

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Acute kidney injury atau AKI merupakan salah satu penyakit yang sering dijumpai di rumah sakit. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) menyatakan bahwa di Indonesia kejadian AKI mencapai 17% dari 15.980 pasien yang menjalani hemodialisa.¹ *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) mendefinisikan AKI sebagai salah satu dari gejala adanya kenaikan serum kreatinin (SCr) sebesar $\geq 0,3$ mg / dl ($\geq 26,5$ mol / l) dalam 48 jam, atau meningkatnya SCr menjadi $\geq 1,5$ kali awal yang diketahui atau diperkirakan telah terjadi dalam 7 hari sebelumnya, atau volume urin $\leq 0,5$ ml / kg / jam selama 6 jam.²

Dislipidemia sekunder sering ditemukan pada penderita gangguan ginjal dengan *glomerulus filtration rate* (GFR) <30 ml/menit seperti sindrom nefrotik dan insufisiensi ginjal.³ Gangguan ginjal dapat timbul dengan onset akut sebagai *acute kidney injury* (AKI) maupun kronis sebagai *chronic kidney disease* (CKD). Episode AKI umumnya timbul akibat iskemik ginjal oleh karena berbagai sebab. AKI bila tidak mendapat penatalaksanaan secara adekuat dan tepat, sekitar 37% akan berkembang menjadi gangguan ginjal kronik atau *chronic kidney disease* (CKD). Risiko AKI berkembang menjadi CKD dipengaruhi oleh beratnya AKI dan atau lambatnya perbaikan kondisi AKI ke fungsi ginjal normal.⁴

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang dapat ditandai dengan adanya peningkatan atau penurunan fraksi lipid. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan trigliserida serta penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL).⁵ Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia (PERKI) menyatakan bahwa dislipidemia adalah terganggunya metabolisme lipid akibat interaksi faktor genetik dan faktor lingkungan, dimana kontribusi faktor genetik sebesar 80-90%.⁶

Dislipidemia dengan peningkatan fraksi lipid trigliserida merupakan faktor risiko timbulnya serangan akut penyakit kardiovaskular. Trigliserida adalah

komponen pembentuk inti lipoprotein. Lipoprotein merupakan ikatan lipid dengan suatu protein, terdiri dari *small dense LDL*. Pembentukan kadar *Very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), dan *low density lipoprotein* (LDL) meningkat bila kadar trigliserida tinggi yang dapat menyebabkan sifat aterogenik. *Small dense LDL* adalah bentuk LDL yang teroksidasi. *Small dense LDL* akan difagosit oleh makrofag form sel yang akan menginfeksi endotel membentuk plak aterosklerosis.⁷

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit pada sistem pembuluh darah dan jantung akibat proses aterosklerosis pada dinding pembuluh darah dan atau trombosis. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab kematian utama di dunia. Penyakit kardiovaskuler antara lain *coronary arterial disease* (CAD), *stroke*, dan *arterial diseases*. Ada berbagai faktor risiko yang memicu proses dan progresivitas dari aterosklerosis diantaranya dislipidemia.⁸

Penatalaksanaan dislipidemia terutama ditekankan pada perubahan gaya hidup sehat, bila masalah tidak teratasi maka perlu dibantu obat-obat hipolipemik.⁹ Obat hipolipemik untuk terapi hipertrigliseridemia adalah golongan fibrat antara lain fenofibrat. Obat golongan fibrat dimetabolisme di hepar, dan 80% diekskresi di ginjal atau sekitar 20% di saluran cerna.¹⁰ Eksresi fibrat oleh ginjal dapat memperberat beban ginjal penderita gangguan ginjal dan meningkatkan progresivitas. Obat alternatif terapi dislipidemia dengan efek samping ginjal minimal diperlukan untuk terapi dislipidemia penderita gangguan ginjal. Terapi alternatif herbal banyak digemari oleh masyarakat antara lain kacang polong hijau (*Pisum sativum*) untuk mengatasi dislipidemia.

Penelitian *Nasional 237th American Chemical Society* di Kanada, mendapatkan bahwa hidrolisat protein kacang polong hijau dapat menurunkan tekanan darah tinggi sebesar 20% dan penyakit ginjal pada populasi tikus setelah 8 minggu perlakuan.¹¹

Penelitian Jenifer Gabriella tahun 2017 tentang efek penurunan trigliserida menggunakan empat jenis kacang yaitu kacang polong kuning, kacang gude, kacang polong hijau, dan kacang polong isolat pada hewan tikus didapatkan bahwa hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain

dari buah nanas (*Ananas sativus*) menunjukkan penurunan kadar trigliserida paling signifikan.¹² Kacang polong hijau mengandung tanin dan fenol yang bermanfaat untuk penderita gangguan ginjal. Senyawa fenol mengandung *chlorogenic acid* (CGA) yang bersifat antioksidan sehingga bermanfaat untuk memperbaiki fungsi ginjal serta CGA juga bermanfaat untuk menurunkan kadar trigliserida.¹³

Protein hidrolisat adalah peptida yang dihasilkan melalui protein makanan yang dihidrolisis secara enzimatik, pada penelitian ini menggunakan enzim bromelain dari buah nanas (*Ananas sativus*). Fungsi pemberian protein hidrolisat ini agar kandungan-kandungan dalam kacang polong hijau lebih teraktivasi, berkhasiat sebagai agen intervensi melawan berbagai penyakit, serta digunakan untuk membantu pemulihan setelah terserang penyakit.¹⁴

Seth Gordhandas Sunderdas Medical College and King Edward Memorial Hospital di India telah membentuk model tikus *acute kidney injury* dengan pemberian Gentamisin.¹⁵ Gentamisin adalah obat antibiotik bakterisidal golongan aminoglikosida yang memiliki efek *nefrotoksik* dengan kadar $> 2 \mu\text{g/ml}$ karena dapat menyebabkan terjadinya apoptosis dari glomerulus dan sel tubulus.¹⁶ Gentamisin akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal bebas. Radikal bebas diduga terbentuk akibat adanya reaksi Gentamisin dengan oksigen (O_2).¹⁷

Latar belakang tersebut, menarik minat penulis untuk mengevaluasi potensi pemberian 3 dosis hidrolisat protein kacang polong hijau bromelain terhadap penurunan kadar trigliserida tikus wistar jantan model *acute kidney injury*.

1.2 Identifikasi Masalah

Identifikasi masalah berdasarkan latar belakang penelitian “Dosis Efektif Penurunan Kadar Trigliserida pada Tikus Wistar Jantan Model *Acute Kidney Injury* dengan Pemberian Hidrolisat Protein Kacang Polong Hijau Bromelain” yaitu:

- Apakah hidrolisat protein kacang polong hijau bromelain dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus Wistar jantan model *acute kidney injury*

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud penelitian ini yaitu ingin mengetahui dosis efektif penurunan kadar trigliserida hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain pada tikus Wistar jantan model *acute kidney injury* (AKI). Tujuan penelitian ini yaitu melakukan pengukuran kadar trigliserida subjek penelitian sebelum dan setelah pemberian hidrolisat protein kacang polong hijau bromelain pada tikus wistar jantan model *acute kidney injury* (AKI).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Manfaat akademik yang diharapkan dari hasil penelitian ini yaitu dapat menambah ilmu pengetahuan dan wawasan khususnya dalam bidang gizi medik dan herbal mengenai manfaat dari beberapa dosis portein hidrolisat kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain terhadap kadar trigliserida tikus Wistar jantan model *acute kidney injury* (AKI).

1.4.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis yang diharapkan dari hasil penelitian ini yaitu memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat dari hidrolisat protein kacang polong hijau yang dihidrolisis dengan enzim bromelain dapat menurunkan kadar trigliserida tikus Wistar jantan model *acute kidney injury* (AKI).

1.5 Landasan Teori

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Dislipidemia terutama peningkatan kadar trigliserida dalam tubuh sering dijumpai pada penderita gangguan ginjal akut atau AKI. Hal ini disebabkan karena penurunan ekskresi trigliserida kaya lipoprotein dan sisa aterogenik. Penyebab utama dislipidemia pada AKI adalah lipolisis yang abnormal. Ginjal pada penderita AKI mengalami iskemik dan berujung dengan nekrosis, hal ini menyebabkan kebutuhan energi atau ATP tubuh meningkat. Peningkatan kebutuhan ATP yang tidak terpenuhi dapat dibantu dari metabolisme lemak, sehingga terjadi gangguan metabolisme lemak atau lipolisis yang abnormal di hepar.¹⁸ Aktivitas sistem lipolisis, *peripheral* lipoprotein lipase, dan *hepatic* trigliserida lipase menurun pada penderita AKI < 50% dari normal. Gangguan regulasi lipoprotein lipase dan hepatic lipase menyebabkan penurunan ekskresi VLDL dan Kilomikron. Jika kadar VLDL dan Kilomikron yang kaya akan trigliserida ini meningkat maka kadar trigliserida dalam tubuh akan meningkat.¹⁹

Penelitian oleh *Seth Gordhandas Sunderdas Medical College and King Edward Memorial Hospital* di India telah membentuk model AKI menggunakan Gentamisin yang dapat menyebabkan nefrotoksik.¹⁵ Gentamisin adalah obat antibiotik bakterisidal golongan aminoglikosida.⁹ Gentamisin memberikan efek terhadap ginjal berupa kontraksi mesangial dan penurunan filtrasi glomerulus. Penurunan filtrasi glomerulus merupakan salah satu tanda adanya gangguan ginjal. Proliferasi dan kontraksi mesangial dapat menyebabkan apoptosis sel. Apoptosis dari glomerulus dan sel tubulus disebabkan oleh *interleukin-1 α* dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) yang dimediasi oleh radikal bebas. Radikal bebas diduga terbentuk akibat adanya reaksi Gentamisin dengan oksigen (O₂) melalui sistem xantin dan xantin oksidase.²⁰

Stojilkovic (2012) menyatakan bahwa iskemik ginjal pada model AKI mengakibatkan aktivasi radikal bebas yang mempengaruhi enzim hepatic lipase. Penurunan fungsi ginjal akibat nekrosis sel tubulus serta adanya kerusakan

morfologi glomerulus. Nekrosis tubulus mempengaruhi perubahan pada lisosom di sel tubulus proksimal secara konsisten disertai akumulasi dari polar lipid (*myeloid bodies*), sehingga terjadi kerusakan parenkim dan penurunan fungsi ginjal yang dapat menyebabkan peningkatan profil lipid (trigliserida).²¹ Zat-zat nefrotoksik lain seperti cisplatin, merkuri, dan endotoxinglycerol.¹⁰ *Acute kidney injury* sering disertai dislipidemia sekunder.

Fenofibrat adalah obat pilihan utama untuk penatalaksanaan dislipidemia sekunder terutama hipertrigliseridemia. Fenofibrat bekerja dengan menginhibisi enzim lipoprotein lipase pada metabolisme trigliserida di hepar. Fenofibrat dieksresi melalui ginjal, sebagian kecil melalui saluran cerna sekitar 20%. Fenofibrat tidak dapat difiltrasi oleh ginjal maka meningkatkan waktu paruh paparan fenofibrat oleh ginjal dengan akibat memperberat fungsi ginjal.¹⁰ Fenofibrat tidak direkomendasikan pada penderita gangguan ginjal yang dapat memperberat fungsi ginjal.

Kacang polong yang dipakai adalah kacang polong hijau mengandung tanin dan fenol. Penelitian Andrzej Wozniak (2014), menyatakan bahwa tanin dan fenol yang terdapat pada kacang polong hijau dapat menghambat oksidasi lemak sampai 94,19%.²² *Bressani et al.* (1973), mendapatkan bahwa *Pisum sativum L.* atau kacang polong hijau mengandung asam amino dengan kadar sulfur rendah dan kondensan tanin sebagai faktor anti nutrisi. Gatel & Grosjean (1990), menyatakan bahwa kondensan tanin dapat mempresipitasi protein sehingga tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan, yang berakibat penurunan asupan protein. Rendahnya protein agar tidak memperberat fungsi ginjal. Tanin adalah senyawa polimerfenol dengan berat molekul besar yang bersifat larut dalam air yang mampu mempresipitasi protein.²² Tanin memiliki dua bentuk polimerfenol yaitu hidrolisat dan kondensat. Hidrolisat protein kacang polong dapat diperoleh dengan menambahkan enzim bromelain dari buah nanas (*Ananas sativus*).

Penelitian Aluko dan Aukema, mendapatkan bahwa hidrolisat protein kacang polong pada hewan coba tikus dengan gangguan fungsi ginjal dapat meningkatkan diuresis dan memperbaiki fungsi ginjal. Hidrolisat protein kacang polong juga dapat meningkatkan enzim siklooksigenase (COX) oleh ginjal. Enzim siklooksigenase

dapat mengakibatkan vasodilatasi pembuluh darah ginjal dan meningkatkan laju filtrasi glomerulus maka produksi urin meningkat dan peningkatan laju filtrasi glomerulus akan menurunkan albuminuria.²³ Menurut Hörl, peningkatan fungsi ginjal dapat mencegah kehilangan albumin dan penurunan produksi lipoprotein dan trigliserida.²⁴

Pekkarinen et al. (1999) menyatakan salah satu kandungan fenol yang memiliki manfaat yang baik terhadap fungsi ginjal dan juga berperan pada katabolisme lemak adalah *chlorogenic acid* (CGA). *Chlorogenic acid* (CGA) adalah suatu antioksidan yang dapat meningkatkan *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha* (PPAR- α).²⁵ Senyawa antioksidan tersebut melindungi jaringan dari radikal bebas agar mengurangi terjadinya apoptosis. Fenol dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23) yang memiliki sifat renoprotektor.²⁴

Peningkatan *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha* (PPAR- α) meningkatkan kadar HDL dengan menginduksi ekspresi gen dari Apo-AI. HDL mengambil trigliserida dari VLDL dan IDL untuk dibawa ke hepar untuk dimetabolisme sehingga terjadi penurunan kadar trigliserida dalam darah.²⁴ Peningkatan *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha* (PPAR- α) juga berefek pada penurunan regulasi gen ApoC-III dan peningkatan regulasi gen Apo-AI dan Apo-AII. Penurunan regulasi gen ApoC-III dapat meningkatkan katabolisme trigliserida oleh lipoprotein lipase sehingga pembentukan kolesterol VLDL akan menurun. Peningkatan regulasi gen Apo-AI dan Apo-AII dapat meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL.²⁵

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Hidrolisat protein kacang polong hijau bromelain dapat menurunkan kadar trigliserida pada tikus Wistar jantan model *acute kidney injury*.