

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ filtrasi pada manusia yang berfungsi menyaring serta membuang zat sisa metabolisme keluar melalui urin. Organ ini terbagi dalam empat kompartemen yaitu kapsula bowman, intesisial, tubulus, dan pembuluh darah (Yang *et al.*, 2016). Kompartemen kapsula bowman didalamnya terdapat glomerulus yang berisi pembuluh darah afferent dan efferent. Pada dinding pembuluh bagian dalam terdapat lapisan sel-sel endotel yang berperan mendukung fungsi filtrasi glomerulus. Pada dinding luar glomerulus terdapat lapisan epitel viseral yang terdiri dari sel podosit dan epitel parietal yang melekat pada dinding dalam kapsula bowman (Yang *et al.*, 2016).

Pada kasus gagal ginjal akut maupun kronis, terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus yang salah satu sebabnya adalah kerusakan pada sel endotel glomerulus yang disertai kerusakan pada lapisan epitel viseral dan parietal. Laju filtrasi glomerulus atau *glomerulus filtration rate* (GFR) dapat dihitung dengan mengukur kadar kreatinin dalam urin. Semakin tinggi kadar kreatinin maka semakin rendah laju filtrasinya. Sehingga tingginya kadar kreatinin dapat dijadikan indikasi gagal ginjal (Bastard *et al.*, 2019).

Angka penderita gagal ginjal kronis di Indonesia cenderung menunjukkan kenaikan 1,8 permil dari tahun 2013-2018 (Balitbangkes, 2018). Kenaikan ini menunjukkan bahwa ginjal merupakan organ yang rentan terhadap kerusakan secara neoplastik dan non-neoplastik. Penyebab secara neoplastik dapat ditinjau dari keganasan pada ginjal seperti *Renal Cell Carcinoma* (RCC) termasuk *Clear Cell Carcinoma* (CCC), *Papillary Renal Cell Carcinoma* (PRCC), dan *Chromophobe Renal Cell Carcinoma* (CRCC) (Verratti *et al.*, 2019). Sedangkan kerusakan non-neoplastik ditinjau dari kerusakan fungsi filtrasi tanpa adanya keganasan, seperti gagal ginjal akibat hipertensi (Judd and Calhoun, 2015), diabetes mellitus (Karner-Hutuleac, 2012), dan efek nefrotoksik obat (Qu *et al.*, 2018). Salah satu efek nefrotoksik ditimbulkan dari penggunaan kemoterapi jangka panjang (Alibakhshi *et al.*, 2018).

Prevalensi nefrotoksik pada pemakaian kemoterapi dengan kanker tulang menunjukkan diagnosis metastasis tulang, usia rata-rata adalah 67 tahun dan 24% pasien menunjukkan *renal insufficiency* (RI). Prevalensi 5 tahun adalah 43% untuk RI dan 71% untuk *chronic kidney disease* (CKD) di antara pasien RI. Hampir setengah (46%) dari pasien CKD menerima *intravenous bisphosphonate* (IV BP) dalam 12 bulan setelah konfirmasi eGFR dan 13% dari pasien ini menerima setidaknya satu agen nefrotoksik lainnya selama periode tersebut (Hernandez et al., 2015). Sedangkan di Indonesia, prevalensinya 34,1% pasien mengalami efek nefrotoksik dari kemoterapi cisplatin (Prasaja *et al*, 2015).

Salah satu bahan kemoterapi yang digunakan adalah cisplatin. Penggunaannya yang luas pada neoplasma jinak dan ganas, menjadikan pilihan utama dalam terapi kanker. Namun penelitian akhir-akhir menunjukkan cisplatin menyebabkan kerusakan pada sel epitel tubulus serta glomerulus. Cisplatin menyebabkan apoptosis pada sel neoplasma, namun sel normal dapat terkena dampak apoptosis yang serupa (Gómez-Sierra *et al.*, 2018).

Kenaikan kejadian apoptosis pada sel normal dapat dievaluasi dengan protein-protein proapoptosis dan antiapoptosis. Marker proapoptosis yang umum diketahui adalah *bcl-2 associated x protein* (Bax), cysteine-aspartate protease (caspase 12), Apaf-1 dan procaspase 9, sedangkan protein anti apoptosis seperti Bcl2 (Portt *et al.*, 2011). Turunnya ekspresi protein Bcl 2 dari ambang normal pada pemberian kemoterapi, menunjukkan telah terjadi kerusakan pada sel epitel lapisan viseral dan parietal glomerulus. Pemeriksaan ekspresi protein Bcl 2 dilakukan melalui pewarnaan Imunohistokimia dengan antigen Bcl2 (Portt *et al.*, 2011). Efek nefrotoksik diatas diperlukan bahan yang dapat menurunkan tingkat kerusakannya yang disebut bahan nefroprotektif. Bahan-bahan tersebut bisa disintesis secara kimia maupun dari bahan alam seperti glutamin, zingerone, L-theanin, virgin coconut oil, dan masih banyak yang lainnya (Alibakhshi *et al.*, 2018, Altinkaynak *et al.*, 2018, Famurewa *et al.*, 2017).

Dari uraian diatas maka penggunaan kemoterapi tidak dapat dihindari menyebabkan kerusakan pada ginjal. Dengan demikian pasien kanker yang mendapat kemoterapi berisiko untuk mengalami gagal ginjal kronis. Maka diperlukan penelitian lebih lanjut kombinasi terapi yang tepat pada kemoterapi dan bahan nefroprotektif agar efek samping nefrotoksik dapat ditekan. Glutamin menjadi solusi yang sedang dikembangkan karena menghambat efek nefrotoksik dari cisplatin dengan menghambat reseptor OCT2, protein p53, kaspase 3, dan TNF-a. Kombinasi glutamin

dengan cisplatin akan meningkatkan kemanjuran dan keamanan kemoterapi. Diharapkan dengan dengan penggunaan glutamin sebagai agen nefroprotektif pasien yang mendapat kemoterapi dapat terhindar dari risiko kerusakan pada ginjal (Gao *et al.*, 2019).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi peningkatan ekspresi protein Bcl2 sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.
2. Apakah terjadi penurunan jumlah sel yang mengalami apoptosis pada sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin menggunakan apoptosis kit.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Utama

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui ekspresi protein Bcl2 dan kejadian apoptosis sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui peningkatan ekspresi protein Bcl2 sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin menggunakan pemeriksaan imunohistokimia.
2. Mengetahui penurunan jumlah sel yang mengalami apoptosis pada sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin menggunakan apoptosis kit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Melalui penelitian ini diharapkan dapat mengetahui peningkatan ekspresi protein Bcl2 dan kejadian apoptosis sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin. dan sebagai acuan untuk penelitian lainnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan terhadap peningkatan ekspresi protein Bcl2 dan kejadian apoptosis sel epitel lapisan parietal kapsula Bowman ginjal tikus (*Rattus norvegicus Wistar*) jantan pada pemakaian nefroprotektif glutamin yang terpapar nefrotoksik modalitas kemoterapi cisplatin.