

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1. Latar Belakang**

Prevalensi penyakit metabolik khususnya penyakit ginjal di Indonesia mengalami tren yang cukup tinggi. Berdasarkan data Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) tahun 2017, beban negara akibat penyakit ginjal kronik tercatat 3.657.691 prosedur dialisis dengan total biaya sebesar Rp3,1 triliun. Sedangkan menurut WHO pada tahun 2018, penyakit ginjal di seluruh dunia memiliki dampak tidak langsung pada morbiditas dan mortalitas global dengan meningkatkan risiko yang terkait dengan setidaknya lima pembunuh utama lain: penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dan malaria. Studi Global Burden of Disease (GBD) 2015 memperkirakan bahwa 1,2 juta kematian dan 19 juta *disability-adjusted life-years* (DALYs) yang terjadi karena penyakit kardiovaskular secara langsung dikaitkan dengan penurunan tingkat filtrasi glomerulus.

Penyakit gagal ginjal dapat menyerang berbagai usia mulai dari belia hingga lanjut. Menurut 9th *Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2016, prevalensi usia pasien yang melakukan hemodialisis meningkat seiring bertambahnya usia dan mengalami puncaknya pada usia 45—54 tahun, yang merupakan usia produktif. Jika kasus gagal ginjal tidak mendapatkan perhatian dan penanganan yang baik, maka dikhawatirkan akan menimbulkan masalah di kemudian hari dengan memakan biaya, tenaga, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Salah satu etiologi dari penyakit kegagalan ginjal adalah kerusakan nefron permanen yang disebabkan oleh toksin.

Salah satu zat yang memiliki sifat nefrotoksik terhadap ginjal adalah Cisplatin. Cisplatin adalah obat kemoterapi paten yang banyak digunakan untuk terapi keganasan spektrum luas meliputi keganasan kepala dan leher, esophagus, kandung kemih, dan metastasis testis, ovarium, payudara, dan *non-small cell lung cancer* (Reck M et al, 2010; Filipski KK et al, 2008). Namun, aplikasi klinis dari Cisplatin ini terbatas oleh karena adanya efek toksisitas organ yang tinggi seperti nefrotoksik, neurotoksik, ototoksik, dan hepatotoksik (Karasawa et al, 2015; Guo et al, 2018). Lebih dari 70% pasien anak yang menerima cisplatin mengalami disfungsi ginjal (Skinner et al., 1998) dan *Acute Kidney Injury* (AKI) terjadi pada 20–30% dari seluruh pasien (Miller et al, 2010). Disfungsi ginjal biasanya dimulai beberapa hari setelah dosis standar pengobatan cisplatin (50-120 mg / m²) dan diungkapkan oleh peningkatan kadar kreatinin serum dan urea darah nitrogen (Akca et al., 2010).

Pengobatan cisplatin menginduksi dilatasi tubular masif dan pembentukan *cast* di beberapa lumen tubulus ginjal. Kadang-kadang ditemukan nekrosis tubular fokal, penebalan membran basal di tubulus ginjal dan kapsul Bowman, dan infiltrasi sel mononuklear fokal. Kerusakan tubular ginjal juga terjadi dengan adanya vakuolisasi dan deskuamasi sel epitel. Beberapa glomeruli mengalami nekrosis, dan sisa glomeruli yang normal sering menunjukkan ruang periglomerular yang membesar (Tarlacalisir et al, 2008).

Mekanisme dari nefrotoksik cisplatin salah satunya adalah melalui apoptosis. Jalur yang menginduksi apoptosis ada tiga yaitu intrinsik, ekstrinsik, dan stress retikulum endoplasma (Kumar et al, 2015).

Glutamin (simbol Gln atau Q) adalah asam α -amino yang digunakan dalam biosintesis protein. Glutamin merupakan salah satu bahan pembuatan glutathione yang merupakan antioksidan poten dalam tubuh.

Wischmeyer pada tahun 2002 menyebutkan bahwa dosis tunggal glutamin intravena dapat meningkatkan ekspresi HSP, mengurangi cedera organ akhir, dan meningkatkan kelangsungan hidup dari syok septik pada tikus. Efek glutamin tersebut juga disebutkan dalam penelitian Liang Jing et al pada tahun 2007 bahwa Gln (glutamin) secara efektif meningkatkan reaktivitas vaskular dengan menginduksi ekspresi HSP70, mengurangi pelepasan sitokin inflamasi dan biosintesis peroksida pada tikus syok LPS.

Glutamin juga dapat mengurangi apoptosis dengan menghambat stres oksidatif yang dibuktikan pada hasil percobaan tikus yang mengalami colitis diinduksi 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (Crespo et al, 2012).

Kadar kaspase-12 dalam epitel glomerulus belum pernah diteliti. Padahal waktu paparan toksin yang diterima oleh glomerulus tinggi, dan capsula bowman terpapar lebih dahulu dibanding dengan tubulus. Sebuah penelitian membuktikan bahwa capsula bowman memiliki peran dalam fungsi fisiologis glomerulus normal. Cedera podosit merangsang aktivasi sel glomerulus yang meluas ke berkas glomerulus sehingga menyebabkan sclerosis segmental dan global dengan menghasilkan matriks lebih dan menghancurkan lumen kapiler dari glomerulus (Al Hussain et al, 2017).

Penelitian ini akan menganalisis efek nefroprotektif glutamin intravena terhadap kejadian apoptosis sel epitel glomerulus dengan memeriksa ekspresi kaspase-12 yang merupakan inisiator pada apoptosis jalur stress retikulum endoplasma. Pro-kaspase 12 banyak ditemukan pada retikulum endoplasma terutama pada tubulus proksimal ginjal. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pemecahan masalah atas penyakit gagal ginjal yang disebabkan oleh modalitas kemoterapi cisplatin.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan tersebut diatas, didapatkan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut,

- 1.2.1 Apakah didapatkan penurunan ekspresi kaspase-12 pada pemberian nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin?
- 1.2.2 Apakah didapatkan penurunan apoptosis pada pemberian nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin?

1.3. Tujuan Penelitian

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

1.3.1. Tujuan umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui perubahan ekspresi kaspase-12 pada pemberian nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin.

1.3.2. Tujuan khusus

- 1) Menganalisis adanya penurunan ekspresi kaspase-12 pada pemberian nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin.
- 2) Menganalisis adanya penurunan apoptosis pada pemberian nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat akademis

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman mengenai efek nefroprotektif glutamin intravena terhadap apoptosis sel epitel glomerulus tikus putih jantan yang dipapar cisplatin.

1.4.2. Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi penggunaan glutamin sebagai nefroprotektif sel epitel glomerulus ginjal yang terpapar cisplatin untuk penelitian selanjutnya atau uji preklinis yang tingkatannya lebih tinggi.