

## BAB I. PENDAHULUAN

Dewasa ini, pemakaian obat-obatan yang tergolong obat bebas dan bebas terbatas dipakai secara bebas dan tidak terkontrol. Obat-obat yang tergolong nefrotoksik disini salah satunya adalah golongan Non Steroid Anti Inflammation Drugs (NSAIDs). Golongan obat-obatan NSAIDs tersedia dalam bentuk obat bebas dan bebas terbatas yang dijual bebas dipasaran.

Bukti lapangan mengimplikasikan pemakaian simultan dan dalam jangka waktu yang lama dari obat-obatan nefrotoksik secara bersamaan merupakan faktor utama yang menyebabkan *chronic severe renal impairment*. Penelitian yang dilakukan oleh Prescott (1982) dan Shelley (1978) menyebutkan bahwa NSAIDs yaitu aspirin dan phenacetin dapat menyebabkan *Renal Papillary Necrosis*. Pemakaian obat – obatan NSAIDs secara kombinasi terbukti menjadi penyebab utama dari *chronic renal failure* pada ratusan pasien. Studi epidemiologi yang dilakukan oleh Griffin (2000) memperlihatkan hasil bahwa dari tahun 1987-1991 di Amerika ditemukan sebanyak 1.799 orang pasien geriatri yang menderita gagal ginjal. Sebanyak 18,1% dari total pasien tersebut menerima terapi NSAIDs, dan terbukti menaikkan resiko gagal ginjalnya sebanyak 58% dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima terapi NSAIDs (Griffin, Yared, & Ray, 2000).

Kerusakan ginjal yang disebabkan oleh obat-obat nefrotoksik sebenarnya dapat dicegah. Pemberian senyawa yang bersifat renoprotektor atau dapat

melindungi kerusakan ginjal bisa menjadi solusi masalah ini. Sayangnya, sampai saat ini belum ada didapatkan suatu sediaan obat yang diklaim secara klinis aman dan efektif sebagai renoprotektor.

Salah satu senyawa yang sedang dalam tahap penelitian sebagai senyawa renoprotektor adalah kuersetin. Kuersetin merupakan senyawa flavonoid golongan flavonol. Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder yang dicirikan memiliki struktur cincin flavon pada struktur kimianya. Senyawa flavonoid dapat diperoleh dari makanan yang dikonsumsi sehari-hari, pada umumnya berasal dari buah-buahan, sayuran, teh, daun singkong, berry, dan rempah. Kebutuhan manusia akan flavonoid umumnya sangat bervariasi, yaitu berkisar antara 23 mg/d hingga 500 mg/d (Raheem, Ghany, & Mohamed, 2009).

Efek utama dari kuersetin yaitu sebagai antioksidan. Studi lebih lanjut dari efek biokimia dan farmakologi dari kuersetin menunjukkan bahwa kuersetin memiliki khasiat yang beragam, diantaranya yaitu efek anti inflamasi, antioksidan, anti kanker, anti-anafilaksis dan anti-aging. Kuersetin memberikan efek perlindungan terhadap ginjal dari kerusakan yang diakibatkan efek samping senyawa nefrotoksik seperti antibiotik golongan aminoglikosida, anti radang golongan *Non-Steroid Anti-Inflammation Drug* (NSAIDs), (Eldin, *et al.*, 2008).

Penelitian tentang efek renoprotektor dari kuersetin sebelumnya telah dilakukan oleh beberapa peneliti, diantaranya yaitu Aktoz (2012) dan Ilic (2014). Pada penelitian yang dilakukan Aktoz (2012), mereka menggunakan tikus yang diinduksi ginjalnya dengan cadmium. Selanjutnya diberikan perlakuan pemberian

kuersetin, penelitian ini memperlihatkan bahwa kuersetin memiliki efek proteksi kerusakan ginjal yang telah diinduksi sebelumnya. Penelitian Ilic (2014) juga melakukan penelitian yang hampir sama. Ia membuktikan bahwa kuersetin mampu memberi efek penyembuhan terhadap ginjal tikus yang rusak akibat diinduksi dengan obat cisplatin.

Namun, penggunaan kuersetin sebagai senyawa aktif obat yang siap digunakan masih sangat sedikit karena masalah kelarutan dan laju disolusi senyawa ini di dalam air. Penelitian oleh Sahoo (2011) menunjukkan hasil uji disolusi kuersetin pada waktu 60 menit, hanya sedikit jumlah kuersetin yang dapat terlarut dalam air. Kelarutan yang rendah dalam air berimplikasi nantinya dengan rendahnya ketersediaan hayati obat di tubuh. Jika tak ditemukan cara meningkatkan kelarutannya di dalam air, maka obat tersebut tidak akan mampu diserap pada gastrointestinal dan sampai pada reseptornya (Junghanns & Müller, 2008).

Berbagai macam pendekatan telah untuk memecahkan masalah kelarutan dari kuersetin ini. Seperti pendekatan *co-solvents*, pembuatan *pro-drug*, formulasi sediaan bentuk amorf, solubilisasi, pembuatan kompleks dan pendekatan inklusi dari dispersi padat, *cyclodextrins*, *extrusion*, pembuatan emulsi, mikroemulsi, liposom, sistem *micellar* serta kapsul gelatin lunak termasuk formulasi liquid. Namun, setelah beberapa kali diterapkan, pendekatan tersebut tidak dapat digunakan untuk larutan universal (Tuomela, 2015).

Salah satu pendekatan metoda yang telah digunakan untuk mengatasi masalah kalarutan ini adalah pembuatan dispersi padat. Teknologi pembuatan

dispersi padat telah diperkenalkan sebagai pendekatan yang menguntungkan dan dapat digunakan untuk aplikasi univesrsal bahan dengan kelarutan rendah ini. Penggunaan teknologi dispersi padat menggunakan matriks hidrofobik yang memiliki kompatibilitas yang baik dengan zat aktif sehingga meningkatkan kelarutan zat aktif dalam air (Patil, *et al.*,2017).

Penelitian terbaru yang telah dilakukan terkait peningkatan kelarutan kuersetin menggunakan pendekatan nanokristal yaitu penelitian yang dilakukan oleh Lucida (2016) menggunakan metoda nanomilling dengan memanfaatkan alat *planetary ball mill* yang memiliki energi penggilingan yang lebih tinggi. Berdasarkan data uji kelarutan dalam air menunjukkan terjadi peningkatan kelarutan kuersetin nanokristal menjadi lebih baik dibandingkan dengan kuersetin standar. Hal ini membuktikan bahwa pembuatan obat menjadi nanokristal sangat bermanfaat dalam meningkatkan kelarutan suatu senyawa obat. Sejalan dengan penelitian Lucida (2016), pada tahun berikutnya Indra (2018) melakukan pembuatan dispersi padat kuersetin, kuersetin di dispersikan dalam pembawa PVPK30 dan dikeringkan dengan metoda *spray drying* dari penelitian ini menunjukkan bahwa metode pembuatan dispersi padat kuersetin dapat membuat disolusi kuersetin menjadi lebih baik.

Penelitian sebelumnya hanya membahas tentang efek kuersetin dalam bentuk murni saja. Maka, atas dasar tersebut didapatkan rumusan masalah untuk penelitian ini yaitu apakah pemberian dispersi padat kuersetin akan memberikan efek perlindungan terhadap ginjal? Maka dari itu, tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui apakah pemberian dispersi padat kuersetin dapat memproteksi ginjal

pada pemberian bersamaan dengan asam mefenamat pada mencit dengan pemberian secara sub-kronik serta melihat bagaimana bentuk perlindungannya terhadap ginjal.

Dengan mengacu pada efek kuersetin yang dapat melindungi ginjal, dispersi padat kuersetin diharapkan dapat menjadi solusi dalam proteksi ginjal yang rusak akibat pemakaian jangka panjang obat-obat nefrotoksik. Sampai saat ini, penelitian tentang efek proteksi ginjal oleh dispersi padat kuersetin masih sangat minim dilakukan. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti tentang efek proteksi dispersi padat kuersetin terhadap ginjal dengan pemakaian bersamaan dengan obat asam mefenamat.

