

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Cisplatin adalah suatu zat yang banyak digunakan untuk terapi anti kanker yang telah digunakan untuk pengobatan berbagai jenis kanker pada berbagai organ, seperti kandung kemih, kepala leher, paru-paru, ovarium dan testis. Cisplatin efektif terhadap berbagai jenis tipe kanker, seperti karsinoma, tumor sel germinal, limfoma dan sarkoma. Cisplatin bekerja dengan menautkan silang dari basa purin di DNA dan menghambat perbaikan kerusakan DNA, sehingga terjadi kerusakan DNA yang akan berakibat pada apoptosis sel kanker (Dasari dan Tchounwou, 2014).

Akan tetapi, cisplatin juga dapat menimbulkan efek samping berupa nefrotoksisitas sehingga berakibat pada *acute kidney injury* (AKI). AKI mengharuskan penderita melakukan dialisis kronis dan menyebabkan penurunan dari kualitas hidup penderita. Angka mortalitas penderita AKI yang dirawat di rumah sakit berkisar antara 45-70% (Wald et al., 2009). Selain itu, biaya medis yang dikeluarkan oleh pasien dengan AKI dapat mencapai USD 7933 lebih besar dari pasien tanpa AKI. AKI juga meningkatkan *length of stay* dari pasien yang menjalani rawat inap (Silver et al., 2017).

Bagian yang sangat rentan terhadap efek toksik obat adalah tubulus, karena berperan dalam reabsorpsi filtrat yang mengandung toksin (Perazella, 2018). Selain tubulus, komponen glomerulus ginjal juga dapat terpengaruh oleh efek nefrotoksik obat. Pada percobaan dengan babi guinea, menemukan bahwa cisplatin dapat menimbulkan kerusakan pada komponen-komponen glomerulus: kapiler glomerulus, *basement membrane*, podosit, sel mesangial dan sel parietal. Efek toksik cisplatin juga teramati pada organel sitoplasmik, seperti mitokondria, nukleus dan retikulum endoplasma (Kohn et al., 2002). Mekanisme nefrotoksisitas pada komponen glomerulus

dapat melalui perusakan langsung terhadap sel maupun melalui mekanisme imunologis yang diinduksi obat. Akan tetapi, namun belum banyak penelitian mengenai nefrotoksisitas pada komponen glomerulus (Radhakrishnan dan Perazella, 2015).

Apoptosis adalah suatu proses dimana sel mati dengan mengaktifkan enzim yang akan mendegradasi DNA dan protein sitoplasmik sehingga sel mati dan menjadi badan apoptotik yang akan difagositosis oleh fagosit. Apoptosis terjadi baik dalam keadaan fisiologis maupun dalam keadaan patologis. Apoptosis berfungsi untuk mengeliminasi sel yang memiliki potensi bahaya, seperti *self reactive lymphocyte*, sel tumor dan sel yang terinfeksi virus; maupun sel yang sudah tidak dibutuhkan lagi oleh tubuh (Kumar et al., 2018). Kematian sel pada nekrosis berbeda dengan kematian pada apoptosis, dimana pada nekrosis, kematian sel terjadi karena adanya kerusakan sel secara ireversibel yang disebabkan oleh proses patologis, sehingga menyebabkan pembengkakan sel yang diikuti dengan pecahnya membran sel, sehingga enzim-enzim intraseluler berada dalam ruang ekstraseluler, sehingga menimbulkan reaksi inflamasi yang merusak sel-sel di sekitarnya (Kumar et al., 2018)

Terdapat dua jalur apoptosis utama, yaitu jalur intrinsik (jalur mitokondria) yang dipicu oleh adanya kerusakan sel dan jalur ekstrinsik (jalur *death receptor*), yang dipicu oleh reaksi ligan dengan *death receptor*. Kedua jalur ini pada akhirnya akan memicu aktivasi kaspase eksekutor untuk mengaktifasi berbagai enzim untuk mendegradasi DNA dan komponen seluler lainnya (Kumar et al., 2018). Namun terdapat juga jalur apoptosis yang tidak melibatkan caspase eksekutor yang dikenal dengan *caspase-independent pathway*. Pada jalur ini terdapat protein kunci bernama AIF yang dapat menginduksi kondensasi kromatin dan degradasi DNA sehingga terjadi kematian sel (Broker et al., 2005).

Glutamin adalah asam amino non-esensial (dapat disintesis oleh tubuh sehingga tidak harus diperoleh melalui makanan) dan merupakan asam amino yang paling banyak terdapat di tubuh manusia (Mates et al., 2006). Glutamin yang diberikan secara peroral dapat menghambat kerusakan peroksidatif lipid secara sebagian pada tikus terpapar cisplatin, namun tidak adekuat dalam menghambat nefrotoksisitas (Mora et al., 2003). Glutamin dapat mengurangi efek nefrotoksisitas yang diinduksi cisplatin dengan mengurangi akumulasi cisplatin (Kim et al., 2015).

Hamiel et al. (2009) dalam penelitiannya menemukan bahwa pemberian glutamin dapat meningkatkan ekspresi Hsp70 pada sel fibroblas tikus melalui induksi jalur HBP. Hsp70 adalah protein yang berfungsi dalam pelipatan protein, mulai dari pelipatan dan penyusunan protein baru, pelipatan ulang protein yang cacat, translokasi membran dari protein organel dan sekretori, dan mengontrol aktivitas protein regulator. Hsp70 berinteraksi dengan protein-protein yang berperan sebagai regulator kunci dalam jalur transduksi sinyal yang mengontrol proliferasi, diferensiasi dan apoptosis (Mayer dan Bukau, 2004).

AIF adalah flavoprotein yang terlokalisasi dalam mitokondria. Dalam kejadian *caspase-independent apoptosis*, AIF akan mengalami translokasi menuju sitosol dan inti sel. AIF akan berikatan dengan DNA di dalam inti sel dan menyebabkan kondensasi kromatin dan degradasi DNA sehingga berujung pada kematian sel (Broker et al., 2005; Liang et al., 2004; Kroemer dan Martin, 2005). Hsp70 dapat menghambat translokasi AIF ke dalam nukleus, sehingga apoptosis dapat dicegah (Kim et al., 2018).

Berdasar uraian yang telah disampaikan di atas, dapat dilihat bahwa peningkatan penggunaan cisplatin sebagai obat kemoterapi kemungkinan akan berkontribusi dalam meningkatkan kejadian nefrotoksisitas, dan untuk mencegahnya tentu dibutuhkan suatu agen nefroprotektif. Pemberian glutamin berhubungan dengan peningkatan Hsp70 yang

berkontribusi dalam mencegah apoptosis melalui hambatan pada translokasi AIF keluar dari mitokondria, sehingga glutamin memiliki potensi sebagai agen nefroprotektif. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti efek nefroprotektif glutamin intravena terhadap ekspresi AIF pada apoptosis pada sel epitel parietal glomerulus ginjal tikus putih jantan yang terpapar cisplatin, yang mana pada saat ini telah secara luas digunakan sebagai modalitas utama kemoterapi walau memiliki efek nefrotoksik. Harapannya, hasil dari penelitian ini dapat memberikan pengetahuan mengenai efek nefroprotektif glutamin khususnya dalam mencegah apoptosis sel epitel glomerulus ginjal pada pemberian cisplatin, sehingga dapat diaplikasikan dalam dunia medis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pemberian glutamin intravena berkontribusi pada penurunan ekspresi AIF pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin?
2. Apakah pemberian glutamin intravena berkontribusi pada penurunan tingkat apoptosis pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengungkap kontribusi pemberian glutamin intravena pada penurunan ekspresi AIF pada penurunan tingkat apoptosis pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menganalisis kontribusi pemberian glutamin intravena pada penurunan ekspresi AIF pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin.
2. Menganalisis kontribusi pemberian glutamin intravena pada penurunan tingkat apoptosis pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat teoritis**

1. Memberikan pengetahuan mengenai kontribusi pemberian glutamin intravena pada penurunan ekspresi AIF pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin.
2. Memberikan pengetahuan mengenai kontribusi pemberian glutamin intravena pada penurunan tingkat apoptosis pada sel epitel parietal glomerulus tikus putih jantan yang terpapar cisplatin.

### **1.4.2. Manfaat praktis**

1. Memberikan informasi yang dapat dipakai sebagai dasar rujukan dalam pengembangan tindakan pencegahan efek nefrotoksik dari cisplatin.
2. Memberikan informasi pada masyarakat akan kegunaan dari glutamin sebagai bahan nefroprotektif yang berkontribusi dalam pencegahan efek nefrotoksik dari cisplatin