

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Penyakit ginjal menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan angka kejadian yang terus meningkat. Pada tahun 2016 Penyakit Ginjal menjadi 10 penyebab kematian teratas di negara berpenghasilan tinggi (WHO, 2018). Di Indonesia sendiri populasi umur  $\geq 15$  tahun yang terdiagnosis dokter mengalami penyakit gagal ginjal kronis pada tahun 2013 sebesar 2 permill. Hal ini terus mengalami peningkatan pada tahun 2018 dibuktikan dengan kenaikan hampir dua kali lipat yaitu menjadi 3,8 permill. Pada kelompok usia, angka kejadian penyakit ginjal kronik lebih tinggi pada usia 65-74 tahun dibandingkan usia dibawahnya (Riskesdas, 2018).

Gagal Ginjal Kronik (GGK) merupakan penyakit yang mengakibatkan penurunan fisiologi organ ginjal yang berlangsung secara menahun bersifat progresif dan *irreversible* serta biasanya menyebabkan gagal ginjal (Moeis, 2015). Kerusakan pada ginjal merupakan penanda bahwa terjadinya masalah pada darah atau urin dalam hal keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh serta penyaringan dan pembuangan elektrolit tubuh. Hal ini dapat terjadi karena ginjal mengalami gangguan sehingga toksin yang seharusnya dikeluarkan tidak dapat dikeluarkan akibatnya berpengaruh pada penurunan fungsi kerja *Glomerular Filtration Rate* (GFR) (Depkes, 2017).

Pasien penyakit ginjal berpotensi mengalami penurunan parameter biokimia, termasuk pada total protein serum yang diamati pada

pasien GGK karena fungsi ginjal memburuk (Nazar, 2013). Total protein serum yang rendah adalah prediktor yang signifikan dari perkembangan penyakit GGK dan satu-satunya indikator yang baik untuk memprediksi kejadian GGK dibandingkan dengan penanda inflamasi lain pada populasi non-GGK. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa total protein serum merupakan indikator prognostik yang efektif pada penyakit kronis. Pada penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa peradangan kronis pada pasien GGK meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal (Park *et al.*, 2020). Protein yang hilang pada penderita gagal ginjal kronik terjadi karena adanya peningkatan permeabilitas pada glomerulus yang menyebabkan protein lolos ke dalam filtrat glomerulus, sehingga dapat mengakibatkan hipoalbuminemia atau penurunan kadar albumin (Lin, 2011).

Pada pengujian total protein serum tikus dibutuhkan pengukuran serum tikus yang dilakukan dengan *Photometric test* dengan metode *Pyrogallol red*. Pemeriksaan kadar total protein dari serum adalah pemeriksaan laboratorium yang penting dan dapat memberikan gambaran mengenai kondisi kesehatan umum seseorang salah satunya pemantauan risiko penyakit ginjal. Pemeriksaan tersebut menjadi parameter pemeriksaan klinik yang digunakan sebagai pengukur jumlah total dari berbagai jenis protein dalam darah. Sampel yang digunakan pada pemeriksaan adalah kadar total protein bentuk serum darah (Latifah, 2019). Penurunan kadar total protein dapat diakibatkan oleh penyakit ginjal, serta turunnya kadar total protein berupa albumin dan globulin dalam tubuh (Kaslow JE, 2010). Fungsi protein dalam tubuh tidak akan bekerja dengan baik apabila protein yang diperlukan dalam tubuh tidak terpenuhi secara optimal. Hal tersebut

mengakibatkan fungsi enzim pada protein tidak akan berfungsi secara optimal sebagai sistem imun tubuh, zat pengatur gerak, zat pengangkut, dan sebagainya, sehingga tubuh dapat dengan mudah terpapar infeksi dan komplikasi lainnya (Damayanti, 2017).

Penyakit GGK berpotensi meningkatnya angka kematian yang tinggi secara global, sehingga membuat dunia kesehatan terus mencari alternatif yang digunakan untuk memperbaiki masalah-masalah kesehatan tersebut yaitu salah satunya dengan temuan Propoelix™. Pemberian ekstrak propolis yang terdapat pada produk Propoelix™ pada gambaran kondisi histopatologi ginjal tikus yang diberikan acetaminophen dengan dosis tinggi menunjukkan adanya perbaikan histologi yang mengalami kerusakan karena adanya efek negatif dari acetaminophen. Semakin tinggi dosis propolis yang diberikan maka akan berpengaruh penurunan jumlah *nekrosis* dan jumlah degenerasi melemak pada tubulus proksimal ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa zat-zat yang bersifat toksik dan radikal bebas dari acetaminophen dapat dinetralkan oleh dosis propolis yang semakin tinggi pada penurunan jumlah *nekrosis* dan jumlah degenerasi melemak pada tubulus proksimal ginjal (Febilani *et al.*, 2017).

Propoelix™ telah diuji memiliki berbagai manfaat dalam memperbaiki kesehatan. Propoelix™ merupakan ekstrak propolis yang larut dalam air yang mengandung senyawa anti inflamasi dengan konsentrasi tinggi seperti asam caffeic phenethyl ester (CAPE) yang termasuk senyawa polifenol, selain itu pada Propoelix™ ditemukan senyawa aktif biologis lainnya seperti flavonoid (chrysin, catechin, galangin) turunan stilbene (resveratrol), dan asam lemak. Pada kandungan CAPE dan flavonoid telah

terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi dan imunomodulasi yang kuat secara *in vitro* (Soroy *et al.*, 2014). Komponen antioksidan CAPE memiliki peran sebagai inhibitor dari stress oksidatif. Komponen CAPE mampu menghambat produksi ROS (reactive oxigen spesies) yang dikarenakan terjadinya penghambatan pada produksi NADPH, yang ketika jumlah ROS dalam kondisi berlebih dapat menurunkan mekanisme pertahanan antioksidan sehingga menimbulkan stress oksidatif, sehingga kerusakan sel dapat dihindari dengan menyerap dan menetralkan radikal bebas tersebut (Daleprane & Abdalla, 2013).

Pada penelitian pengujian pengaruh Propoelix™ terhadap total protein serum pada penyakit Gagal Ginjal Kronis (GGK) dibutuhkan hewan tikus yang digunakan sebagai sampel penelitian. Tikus merupakan hewan uji coba yang mudah diperoleh karena jumlahnya yang banyak, dapat memberikan gambaran secara ilmiah yang terjadi pada manusia, serta memiliki respon yang baik sehingga hewan tersebut memenuhi kriteria sampel penelitian (Sihombing & Raflihar, 2010). Tikus jantan strain wistar albino di induksi dengan acetaminophen untuk mendapatkan sampel tikus Gagal Ginjal Kronik (GGK). Acetaminophen dapat menyebabkan terjadinya toksisitas. Hal tersebut menyebabkan ginjal mengalami kerusakan pada fungsinya sehingga dapat meningkatkan kadar BUN dan kreatinnya (Thompson Coon, 2010).

Pada penelitian ini digunakan acetaminophen dosis 1 gr/kg dalam bentuk serbuk yang diberikan secara oral menggunakan sonde. Acetaminophen dapat menyebabkan kerusakan histopatologi dan nefrotoksitas pada ginjal. Jumlah acetaminophen yang tinggi akan

teroksidasi menjadi metabolik toksik yaitu NAPQI (nacetyl-p-benzoquinone imine) sehingga akan meningkatkan produksi ROS dan menimbulkan stress oksidatif (Abdeen *et al.*, 2019). Aktivasi metabolit acetaminophen yaitu NAPQI dapat menyebabkan protein seluler terhambat, terutama pada protein mitokondria yang berperan memproduksi ATP dan sebagai antioksidan, hal tersebut menyebabkan deplesi antioksidan endogen (Karthivashan *et al.*, 2015). Ketidakseimbangan yang disebabkan karena deplesi antioksidan pada tubuh dengan berbagai molekul baru yang terbentuk atau radikal bebas menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Ramachandran & Jaeschke, 2017). Toksisitas dapat mengakibatkan terbentuknya metabolit aktif yaitu N-acetyl-pbenzoquinoneimine (NAPQI) yang dikarenakan adanya reaksi antara enzim sitokrom P450 dengan obat acetaminophen. Terbentuknya NAPQI menimbulkan tubular pada ginjal mengalami kerusakan sehingga mengakibatkan kreatinin dan kadar BUN mengalami peningkatan yang menyebabkan terjadinya penurunan glomerulus laju filtrasi (GFR) sehingga dapat menimbulkan kegagalan pada fungsi organ ginjal (Gilman & Goodman, 2016).

Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui pengaruh Propoelix™ terhadap total protein penderita Gagal Ginjal Kronis (GGK). Penyakit Gagal Ginjal Kronis merupakan penyakit yang serius yang sudah mencapai prevalensi yang tinggi dalam lingkup global. Peneliti menggunakan sampel tikus jantan strain wistar albino sebagai subjek model Gagal Ginjal Kronis (GGK) yang diindikusi dengan menggunakan acetaminophen. Hal ini perlu dilakukan analisis lebih dalam karena terbatasnya penelitian mengenai

pengaruh Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus Gagal Ginjal Kronik (GGK).

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat pengaruh Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus jantan strain wistar albino model Gagal Ginjal Kronik (GGK) ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus jantan strain wistar albino model Gagal Ginjal Kronik (GGK).

### 2. Tujuan khusus

- a. Mendeskripsikan induksi Achetaminophen terhadap kejadian Gagal Ginjal Kronik (GGK) tikus jantan strain wistar albino.
- b. Mendeskripsikan Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus jantan strain wistar albino model Gagal Ginjal Kronik (GGK).
- c. Menganalisis pengaruh perbedaan pemberian Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus jantan strain wistar albino model Gagal Ginjal Kronik (GGK) yang menggunakan Propoelix™ dosis 0,0216 gr/200 grBB tikus/hari dan Propoelix™ dosis 0,0432 gr/200 grBB tikus/hari.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini memberikan informasi mengenai kemampuan Propoelix™ terhadap total protein serum sebagai alternatif pengobatan pasien GGK.

2. Bagi Peneliti

Sebagai bahan penelitian lain mengenai pengaruh Propoelix™ terhadap total protein serum pada tikus jantan strain wistar albino model Gagal Ginjal Kronik (GGK).