

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler adalah penyebab kematian utama di dunia, tidak tergantung pada ras atau etnis. Faktor penyebab penyakit kardiovaskuler seperti usia, hipertensi, *diabetes mellitus*, dan *dislipidemia* memiliki peran dalam menimbulkan terjadinya pembentukan plak *atherosclerosis* yang dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik, gagal jantung, dan kardiomiopati.¹

Penyakit kardiovaskuler dan gangguan ginjal memiliki kaitan yang erat karena kegagalan dari satu organ pada akhirnya dapat menyebabkan kegagalan organ lainnya.¹ Prevalensi hipertensi pada pasien gangguan ginjal kronis cukup tinggi yaitu 87%-90%. Sekitar 35% pasien gangguan ginjal kronis memiliki riwayat iskemik pada jantung (*angina pectoris* atau infark miokard). Prevalensi hipertrofi ventrikel kiri jantung meningkat seiring keparahan stadium gangguan ginjal kronis, hingga mencapai 75% pada pasien saat inisiasi hemodialisis. Ditemukan perburukan dari penyakit kardiovaskuler atau terjadi gejala *angina pectoris* saat 1 tahun pertama pada 20% pasien gangguan ginjal kronis. Gangguan fungsi jantung dapat terjadi pada 7% pasien gangguan ginjal kronis walau tanpa riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya.²

Dislipidemia sekunder sering dijumpai pada pasien gangguan ginjal. Hal yang dapat terjadi pada keadaan proteinuria akibat gangguan ginjal adalah terjadinya hipertrigliseridemia, yang disebabkan karena peningkatan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) hepatic yang terjadi secara sekunder akibat peningkatan sintesis protein hepatic sebagai kompensasi tubuh pada kondisi proteinuria dan *hipoalbuminemia*. Kehilangan protein, misalnya pada pasien gangguan ginjal kronis yang menerima terapi dialisis peritoneal, seringkali ditemukan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (kolesterol-LDL). Hal tersebut dikarenakan kehilangan protein menyebabkan peningkatan ekspresi gen yang signifikan dari enzim *HMG-CoA reductase* dan menurunnya ekspresi dari

reseptor LDL di hepar. Peningkatan LDL ini biasanya disertai peningkatan partikel LDL yang lebih kecil dan padat, yang diketahui bersifat lebih *atherogenic*. Dislipidemia terutama ditandai dengan adanya peningkatan kadar trigliserida juga ditemukan pada penelitian dengan subjek penelitian hewan coba model penyakit ginjal kronis. Peningkatan kadar trigliserida tersebut terjadi akibat dari penurunan kadar enzim *lipoprotein lipase* yang diakibatkan menurunnya ekspresi gen enzim tersebut. Selain itu, ditemukan pula peningkatan dari kadar *ApoC-III*, yaitu suatu inhibitor yang poten terhadap enzim *lipase* yang dapat menyebabkan penurunan aktivitas enzim *lipoprotein lipase*. Gangguan ginjal juga dapat menyebabkan defisiensi dari enzim *hepatic lipase* yang mengakibatkan terganggunya proses konversi dari *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) menjadi LDL pada metabolisme lipoprotein. Studi lain pada hewan coba tikus menunjukkan adanya regulasi yang menurun dari ekspresi gen yang mengkode VLDL dan protein pada reseptor LDL, akibatnya terjadi peningkatan dari kilomikron *remnant*.³

Gangguan ginjal akut, menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), didefinisikan sebagai salah satu dari keadaan berikut ini : 1) Adanya peningkatan kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) dalam 48 jam; atau 2) Adanya peningkatan kreatinin serum $\geq 1,5$ kali dari kadar awal yang diasumsikan telah terjadi dalam 7 hari; atau 3) Volume urin $< 0,5$ ml/KgBB/jam dalam 6 jam. Gangguan ginjal akut diklasifikasikan berdasarkan keparahannya sebagai berikut : 1) Stadium I : Kadar kreatinin serum meningkat 1,5-1,9 kali lebih besar dari kadar awal atau meningkat sebesar $\geq 0,3$ mg/dL, dengan output urin $< 0,5$ mL/KgBB/jam dalam 6-12 jam; 2) Stadium II : Kadar kreatinin serum meningkat 2-2,9 kali lebih besar dari kadar awal, dengan output urin $< 0,5$ mL/KgBB/jam dalam ≥ 12 jam; 3) Stadium III : Kadar kreatinin serum meningkat 3 kali lebih besar dari kadar awal atau meningkat sebesar ≥ 4 mg/dL atau didapatkan indikasi transplantasi ginjal atau pada pasien usia < 18 tahun dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) < 35 mL/menit per $1,73$ m², dengan output urin $< 0,3$ mL/KgBB/jam dalam ≥ 24 jam atau anuria selama ≥ 12 jam.⁴

Penelitian ini menggunakan model tikus gagal ginjal yang diinduksi tikus dengan gentamisin. Gentamisin adalah suatu antibiotik golongan aminoglikosida

yang digunakan secara luas untuk pengobatan infeksi bakteri gram negatif. Komplikasi mayor dari terapi gentamisin adalah nefrotoksisitas. Penggunaan gentamisin pada hewan coba menyebabkan penurunan signifikan terhadap aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus.⁵ Gentamisin pula akan menyebabkan stress oksidatif, sehingga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid yang akan mengganggu metabolisme LDL.^{5,6} Telah banyak penelitian terhadap hewan coba yang menunjukkan pemberian gentamisin pada hewan coba menginduksi kenaikan pada kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serum.^{7,8,9} Sehingga penggunaan gentamisin pada penelitian ini akan menginduksi tikus mengalami kenaikan kadar LDL serum, dan hal serupa seperti yang terjadi pada pasien PGK dengan uremia yaitu terjadi peroksidasi lipid, dan gangguan fungsi ginjal seperti pada pasien PGK.¹⁰

Berdasarkan hasil studi yang dilakukan oleh *Aluko et al.* tentang efek pemberian hidrolisat protein kacang polong menunjukkan, pemberian hidrolisat protein kacang polong berhasil menurunkan tekanan darah sebesar 20% dan peningkatan produksi urin sebesar 30% pada tikus percobaan dengan penyakit ginjal. Hidrolisat protein kacang polong tersebut memiliki efek meningkatkan produksi *cyclooxygenase-1* (COX-1), protein yang dapat meningkatkan fungsi ginjal.¹¹ Hasil penelitian terdahulu terhadap hewan coba tikus yang membandingkan efek 8 jenis hidrolisat protein empat jenis kacang (kacang polong kuning, kacang gude, kacang polong hijau, dan *pea protein isolate*) dengan dosis 100mg/KGGBB terhadap kadar LDL serum, menunjukkan hasil bahwa kelompok tikus yang diberikan hidrolisat protein kacang polong hijau dengan enzim bromelain menunjukkan penurunan kadar LDL serum yang paling baik dibandingkan kelompok tikus lain.¹²

Kacang polong hijau (*Pisum sativum*) telah lama diketahui sebagai salah satu sumber makanan yang penting karena kandungan protein, serat, pati, dan banyak kandungan zat fitokimia lainnya. Berdasarkan penelitian, terbukti kacang polong memiliki efek antibakterial, antidiabetik, antijamur, antiinflamasi, antihiperkolesterolemia, antioksidan, dan antikanker.¹³

Kacang polong mengandung fenol dan tannin.^{13,14} Kandungan fenol yang tinggi telah diakui ditemukan di dalam kacang polong dan memiliki efek sebagai

antioksidan untuk proteksi dari radikal bebas.¹⁵ Salah satu derivat dari fenol yang terkandung di dalam kacang polong adalah *proanthocyanidins*. *Proanthocyanidins* banyak terkandung di bagian mantel biji kacang polong. *Proanthocyanidins* telah diteliti memiliki efek inhibisi terhadap aktivitas enzim *lipase* dan *lipoxygenase*, jadi *proanthocyanidins* tidak hanya sebagai antioksidan tetapi juga sebagai inhibitor poten terhadap enzim *lipase* yang bekerja dalam konversi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL).¹⁶ Kandungan tannin diketahui pula memiliki efek hipokolesterolemik. Diet kacang polong telah diteliti dapat menurunkan konsentrasi kolesterol ter-esterifikasi pada hepar dan peningkatan aktivitas *3-hidroksi-3-methylglutaryl CoA reduktase* dan sintesis reseptor LDL, sehingga dapat menurunkan kadar LDL.¹⁴

Maka dari itu diharapkan pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dengan enzim bromelain pada penelitian ini dapat mencegah terjadinya peroksidasi lipid sehingga meningkatnya kadar LDL tikus pada penelitian ini dapat dicegah dari terjadinya oksidasi, kadar LDL serum yang meningkat dapat diturunkan kadarnya, dan mencegah kerusakan jaringan ginjal lebih lanjut akibat radikal bebas dari tindakan induksi gentamisin.

Berdasarkan latar belakang ini, peneliti ingin mengetahui efek pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain dapat menurunkan kadar LDL serum tikus Wistar yang diinduksi zat nefrotoksik, sehingga di masa mendatang hasil penelitian ini dapat menjadi salah satu terapi suportif untuk pasien gangguan ginjal dengan risiko penyakit kardiovaskuler.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, identifikasi masalah yang timbul dan patut diteliti, yaitu :

- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.

- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis 50 mg/KGBB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.
- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis 100 mg/KGBB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.
- Apakah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis 200 mg/KGBB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.
- Dosis hidrolisat protein mana yang paling efektif dalam menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui dosis efektif hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain dalam menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar model gagal ginjal akut.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik penelitian ini adalah menambah wawasan mahasiswa kedokteran dalam bidang biokimia dan gizi tentang manfaat pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain terhadap kadar LDL serum tikus Wistar model gagal ginjal akut sebagai terapi suportif dalam menurunkan kadar LDL pada penderita PGK dan menjadi dasar penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penelitian ini adalah menambah wawasan masyarakat bahwa pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain dapat memberikan manfaat dalam menurunkan kadar LDL pada penderita PGK.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Karakteristik utama dari kadar lipid yang ering ditemukan pada pasien gangguan ginjal yang disertai proteinuria yaitu ditemukannya peningkatan kadar kolesterol-LDL dengan partikel yang lebih kecil dan padat yang selalu ditemukan pada pasien dengan proteinuria berat. Peningkatan kadar kolesterol-LDL diduga terutama akibat katabolisme LDL yang menurun. Studi pada hewan coba tikus model sindrom nefrotik menunjukkan adanya peningkatan regulasi dari *HMG-CoA Reductase*, yaitu enzim yang membatasi sintesis kolesterol, yang diduga terjadi akibat keadaan *hipoalbuminemia*. Pada tikus model sindrom nefrotik terjadi penurunan katabolisme dari kolesterol-LDL yang diduga terjadi akibat adanya penurunan regulasi dari *cholesterol 7 α -hydroxylase*, enzim yang mengatur konversi kolesterol menjadi asam empedu, yang memiliki peran besar dalam terjadinya dislipidemia pada penyakit ginjal. Pada tikus model sindrom nefrotik terjadi defisiensi dari reseptor LDL yang menyebabkan penurunan konsentrasi kolesterol di hepar. Hal tersebut kemudian dapat menyebabkan disregulasi dari *HMG-CoA Reductase* dan *cholesterol 7 α -hydroxylase* yang pada akhirnya dapat menyebabkan meningkatnya kadar kolesterol-LDL.³

Terapi dislipidemia dengan golongan statin telah diteliti efeknya terhadap fungsi ginjal. Sebuah studi meta-analisis yang melibatkan 384 pasien pada tahun 2000 meneliti tentang efek statin terhadap laju filtrasi glomerulus (GFR) dan proteinuria pada pasien gangguan ginjal. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa terapi statin

dapat memperlambat progresifitas penurunan GFR juga memperbaiki keadaan proteinuria, walaupun secara statistik tidak signifikan.¹⁷ Studi lain yang meneliti perbandingan efek terapi atorvastatin dosis 80 mg dengan dosis 10 mg terhadap 10.000 pasien dengan penyakit jantung koroner menunjukkan, setelah *follow-up* selama 5 tahun didapatkan peningkatan rerata eGFR pada kedua kelompok dosis dengan kenaikan terbesar yaitu pada kelompok atorvastatin dosis 80 mg (meningkat sebanyak 5,2 mL/menit). Hal ini menunjukkan bahwa obat golongan statin memiliki efek protektif terhadap fungsi ginjal tergantung besarnya dosis yang diberikan.¹⁸

Pemberian hidrolisis protein makanan, yaitu hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain yang memiliki kandungan protease, diharapkan dapat menurunkan kadar kolesterol dan lipid serta dapat meningkatkan ekspresi reseptor LDL sehingga meningkatkan *uptake* dan degradasi dari LDL itu sendiri.¹¹ Meningkatnya COX 1 dan ACEI akibat pemberian kacang polong hijau diharapkan dapat memperbaiki fungsi ginjal dan mencegah hipertrofi pada ginjal.¹¹ Kandungan fenol di dalam kacang polong bekerja sebagai antioksidan diharapkan akan melindungi jaringan nefron dari radikal bebas akibat nekrosis sel tubuler karena induksi gentamisin.¹³ *Proanthocyanidins* akan bekerja sebagai inhibitor enzim lipase sehingga mencegah terbentuknya LDL dalam proses metabolisme *lipoprotein*.¹⁶ Kandungan tannin di dalam kacang polong dapat meningkatkan sintesis reseptor LDL sehingga *uptake* dari LDL akan meningkat, dan kadar LDL akan menurun.^{11,14,15,19} Pada akhirnya, progresifitas kerusakan ginjal dapat dicegah dan profil lipid LDL akan membaik.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka pemikiran yang telah dikemukakan, hipotesis penelitian ini adalah :

- Pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.

- Pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau dosis 50 mg/KGBB/hari, 100 mg/KGBB/hari, dan 200 mg/KGBB/hari dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut.
- Dosis paling efektif untuk menurunkan kadar LDL serum tikus Wistar jantan model gagal ginjal akut adalah dosis 200 mg/KgBB/hari.

