

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kolestasis merupakan keadaan terhambat atau berkurangnya sekresi dan aliran asam empedu. Kolestasis dapat terjadi akibat gangguan fungsional sel hepatosit dalam mensekresi asam empedu ataupun gangguan berupa obstruksi pada jalur aliran empedu.¹ Kolestasis apabila berlangsung dalam waktu lama dapat menyebabkan beberapa perubahan pada hati termasuk diantaranya fibrosis hepar, sirosis hepar, hingga karsinoma saluran empedu pada beberapa kasus tertentu.²

Sindrom hepatorenal dapat diartikan sebagai gagal ginjal fungsional pada seseorang dengan penyakit hepar dengan hipertensi porta. Sindrom hepatorenal merupakan salah satu komplikasi yang timbul akibat terjadinya sirosis hepar.³ Sekitar 8% pasien dewasa dengan penyakit hepar kronis seperti sirosis akan berkembang menjadi sindrom hepatorenal dan tidak ada perbedaan baik ras maupun jenis kelamin yang menjadi faktor risiko dari penyakit ini. Sindrom ini diketahui mempunyai prognosis yang tidak baik, dimana perlakuan transplantasi hati merupakan tindakan definitif pada pasien dengan sindrom ini. Sirosis hati merupakan penyebab utama terjadinya sindrom hepatorenal terutama apabila sirosis hati telah sampai stadium dekompensata yaitu stadium dimana jumlah jaringan hati yang masih sehat tersisa sedikit. Sindrom hepatorenal juga dijumpai pada pasien dengan penyakit gagal hati akut. Insidensi sindrom hepatorenal pada penyakit gagal hati akut adalah 20%-30% dengan angka kematian sekitar 70% pada pasien yang tidak melakukan transplantasi hati sebagai terapi definitif.⁴

Ketika terjadi kerusakan pada hepar, tubuh secara fisiologis akan melakukan vasokonstriksi yang cukup parah pada pembuluh darah di ginjal sebagai akibat dari vasodilatasi pada pembuluh darah splanknik di hepar.⁵ Akibat, terjadi penurunan dari laju filtrasi glomerulus ginjal dan terjadi

penurunan fungsi ginjal. *Acute kidney injury* (AKI) merupakan penyakit yang dapat timbul sebagai komplikasi dari sindrom hepatorenal yang cukup parah dan penyakit ini seringkali bersifat fatal.⁶

Ursodeoxycholic acid (UDCA) merupakan obat yang dapat meningkatkan aliran empedu dan digunakan sebagai terapi kolestasis.⁷ Secara fisiologis, UDCA diproduksi dalam tubuh sebagai asam empedu dalam konsentrasi rendah yaitu sekitar 3% dari total asam empedu.⁸ Pemberian UDCA dapat meningkatkan jumlah asam empedu di hepar dan berperan protektif pada kerusakan hepatobilier. Terdapat 4 prinsip mekanisme kerja UDCA sebagai terapi yaitu sebagai substitusi asam empedu toksik hidrofobik yang terakumulasi selama kolestasis, memberikan efek sitoprotektif pada sel hepatosit, sebagai agen antiapoptosis yang mampu memberikan perlindungan pada sel hepar, dan menstimulasi sekresi asam empedu pada hepatosit dan epitel saluran empedu.⁹ Saat ini, secara klinis UDCA digunakan dalam pengobatan batu empedu dan penyakit hepar. Selain hepar, dalam suatu penelitian menyatakan bahwa UDCA memiliki efek renoprotektif yang artinya UDCA dapat mencegah progresivitas dari kerusakan ginjal.¹⁰

Pada kerusakan hepar, terjadi penurunan konsentrasi *glutathione*. *Glutathione* (GSH) merupakan antioksidan yang ditemukan di dalam setiap sel pada tubuh dengan kadar tertinggi berada pada organ hepar.¹¹ Selain berfungsi sebagai antioksidan, GSH juga berfungsi dalam memodulasi kematian sel, pertumbuhan sel, proses inflamasi dan proses fibrogenesis hepar. Penurunan GSH memberikan dampak yang besar pada penyakit hati, dan meningkatkan angka morbiditas yang berhubungan dengan penurunan fungsi hati. Kolestasis merupakan salah satu penyakit hepar yang akan mengurangi kadar GSH dalam tubuh.¹² Selain itu, degradasi enzimatis *glutathione* melibatkan aksi dari γ -glutamyltranspeptidase yaitu enzim yang terdapat pada *brush border* sel tubulus ginjal.¹³

Oleh karena tingginya potensi *glutathione* yang mampu berperan sebagai antioksidan serta dengan terjadinya penurunan kadar *glutathione* pada kolestasis, peneliti memutuskan penggunaan *glutathione* sebagai obat yang

akan dikombinasikan dengan UDCA dalam manajemen kolestasis yang berhubungan dengan perbaikan kerusakan hepar dengan harapan pemberian kombinasi UDCA-*glutathione* mampu memperkecil kerusakan yang akan timbul di ginjal sebagai manifestasi klinis dari sindrom hepatorenal. Peneliti memilih penggunaan *glutathione* sebagai kombinasi dengan dosis maksimal dari hasil konversi yaitu UDCA 30 mg dan *glutathione* 20 mg selama 21 hari berturut-turut sesuai lama waktu terapi kolestasis dan hubungannya terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* jantan. Tikus dipilih sebagai subjek hewan coba dalam penelitian ini karena tikus *Sprague Dawley* mengalami pertumbuhan yang cepat dan mengalami maturitas pada usia 6 minggu. Para ahli memperkirakan 1 hari usia tikus sama dengan 34,8 hari usia manusia. Sehingga perlakuan pada tikus selama 21 hari sama dengan 730,8 hari atau sekitar 2 tahun hidup manusia yang mana manajemen pemberian terapi UDCA pada pasien sirosis juga dilakukan selama 2 tahun.¹⁴

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka masalah penelitian dapat dirumuskan sebagai berikut:

1.2.1 Rumusan Masalah Umum

Bagaimana pengaruh pemberian kombinasi UDCA dan *glutathione* terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis?

1.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Bagaimana perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok normal tanpa perlakuan?
2. Bagaimana perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian obat?

3. Bagaimana perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok yang diberikan dosis tunggal UDCA?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi *ursodeoxycholic acid* (UDCA) dan *glutathione* terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

- 1) Menganalisis perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis pada kelompok yang diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok normal tanpa perlakuan.
- 2) Menganalisis perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis pada kelompok yang diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian obat.
- 3) Menganalisis perbedaan derajat nekrosis tubulus ginjal tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis pada kelompok yang diberikan kombinasi UDCA-*glutathione* dibandingkan dengan kelompok yang diberikan dosis tunggal UDCA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan

Harapannya penelitian ini dapat memberikan tambahan keilmuan dan pengetahuan terkait pengaruh pemberian UDCA-*glutathione*

terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis.

1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat

Harapannya penelitian ini mampu menambah wawasan dan informasi masyarakat mengenai pengaruh pemberian UDCA-*glutathione* terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis.

1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Penelitian Selanjutnya.

Harapannya penelitian ini dapat dijadikan acuan dan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai pengembangan dari pemberian kombinasi UDCA-*glutathione* terhadap derajat nekrosis tubulus ginjal pada tikus *Sprague Dawley* dengan kolestasis.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Halim JA, dkk. <i>Pengaruh Kombinasi Ursodeoxycholic Acid (UDCA) dan Glutathione Terhadap Ekspresi TNF-α dan Tinggi Vili Mukosa Ileum Terminal Pada Kolestasis : Studi Eksperimental pada Tikus Sprague Dawley.</i> 2022. ¹⁵	Penelitian eskperimental dengan rancangan <i>post-test only controlled group design</i> menggunakan tikus <i>Sprague Dawley</i> yang dilakukan ligasi duktus biliaris kemudian dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan : Kelompok kontrol dengan pemberian dosis UDCA tunggal; Kelompok 1 dengan pemberian dosis kombinasi UDCA 10 mg dan <i>glutathione</i> 10 mg;	Penurunan bermakna ekspresi TNF- α tikus yang kolestasis pada kelompok 2 dan tikus yang kolestasis pada kelompok 3 dibandingkan dengan kelompok control. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok 1. Peningkatan tinggi vili mukosa ileum terminal pada penggunaan kombinasi UDCA dan <i>glutathione</i> dibanding penggunaan dosis

		<p>Kelompok 2 dengan pemberian dosis kombinasi UDCA 20 mg dan <i>glutathione</i> 15 mg; Kelompok 3 dengan pemberian dosis kombinasi UDCA 30 mg dan <i>glutathione</i> 20 mg. Selanjutnya, dilakukan pengukuran variabel bebas.</p>	<p>tunggal UDCA pada kelompok kontrol.</p>
2.	<p>Mehdi OM, dkk. <i>Mitigation of cholestasis-associated hepatic and renal injury by edaravone treatment: Evaluation of its effects on oxidative stress and mitochondrial function.</i> 2021.¹⁶</p>	<p>Penelitian eksperimental dengan tikus yang diligasi duktus koledokusnya kemudian diberikan <i>edaravone</i> (EDV) 10 mg/kgBB selama 14 hari berturut-turut secara intraperitoneal.</p>	<p>Terjadi peningkatan <i>reactive oxygen species</i> (ROS) pada beberapa jaringan. Ditemukan inflamasi porta, nekrosis, dan jaringan fibrosis pada hepar dan ginjal.</p>
3.	<p>Monica M, dkk. <i>Perbedaan Kadar Bilirubin pada Tikus Wistar yang Dilakukan Ligasi Duktus Koledokus Antara Kelompok yang Diberi Kombinasi UDCA-Glutathione dengan Pemberian Tunggal UDCA.</i> 2017.¹⁷</p>	<p>Penelitian eskperiemental dengan rancangan <i>post-test only controlled group design</i> menggunakan 15 tikus wistar. Sampel diligasi duktus koledokusnya kemudian dibagi menjadi 3 kelompok : K tidak diberi terapi apapun sebagai kelompok kontrol; P1 diberikan UDCA 20 mg secara per oral; P2 diberikan kombinasi UDCA 20 mg dan <i>glutathione</i> 15 mg secara intramuskular. Selanjutnya, dilakukan pengambilan darah untuk diperiksa kadar bilirubin total dan direk.</p>	<p>Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K dengan P1, K dengan P2, dan P1 dengan P2.</p>

4.	<p>Khairunnisa NI, dkk. <i>Perbedaan Derajat Fibrosis Hepar Tikus Wistar yang Dilakukan Ligasi Duktus Koledokus Antara Kelompok Pemberian Kombinasi UDCA-Glutathione Dengan Pemberian Tunggal UDCA</i>. 2016.¹⁸</p>	<p>Penelitian eskperiemental dengan rancangan <i>post-test only controlled group design</i> menggunakan 15 tikus wistar yang diligasi duktus koledokusnya lalu dibagi menjadi 3 kelompok :</p> <p>K : kelompok kontrol tanpa diberi terapi apapun;</p> <p>P1 : diberikan UDCA dosis tunggal 20 mg secara per oral;</p> <p>P2 : diberikan kombinasi UDCA 20 mg per oral dan <i>glutathione</i> 15 mg secara intramuskular.</p> <p>Dilanjutkan pembuatan preparat hepar dengan pengecatan Masson-thrithrome dan menentukan derajat fibrosis menggunakan <i>system Laennec</i>.</p>	<p>Terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P2 dengan K, kelompok P2 dengan P1, tetapi tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kelompok P1 dengan K.</p> <p>Pemberian terapi kombinasi UDCA-<i>Glutathione</i> memberikan gambaran fibrosis yang lebih rendah.</p>
----	--	--	---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaan pada penelitian ini terletak pada variabel terikat yaitu derajat nekrosis tubulus ginjal. Pada penelitian yang ada sebelumnya, gambaran histopatologi yang diamati adalah hepar dan ileum, sedangkan peneliti menentukan derajat nekrosis tubulus ginjal.