

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Aluminium (Al) merupakan senyawa kimia yang cukup banyak dikerak bumi dan selalu ditemukan dalam bentuk gabungan dengan unsur lain seperti oksigen, silikon, dan flour. Aluminium klorida merupakan senyawa kimia dengan rumus kimia  $AlCl_3$ . Aluminium klorida merupakan asam lewis yang paling umum digunakan dan juga salah satu yang paling kuat. Asam ini digunakan secara luas dalam industri kimia sebagai katalis klasik untuk reaksi Friedel-Crafts, alkilasi ataupun asilasi.<sup>1</sup>

Paparan  $AlCl_3$  terhadap tubuh manusia bisa melalui banyak media dan cara yang berbeda seperti paparan dari antasid, penggunaan air, bahan tambahan pada makanan, penggunaan deodoran, serta penggunaan produk-produk farmasi.<sup>2</sup> Aluminium sebagian masuk ke tubuh manusia dari makanan, dan jumlah yang lebih kecil masuk melalui kulit sebagai *antiperspirant*. Sebagain besar dari Al tersebut akan dikeluarkan oleh ginjal, bila jumlah Al yang masuk kedalam tubuh cukup tinggi dapat mengakibatkan akumulasi Al pada ginjal, hal tersebut dapat menyebabkan disfungsi ginjal.<sup>3</sup> Food and Drug Administration (FDA) menyetujui penggunaan  $AlCl_3$  sebagai bahan aktif hingga 15% yang dihitung dalam bentuk heksahidrat, dalam larutan berair bentuk sediaan nonaerosol.<sup>4</sup>

Akumulasi Al pada organ-organ dalam tubuh dapat dicegah oleh ginjal melalui proses ekskresi urin, tetapi ginjal juga sangat rentan terhadap efek nefrotoksik dari Al.<sup>5</sup> Akumulasi Al pada ginjal dapat terjadi melalui efek amplifikasi kaskade rantai makanan, dimana akan terinduksi nefrotoksisitas. Aluminium dapat mengiduksi perubahan di histopatologi ginjal, seperti nekrosis tubular, atrofi glomerulus, vakuolisasi organel, dan degenarasi dari mitokondria, hal-hal tersebut dapat menyebabkan berkurangnya laju filtrasi dari glomerulus dan laju reabsorpsi dari tubulus ginjal, hal ini yang nantinya dapat menyebabkan disfungsi ginjal.<sup>6</sup>

Toksisitas  $\text{AlCl}_3$  telah dilaporkan menyebabkan degenerasi sel tubulus ginjal dengan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) sehingga menyebabkan *oksidatif stress* (OS) pada sel, menurunkan konsentrasi *glutathione* (GSH) serta kerusakan oksidatif *deoxyribonucleic acid* (DNA).<sup>7</sup> Pada kondisi fisiologis, ROS diproduksi dan dinonaktifkan oleh seluler serta mekanisme pertahanan ekstraseluler karena pada keadaan normal ada keseimbangan antara oksidan dan sistem pertahanan antioksidan. Didalam keadaan terjadi ketidak seimbangan antara oksidan dan antioksidan akan menyebabkan peningkatan aktivitas dari ROS dan OS, hal tersebut menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>8</sup> Akumulasi ROS secara langsung berkontribusi terhadap kerusakan biomakromolekul dan mempengaruhi berbagai respon inflamasi.<sup>9</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan dengan pemaparan  $\text{AlCl}_3$  pada tikus didapatkan terinduksinya OS melalui pembentukan ROS, hal ini akan mengganggu sistem anti oksidatif normal, dimana hal tersebut dapat menurunkan konsentrasi GSH maupun *glutathione s-transferase* (GST) pada homogenat korteks ginjal secara signifikan. Pada keadaan terganggunya sistem anti oksidatif normal juga akan meningkatkan konsentrasi proksidasi lipid (LPO) secara signifikan pada ginjal tikus. Pada penelitian yang dilakukan dengan pemaparan  $\text{AlCl}_3$  (25 mg/kgBB intraperitoneal) pada tikus didapatkan meningkatnya konsentrasi *malondialdehyde* (MDA) pada ginjal tikus. *Malondialdehyde* merupakan salah satu produk hasil dari LPO sehingga hal ini menandakan bahwa pemaparan  $\text{AlCl}_3$  meningkatkan konsentrasi LPO serta penurunan aktivitas enzim anti oksidan yaitu *glutathione peroksidase* (GSH PX) dan katalase (CAT).<sup>10</sup>

Sel tubulus ginjal dapat dijadikan parameter pada penelitian ini dikarenakan adanya perubahan yang signifikan, yaitu kerusakan struktur pada tubulus ginjal akibat paparan  $\text{AlCl}_3$ . Pada sebuah penelitian yang dilakukan dengan menginduksi  $\text{AlCl}_3$  (30 mg/kgBB) secara intraperitoneal setiap 5 hari dalam waktu 15 hari menunjukkan kerusakan gambaran histopatologi ginjal. Pada penelitian tersebut dapat ditemukan gambaran

dilatasi kapsul bowman ginjal, glomelurus yang atrofi dan hancur, obstruksi tubulus ginjal, dan degenerasi dari sel tubulus dengan inti piknotik.<sup>5</sup>

*Stem cell* adalah sel yang belum berdiferensiasi hal ini memungkinkan sel ini untuk berkembang menjadi sel baru yang sifatnya akan tergantung pada lingkungan mikro sekitar sel itu berkembang.<sup>11</sup> *Mesenchymal stem cell* (MSC) merupakan tipe sel yang memiliki banyak potensi, berasal dari mesodermal yang memainkan peran penting pada sel induk yang berbeda-beda. *Mesenchymal stem cell* memiliki kapasitas proliferasi yang kuat juga potensi diferensiasi yang bermacam-macam. *Mesenchymal stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi *osteoblast*, tulang rawan, atau adiposit dalam kondisi induksi yang sesuai secara *in vivo* atau *in vitro*, selain itu MSC memiliki kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi sel jantung, hati, endotel, hematopoietik, saraf, dan jenis sel lainnya. *Mesenchymal stem cell* dapat mempertahankan potensi diferensiasinya bahkan setelah subkultur dan kriopreservasi terus menerus sehingga menghasilkan sel baru.<sup>12</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan MSC bisa meningkatkan *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ), dan menurunkan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), disamping kemampuan MSC untuk mengurangi MDA, ROS, dan peningkatan GSH. Injeksi MSC manusia juga menunjukkan tidak hanya faktor inflamasi saja yang berkurang tetapi juga berkurangnya sel inflamasi infiltrasi dan pengendapan matriks ekstraseluler, hal ini juga menunjukkan bahwa MSC dapat mengganti sel-sel ginjal yang rusak dengan meningkatnya TGF- $\beta$  yang merupakan sitokin multifungsional yang berperan penting dalam regulasi beberapa proses seluler termasuk *self renewal* dan diferensiasi sel.<sup>12,13,14</sup>

*Mesenchymal stem cell* telah terbukti mengeluarkan molekul bioaktif seperti sitokin/kemokin dan faktor pertumbuhan termasuk: faktor perangsang koloni granulosit, faktor penghambat leukemia, faktor perangsang koloni makrofag, prostaglandin E2 (PGE2), *interleukin-10* (IL-10), TGF- $\beta$ , *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). *Mesenchymal stem*

*cell* tidak secara langsung menggantikan sel epitel yang rusak. Sebaliknya sel-sel memodulasi respon regeneratif ginjal yang pada gilirannya terbukti mempercepat fase pemulihan, hal ini menandakan sel-sel yang menggantikan epitel ginjal tersebut diketahui berasal dari dalam ginjal itu sendiri. Sel-sel ginjal yang bertahan berdeferensiasi dan bereplikasi untuk memulihkan epitel yang rusak.<sup>15</sup>

*Wharton jelly* merupakan sebuah jenis jaringan ikat lendir khusus yang melindungi tali pusat. *Wharton jelly* adalah zat amorf yang kaya akan glikosaminoglikan, proteoglikan, dan sebagian besar asam hialuronat. *Wharton jelly* dikelilingi oleh myofibroblast, yang merupakan sel mesenkim dengan karakteristik fibroblast dan sel otot polos. *Wharton jelly* memiliki fungsi sebagai lapisan adventitia, yang tidak terdapat pada tali pusat, dan mengikat serat membungkus pembuluh darah pusat.<sup>16</sup>

*Human Wharton jelly mesenchymal stem cell* (HWJMSC) memiliki valensi proliferasi yang tinggi. *Mesenchymal stem cell* jenis ini tidak berubah menjadi sel teratogenik atau karsinogenik jika terjadi transplantasi. Sumsum tulang dan jaringan adiposa digunakan sebagai sumber MSC. Namun, sumsum tulang sebagai sumber MSC memiliki banyak kelemahan. Kelemahan pertama, hanya sebagian kecil dari sel-sel sumsum tulang tubuh yang merupakan MSC. Kelemahan kedua, pengumpulan sumsum tulang memerlukan prosedur yang invasif dan sangat menyakitkan. Di satu sisi meskipun jaringan adiposa jumlahnya banyak, pengambilannya juga membutuhkan prosedur yang invasif. *Human Wharton jelly mesenchymal stem cell* adalah sumber yang lebih baik untuk MSC karena jaringan yang dapat diakses secara global dan pengumpulannya tidak menimbulkan bahaya etis karena biasanya dibuang sebagai limbah manusia.<sup>17,18</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana gambaran kerusakan sel tubulus ginjal akibat induksi  $AlCl_3$ ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *human Wharton jelly mesenchymal stem cell* terhadap kerusakan sel tubulus ginjal akibat induksi  $AlCl_3$ ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *human Wharton jelly mesenchymal stem cell* terhadap gambaran histopatologi sel tubulus ginjal pada tikus akibat induksi menggunakan  $AlCl_3$ .

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran histopatologi sel tubulus ginjal pada tikus kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan.
2. Untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi sel tubulus ginjal pada kelompok hewan penelitian yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Terhadap Peneliti

Bagi peneliti lain, dapat menggunakan hasil penelitian ini sebagai bahan penambah gagasan untuk penelitian sejenis yang berkaitan dengan pengaruh pemberian *human Wharton jelly mesenchymal stem cell* terhadap histopatologi sel tubulus ginjal.

### 1.4.2 Manfaat Terhadap Ilmu Pengetahuan

Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini, peneliti mengharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *human Wharton jelly mesenchymal stem cell* terhadap histopatologi sel tubus ginjal.

### **1.4.3 Manfaat Terhadap Institusi Pendidikan**

Diharapkan penelitian ini bisa menambah kepustakaan ataupun sumber pembelajaran dalam dunia pendidikan.

### **1.4.4 Manfaat Terhadap Masyarakat**

Bagi masyarakat, diharapkan penelitian ini dapat memberi wawasan terkait bahaya yang dapat ditimbulkan dari paparan aluminium terhadap kesehatan sel ginjal serta manfaat dari penggunaan *human Wharton jelly mesenchymal stem cell* terhadap perbaikan sel ginjal yang rusak.

