

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Gangguan ginjal akut (GnGA) merupakan suatu keadaan dimana proses laju filtrasi glomerulus ginjal menurun secara cepat yang menyebabkan retensi nitrogen terutama kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN). Penyebab GnGA dibagi menjadi 3 kategori yaitu *prerenal*, *renal*, dan *postrenal* dimana persentase terbesar adalah kategori renal yaitu 35%.<sup>1</sup> Degenerasi sel epitel tubulus renalis masuk dalam kategori renal yang dapat dipicu oleh obat-obatan nefrotoksik seperti gentamisin.<sup>2</sup> Penggunaan obat vasodilator seperti dopamine dosis rendah sebagai terapi GnGA dapat menyebabkan iskemik miokardial, *hipopituitarisme*, dan penurunan fungsi sel T. Obat diuretik tidak dianjurkan kecuali untuk pengelolaan volume cairan yang berlebihan. Sejumlah 4683 pasien yang telah dievaluasi di seluruh dunia, sebanyak 1261 merupakan pasien GnGA dan sebanyak 543 pasien dengan GnGA yang parah.<sup>3</sup> Angka kejadian GnGA akibat amino glikosida bervariasi, yaitu antara 5% sampai 25%.<sup>4</sup> Selain itu, ekstrak propolis (metode CMCE) telah banyak dipakai oleh masyarakat luas terutama di Indonesia. Oleh sebab itu ekstrak propolis (metode CMCE) diperlukan sebagai alternatif baru untuk *adjuvant therapy* GnGA, namun masih perlu penelitian lebih lanjut.

Penelitian terdahulu telah banyak dilakukan untuk menilai manfaat dari pemberian propolis. Penelitian menunjukkan bahwa peran propolis sebagai anti inflamasi.<sup>5</sup> Inflamasi merupakan respon biologis kompleks jaringan vaskular yang berbahaya patogen, sel yang rusak, iritasi dan radikal bebas. Beberapa Inflamasi terjadi akibat dari reaksi tubuh terhadap invasi mikroorganisme patogen atau terhadap trauma karena luka, terbakar, atau bahan kimia. Pada bagian yang mengalami peradangan akan muncul tanda-tanda seperti: (1) Rubor atau kemerahan, (2) Tumor atau pembengkakan, (3) Dolor atau nyeri, (4) Kalor atau panas dan (5) *Functio laesa* atau hilangnya fungsi.<sup>6</sup> Propolis memiliki efek anti inflamasi dimana beberapa penelitian menunjukkan propolis menekan enzim COX dan LOX selama proses inflamasi. COX di inhibisi oleh flavonoid yang menekan *prostaglandin endoperoxide synthase* dalam konsentrasi tinggi yang bergantung pada sifat hidrofilik dan struktur. Sedangkan LOX diinhibisi oleh komponen *quercetin* propolis, flavonoid yang juga dapat menginhibisi akumulasi sel *mast*.<sup>7</sup> Propolis memiliki komponen *caffeic acid* yang mudah masuk ke dalam sel. *Caffeic Acid Phenetyl Ester* (CAPE) menginhibisi pelepasan sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi secara stimulan seperti IL-10 dan IL-4. Stimulan IL-10 memiliki fungsi sebagai anti inflamasi yang dapat menurunkan regulasi produksi IL-5 oleh sel T sedangkan IL-5 berperan dalam diferensiasi dan aktivasi fungsi eosinofil dengan mengontrol akumulasi eosinofil dalam jaringan yang meradang. IL-10 mempunyai dua aktivitas utama yaitu menghambat TNF-a, IL-1, kemokin, dan IL-12 yang diproduksi oleh makrofag

dan merupakan fungsi yang paling banyak menghambat berbagai fungsi makrofag teraktivasi melalui aktivasi sel T dan merupakan umpan balik negatif.<sup>5</sup> Penghambatan fungsi tambahan tersebut terjadi melalui pengurangan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) tipe II dan mengalami pengurangan ekspresi kostimulator tertentu. Stimulan IL-4 adalah *sitokin pleiotropik* tinggi yang mampu mempengaruhi diferensiasi sel Th. Sekresi awal dari IL-4 mengakibatkan polarisasi dari diferensiasi sel Th ke arah sel yang menyerupai Th2.

Gentamisin merupakan salah satu antibiotik golongan *aminoglikosida* yang digunakan untuk melakukan perlawanan terhadap bakteri batang gram negatif.<sup>8</sup> Penggunaan gentamisin yang tidak rasional dapat menyebabkan GnGA. Menurut penelitian Lintong (2012)<sup>9</sup>, gambaran ginjal tikus Wistar yang diinjeksi gentamisin sebanyak 60 mg/kg BB/hari selama 7 hari mengalami pembengkakan, nekrosis, dan apoptosis. Kerusakan ginjal terjadi karena penimbunan gentamisin pada sel epitel tubulus proksimal dan mengganggu integritas membran lisosom sehingga enzim protease dan gentamisin keluar ke sitoplasma. Hal ini dapat memicu inflamasi yang dimediasi oleh *nuclear factor kB* (NF-kB) kemudian merangsang terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). ROS merusak sel tubulus proksimal, sel endotel kemudian sel-sel pertahanan diri seperti sel natural killer (NK), netrofil, makrofag, dan sel dendritik pada jaringan yang rusak memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6. IL-6 merangsang pelepasan MDA yang diproduksi oleh peroksidasi lipid di dalam

tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah perusakan oksidatif terhadap asam lemak tak jenuh berantai panjang (*Polyunsaturated Fatty Acid*) yang menghasilkan senyawa *malondialdehid* (MDA).<sup>10</sup> Dengan demikian, MDA dapat digunakan sebagai indeks pengukuran aktivitas radikal bebas sesuai efek dariapada inflamasi dalam tubuh.

Ekstrak propolis (metode CMCE) mengandung *galangin*, *chrysin*, *pinocembrin*, *naringenin*, *CAPE*, *cinnamic acid*, *apigenin* yang diharapkan mampu menjadi *scavengers* (peredam) terhadap adanya ROS sehingga kerusakan sel dan inflamasi pada ginjal berkurang yang berefek pada menurunnya kadar MDA dan degenerasi tubulus ginjal.<sup>11</sup> Pemanfaatan ekstrak propolis (metode CMCE) untuk penurunan kadar MDA dan degenerasi tubulus ginjal belum pernah dilaporkan, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang efek ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus yang diinduksi gentamisin.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin?

### 1.3 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin.

### 1.4 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain:

1. Untuk mengetahui pengaruh gentamisin terhadap kadar MDA pada tikus Wistar jantan.
2. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap kadar MDA pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin.
3. Untuk mengetahui pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin.
4. Untuk membedakan pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin dengan kelompok kontrol.

### 1.5 Manfaat Penelitian

#### 1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah kepada civitas akademik mengenai pengaruh ekstrak Propolis (metode CMCE) terhadap

kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin sehingga dapat menjadi bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut, misalnya penelitian subyek manusia.

#### 1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk menggunakan ekstrak propolis (metode CMCE) sebagai adjuvant untuk gangguan ginjal akut meskipun perlu penelitian klinis lebih lanjut.

#### 1.6 Originalitas Penelitian

Penelitian ini berjudul “Pengaruh Ekstrak Propolis (Metode CMCE) Terhadap Kadar MDA dan Degenerasi Tubulus Renalis Pada Tikus Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi oleh Gentamicin”. Metode yang digunakan adalah *true experimental* dengan rancangan *post test only control group design*, yang dilakukan selama 14 hari, Adapun penelitian penunjang yang telah ditemukan peneliti sebagai berikut:

**Tabel 1.1 Originalitas Penelitian**

<b>Nama Tahun Penelitian</b>	<b>Judul</b>	<b>Metode</b>	<b>Hasil</b>
Zularsil F.W Rajak, Lily Loho, Poppy Lintong. 2016	Gambaran Histopatologik Ginjal Wistar yang Diberi Ekstrak Binahong Pasca Pemberian Gentamisin	Penelitian yang dilakukan ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan eksperimen acak lengkap pola	Pemberian gentamisin injeksi dosis toksik yaitu 0,3 ml setiap hari selama 6 hari menunjukkan nekrosis tubular akut (NTA). Regenerasi sel epitel tubulus ginjal lebih baik pada kelompok



		searah	yang diberi ekstrak binahong dibandingkan kelompok yang hanya diberi pelet. Gambaran histopatologik ginjal lebih baik pada pemberian binahong dengan dosis 100 mg dibandingkan dosis 50 mg.
Saptaningtyas, Ragil. 2019	Pengaruh Ekstrak Etanol Krokot Terhadap Kadar High Sensitivity Crp Dan Skor Total Degenerasi Tubulus Renalis (Pada Tikus Wistar yang Diinduksi Gentamisin)	Eksperimental laboratorik dengan rancangan penelitian post test only control group design	Hasil peneitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol krokot berpengaruh terhadap kadar hs-CRP dan skor total degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin. Pengaruh induksi gentamisin dosis 60 mg/kg BB tikus intra peritoneal selama 7 hari
Rochisismandoko, Eppy, Diana P., Syafiq A. 2013	Uji Klinis Ekstrak propolis (metode CMCE) (Propolis Ekstrak) pada Pasien Demam Berdarah Dengue	Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain <i>randomized controlled trial</i>	Ekstrak propolis (metode CMCE) yang merupakan ekstrak dari propolis efektif sebagai terapi tambahan pada pasien Demam Berdarah Dengue, karena dapat memperbaiki kondisi klinis (menurunkan suhu lebih cepat), memperbaiki parameter laboratorium (mempercepat kenaikan trombosit, menurunkan hematokrit), dan mempersingkat lama perawatan di rumah sakit.
Yustika, Agnes Ratna, <i>et all.</i> 2013	Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi Ginjal Tikus	Penelitian ini dilakukan dengan tikus putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) diinduksi	Induksi CsA pada bagian subkutan dengan dosis 3 mg/kg berat badan tikus selama 3 minggu mampu meningkatkan kadar

	Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Pasca Induksi <i>Cylosporine-A</i>	<i>Cylosporine-A</i> selama 3 minggu sebanyak 5 ekor	MDA dengan perbandingan kadar MDA pada organ ginjal tikus sehat (1,599±0,328) dan pada organ ginjal tikus sakit (5,693±0,243). Pada gambaran histologi pasca induksi CsA mampu merusak jaringan sel pada ginjal sehingga ginjal mengalami fibrosis.
Bakti, Akhmat Setya. 2017	Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit ( <i>Mus Musculus</i> ) setelah di induksi racun lebah ( <i>Apis mellifera</i> )	Penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL)	Gambaran histopatologi organ ginjal mencit yang diberi racun lebah menunjukkan adanya endapan protein pada glomerulus dan tubulus.

