BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal dalam waktu yang cepat (hitungan jam sampai dengan harian. Secara klinis kondisi gagal ginjal menyebabkan akumulasi produk limbah, elektrolit, dan cairan, serta menyebabkan berkurangnya fungsi kekebalan tubuh dan terjadinya disfungsi organ non-ginjal (Singbartl dan Joannidis, 2015). Penyakit gagal ginjal akut memiliki morbiditas dan angka kematian tinggi. Kondisi ini disebabkan adanya retensi masif senyawa nitrogen yang ditandai dengan peningkatan kadar ureum atau nitrogen urea darah (BUN) dan kadar kreatinin (Ciriano *et al*., 2018). Pendekatan terapi klinis gagal ginjal akut seperti hemodialisis dan transplantasi ginjal telah berkembang pesat selama beberapa dekade terakhir, namun belum ada efek yang signifikan dalam meningkatkan fungsi ginjal pasca terapi (Demirjian dan Paganini, 2011). Transplantasi ginjal disisi lain memerlukan teknik yang kompleks dan berpotensi menyebabkan infeksi serta rejeksi penerima donor yang tinggi (Devos *et al*, 2014; Vogelzang, 2015). Kondisi ini memicu upaya pencarian terapi baru, salah satunya dengan menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSC) (Villanueva *et al*, 2013). Studi terkini mengungkapkan bahwa MSC mampu berdifferensiasi menjadi berbagai sel spesifik termasuk sel renal. MSC dengan kemampuan parakrinnya juga mampu mensekresi *growth factor* dan agen antiinflamasi

yang berperan penting dalam menstimulasi pembentukan jaringan baru (Putra, 2019). *Hypoxic* merupakan kondisi terjadinya defisiensi oksigen, yang dapat mengakibatkan kerusakan sel karena penurunan respirasi oksidatif aerob dan disisi lain dapat meningkatkan aktivitas MSC dengan merangsang pengeluaran berbagai molekul seperti antiinflamasi dan molekul pro regenerasi (VEGF, PDGF, IGF, FGF-2 dan Ang-1) (Kumar *et al*, 2015; Kwon *et al*, 2013; Putra, 2019). Namun sampai saat ini publikasi terkait dengan pengaruh *hypoxic* MSC terhadap kadar ureum pada tikus gagal ginjal akut (GGA) belum banyak dipublikasikan.

GGA merupakan penyebab utama kasus dibidang nefrologi dan berkaitan dengan angka kematian yang tinggi. Penyebab utama GGA termasuk iskemia, hipoksia atau nefrotoksisitas (Basile *et al*., 2012). Setiap tahunnya, sekitar 1,7 juta orang diperkirakan meninggal karena gagal ginjal akut (Mehta *et al*., 2015). Di kawasan negara Asia, kasus gagal ginjal yang dirawat oleh rumah sakit berdasarkan kriteria *the International Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) sebesar 19,4% untuk wilayah Asia Timur, 7,5% di wilayah Asia Selatan, 31,0% di wilayah Asia Tenggara, 9,0% di wilayah Asia Tengah, dan 16,7% di wilayah Asia Barat. Sedangkan untuk angka mortalitasnya sebesar 36,9% di wilayah Asia Timur, 13,8% di wilayah Asia Selatan, dan 23,6% di wilayah Asia Barat (Susantitaphong *et al*., 2013). Angka kejadian GGA yang tinggi ini pada pasien yang dirawat di rumah sakit mengungkapkan beban medis GGA yang sangat besar di Asia, seperti di semua wilayah dunia (Yang, 2016).

MSC merupakan kandidat yang kuat sebagai terapi seluler untuk pengobatan berbagai macam penyakit (Putra, 2019). Studi yang telah dilakuan menunjukkan bahwa setelah dilakukan transplantasi, MSC mampu memperbaiki jaringan yang rusak melalui efek parakrin yang dihasilkan (Paterson *et al*, 2014; Putra, 2019). MSC dapat aktif saat jaringan mengalami kerusakan termasuk pada saat keadaan hipoksia (Berk *et al*, 2010). Data penelitian dengan penggunaan MSC menyebutkan bahwa terjadi perbedaan hasil terapi dengan MSC pada berbagai penyakit, diantaranya seperti *Myocardial Infarction* (22,9%), *graft versu host disease* (16,0%), *brain injury* (0,4%), *parkinson's disease* (0,8%) (Xin, 2013). Data tersebut secara jelas menunjukkan perbedaan dalam jumlah persentase keberhasilan. Salah satu faktornya yang diduga berkaitan dengan hasil terapi MSC yang berbeda karena MSC tidak aktif. Hal ini didukung penelitian sebelumnya dimana keberhasilan terapi dipengaruhi oleh aktif dan tidaknya MSC(Marr *et al*, 2010). Ketidakaktifan MSC berpotensi menyebabkan kegagalan terapi yang berimplikasi pada beban ekonomi seseorang bahkan kecacatan dan kematian. Penelitian terbaru yang dilakukan Putra *et al* (2019) menunjukkan tedapat penurunan yang signifikan terhadap nilai BUN dan kadar kreatinin pada tikus gagal ginjal akut dengan pemberian MSC yang dihipoksia dibandingkan dengan MSC normal dan kontrol.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka diperlukan upaya penelitian berupa pengaruh *hypoxic mesenchymal stem cell* terhadap kadar ureum pada

gagal ginjal akut. Pada penelitian ini peneliti menggunakan 2 dosis *hypoxic* MSC yang berbeda dosis dengan penelitian sebelumnya.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh *hypoxic mesenchymal stem cell* terhadap kadar ureum pada gagal ginjal akut

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh *hypoxic mesenchymal stem cell* terhadap kadar ureum pada gagal ginjal akut.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui kadar ureum pada tikus gagal ginjal akut tanpa perlakuan (kontrol),

1.3.2.2 Mengetahui kadar ureum pada tikus gagal ginjal akut pada kelompok perlakuan 1 (*hypoxic* MSC $1x10^6$ sel),

1.3.2.3 Mengetahui kadar ureum pada tikus gagal ginjal akut pada kelompok perlakuan 2 (*hypoxic* MSC $2x10^6$ sel),

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1 Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan tentang penggunan pemberian *hypoxic* MSC terhadap kadar ureum pada tikus model gagal ginjal akut.

1.4.1.2 Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk para dokter dalam pengembangan penelitian terapi alternatif gagal ginjal akut.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang *hypoxic* MSC.

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
UNISSULA
جامعة سلطان أجونج الإسلامية