalah mencegah kerusakan glomerulus dengan menurunkan kadar MDA (Malondialdehid), BUN, dan kreatinin serum pada pasien hipertensi. Selain itu terdapat pula efek pencegahan terhadap GGA (Mohamed, 2014).

2.7 Kitosan

Kitosan merupakan polimer alami yang diperoleh dari hasil deasetilasi kitin. Kitin yang menjadi sumber pembuatan kitosan diantaranya adalah yang berasal dari *Crustacea* udang dan kepiting dimana kitin merupakan salah satu komponen pelindung kulit luar famili tersebut. Kitosan termasuk polimer alami dengan keberadaan yang paling melimpah setelah selulosa (Sinha *et al.*, 2004).



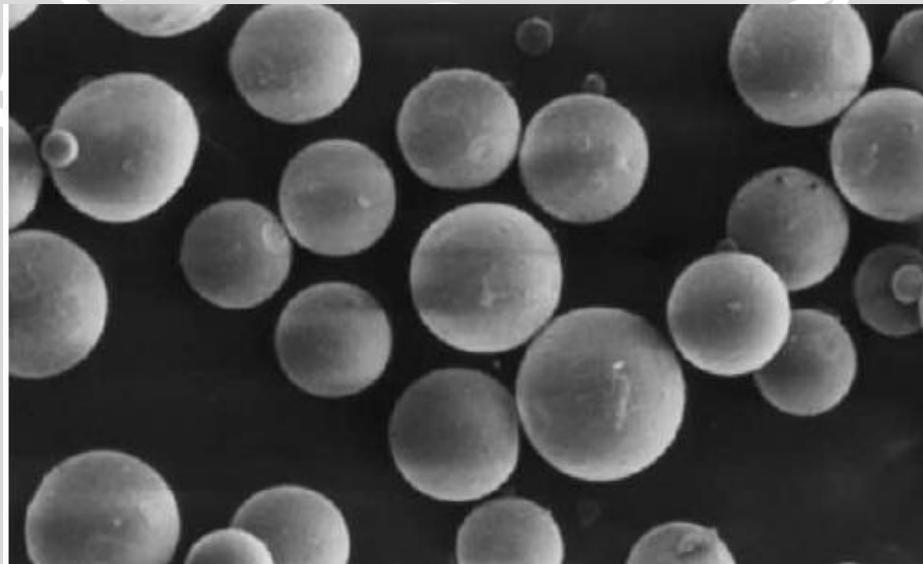
Gambar 2.9 Struktur Kitosan (Sinha *et al.*, 2004)

Kitosan termasuk senyawa basa lemah yang tidak larut dalam air maupun pelarut organik namun dapat larut dalam larutan asam dengan $\text{pH} < 6,5$. Kitosan dapat dipresipitasi pada larutan basa atau dengan polianion hingga terbentuk gel pada kondisi pH yang lebih rendah. Kitosan yang terdapat dipasaran memiliki berat molekul rata-rata antara 3.800-2.000.000 dalam bentuk deasetilasi mencapai 66-99%. Karakteristik kitosan yang *biodegradable*, memiliki toksisitas yang rendah, dan memiliki sifat biokompatibilitas yang baik menjadikan alasan kitosan untuk digunakan dalam bidang biomedis dan formulasi farmasetika. Dalam formulasi tablet, kitosan sering digunakan sebagai pembawa, disintegran, pengikat, agen granulasi, dan pembawa pada sistem pelepasan diperlama (Sinha *et al.*, 2004).

Kitosan juga digunakan dalam sistem penghantaran obat ke ginjal dengan bentuk Berat Molekul Rendah (BMR). Salah satu penggunaannya adalah dengan dikonjugasi dalam bentuk N-asetilasi kitosan berat molekul rendah dengan hasil akumulasi obat yang tinggi pada ginjal. Kitosan BMR dapat ditangkap oleh sel tubulus ginjal melalui megalin. Kitosan BMR ini cepat dieliminasi di ginjal. Berat molekul kitosan yang aman dan dapat digunakan sebagai pembawa obat adalah sebesar 19-31 kDa (Zhou *et al.*, 2013). Penelitian sebelumnya juga menunjukkan adanya efek renoprotektif dari kitosan BMR sehingga kitosan dapat digunakan dalam terapi beberapa penyakit ginjal (Chou *et al.*, 2015). Berat molekul dari kitosan memiliki peranan terhadap sifat kelarutan polimer. Semakin besar berat molekul maka kelarutan kitosan akan semakin rendah. Hal ini juga berlaku untuk kapasitas agregasi kitosan, dimana kapasitas agregasi kitosan akan meningkat ketika berat molekul kitosan meningkat (Dumitriu, 2002).

2.8 Mikrosfer

Mikrosfer terdiri dari partikel kecil dalam bentuk bulat. Diameter dari mikrosfer umumnya berkisar 1-1.000 μm . Pembuatan mikrosfer dapat menggunakan bahan yang alami maupun sintetis. Mikrosfer dapat diberikan lebih mudah karena dapat melalui pencernaan maupun injeksi. Mikrosfer juga dapat digunakan dalam sistem penghantaran obat untuk bagian yang spesifik misalnya dalam sistem penghantaran tertarget ke organ tertentu. Formulasi mikrosfer yang mudah membuat mikrosfer cukup sering digunakan. Bentuk mikrosfer juga mampu melindungi sifat spesifik obat (Sharma, 2014).



Gambar 2.10 Mikrosfer Kitosan (Sinha *et al.*, 2004)

Penggunaan mikrosfer kitosan dapat meningkatkan absorpsi dari elemen hidrofilik. Mikrosfer kitosan juga dapat digunakan untuk obat yang tidak larut. Penggunaan mikrosfer kitosan juga menunjukkan hasil yang baik pada sistem penghantaran obat dengan target area yang diinginkan. Dalam bentuk mikrosfer kitosan, fluktuasi dari kadar obat dapat dicegah atau dikurangi sehingga dapat dihasilkan efikasi terapi yang optimal dengan insiden efek samping yang menurun (Mitra dan Baishakhi, 2011).