

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ utama yang berfungsi untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatinin, asam urat, produk akhir pemecahan hemoglobin, dan metabolit dari berbagai hormon. Ginjal juga membuang toksin dan zat asing lainnya seperti pestisida, obat-obatan dan bahan tambahan makanan (Guyton & Hall, 1997).

Kondisi hilangnya fungsi ginjal disebut dengan gagal ginjal. Kondisi ini dibedakan menjadi gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronis. Prevalensi dan insiden penyakit ini terus mengalami peningkatan, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Berdasarkan data Perhimpunan Nefrologi Indonesia, terdapat 42 juta penderita gagal ginjal kronis hingga tahun 2016 yang meningkat jumlahnya sampai 40% per tahun (Majalah Tempo, 2016).

Nefropati diabetik diketahui sebagai penyebab utama gagal ginjal stadium akhir yang mempengaruhi populasi di seluruh dunia (Packham, *et al.*, 2012). Penyakit ini merupakan komplikasi serius yang terjadi pada 20-40% pasien diabetes dan diketahui sebagai penyebab utama penyakit gagal ginjal kronis (Becker & Hewitson, 2013; Elmas, *et al.*, 2016). Penyakit ini ditandai dengan perubahan morfologi, struktur, dan fungsi ginjal diikuti dengan albuminuria, tingginya pengendapan matriks protein ekstraseluler, dan penebalan membran

glomerulus, menyebabkan terjadinya penurunan filtrasi, perluasan matriks dan kehilangan muatan membran glomerulus (Jankun, 2012 ; Rossing, 2006).

Penyakit diabetes yang terjadi dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal. Stress oksidatif yang terjadi pada pasien diabetes dapat menginduksi pelepasan mediator inflamasi dan apoptosis yang berperan dalam patofisiologi nefropati diabetik. Pasien yang mengalami diabetes dalam jangka waktu yang lama akan mengalami perubahan histologi dan fungsional pada ginjal sebelum mengalami mikroalbuminuria. (Bhattacharjee, *et al.*, 2016).

Mekanisme nefropati diabetik bersifat sangat kompleks karena adanya keterlibatan berbagai faktor. Kombinasi berbagai komplikasi mikrovaskular yang terjadi pada pasien diabetes serta pelepasan mediator inflamasi diketahui sebagai penyebab terjadinya nefropati diabetik (Ojima, *et al.*, 2013). Hiperglikemia persisten menyebabkan nefropati diabetik melalui mekanisme augmentasi spesies oksigen reaktif diikuti dengan glikasi enzim antioksidan (Anjaneyulu, *et al.*, 2014).

Kuersetin merupakan suatu senyawa polifenol yang dapat ditemukan pada sayuran, buah-buahan, biji - bijian, teh dan kopi. Kuersetin dilaporkan menunjukkan beberapa aktivitas biologis diantaranya kardioprotektif, anti kanker, anti alergi, anti inflamasi, anti virus, dan anti bakteri (Perez, *et al.*, 2009). Kuersetin juga dilaporkan memiliki efek nefroprotektif pada dosis 50 mg/kg (Aldemir, *et al.*, 2013). Aktivitas ini dikaitkan dengan efek vasorelaksan langsung terhadap jaringan pembuluh darah dan kemampuan menangkal radikal bebas sehingga memiliki efek sebagai antioksidan (Anjaneyulu, *et al.*, 2014).

Penggunaan kuersetin sebagai senyawa aktif obat secara klinis masih sangat terbatas karena masalah kelarutan dan ketidakstabilannya dalam air. Kuersetin bersifat praktis tidak larut dalam air dan memiliki laju disolusi yang rendah. Salah satu teknik baru yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat adalah teknologi nanokristal. Data uji kelarutan yang diperoleh dari nanokristal yang dibuat melalui proses *milling* dengan *planetary ball mill* menunjukkan terjadi peningkatan kelarutan sebesar ± 5 kali dibandingkan kuersetin biasa, yaitu $4,311 \pm 0,175 \mu\text{g/ml}$ menjadi $20,817 \pm 4,416 \mu\text{g/ml}$ (Lucida, *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian Sahoo, *et al.*, (2010), dalam waktu 60 menit pada pH 1,2 kristal kuersetin ukuran nanometer telah terdisolusi sebanyak 43%, sedangkan kristal kuersetin biasa hanya terdisolusi sebesar 1,6 %. Demikian juga pada pH 6,8 dalam waktu 60 menit kuersetin nanokristal telah terdisolusi sebesar 62% sedangkan kristal kuersetin biasa hanya terdisolusi sebesar 3%.

Dengan adanya pengembangan nanokristal, maka peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh pemberian nanokristal kuersetin terhadap kondisi nefropati diabetik pada tikus putih yang diinduksi dengan menggunakan streptozosin. Streptozosin merupakan suatu senyawa yang dapat merusak sel β pankreas. Injeksi streptozosin pada hewan uji menyebabkan terjadinya hiperglikemia (Gomes, *et al.*, 2014). Hiperglikemia persisten dapat menyebabkan terjadinya nefropati diabetik yang ditandai dengan penebalan membran basalis glomerulus, proteinuria dan penurunan fungsi ginjal secara bertahap (Gomes, *et al.*, 2014 ; Goud, *et al.*, 2015). Parameter yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar kreatinin serum dan histopatologi ginjal hewan uji.

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek nanokristal kuersetin dengan kuersetin standar terhadap ginjal tikus putih yang diinduksi nefropati diabetik dengan melihat kadar kreatinin serum dan histopatologi ginjal. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan referensi tentang kebenaran ilmiah efek nefroprotektif nanokristal kuersetin dan menjadi referensi tambahan dalam pengujian efek obat yang berkaitan dengan penyakit gagal ginjal kronis.

