

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Gagal ginjal kronik (GGK) pada tahun 2013 memiliki prevalensi atau angka kejadian di tingkat dunia sebanyak 38% termasuk kategori yang tinggi, dan terjadi peningkatan pada tahun 2015 menjadi 50%, dan hal ini menunjukkan bahwa GGK merupakan masalah kesehatan masyarakat di tingkat dunia (Hill *et al.*, 2016). Di Indonesia penyakit GGK pada tahun 2018 memiliki angka kejadian 3,8 permill pada pasien usia 15 tahun keatas, terjadi kenaikan angka kejadian GGK dibanding dengan tahun 2013 di mana jumlah penderita GGK di Indonesia sebesar 2 permill, hal ini menunjukkan adanya peningkatan sebesar 1,8 permill selama kurun waktu 5 tahun (Kemenkes, 2018).

Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan sebuah permasalahan yang terjadi pada ginjal berkaitan dengan struktur ginjal maupun fungsi ginjal yang tidak normal terjadi lebih dari 3 bulan, beberapa tanda yang dialami GGK dapat terjadi hanya satu atau lebih tanda yang menunjukkan kerusakan pada ginjal, tanda tersebut meliputi struktur ginjal, histologi, sedimen urin yang tidak normal, elektrolit, albuminuria, dan atau pernahnya transplantasi ginjal, yang diikuti dengan penurunan GFR (Kdigo, 2013). Pada pasien GGK mengalami masalah pada ekskresi zat sisa metabolisme tubuh, salah satu zat sisa metabolisme yang diekskresi yaitu keton yang bila terdapat di darah dalam jumlah banyak maka akan terdapat pada urin, hal ini akibat penurunan GFR pada pasien GGK (Bello *et al.*, 2017).

Ketonuria adalah kondisi yang ditandai dengan adanya benda keton pada urin, dalam hal ini tubuh menghasilkan keton dalam jumlah banyak akibat dari penggunaan sumber energi alternatif yaitu lemak (Wibowo *et al.*, 2016). Keton dibentuk oleh tubuh jika mengalami kekurangan karbohidrat dan menggunakan glukosa untuk energi, kemudian keton akan mengalir pada darah dan diedarkan keseluruh tubuh menuju organ-organ vital antara lain otak dan otot (Puspitaningrum *et al.*, 2016).

Terdapat keton berkepanjangan pada tubuh dapat menyebabkan terjadinya *starvation ketoacidosis*, yang dimana apabila tidak ditangani dengan baik maka dapat mengalami kelelahan dan kehilangan kekuatan karena otot tubuh mulai rusak (Aksu *et al.*, 2018). Pemeriksaan yang dapat mendeteksi adanya keton pada urin ada 3 metode, yaitu metode rothera, metode gerhard, dan metode carik celup, metode-metode ini menggunakan urin sewaktu (Puspitaningrum *et al.*, 2016).

Ketonuria yang merupakan komplikasi yang terjadi pada pasien GJK, yang dimana hal ini diakibatkan oleh adanya peningkatan oksidasi dan terganggunya sistem antioksidan. Stres oksidatif yang muncul menstimulasi pembentukan radikal bebas pada mitokondria (Meenakshi *et al.*, 2014). Hasil penelitian Tamadon (2015) terkait antioksidan melaporkan bahwa antioksidan efektif diberikan kepada pasien dengan penyakit ginjal non-dialisis dan konsumsi vitamin C dosis rendah berpengaruh pada berkurangnya proses inflamasi dan kelelahan pada pasien hemodialisis. Pada tubuh manusia memiliki mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas yang berjumlah banyak disebut sebagai pertahanan antioksidan endogen. Apabila

antioksidan endogen tersebut jumlahnya berkurang maka dibutuhkan antioksidan dari luar tubuh (Jim, 2013).

Salah satu sumber antioksidan dari luar tubuh adalah propolis, propolis merupakan campuran resin alami yang dihasilkan oleh lebah madu dari zat yang dikumpulkan dari bagian tanaman, tunas, dan eksudat (Bankova *et al.*, 2000). Adapun propolis yang digunakan pada penelitian ini adalah Propoelix™, yang membedakan dengan yang lain karena terdapat banyak senyawa aktif, khususnya *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) dan flavonoid yang dimiliki telah terbukti memiliki aktivitas anti-inflamasi dan imunomodulasi yang kuat secara *in vitro* dan memiliki kandungan antioksidan yang tertinggi di dunia dengan nilai *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC) hingga 21.921 (HDI Indonesia, 2019).

Pada hasil penelitian mengenai agen CAPE sebagai pelindung terhadap nefrotoksisitas dan kerusakan ginjal oksidatif yang ditinjau secara sistematis, dirangkum dan didapatkan hasil efek perlindungan CAPE pada berbagai kondisi, mungkin disebabkan oleh adanya penghambatan akumulasi leukosit di ginjal, pengumpulan ROS oleh CAPE itu sendiri dan adanya dukungan aktivitas enzim antioksidan, dengan efek yang terjadi menunjukkan bahwa CAPE mungkin menjadi agen terapeutik baru yang dapat digunakan untuk semua jenis nefrotoksisitas dan kerusakan ginjal oksidatif (Akyol *et al.*, 2014).

Hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menggunakan tikus model diabetes mellitus untuk melihat kadar ketonuria pada tikus, didapatkan hasil penelitian bahwa pemberian Propoelix™ memiliki pengaruh terhadap penurunan kadar ketonuria pada tikus, dengan pemberian dosis Propoelix™ sebesar 0,0216 g/200 g BB tikus/hari dan 0,043 g/200 g BB tikus/hari

dilakukan selama 21 hari, dua dosis tersebut memiliki efek penurunan akan tetapi dosis 0,043 g/200 g BB tikus/hari memiliki efek penurunan yang lebih besar (Supratiwi, 2019).

Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus jantan *strain wistar albino*, penggunaan tikus wistar dalam penelitian laboratorium berdasarkan atas pertimbangan bahwa tikus memiliki fungsi sel dan organ hampir sama dengan manusia. Alasan digunakannya hewan coba dikarenakan dapat mempermudah peneliti dalam mengontrol perlakuan yang diberikan seperti makanan hingga faktor lingkungan, sehingga semua kelompok perlakuan seragam dan tidak mempengaruhi variabel dalam penelitian, serta dengan biaya yang relatif rendah (Hau & Schapiro, 2011).

Tikus wistar albino dengan jenis kelamin jantan sering digunakan sebagai hewan coba dikarenakan tidak terganggunya hasil dan proses penelitian akibat kerja hormon esterogen dan testosterone. Pada tikus wistar albino betina mengalami yang namanya siklus estrus, merupakan siklus menstruasi manusia yang lebih cepat dimana konsentrasi hormon berubah dalam waktu empat hingga lima hari (Hau & Schapiro, 2011).

Pembuatan hewan coba tikus model GGK adalah menggunakan obat *acetaminophen* secara nyata meningkatkan kadar kreatinin, BUN dan glukosa serum serta menurunkan kadar albumin dan protein total, selain itu *acetaminophen* juga dapat menyebabkan perubahan signifikan pada histopatologi ginjal bersamaan dengan peningkatan regulasi caspase-3 dan *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA). Penggunaan *acetaminophen* dibanding dengan obat lain adalah karena termasuk golongan obat bebas dan

mudah didapatkan, sering terjadinya overdosis obat baik sengaja atau tidak saat mengkonsumsi obat ini (Abdeen *et al.*, 2019).

Adapun propolis yang digunakan pada penelitian ini Propoelix™ sudah dalam bentuk ekstrak sehingga praktis dalam penentuan dosis. Propoelix™ sudah masuk dalam daftar *Monthly Index of Medical Specialities* (MIMS) sehingga aman untuk dikonsumsi manusia. Berdasarkan berbagai fakta yang didapat, maka penulis tertarik meneliti pengaruh Propoelix™ terhadap kadar ketonuria pada tikus jantan *strain wistar albino* model GGK, mengingat hingga saat ini belum adanya penelitian hubungan Propoelix™ terhadap penyakit GGK.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah ada pengaruh pemberian Propoelix™ terhadap kadar ketonuria tikus jantan *strain wistar albino* model GGK?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui pengaruh Propoelix™ terhadap kadar ketonuria pada tikus jantan *strain wistar albino* model GGK.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mendeskripsikan pengaruh *acetaminophen* terhadap kadar ketonuria pada tikus jantan *strain wistar albino* model GGK.
- b. Mendeskripsikan pengaruh Propoelix™ terhadap perubahan kadar ketonuria pada tikus jantan *strain wistar albino* model GGK.

- c. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian Propoelix™ dengan dosis sebesar 0,0216 g/200 g BB tikus/hari dan 0,0432 g/200 g BB tikus/hari terhadap perubahan kadar ketonuria pada tikus jantan *strain wistar albino* model GGK.

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

##### **1. Manfaat Teoritis**

Peneliti dapat mengetahui besar pengaruh pemberian Propoelix™ terhadap kadar ketonuria tikus jantan *strain wistar albino* model GGK.

##### **2. Manfaat Praktis**

- a. Memberikan informasi kepada masyarakat tentang pengaruh Propoelix™ terhadap kadar ketonuria tikus jantan *strain wistar albino* model GGK, sehingga dapat digunakan sebagai obat pendamping penanganan pada penderita GGK.
- b. Sebagai sumber bahan informasi untuk penelitian lain yang berkaitan dengan penggunaan Propoelix™ sebagai obat pendamping bagi penderita GGK.