

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gagal ginjal akut (GGA) merupakan penurunan mendadak laju filtrasi glomerulus (LFG) yang terjadi selama beberapa jam hingga sehari-hari serta diikuti ketidakmampuan ginjal untuk mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit secara tepat. GGA merupakan kondisi yang mengancam nyawa (Shah *et al.*, 2016). Dialisis merupakan pengobatan umum untuk GGA, namun terapi ini tidak menjamin perbaikan fungsi ginjal secara optimal. Perbaikan yang tidak optimal dapat menyebabkan fibrosis interstitial tubulus yang dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (Chawla dan Kimmel, 2012; Coca *et al.*, 2012). Diperlukan intervensi secara inovatif untuk meningkatkan perbaikan kondisi pasien (Lameire *et al.*, 2013). Penilaian perbaikan fungsi ginjal dapat dilihat dari kadar ureum serum dalam tubuh (Oh, 2011). Peningkatan kadar ureum yang tinggi dapat menjadi salah satu indikator terjadinya GGA (Lu *et al.*, 2018). Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa *mesenchymal stem cell* (MSC) bisa menjadi terapi alternatif yang menjanjikan untuk GGA karena MSC tidak menimbulkan efek immunosupresi, dan MSC dapat bermigrasi ke daerah yang rusak untuk memperbaiki kerusakan struktural dan fungsional pada cedera ginjal (Togel dan Westenfelder, 2012; Wang *et al.*, 2014). Salah satu pengembangan produk dari MSC adalah *Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium* (MSC-CM) dimana memiliki prospek yang

menjanjikan untuk diproduksi sebagai obat untuk pengobatan regeneratif di masa yang akan datang (Pawitan, 2014). Namun sampai saat ini penelitian terkait dengan pengaruh MSC-CM terhadap kadar ureum pada gagal ginjal akut belum banyak dipublikasikan.

Insiden GGA terus meningkat beberapa tahun terakhir, terutama di kalangan pasien rawat inap lansia. Angka kejadian GGA dan tingkat kematiannya menunjukkan variasi yang signifikan di seluruh negara (Negi *et al.*, 2018). Angka kejadian GGA sekitar 21% dari total pasien yang di rawat di seluruh dunia (Mehta *et al.*, 2015). Sebanyak 13,3 juta orang per tahun di seluruh dunia menderita GGA, 85% di antaranya terjadi di negara berkembang. GGA juga diperkirakan berkontribusi terhadap sekitar 1,7 juta kematian setiap tahunnya (Lewington *et al.*, 2013). Menurut WHO *Country Health Profiles* tahun 2012, Penyakit ginjal menempati peringkat ke-10 penyebab kematian di Indonesia dengan persentase sebesar 2,6% (WHO, 2015). Ada semakin banyak bukti bahwa GGA dikaitkan dengan komplikasi jangka pendek dan jangka panjang yang serius, khususnya peningkatan mortalitas dan morbiditas, perkembangan penyakit ginjal kronis dan beban biaya perawatan kesehatan yang tinggi. Dengan demikian, GGA sekarang diakui sebagai masalah kesehatan masyarakat yang utama (Lewington *et al.*, 2013; Mehta *et al.*, 2015).

Studi yang telah dilakukan sekarang ini menunjukkan bahwa setelah dilakukan transplantasi, MSC dapat memperbaiki jaringan yang rusak melalui efek parakrin yang ditimbulkan (Paterson *et al.*, 2014). Kemampuan

MSC ini tidak diimbangi dengan kemampuan bertahan hidup yang lama serta memiliki kekurangannya dalam hal distribusi kepada pasien (Pawitan, 2014). Untuk itu beberapa terobosan terbaru pada pengembangan MSC terus dilakukan seperti pengembangan MSC-CM. Upaya dalam hal memaksimalkan potensi efek parakrin dari MSC-CM dapat menggunakan berbagai cara salah satunya dengan pengkondisian MSC pada lingkungan hipoksia (Madrigal *et al.*, 2014). Penelitian terbaru yang dilakukan Putra *et al* (2019) didapatkan penurunan yang signifikan terhadap nilai BUN dan kadar kreatinin setelah pemberian MSC yang dihipoksia pada tikus gagal ginjal akut yang diinduksi dengan gentamicin dibandingkan dengan MSC normal dan kontrol. Penelitian yang dilakukan oleh Abouelkheir *et al.* (2016) membuktikan bahwa pemberian MSC dan MSC-CM telah terbukti dapat memberi perbaikan pada fungsi ginjal pada tikus dengan model gagal ginjal akut, dimana baik MSC dan MSC-CM mampu menurunkan tingkat kerusakan jaringan dan apoptosis sel tubular. Model gagal ginjal akut diperoleh dengan menginduksi hewan coba menggunakan gentamicin yang menyebabkan kerusakan nekrosis tubular akut (Kasper *et al.*, 2015; Putra *et al.*, 2019). Berdasarkan referensi beberapa penelitian, dosis MSC-CM pada tikus model gagal ginjal akut maupun kronik yakni 200 μ L sebagai dosis terendah dan 400 μ L sebagai dosis tertinggi (Hu *et al.*, 2020).

Berdasarkan hal tersebut diatas maka diperlukan upaya penelitian berupa pengaruh MSC *conditioned medium* dosis tinggi terhadap kadar ureum pada gagal ginjal akut.

1.2. Rumusan Masalah

Adakah pengaruh MSC-CM dosis tinggi terhadap penurunan kadar ureum pada gagal ginjal akut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh MSC-CM dosis tinggi terhadap penurunan kadar ureum pada gagal ginjal akut.

1.3.2. Tujuan Khusus

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

1.3.2.2 Mengetahui penurunan kadar ureum pada tikus gagal ginjal akut pada kelompok perlakuan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Memberikan manfaat berupa ilmu pengetahuan tentang penggunaan MSC-CM 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

1.4.2.1. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang aplikasi dari MSC-CM pada gagal ginjal akut.

