

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nefropati obstruktif adalah penyakit ginjal yang disebabkan oleh gangguan aliran urin. Nefropati obstruktif dapat bermanifestasi pada semua usia, mulai dari masa antenatal hingga dewasa, dan disebabkan oleh obstruksi saluran kemih kronis, yang mungkin berhubungan dengan hidronefrosis. Nefropati obstruktif mempunyai banyak penyebab, baik jinak maupun ganas. Penyebab paling umum dari obstruksi intrinsik pada anak-anak adalah kelainan anatomi bawaan, sedangkan pada dewasa muda paling banyak disebabkan oleh batu ginjal. Pada orang dewasa yang lebih tua, hiperplasia prostat jinak, kanker prostat, dan tumor kandung kemih adalah penyebab umum obstruksi intrinsik.^{1,2}

Meskipun gambaran klinis obstruksi ureter telah dikenal sejak lama, pemahaman mengenai patofisiologi disfungsi ginjal meningkat melalui studi model hewan percobaan *ureteral obstruction*. Efek *ureteral obstruction* pada anatomi dan fungsi ginjal sangat dipengaruhi selama dan setelah pelepasan obstruksi, dan derajat perubahannya sangat dipengaruhi oleh apakah obstruksinya unilateral atau bilateral, akut atau kronis, dan sebagian atau seluruhnya.¹

Obstruksi ureter unilateral adalah model eksperimental cedera ginjal yang populer. Model *Unilateral ureteral obstruction* (Uuo) digunakan untuk menyebabkan fibrosis ginjal yang ditandai dengan cedera sel tubulus, inflamasi interstitial, dan fibrosis, dimana ciri utama Uuo adalah cedera tubulus akibat terhambatnya aliran urin. Pelepasan sumbatan mungkin tidak cukup untuk membalikkan fibrosis, sehingga manajemen setelahnya diperlukan. Pewarnaan histologis menunjukkan bahwa, pada Uuo-OKs (*unilateral ureteral obstruction-obstructed kidney*), terdapat kerusakan struktural yang berat, penurunan jumlah tubulus, atrofi tubulus, dilatasi tubulus, dilatasi kistik, infiltrasi sel inflamasi, apoptosis sel epitel tubulus, fibrosis tubulointerstisial dan akumulasi *extracellular matrix* (ECM).^{3,4} Barros dkk (2019) menemukan dalam analisis ginjal yang mengalami obstruksi setelah 3 hari, mereka mengamati tanda-tanda histologis kerusakan tubulus; peningkatan respon inflamasi yang dievaluasi oleh makrofag

F4/80; peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi dan pro-fibrotik seperti *interleukin* (IL)-2, MCP-1, CD40 dan *tumor growth factor* (TGF)- β 1 dan peningkatan pewarnaan α -*smooth muscle actin* dan fibrosis ringan. Fibrosis ginjal merupakan jalur terakhir dalam perkembangan penyakit ginjal.⁵

Alvarino dan Yanwirasti (2019) melakukan penelitian pada tikus dengan obstruksi ureter unilateral untuk menilai peranan pemberian nano kurkumin dalam mengurangi fibrosis ginjal. Studi tersebut menemukan bahwa kurkumin sebagai salah satu senyawa bioaktif dari temulawak dan kunyit, dapat menekan ekspresi Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) yang mana berperan penting dalam proses fibrosis ginjal. Dalam penelitian, tikus yang diberi nano kurkumin menunjukkan area fibrosis yang lebih kecil dibandingkan dengan tikus yang tidak diberi kurkumin. Ini menunjukkan potensi nano kurkumin sebagai agen terapeutik dalam mengurangi fibrosis ginjal melalui mekanisme anti inflamasi dan anti fibrotik.⁶

Baru-baru ini, bakteri hasil rekayasa genetika telah digunakan untuk mengurangi peradangan ginjal dan mediator proinflamasi pada penyakit usus. Bakteri dapat dimodifikasi secara genetik untuk merasakan, membunuh, atau menahan patogen tertentu atau untuk menghasilkan biomolekul, seperti hormon manusia, interleukin, dan antibodi dalam organ atau jaringan tertentu.⁷ Probiotik, yang didefinisikan sebagai “mikroorganisme hidup yang, bila diberikan dalam jumlah yang cukup, memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya”, telah menjadi komponen penting dalam ilmu kesehatan dan diet modern karena potensi manfaatnya bagi kesehatan. Penelitian lanjutan mengenai hal ini telah menggaris bawahi pentingnya menjaga kesehatan mikrobiota usus, yang penting untuk proses fungsi tubuh secara keseluruhan. Selain memulihkan dan menjaga keseimbangan mikrobiota usus, probiotik juga telah diamati dapat meningkatkan respon imun. Bakteri probiotik merangsang mekanisme pertahanan alami tubuh, meningkatkan aktivitas sel kekebalan, dan meningkatkan produksi antibodi.⁸

Proses disbiosis mikrobiota usus dan kerusakan pada ginjal belum sepenuhnya dimengerti, namun beberapa penelitian telah menunjukkan hasil positif antara pemberian probiotik oral dengan pelambatan progresi kerusakan ginjal.⁹ Ranganathan dkk (2006) menunjukkan pengobatan dengan *Sporosarcini pasteurii* strain 6452 dapat menurunkan kadar *blood urea-nitrogen* (BUN) pada tikus yang

mengalami kerusakan ginjal.¹⁰ Penelitian Iwashita dkk (2018) menggunakan prebiotik (glutamin, diet fiber, dan oligosakarida) dan probiotik (*bifidobacterium longum*) berhasil memperbaiki penurunan fungsi ginjal pada model tikus.¹¹ Yang dkk (2019) mendemonstrasikan bahwa pemberian *Lactobacillus rhamnosus* R0011 dapat memitigasi disfungsi penghalang usus (*leaky gut*), mensupresi inflamasi sistemik, dan menekan fibrosis ginjal.¹² Zhu dkk (2021) meneliti administrasi probiotik *Lactobacillus casei* Zhang secara oral dapat menurunkan inflamasi ginjal dan kerusakan sel epitel tubulus ginjal.¹³ Penelitian oleh Kim dkk (2022) menunjukkan penggunaan *Lactobacillus acidophilus* KBL409 pada tikus dengan CKD dapat menurunkan fibrosis ginjal melalui efek modulator imun.¹⁴

Lactococcus lactis, bakteri asam laktat, telah lama digunakan untuk memproduksi produk susu, seperti keju dan *buttermilk*. Penggunaannya dalam fermentasi makanan dan keamanannya untuk dikonsumsi manusia telah menjadikannya sebagai organisme *Generally Recognized as Safe* (GRAS). *L.lactis* adalah bakteri Gram-positif anaerobik fakultatif yang dikenal karena kemampuannya bertahan dalam kondisi saluran pencernaan manusia. Ia dapat menahan tingkat pH rendah dan mentolerir garam empedu di usus. Kemampuan bertahan hidup ini memungkinkannya mencapai usus dalam keadaan aktif, yang merupakan fitur penting bagi probiotik. Selain sifat kelangsungan hidupnya, *L.lactis* menunjukkan kemampuan imunomodulator yang menjanjikan dimana dapat merangsang produksi sitokin, meningkatkan aktivitas makrofag, dan memodulasi sinyal imun dan inflamasi.⁸

L.lactis memiliki berbagai kemampuan imunomodulator, termasuk meningkatkan aktivitas sel fagositik, meningkatkan produksi sitokin proinflamasi, dan memodulasi jalur sinyal imun dan inflamasi. Sitokin proinflamasi adalah pembawa pesan kimia yang memainkan peran penting dalam mengatur respons imun dan peradangan. *L.lactis* merangsang produksi sitokin seperti *interferon-γ* dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α melalui sel kekebalan, memperkuat pertahanan tubuh terhadap agen infeksi. Selain itu, *L.lactis* memodulasi berbagai jalur sinyal imun dan inflamasi, termasuk jalur *nuclear factor-κB* (NF- κ B) dan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), yang penting untuk memulai dan mengatur respons imun. *L.lactis* menjaga homeostasis imun dan mencegah reaksi imun yang

berlebihan atau tidak tepat yang dapat membahayakan inang dengan memanipulasi jalur ini.⁸

Susu fermentasi tradisional asal Sumatera Barat, Indonesia yang dikenal dengan nama *dadiah*, terkenal mengandung probiotik. Susu fermentasi ini terbuat dari susu kerbau dan difermentasi secara alami dengan mikroorganisme. *Lactococcus lactis* D4 merupakan salah satu bakteri probiotik yang terdapat pada *dadiah*. Penelitian oleh Suswita dkk (2024) yang mendapatkan bahwa *L. lactis* D4 yang diekstrak dari *dadiah* dapat menurunkan inflamasi pada colitis dengan menurunkan ekspresi IL-6.¹⁵ Tinjauan sistematis oleh Andrade memaparkan bahwa pemberian oral *Lactococcus lactis* menyebabkan pengeluaran nanobodi anti-TNF lokal di usus besar dan secara signifikan mengurangi peradangan pada tikus dengan kolitis kronis. Efek menguntungkan juga dilaporkan dengan menggunakan strain *L.lactis* yang direkayasa untuk mengeluarkan sitokin anti-inflamasi IL-10 pada penyakit Crohn.⁷

Melalui efek penurunan inflamasi yang diinduksi oleh *Lactococcus lactis* di dalam *dadiah*, beberapa studi sebelumnya juga membahas peranan probiotik ini pada organ ekstraintestinal. Penelitian sebelumnya mengenai efek probiotik *dadiah* pada ginjal dibahas oleh Amelia dkk (2023). Pemberian *Dadiah* pada tikus yang mengalami nefropati diabetikum yang diinduksi alloxan menyebabkan penurunan fibrosis ginjal. Efek perlindungan *dadiah* meliputi pemeliharaan fungsi barrier glomerulus, efek anti-fibrosis, efek stres anti-oksidatif, dan pengaturan fungsi mitokondria dan metabolisme energi.¹⁶

Penelitian oleh Bikheet dkk (2021) pada tikus yang mengalami nefrotoksisitas dan hepatotoksisitas, mendapatkan bahwa temuan histopatologi konsisten dengan parameter biokimia dan kemampuan perlindungan bakteri asam laktat yang menunjukkan bahwa bakteri terbaik untuk memperbaiki kerusakan ginjal adalah *Lactococcus lactis*.¹⁷

Penelitian yang meneliti efek *Lactococcus lactis* D4 dalam *dadiah* terhadap nefropati obstruktif masih jarang dan sukar ditemukan. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai “Efek Pemberian *Lactococcus Lactis* D4 Terhadap Gambaran Histopatologi Fibrosis Ginjal Pada Tikus Model *Unilateral Ureteral Obstruction*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada Efek Pemberian Probiotik *Lactococcus Lactis D4* pada Fibrosis Ginjal Tikus Model Unilateral Ureteral Obstruction terhadap hasil Histopatologi dengan pulasan *Sirius red* ?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui Efek Pemberian Probiotik *Lactococcus Lactis D4* pada Fibrosis Ginjal Tikus Model Unilateral Ureteral Obstruction terhadap hasil Histopatologi dengan pulasan *Sirius red*.

1.4 Manfaat Penelitian

Memberikan pengetahuan mengenai Efek Pemberian Probiotik *Lactococcus Lactis D4* pada Fibrosis Ginjal Tikus Model Unilateral Ureteral Obstruction terhadap hasil Histopatologi dengan pulasan *Sirius red*.

