

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi mendadak, dalam beberapa jam sampai beberapa minggu, diikuti oleh kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen dengan atau tanpa disertai terjadinya gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Gangguan Ginjal Akut merupakan suatu kondisi klinis yang spesifik. Manifestasinya dapat bervariasi, mulai dari yang ringan tanpa gejala, hingga yang sangat berat dengan disertai gagal organ mutipel. Gangguan Ginjal Akut dapat terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit (*hospital-acquired*) baik di ruang intensif maupun bangsal biasa, bahkan bisa ditemukan di luar rumah sakit (*community-acquired*). Etiologi dari GgGA secara klasik dibagi menjadi tiga kelompok utama. Pembagian ini berdasarkan lokasi terjadinya kelainan patofisiologi yang menimbulkan GgGA yaitu sebelum ginjal (*prerenal*), didalam ginjal (*renal/intrinsik*) dan sesudah ginjal (*post-renal*).<sup>1,2,3</sup>

Penelitian oleh Agrawal dan Swartz (2004) menyatakan bahwa GgGA yang disebabkan pre-renal memiliki angka kejadian sekitar 70% dari seluruh GgGA yang terjadi di luar rumah sakit dan sekitar 40% dari GgGA yang terjadi didalam rumah sakit. Gangguan Ginjal Akut yang disebabkan pre-renal ini pada dasarnya disebabkan oleh karena adanya penurunan perfusi ginjal yang akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus sedangkan fungsi dari tubulus dan glomerulus masih dalam batas normal. Penyebab GgGA prerenal tersebut

diantaranya keadaan dehidrasi yang disebabkan diare, emesis, kondisi gagal jantung, sepsis, sirosis hepatitis, serta tindakan operasi besar.<sup>4</sup>

Penelitian oleh Abuelo (2007) menyatakan bahwa GgGA yang disebabkan kerusakan intrinsik renal angka kejadian mencapai 55-60% dari seluruh angka kejadian GgGA di dalam rumah sakit. Gangguan ginjal akut yang disebabkan intrinsik/renal dapat disebabkan oleh semua gangguan yang terjadi didalam ginjal baik ditubuli (85%), parenkim (10%), maupun glomeruli (15%). Gangguan ginjal akut yang disebabkan pre-renal dapat terjadi sebagai kelanjutan dari hipoperfusi ginjal ( GgGA pre renal ) yang tidak ditangani dengan baik ( 50% ), obat-obatan nefrotoksik (35%) dan infeksi (15%).<sup>5</sup>

Penelitian oleh Ahlstrom (2006) menyatakan bahwa GgGA yang disebabkan post renal terjadi akibat obstruksi pada saluran kemih apapun penyebabnya, sehingga terjadi peningkatan tekanan di dalam kapsula bowman dan tekanan hidrostatik menurun dan hal ini akan menyebabkan laju filtrasi glomerulus menurun. Kejadian pada usia lanjut lebih sering dengan pembesaran prostat atau riwayat adanya batu saluran kemih, sedangkan pada wanita sering disebabkan oleh tumor abdomen atau ginekologis yang menimbulkan obstruksi mekanis pada saluran kemih.<sup>6</sup>

Paweena *et al* (2013) dalam sebuah metaanalisis dari tahun 2004-2010 melakukan studi kohor untuk mengestimasi angka insiden GgGA di dunia, termasuk di dalamnya derajat keparahan GgGA serta hubungannya dengan angka mortalitas, selain itu juga kaitannya dengan variasi geographis, regional bahkan ekonomi. Metaanalisis ini melibatkan 312 penelitian yang berasal dari Amerika

Utara, Eropa Utara dan Asia Timur dengan hasil metaanalisis yaitu insiden GgGA adalah 21,6 % pada dewasa dan 33,7 % pada anak – anak, dengan angka kematian hingga 23,92 % pada dewasa dan 13,8 % pada anak-anak. Angka kematian GgGA juga berbanding terbalik dengan ekonomi suatu Negara. Dari hasil tersebut dapat di buat kesimpulan bahwa 1 dari 5 dewasa dan 1 dari 3 anak-anak mengalami GgGA. Metanalisis ini juga memberikan gambaran penyebab GgGA yaitu, disebabkan oleh penyakit kritis dengan angka kejadian sekitar 44 %, dengan kematian sekitar 26 % dari pasien yang GgGA, post prosedur bedah jantung (5,2%) dengan angka kematian mencapai 25%, trauma (15 %), dengan angka kematian 26 %. Hematoonkologi (20 %) dengan angka kematian mencapai 28 %. Gagal jantung (2,3 %) angka kematian 23 % serta nefrotoksik (24%) dengan angka kematian 25 %.<sup>7</sup>

Penelitian oleh Rusli *et al* (2002) selama 1 tahun di beberapa rumah sakit di Bandung, Indonesia, melaporkan 148 kasus GgGA dengan etiologi yang bervariasi yaitu hipovolemi (64,5%), sepsis (15,4%), toksik obat (11,8%) serta demam berdarah dengue (3,5%).<sup>8,9</sup>

Penelitian multisenter oleh Liano *et al* (2004) di Madrid, Spanyol pada tahun 2001-2002 melaporkan 748 kasus GgGA, dengan jenis GgGA yang terbanyak adalah prerenal sebanyak 54,2% diikuti dengan renal (nekrosis tubular akut) sebanyak 35,9%. Penyebab terbanyak dari GgGA tipe renal adalah sepsis (35,4%) dan nefrotoksik (31,3%).<sup>10</sup>

Seiring dengan meningkatnya angka kejadian GgGA hal ini juga mendorong semakin meningkatnya morbiditas dan mortalitas dari pasien. Hal ini

tidak terlepas dari banyaknya penyakit penyerta dan etiologi yang mendasari GgGA. Selama 40 tahun terakhir, angka kematian pasien dengan GgGA tidak secara bermakna menurun, walaupun sudah menjalani prosedur terapi pengganti ginjal. Tetap tingginya angka kematian diduga disebabkan karena faktor usia pasien, penyakit yang mendasari GgGA, besar dan lamanya beban terhadap ginjal serta komorbid lain yang memperberat kondisi pasien. Salah satu faktor komorbid yang terkait dengan GgGA adalah kanker<sup>3,11,12</sup>

Gangguan ginjal akut adalah bentuk yang penyakit ginjal yang paling umum pada pasien yang mungkin dirawat di rumah sakit karena kanker. Candrilli *et al* (2008) menyatakan bahwa GgGA sangat umum ditemukan pada pasien yang kanker di rumah sakit dengan kejadian mencapai 42%, dan 55% terjadi setelah kemoterapi.<sup>13</sup>

Kanker merupakan masalah kesehatan utama di dunia dan penyakit yang menjadi perhatian serius pada bidang kedokteran. Hal ini disebabkan oleh jumlah penderita kanker yang terus meningkat dari tahun ke tahun dan belum ditemukan cara yang efektif untuk pengobatannya. Kanker ditandai dengan proliferasi sel yang berlebihan dan tidak terkendali, gangguan *Deoxyribonucleic acid* (DNA) repair, penurunan apoptosis, serta mempunyai kemampuan bermetastase.<sup>14</sup>

Menurut WHO tahun 2011, terdapat sekitar 22 juta orang penderita kanker di seluruh dunia. Pada tahun 2012 didapatkan 8,2 juta orang meninggal di dunia karena kanker. Pada tahun 2020, jumlah kasus kanker di seluruh dunia diprediksikan akan mengalami peningkatan 5 juta hingga 15 juta kasus baru setiap tahunnya. Kanker lebih banyak menyebabkan kematian dari penyakit jantung

koroner atau stroke. Ferlay *et al* (2012) kanker padat merupakan kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,3% dengan mortalitas sebesar 12,9% . Diperkirakan kasus kanker akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya.<sup>14</sup>

Prevalensi kanker di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,4‰ atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi D.II Yogyakarta memiliki prevalensi kanker tertinggi yaitu sebesar 4,1‰. Prevalensi tertinggi berikutnya berada pada Provinsi Jawa Tengah dan Bali yaitu sebesar 2,1‰ dan 2‰. Sedangkan di Provinsi Sumatera Barat prevalensi kanker sebesar 1,7‰.<sup>15</sup>

Penentuan staging dan grading kanker merupakan bagian yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis kanker karena akan menentukan jenis pengobatan yang paling efektif. Penatalaksanaan kanker dapat berupa pembedahan, radiasi dan kemoterapi. Pada kebanyakan kasus, pasien datang dalam stadium lanjut sehingga pilihan metode pengobatan yaitu dengan kemoterapi.<sup>14</sup>

Kemoterapi merupakan modalitas yang penting dalam pengobatan kanker, bekerja dengan menghancurkan sel-sel yang berproliferasi dengan cepat. Kemoterapi menyebabkan kematian sel dengan proporsi lebih besar pada sel neoplastik dibandingkan sel normal. Kerusakan terhadap sel normal akan menyebabkan toksisitas kemoterapi dan efek samping yang dapat dilihat pada organ yang paling rentan seperti pada sum-sum tulang, folikel rambut dan mukosa gastrointestinal serta ginjal.<sup>16</sup>

Cisplatin (dichlorodiamino platinum) merupakan agen kemoterapi platinum non organik yang secara luas telah digunakan sebagai pengobatan dari beberapa keganasan padat seperti tumor pada kepala dan leher, tumor paru, tumor payudara, tumor ovarium dan tumor kandung kemih. Ditemukan pertama kali oleh Rosenberg *et al* tahun 1965 dimana saat itu dia mendapatkan efek inhibisi pertumbuhan pada sel dan pada penelitian lanjutan tahun 1969 didapatkan efek anti tumor dari cisplatin. Penelitian selanjutnya oleh Kociba dan Sleight tahun 1971 ditemukan efek nefrotoksik pada cisplatin pada percobaan mencit.<sup>17,18,19</sup>

*The National Institute of Health*, lebih dari 273.000 kasus kanker yang terdapat dalam berbagai penelitian klinis, lebih dari 60 % menggunakan agen kemoterapi cisplatin. Dalam panduan NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2017 cisplatin masih termasuk regimen kemoterapi non small lung carcinoma, dimana dengan pemakaian dosis 100mg/m<sup>2</sup>, untuk regimen tumor testis metastasis diberikan dosis 20mg/m<sup>2</sup>/hari selama 5 hari/siklus, untuk keganasan pada kandung kemih diberikan dosis 50-70 mg/m<sup>2</sup>/siklus, untuk tumor ovarium metastasis diberikan dosis 75-100mg/m<sup>2</sup>/siklus, untuk tumor padat lainnya seperti kanker leher rahim, endometrium, prostat, esofagus, osteosarkom, diberikan dosis cisplatin 75-100mg/m<sup>2</sup>/siklus.<sup>20,21,22</sup>

Cisplatin bekerja sebagai anti kanker dengan cara mengadakan ikatan silang DNA kemudian cisplatin menginduksi untuk terjadinya apoptosis dan nekrosis pada sel kanker. Dalam penggunaannya terdapat pembatasan dari frekuensi dan dosis cisplatin, hal ini dikarenakan adanya beberapa efek samping yang cukup signifikan seperti penekanan aktivitas sumsum tulang, neuropati perifer, ototoksi, anafilaktik, dan nefrotoksik setelah pemberian dosis tunggal

cisplatin (50 – 100 mg/m<sup>2</sup>). Didapatkan 1 dari 3 pasien yang mendapat terapi cisplatin akan mengalami nefrotoksik.<sup>20</sup>

Liu *et al* (2018) melakukan penelitian di rumah sakit Qing Dao, china dari tahun 2013 – 2015, terdapat 1127 pasien yang mendapatkan kemoterapi cisplatin, dimana 349 pasien merupakan usia lanjut ( $\geq$  65 tahun) dan pasien tersebut mendapat kemoterapi terapi cisplatin 700  $\mu$ g pada hari pertama dan kejadian nefrotoksik akut sekitar 26%. Dos Santos *et al* (2012) mengatakan bahwa gangguan fungsi ginjal menjadi problem klinis pada 25-35% pasien yang mendapat kemoterapi cisplatin.<sup>23,24,25</sup>

Cisplatin diekskresikan oleh ginjal melalui filtrasi glomerular dan sekresi tubular. Konsentrasi cisplatin di ginjal melebihi konsentrasi di darah hal ini memperlihatkan adanya akumulasi aktif obat pada sel parenkim ginjal. Berat molekul yang rendah menyebabkan cisplatin akan mudah lolos dari saringan glomerulus. Cisplatin tersebut nantinya akan melewati tubulus proksimal. Penyerapan cisplatin oleh sel parenkim ginjal merupakan suatu proses transpor aktif yang memerlukan energi. Reseptor yang berperan penting dalam proses tersebut adalah CTr 1, yang merupakan transporter tembaga yang memiliki afinitas yang tinggi. Sedangkan penyerapan secara selular nantinya akan melalui *Organic Cation Transporter* (OCTs) di sel proximal tubulus.<sup>20,24,25,26</sup>

Cisplatin yang sudah masuk ke sel nantinya akan sangat reaktif. Cisplatin akan berkonjugasi dengan molekul seperti glutamin, protein, RNA, dan DNA. Tautan silang dengan DNA nantinya akan memblok replikasi dan transkripsi den DNA. Kerusakan DNA tersebut merupakan komponen kritis dan nefrotoksi oleh

cisplatin. Berat molekul yang rendah dan struktur yang tidak stabil, menyebabkan ikatan cisplatin dengan plasma akan sangat mudah terfiltrasi oleh glomerulus hampir sebagian besar cisplatin nantinya akan terperangkap pada korteks ginjal. Konsentrasi dari cisplatin pada tubular proksimal ginjal bahkan mencapai 5 kali lebih tinggi dari konsentrasi dalam serum, adanya akumulasi ini nantinya akan berkontribusi besar pada kejadian GgGA.<sup>20,24,25,26</sup>

Patofisiologi dari GgGA yang diinduksi oleh cisplatin melibatkan 4 mekanisme utama yakni cedera tubulus proksimal, stres oksidatif, inflamasi, dan cedera vaskular di ginjal. Cedera tubular proksimal melibatkan beberapa mekanisme yang berbeda termasuk apoptosis, autofagi, disregulasi protein sel-siklus, aktivasi jalur *signaling mitogen activated protein kinase* (MAPK), toksisitas langsung ke sel epitel tubular ginjal, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria. Akibat langsung yang terjadi sebagai konsekuensi dari cedera pada tubulus tersebut adalah ketidakseimbangan dari *reactive oxygen species* (ROS) dengan *superoxide dismutase* (SOD). Stres oksidatif diregulasi oleh keseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) dengan sistem antioksidan yang meliputi SOD, katalase, *gluthation peroxidase*, *thioredoxin* dan vitamin. Meningkatnya ROS dan diikuti rendahnya kadar SOD akan menyebabkan terjadinya kerusakan terhadap protein, lemak dan DNA. Ketidakseimbangan ini nantinya akan mencetuskan terjadinya stres oksidatif yang akan memulai rangkaian proses inflamasi pada parenkim ginjal sehingga akhirnya ginjal akan jatuh pada keadaan GgGA.<sup>20,26,27</sup>

*Superoxide dismutase* (SOD) adalah metaloenzim yang mengandung atom tembaga, seng ataupun besi yang dibentuk dalam sitosol dan yang mengandung

mangan dibentuk didalam matriks mitokondria. *Superoxide dismutase* (SOD) memiliki elektron yang tidak berpasangan, oleh karena itu sangat reaktif dan reaktivitasnya dapat melukai molekul didalam tubuh. *Superoxide dismutase* (SOD) bekerja sebagai enzim antioksidan yang sangat kuat dan merupakan pertahanan lini pertama sel dan jaringan terhadap radikal bebas. Cara kerjanya adalah dengan mengkatalisis dismutasi pada superoksida menjadi hidrogen peroksida dan oksigen, sementara itu hidrogen peroksida sangat mudah untuk berdifusi melewati membran plasma. Selanjutnya hidrogen peroksida diubah menjadi molekul air oleh enzim katalase dan glutathion peroxidase. SOD pertama kali dilaporkan oleh Mccord dan Fridovich pada akhir tahun 1960-an.<sup>29,30</sup>

*Superoxide dismutase* (SOD) sebagai lini pertama pertahanan tubuh terhadap ROS memiliki 3 isoenzim yakni: Zinc SOD (SOD1) berlokasi disitosol, nukleus dan ruang intermembran; Manganese SOD (SOD2) berada pada matriks mitokondria; serta ekstraseluler SOD (SOD3). dari ketiganya tersebut, SOD2 (MnSOD) 90% berperan sebagai antioksidan penting tubuh.<sup>31,32</sup>

Keterlibatan SOD dalam patogenesis GgGA yang diinduksi oleh cisplatin dilaporkan pada tahun 1979 oleh McGinness *et al*. Penelitian dilakukan secara *invivo* terhadap mencit yang mendapatkan cisplatin. Kemudian penelitian oleh penelitian oleh StClair *et al* (1991) menyatakan bahwa overproduksi dari SOD dapat memodulasi efek toksik pada kejadian nefrotoksik akibat cisplatin. Hal yang sama juga dinyatakan dalam penelitian Eastgate *et al* (1993) menunjukkan peran penting MnSOD dalam proteksi nefrotoksik terhadap cisplatin.<sup>33,34,35</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan peran protektif dari MnSOD dalam beberapa model *stress oxidative mediated cell injury*. Mengingat peran yang jelas itu, spesies oksigen reaktif (ROS) dan mitokondria bermain di kaskade apoptosis, dan yang lebih penting di cisplatin nefrotoksisitas. Ekspresi yang hebat dari MnSOD memberikan perlindungan terhadap GgGA yang diinduksi cisplatin pada sel epitel tubulus proksimal ginjal.<sup>36,37</sup>

Patogenesis dari GgGA yang diinduksi oleh cisplatin juga tidak lepas dari proses inflamasi yang terjadi secara lokal pada parenkim ginjal. Pada sel tubulus proksimal ginjal, cisplatin menginduksi fosforilasi dan translokasi subsequent dari NF-KB ke nukleus melalui degradasi dari inhibitor protein I $\kappa$ B. Aktivasi dari NF-KB tersebut akan mengaktifkan jalur MAPK dan akan meningkatkan produksi mediator inflamasi terutama TNF alfa. TNF alfa menginduksi ekspresi dari sitokin inflamasi lain dan meningkatkan masuknya sel-sel inflamasi ke jaringan parenkim ginjal. Secara keseluruhan TNF alfa memainkan peranan utama dalam memediasi kejadian GgGA yang diinduksi cisplatin.<sup>38,39,40</sup>

Penelitian Zhang et al (2007) menyatakan bahwa pada keadaan GgGA yang di induksi cisplatin, TNF alfa yang berperan adalah TNF alfa yang secara lokal dihasilkan oleh sel parenkim ginjal dibandingkan dengan TNF alfa yang bersumber dari sistem imun tubuh dari sumsum tulang. Selain itu dari dua reseptor yang berbeda dari TNF alfa yakni TNFR1 dan TNFR2. Pada keadaan GgGA yang diinduksi oleh cisplatin TNFR2 lebih berperan penting dari TNFR1 walaupun TNFR 1 memediasi banyak aksi sitotoksik dan proinflamasi dari TNF alfa.<sup>38,39,40</sup>

Berdasarkan uraian diatas , maka peneliti bermaksud untuk melihat apakah terdapat penurunan kadar SOD serum dan peningkatan kadar TNF alfa serum pada pasien yang mengalami GgGA yang diinduksi oleh kemoterapi cisplatin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar *Superoxide dismutase* (SOD) dengan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF alfa) serum pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar *Superoxide dismutase* (SOD) dengan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF alfa) serum pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar *Superoxide dismutase* (SOD) pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin.
2. Mengetahui kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF alfa) serum pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin..
3. Mengetahui hubungan kadar *Superoxide dismutase* (SOD) dengan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF alfa) serum pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi kadar *Superoxide*

*dismutase* (SOD) dengan kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF alfa) serum pada pasien kanker yang mengalami GgGA akibat Cisplatin.

2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pemberian preparat *recombinant Superoxide dismutase* (SOD) pada GgGA akibat cisplatin.

