



Pengaplikasian Nanoteknologi dalam Terapi Gagal Ginjal Akut

Putri Aulia Silvana, Aulia Fikri Hidayat*

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history :

Received : 11/12/2023

Revised : 14/12/2023

Published : 23/12/2023



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 3

No. : 2

Halaman : 75-80

Terbitan : Desember 2023

ABSTRAK

Gagal ginjal akut merupakan kondisi ketika fungsi ginjal mengalami penurunan ditandai dengan menurunnya kadar filtrasi glomerulus dan meningkatnya produk akhir metabolisme (BUN dan kreatinin). Saat ini, pengobatan gagal ginjal akut masih bersifat suportif, mahal dan sebagian besar obat yang berpotensi dalam terapi gagal ginjal akut umumnya bersifat hidrofobik, mudah terdegradasi, bioavailabilitas rendah, tidak spesifik menargetkan ginjal yang menyebabkan efek samping ke organ lain meningkat. Nanoteknologi menjadi solusi untuk permasalahan tersebut. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis dan metode sintesis nanopartikel untuk terapi gagal ginjal akut serta untuk mengetahui pengaruh nanopartikel terhadap biomarker fungsi ginjal yaitu BUN dan kreatinin. Penelitian ini dilakukan dengan metode *systematic literature review* (SLR). Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, nanopartikel yang dapat digunakan dalam terapi gagal ginjal akut diantaranya yaitu nanopartikel polimer sintetik, metalik liposom, dan *carbon dots*. Dapat disintesis dengan metode sonikasi, hidrotermal, *self-assembly*, dan pemberian tekanan tinggi. serta dapat menurunkan kadar BUN dan kreatinin.

Kata Kunci: Nanoteknologi; Nanopartikel; Gagal Ginjal Akut.

ABSTRACT

Acute kidney injury is a condition when kidney function decreases marked by decreased glomerular filtration rate and increased metabolic end products (BUN and creatinine). Currently, the treatment of acute kidney failure is still supportive, expensive and most of the drugs that have the potential to treat acute kidney failure are generally hydrophobic, easily degraded, low bioavailability, non-specifically targeting the kidney which causes increased side effects to other organs. Nanotechnology is the solution to this problem. Therefore, this study aims to determine the type and method of synthesis of nanoparticles for the treatment of acute kidney injury and to determine the effect of nanoparticles on the function of the renal biomarkers, namely BUN and creatinine. This research was conducted using a systematic literature review (SLR) method. Based on the results of the literature search, nanoparticles that can be used in the treatment of acute kidney failure include synthetic polymer nanoparticles, metallic liposomes, and carbon dots. Can be synthesized by sonication, hydrothermal, self-assembly, and high pressure application. It can also reduce BUN and creatinine levels.

Keywords: Nanotechnology; Nanoparticles; Acute Kidney Injury.

© 2023 Jurnal Riset Farmasi Unisba Press. All rights reserved.

A. Pendahuluan

Gagal ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) merupakan kondisi ketika fungsi ginjal mengalami penurunan secara cepat ditandai dengan akumulasi produk akhir metabolisme (urea dan kreatinin) dan penurunan output urin, ataupun bisa terjadi keduanya [1]. Umumnya terjadi peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan kadar kreatinin serum $\geq 1,5$ kali lipat dari kadar sebelumnya dalam 7 hari atau volume urin $<0,5$ mL/kg/jam selama 6 jam [2]. Kondisi gagal ginjal akut juga dapat tercermin dari menurunnya laju filtrasi glomerulus. Penyebab utama AKI diantaranya yaitu iskemia, hipoksia, atau nefrotoksik [3].

Gagal ginjal akut merupakan penyakit yang biaya medis dan tingkat kematiannya tinggi serta merupakan salah satu faktor resiko gagal ginjal kronis atau biasa disebut juga *chronic kidney disease* (CKD). Selain itu, gagal ginjal akut juga dapat langsung menyebabkan gagal ginjal stadium akhir [4]. Setiap tahun tercatat sekitar 13 juta kasus gagal ginjal akut baru diseluruh dunia dan mengakibatkan sekitar 2 juta kematian [5]. Pada tahun 2022, kasus Gagal Ginjal Akut pada anak-anak meningkat drastis. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) melaporkan peningkatan kasus gagal ginjal akut anak yang drastis, sebagian besar terjadi pada anak laki-laki dengan usia di bawah 6 tahun tanpa riwayat komorbid [6]. Penatalaksanaan gagal ginjal akut saat ini, menitikberatkan pada perfusi darah ke ginjal agar suplai oksigen tetap memadai, sedangkan dialisis dilakukan ketika pasien mengalami edema paru, uremia simptomatik, gangguan elektrolit, asidosis metabolik dan kelebihan cairan. Adapun terapi lainnya yang dapat digunakan yaitu, cairan intravena (kalsium glukonat, kristaloid, larutan klorida), vasopresor, antibiotik terapi tersebut disesuaikan dengan kondisi pasien. Setelah prioritas terapi sudah dilakukan, selanjutnya terapi dilakukan untuk menangani penyebab gagal ginjal akut. Namun, sampai saat ini belum tersedia terapi yang spesifik untuk gagal ginjal akut sehingga pengobatannya masih bergantung pada terapi suportif [7]–[10].

Pengembangan obat untuk menangani penyebab gagal ginjal akut sudah banyak dilakukan, namun kebanyakan obat yang berpotensi dalam terapi gagal ginjal akut tersebut sangat hidrofobik, mudah terdegradasi, memiliki bioavailabilitas yang buruk, hanya sedikit obat yang spesifik menargetkan ginjal, serta sebagian besar molekul obat dimetabolisme dengan cepat bahkan sebelum mencapai efek terapeutik sehingga diperlukan obat dengan dosis yang lebih tinggi tetapi hal tersebut dapat menimbulkan efek merugikan. Untuk mengatasi masalah tersebut dikembangkan nanoteknologi untuk terapi gagal ginjal akut. Nanoteknologi mampu meningkatkan kelarutan obat yang bersifat hidrofobik, meningkatkan waktu retensi, penetrasi, bioavailabilitas dan efektivitas obat, melindungi obat agar tidak terdegradasi, menurunkan efek samping serta dapat mengantarkan obat secara spesifik ke ginjal, sehingga nanoteknologi ini banyak dikembangkan sebagai pembawa obat yang dapat menangani penyebab gagal ginjal akut [4], [11], [12].

Berdasarkan latar belakang diatas, diperoleh rumusan masalah sebagai berikut: “Apa saja jenis nanopartikel yang dapat digunakan untuk terapi gagal ginjal akut?”, “Bagaimana sintesis nanopartikel untuk terapi gagal ginjal akut?” dan “Bagaimana pengaruhnya terhadap kadar BUN dan kreatinin sebagai biomarker fungsi ginjal?”. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis-jenis nanopartikel untuk terapi gagal ginjal akut. Mengetahui metode sintesis nanopartikel untuk terapi gagal ginjal akut. Mengetahui pengaruh nanopartikel tersebut terhadap biomarker fungsi ginjal yaitu BUN dan kreatinin.

B. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode systematic literature review (SLR). Pencarian artikel dan jurnal dilakukan pada 6 database diantaranya yaitu *Science direct*, *Springer*, *Wiley*, *Pubmed*, *Sage Publication*, *Taylor & Francis* menggunakan kata kunci nanotechnology, nanoparticles, acute kidney injury. Pemilihan jurnal dan artikel yang digunakan dalam penelitian SLR ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi terdiri dari jurnal dan artikel yang dipublikasikan mulai dari tahun 2013-2023, jurnal/artikel penelitian, mengkaji tentang aplikasi nanoteknologi dalam terapi gagal ginjal akut, terideks scopus dan tersedia dalam full text, sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu artikel yang mengkaji tentang nanoteknologi pada terapi gagal ginjal akut namun tidak memuat data metode sintesis dan hasil analisis kadar BUN dan kreatinin..

Ekstraksi data dilakukan terhadap artikel/jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan tujuan untuk menjawab rumusan masalah yang telah ditetapkan, sehingga data- data yang diekstraksi meliputi jenis dan metode sintesis dari nanopartikel pada terapi gagal ginjal akut serta hasil analisis kadar BUN dan kreatinin. Selanjutnya, data tersebut dikumpulkan dan dianalisis.

C. Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Pengaplikasian nanoteknologi dalam terapi gagal ginjal akut

Jenis Formulasi	Metode Pembuatan	Analisis biomarker		Pustaka
		BUN	Kreatinin serum (%)	
PVP + Ti3C2 Mxene	Sonikasi	Menurun 75 %	Menurun 63%	[13]
PVP+ Melanin+ mangan (mn ²⁺)	<i>Self–assembly</i>	Menurun 90 %	Menurun 73%	[10]
Emas + Ekstrak daun <i>Ficus carica</i> L	Sonikasi	Menurun 71 %	Menurun 82%	[14]
Fosforus hitam	<i>Liquid phase exfoliation</i>	Menurun 57%	Menurun 62%	[15]
Liposom + BAPTA- AM	Tekanan tinggi (600 bar)	Menurun 48%	Menurun 50%	[16]
Carbon dots selenium	Hidrotermal	Menurun 78 %	Menurun 79 %	[17]
PEG-TK-PLGA + Atorvastatin + ceria	Sonikasi	Menurun 76%	Menurun 70%	[18]
DSPE-PEG + <i>H-germanene</i>	Sonikasi	Menurun 66 %	Menurun 79 %	[9]

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2023.

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, terdapat beberapa jenis nanopartikel seperti nanopartikel polimer yang dapat berasal dari sintetik. Contoh polimer sintetik yang sering digunakan diantaranya polietilenglicol (PEG), poly-lactic-co-glycolic-acid PLGA (PLGA) dan polyvinylpirolidone (PVP). Untuk mendapatkan hasil yang optimal, umumnya PEG tidak digunakan tunggal tetapi juga dilakukan konjugasi dengan senyawa lain. Seperti pada penelitian

Z. Chen, et al. (2022), yang mengembangkan nanosheet H-germanene dimodifikasi poli(etilena glikol)–distearoilfosfatidiletanolamin (PEG-DSPE) yang merupakan suatu polimer sintetik bersifat amfilik karena disusun oleh inti hidrofobik DSPE dan cangkang hidrofilik PEG. DSPE dapat mengenkapsulasi obat yang hidrofobik sedangkan PEG dapat mengurangi klirens dan adsorpsi obat oleh protein plasma, sehingga dapat memperpanjang waktu sirkulasi nanopartikel tersebut didalam tubuh dan menghasilkan pelepasan obat berkelanjutan serta konsentrasi obat terjaga[19]

Polimer lainnya yaitu PLGA yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) amerika serikat. Polimer ini memiliki kelebihan diantaranya membuat sistem pelepasan obat terkontrol (*controlled release*) dan pelepasan berkelanjutan (*sustained release*), toksisitas rendah, *biodegradable* dan biokompatibel dengan jaringan dan sel [20]. PLGA-PEG dikombinasikan untuk mengembangkan naopartikel atorvastatin dan ceria. lapisan mPEG-TK- PLGA, membuat pelepasan obat secara responsif karena ikatan thioketal dapat dengan mudah dibelah oleh ROS [18].

Dalam pembuatan nanopartikel PVP bisa berkontribusi sebagai penstabil permukaan, dispersant nanopartikel atau sebagai agen pereduksi. PVP bersifat amfilik dan terdapat dalam berbagai berat molekul yang dapat dipilih. PVP memiliki gugus hidrofilik (pirolidon) dan gugus hidrofobik (gugus alkil) sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat dan stabilitas nanopartikel dengan mencegah agregasi [21]. PVP ditambahkan pada pembuatan nanopartikel melanin dan mangan (mn²⁺) sehingga membuat kelarutan, stabilitas serta dispersi dari nanopartikel tersebut menjadi lebih baik, dan memiliki zeta potensial yang negatif [10]. Pada tahun berikutnya, dilakukan modifikasi permukaan Ti3C2 dengan PVP untuk membentuk *nanosheet* TI3C2-PVP yang biokompatibel, stabil, serta melepaskan obat ketika distimulasi oleh enzim atau ROS [13].

Dewasa ini, telah dikembangkan nanopartikel berbasis lipid seperti liposom yang menghantarkan 1,2-Bis(2-aminofenoksi) etana-N,N,N,N-asam tetraasetat tetrakis (asetoksimetil ester) (BAPTA-AM) [16]. Liposom dipilih karena memiliki kelebihan yaitu dapat memuat obat yang hidrofobik dan hidrofilik. Obat

hidrofobik ditempatkan pada lapisan bilayer sedangkan obat hidrofilik ditempatkan pada di dalam inti air. Selain itu, telah dikembangkan juga nanopartikel metalik seperti emas yang banyak digunakan karena bersifat inert serta memiliki struktur yang unik sehingga ukurannya dapat disesuaikan yang mampu mengikat sampai 100 molekul pada permukaan inti 2 nm [22], sedangkan *Carbon dots* (CDs) merupakan nanomaterial fluoresen turunan karbon yang memiliki kelebihan yaitu dapat berpendar (*luminescence*), biokompatibilitas dan stabilitasnya baik, serta biayanya juga rendah. Oleh karena itu keduanya, telah banyak dieksplorasi untuk aplikasi luas termasuk dalam biomedis [23].

Dalam pengembangan nanoteknologi, tahapan sintesis nanopartikel menjadi faktor yang sangat penting. Nanopartikel dapat disintesis dengan berbagai macam cara seperti sonikasi, hidrotermal, tekanan tinggi, dan *self-assembly* (perakitan sendiri). Sonikasi merupakan suatu metode yang menggunakan gelombang ultrasonik dengan frekuensi 20 KHz-10 MHz. Generator listrik ultrasonik akan menghasilkan sinyal listrik yang selanjutnya akan berubah menjadi getaran fisik yang dapat membuat molekul-molekul dalam larutan pecah. Kelebihan dari metode ini yaitu, membuat ukuran partikel menjadi sangat kecil sehingga menghambat creaming atau sedimentasi saat penyimpanan, larutan menjadi lebih jernih, memperluas permukaan partikel sehingga mempercepat penetrasi dan penyebaran zat aktif. [24].

Liquid phase exfoliation (LPE) adalah metode utama untuk memproduksi bahan dua dimensi (2D) dalam dengan kualitas dan biaya yang seimbang. Mekanisme fragmentasi dan pengelupasan dikaitkan dengan gaya yang diinduksi oleh *ultrasound* dan interaksi dengan molekul pelarut. Terdapat 3 tahapan dalam metode LPE. Pertama, sonikasi yang menyebabkan pecahnya serpihan besar dan pembentukan lurik band kink pada permukaan serpihan, terutama di sepanjang arah zigzag. Kedua, retakan terbentuk di sepanjang lurik ini, dan bersama dengan interkalasi pelarut, menyebabkan strip tipis terkelupas terus menerus. Metode ini, sangat bermanfaat dalam upaya mengoptimalkan dimensi lateral, ketebalan, hasil material 2D lainnya dalam LPE skala besar untuk berbagai aplikasi. [25].

Dalam beberapa tahun terakhir, metode hidrotermal dimanfaatkan dalam sintesis berbagai jenis logam semikonduktor berukuran nano. Pada metode ini, terjadi reaksi pada bahan kimia dalam suatu larutan dibawah kondisi suhu dan tekanan tinggi. Teknik ini meniru pembentukan batuan dan mineral di alam [26]. Adapun pembuatan nanopartikel lainnya yaitu dengan memanfaatkan tekanan tinggi (100-2000 bar). Metode ini cocok untuk dipalिकासikan pada pembuatan skala besar dan untuk obat yang dikonjugasikan dengan lipid serta emulsi yang ditujukan untuk penggunaan parenteral. Pemberian tekanan tinggi pada lipid akan menghasilkan partikel berukuran submikrometer atau nanometer [27], sedangkan *Self-assembly* (perakitan sendiri) merupakan suatu metode pembentukan nanopartikel dimana atom atau molekul yang sudah ada sebelumnya mengatur diri mereka sendiri ke dalam struktur berskala nano yang memanfaatkan reaksi fisik atau kimia tanpa dipengaruhi oleh sumber eksternal apa pun [28]. Berdasarkan data pada **tabel 1**, metode pembuatan yang paling banyak digunakan dalam pembuatan nanopartikel adalah sonikasi.

Peningkatan kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin dapat mengindikasikan gagal ginjal akut karena kedua produk akhir metabolime tersebut hanya difiltrasi dan dieksresikan oleh ginjal. Maka dari itu, efektivitas pengobatan gagal ginjal akut didasarkan pada kajian kadar biomarker fungsi ginjal yaitu serum kreatinin dan BUN. Kreatinin merupakan produk hasil metabolime kreatin fosfat di otot sedangkan BUN merupakan produk akhir metabolime protein dan asam amino yang dihasilkan oleh hati [29]. Berdasarkan hasil penelusuran pustaka, pengukuran kadar serum kreatinin dan BUN dilakukan secara *in vivo* dengan hewan uji yang banyak digunakan adalah tikus dan mencit. Tikus yang umum digunakan yaitu tikus putih, karena bersifat lebih tenang, tidak terlalu takut dengan cahaya, dan tidak merasa terganggu dengan kehadiran manusia. Sekitar 98% DNA dan ekspresi gen manusia sebanding dengan tikus, oleh karena itu tikus memiliki banyak kesamaan dengan manusia terutama pada organ reproduksi, sistem saraf, dan kecemasannya. Selain tikus, mencit juga sering digunakan sebagai hewan uji karena tidak terlalu agresif, biaya relatif lebih murah, jinak, dan *prolific* atau dapat beranak banyak [30].

Sebelum dilakukan pengukuran kadar kreatinin dan BUN, pertama-tama hewan uji diinjeksikan dengan suatu bahan yang dapat menciptakan kondisi gagal ginjal akut seperti gliserol [31] dan cisplatin [32]. Cisplatin merupakan obat anti neoplastik, digunakan dalam pengobatan beberapa jenis kanker ganas, seperti kanker kandung kemih, payudara, ovarium dan paru-paru. Selain berperan dalam pengobatan kanker, cisplatin juga memiliki efek toksik terhadap ginjal sehingga dapat menyebabkan gagal ginjal akut [33].

Setelah diinjeksi dengan cisplatin dan gliserol, kadar kreatinin dan BUN pada hewan uji meningkat karena fungsi ginjal untuk membuang sisa-sisa metabolime tiba-tiba menurun. Setelah itu, nanopartikel

diinjeksikan ke hewan uji. Kemudian, pada waktu tertentu darah hewan uji disampling untuk mengukur kadar BUN dan serum kreatinin. Setelah diberi perlakuan, teramati bahwa kadar BUN menurun mulai dari 48-90% dan serum kreatinin menurun mulai dari 50-82% (data dapat dilihat pada **tabel.1** kolom biomarker). Berdasarkan data yang didapatkan, nanopartikel yang paling efektif menurunkan BUN pada hewan gagal ginjal akut adalah nanopartikel PVP yang memuat melanin dan mangan dengan penurunan sebesar 90%, sedangkan yang paling efektif menurunkan serum kreatinin adalah nanopartikel emas yang memuat ekstrak *Ficus carica* L dengan penurunan 82% [10], [14].

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa jenis nanopartikel yang dapat digunakan dalam terapi gagal ginjal akut yaitu nanopartikel polimer, metalik, liposom dan carbondots. Metode sintesis nanopartikel yang dapat digunakan yaitu sonikasi, hidrotermal, tekanan tinggi, dan self-assembly. Pemberian nanopartikel pada tikus gagal ginjal akut dapat menurunkan kadar bun dan kreatinin yang paling efektif adalah nanopartikel PVP yang memuat melanin dan mangan dengan penurunan sebesar 90%, sedangkan yang paling efektif menurunkan serum kreatinin adalah nanopartikel emas yang memuat ekstrak *Ficus carica* L dengan penurunan 82%

Daftar Pustaka

- [1] R. Bellomo, J. A. Kellum, and C. Ronco, "Acute kidney injury.," *Lancet (London, England)*, vol. 380, no. 9843, pp. 756–766, Aug. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61454-2.
- [2] S. Luo and M. E. Grams, "Epidemiology research to foster improvement in chronic kidney disease care.," *Kidney Int.*, vol. 97, no. 3, pp. 477–486, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.kint.2019.11.010.
- [3] D. P. Basile, M. D. Anderson, and T. A. Sutton, "Pathophysiology of acute kidney injury," *Compr. Physiol.*, vol. 2, no. 2, pp. 1303–1353., 2012, doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c110041>.
- [4] H. Yu, D. Liu, G. Shu, F. Jin, and Y. Du, "Recent advances in nanotherapeutics for the treatment and prevention of acute kidney injury," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 16, no. 4. Shenyang Pharmaceutical University, pp. 432–443, Jul. 01, 2021. doi: 10.1016/j.ajps.2020.11.001.
- [5] A. Abebe, K. Kumela, M. Belay, B. Kebede, and Y. Wobie, "Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital-based prospective observational study," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–8, 2021, doi: 10.1038/s41598-021-94946-3.
- [6] Kemenkes, "Keputusan-Dirjen-Yankes-ttg-Tata-Laksana-dan-Menejemen-Klinis- Atypical-Progressive-Acute-Kidney-Injury." Jakarta: Kemenkes RI, 2022.
- [7] N. M. Chadwick, M. L. Perman, F. Leavai, and A. Kaspar, "Acute Kidney Injury: Incidence, aetiology, management and outcome measures of a Samoan case series," *Ann. Med. Surg.*, vol. 75, no. December 2021, p. 103362, 2022, doi: 10.1016/j.amsu.2022.103362.
- [8] Z. Chen *et al.*, "Hydrogenated Germanene Nanosheets as an Antioxidative Defense Agent for Acute Kidney Injury Treatment," *Adv. Sci.*, vol. 2202933, pp. 1–13, 2022, doi: 10.1002/advs.202202933.
- [9] P. Davey, *At Glance MEDICINE*. Jakarta: Jakarta: Erlangga, 2006.
- [10] T. Sun *et al.*, "A Melanin-Based Natural Antioxidant Defense Nanosystem for Theranostic Application in Acute Kidney Injury," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 29, no. 48, pp. 1–9, 2019, doi: 10.1002/adfm.201904833.
- [11] . Qamar *et al.*, "Nano-Based Drug Delivery System: Recent Strategies for the Treatment of Ocular Disease and Future Perspective.," *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, vol. 13, no. 4, pp. 246–254, 2019, doi: 10.2174/1872211314666191224115211.
- [12] Y. Herdiana, N. Wathoni, S. Shamsuddin, and M. Muchtaridi, "Scale-up polymeric- based nanoparticles drug delivery systems: Development and challenges," *OpenNano*, vol. 7, no. February, p. 100048, 2022, doi: 10.1016/j.onano.2022.100048.
- [13] X. Zhao *et al.*, "Redox-Mediated Artificial Non-Enzymatic Antioxidant MXene Nanoplatfoms for Acute Kidney Injury Alleviation," *Adv. Sci.*, vol. 8, no. 18, pp. 1–13, 2021, doi: 10.1002/advs.202101498.
- [14] S. M. El-Sayed, M. E. El-Naggar, J. Hussein, D. Medhat, and M. El-Banna, "Effect of *Ficus carica* L. leaves extract loaded gold nanoparticles against cisplatin-induced acute kidney injury," *Colloids Surfaces B*

- Biointerfaces*, vol. 184, no. August, p. 110465, 2019, doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110465.
- [15] J. Hou *et al.*, “Treating Acute Kidney Injury with Antioxidative Black Phosphorus Nanosheets,” *Nano Lett.*, vol. 20, no. 2, pp. 1447–1454, 2020, doi: 10.1021/acs.nanolett.9b05218.
- [16] Z. He *et al.*, “BAPTA-AM nanoparticle for the curing of acute kidney injury induced by ischemia/reperfusion,” *J. Biomed. Nanotechnol.*, vol. 14, no. 5, pp. 868–883, 2018, doi: 10.1166/jbn.2018.2532.
- [17] Z. T. Rosenkrans *et al.*, “Selenium-Doped Carbon Quantum Dots Act as Broad- Spectrum Antioxidants for Acute Kidney Injury Management,” *Adv. Sci.*, vol. 7, no. 12, pp. 1–11, 2020, doi: 10.1002/advs.202000420.
- [18] H. Yu *et al.*, “ROS-responsive nano-drug delivery system combining mitochondria- targeting ceria nanoparticles with atorvastatin for acute kidney injury,” *Theranostics*, vol. 10, no. 5, pp. 2342–2357, 2020, doi: 10.7150/thno.40395.
- [19] R. Wang, R. Xiao, Z. Zeng, L. Xu, and J. Wang, “Application of poly(ethylene glycol)- distearoylphosphatidylethanolamine (PEG-DSPE) block copolymers and their derivatives as nanomaterials in drug delivery,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 7, pp. 4185–4198, 2012, doi: 10.2147/IJN.S34489.
- [20] S. T. F. Mirakabad *et al.*, “PLGA-based nanoparticles as cancer drug delivery systems,” *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, vol. 15, no. 2, pp. 517–535, 2014, doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.517.
- [21] K. Koczur, S. Mourdikoudis, P. Lakshminarayana, and S. Skrabalak, “Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis,” *Dalt. Trans.*, 2015.
- [22] D. Mishra, J. R. Hubenak, and A. B. Mathur, “Nanoparticle systems as tools to improve drug delivery and therapeutic efficacy,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part A*, vol. 101, no. 12, pp. 3646–3660, 2013, doi: 10.1002/jbm.a.34642.
- [23] S. Durrani *et al.*, “Plant-derived Ca, N, S-Doped carbon dots for fast universal cell imaging and intracellular Congo red detection,” *Anal. Chim. Acta*, vol. 1202, p. 339672, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.aca.2022.339672.
- [24] I. A. Rusdiana, E. Hambali, and D. M. Rahayuningsih, “Pengaruh Sonikasi Terhadap Sifat Fisik Formula Herbisida yang Ditambahkan Surfaktan Dietanolamida,” *Agroradix*, vol. 1, no. 2, pp. 34–41, 2018.
- [25] Z. Li *et al.*, “Mechanisms of Liquid-Phase Exfoliation for the Production of Graphene,” *ACS Nano*, vol. 14, no. 9, pp. 10976–10985, 2020, doi: 10.1021/acsnano.0c03916.
- [26] Yan Y. Xi, Yan F. Hsu, and Wai K. Chan, “Hydrothermal Synthesis of Nanostructures,” *Recent Pat. Nanotechnol.*, vol. 1, no. 2, pp. 121–128, 2008, doi: 10.2174/187221007780859591.
- [27] H. Berlian and B. Arif, “Review Artikel: penggunaan teknologi nano pada formulasi obat herbal,” *Farmaka*, vol. 15, no. 2, pp. 29–41, 2017.
- S. H. Ansari, F. Islam, and M. Sameem, “Influence of nanotechnology on herbal drugs: A Review,” *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 3, no. 3, pp. 142–146, 2012, doi: 10.4103/2231-4040.101006.
- [28] Verdiansah, “Pemeriksaan Fungsi Ginjal,” *CDK-237*, vol. 43, no. 2, pp. 148–154, 2016.
- [29] P. S. Rejeki, E. A. C. Putri, and R. E. Prasetya, *Ovariectomi Pada Tikus Dan Mencit*. 2018.
- [30] G. AlBasher *et al.*, “Nephroprotective Role of Selenium Nanoparticles Against Glycerol- Induced Acute Kidney Injury in Rats,” *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 194, no. 2, pp. 444–454, 2020, doi: 10.1007/s12011-019-01793-5.
- [31] A. Awadalla *et al.*, “Effect of zinc oxide nanoparticles and ferulic acid on renal ischemia/reperfusion injury: possible underlying mechanisms,” *Biomed. Pharmacother.*, vol. 140, p. 111686, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111686.
- [32] V. Bunel *et al.*, “Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers,” *Clin. Kidney J.*, vol. 10, no. 5, pp. 639–647, Oct. 2017, doi: 10.1093/ckj/sfx007.