

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nefropati obstruktif dikenal sebagai penyakit parenkim ginjal yang dimulai dengan uropati obstruktif yaitu kondisi yang menyebabkan penyumbatan aliran urin. Dengan kejadian 1,7 per 1000 orang, penyakit ini menyumbang sekitar 10% dari seluruh kasus penyakit ginjal akut dan kronis, termasuk 5% dari populasi dialisis kronis.¹ Nefropati obstruktif dapat disebabkan oleh kelainan kongenital, striktur saluran, batu saluran kemih ataupun neoplasma.²

Unilateral ureteral obstruction (UUO) adalah model hewan yang banyak digunakan untuk mempelajari patogenesis nefropati obstruktif. Pada UUO terjadi peningkatan tekanan intrarenal yang menyebabkan penurunan gradien tekanan hidrolis bersih, sehingga menurunkan *Glomerular filtration rate (GFR)*. Setelah diawali oleh peningkatan tekanan hidrostatik intratubular dan iskemia sekunder, kerusakan ginjal diperburuk oleh proses seluler yang dapat diklasifikasikan menjadi tiga kategori besar : peradangan tubulointerstisial, kematian sel tubulus, dan fibrosis. Inflamasi ditandai dengan infiltrasi interstisial oleh makrofag secara progresif yang meningkat dari 12 jam setelah obstruksi hingga 14 hari yang dipicu oleh Angiotensin II (AngII) dan *nuclear transcription factor-kappaB (NF-kB)*. Makrofag juga melepaskan sitokin dan faktor pertumbuhan dan mungkin berkontribusi terhadap apoptosis. Fibrosis interstisial progresif adalah konsekuensi dari nefropati obstruktif kronik yang terlihat jelas dari peningkatan populasi fibroblas interstisial sejak hari ke 7 UUO dengan sebagian besar ginjal sudah terdiri dari fibroblas dan makrofag pada hari ke14.^{3,4}

Fibrosis ginjal pada UUU ditandai oleh akumulasi matriks ekstraseluler dan aktivasi fibroblas menjadi miofibroblas yang menghasilkan *transforming growth factor-β* (TGF-β). TGF-β adalah sitokin pro-fibrotik utama yang memainkan peran penting dalam proses fibrogenesis.^{5,6} Ekspresi TGF-β yang tinggi ditemukan pada berbagai penyakit ginjal yang melibatkan fibrosis. Hal ini membuat TGF-β menjadi target potensial untuk intervensi terapeutik pada nefropati obstruktif.⁷

TGF-β terdiri atas tiga isoform utama, yaitu TGF-β1, TGF-β2, dan TGF-β3, yang memiliki homologi struktur tinggi namun menunjukkan ekspresi jaringan dan aktivitas biologis yang berbeda. TGF-β1 berperan sebagai mediator utama dalam proses fibrogenik melalui stimulasi aktivasi fibroblas, produksi matriks ekstraseluler seperti kolagen dan fibronectin, serta induksi transdiferensiasi epitel-mesenkimal (EMT) yang memicu pembentukan miofibroblas. Selain itu, TGF-β1 juga menekan respon imun dan apoptosis sel epitel tubulus ginjal, menjadikannya faktor kunci dalam progresivitas nefropati kronik. Di ginjal manusia dewasa, TGF-β1 terdeteksi dominan pada tubulus ginjal, sementara TGF-β2 dan TGF-β3 lebih banyak terekspresi pada podosit glomerulus. TGF-β2 diketahui memiliki ekspresi yang lebih terbatas dan berperan dalam perkembangan sistem saraf dan organ selama embriogenesis, sementara TGF-β3 terlibat dalam proses penyembuhan luka dan remodeling jaringan dengan efek antifibrotik yang lebih selektif. Namun, data dan karakterisasi mengenai TGF-β2 dan TGF-β3 masih belum sekomprehensif TGF-β1, baik dari segi mekanisme molekuler maupun signifikansi klinisnya dalam patologi ginjal. Oleh karena itu, TGF-β1 menjadi isoform yang paling relevan dan rasional untuk dijadikan fokus utama dalam penelitian translasi, khususnya dalam konteks nefropati obstruktif dan fibrosis ginjal.⁸

Penelitian yang dilakukan Alvarino dan Yanwirasti (2019) pada tikus model UUO 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. Nano kurkumin dapat bertindak sebagai agen terapeutik dalam mengurangi fibrosis ginjal melalui mekanisme anti inflamasi dan anti fibrotik.⁹

Indonesia mempunyai banyak makanan khas di setiap daerah termasuk Sumatera Barat. Dadih merupakan yoghurt khas Sumatera Barat yang memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai probiotik. Sudah banyak penelitian mengenai Dadih dan beberapa di antaranya menyatakan bahwa Dadih dapat bermanfaat sebagai probiotik. Strain *Lactococcus lactis* D4 (LLD4) merupakan isolat bakteri asam laktat (BAL) yang diperoleh fermentasi dadih, yang dibuat dalam wadah bambu tanpa penambahan kultur starter eksternal. Penamaan "D4" pada isolat ini mencerminkan sistem nomenklatur laboratorium yang berbasis pada asal usul dan urutan isolasi bakteri. Huruf "D" merujuk pada asal isolasi yaitu "Dadih", sedangkan angka "4" menunjukkan bahwa strain ini merupakan isolat keempat yang berhasil dimurnikan dari sampel dadih yang dikoleksi dari wilayah Padang Panjang oleh tim peneliti di Laboratorium Mikrobiologi, Universitas Kyushu, Jepang, bekerja sama dengan peneliti dari Indonesia. Efek anti fibrotik dari *L. lactis* D4 disebabkan oleh kemampuannya untuk memodulasi respons imun dan mengurangi peradangan, serta efek perlindungan dadih meliputi pemeliharaan fungsi barrier glomerulus, efek anti-fibrosis, efek stres anti-oksidatif, dan pengaturan fungsi mitokondria dan metabolisme energi. Studi lain melaporkan

bahwa *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Levilactobacillus brevis*, *Lacticaseibacillus casei*, *Lactiplantibacillus plantarum* subsp. *plantarum*, *Enterococcus faecium*, *Limosilactobacillus fermentum*, dan *Lacticaseibacillus rhamnosus* ditemukan pada Dadiah dari susu kerbau.¹⁰⁻¹²

Harun dkk (2020) mendapatkan bahwa dadiah merupakan anti oksidan eksogen alami yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penuaan ginjal dengan cara menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada jaringan ginjal sehingga dapat menghambat fibrosis interstisial ginjal.¹³ Penelitian yang dilakukan Tanyo dkk (2024) menemukan bahwa dengan pemberian *L. lactis* D4 secara signifikan mengurangi fibrosis ginjal pada model tikus UUO. Efek anti-fibrotik dari *L. lactis* D4 mungkin disebabkan oleh kemampuannya untuk memodulasi respons imun dan mengurangi peradangan.¹⁰ Sementara itu, efek *L. lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1 pada nefropati obstruktif masih belum jelas. Namun, Bikheet dkk (2021) menemukan mendapatkan bahwa bakteri terbaik untuk memperbaiki kerusakan ginjal pada tikus model nefrotoksitas adalah *L. lactis*.¹⁴

Penelitian mengenai efek *L. lactis* terhadap ekspresi TGF- β 1 pada nefropati obstruktif masih jarang dan sukar ditemukan. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai “Efek Pemberian Probiotik *L. lactis* D4 Terhadap Ekspresi TGF- β 1 Pada Tikus Model Fibrosis Ginjal dengan *Unilateral Ureteral Obstruction*”

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah ada efek pemberian probiotik *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1 pada tikus model fibrosis ginjal dengan *unilateral ureteral obstruction*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian probiotik *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1 pada tikus model fibrosis ginjal dengan *unilateral ureteral obstruction*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Mengetahui ekspresi TGF- β 1 pada jaringan ginjal tikus pada model fibrosis ginjal dengan *unilateral ureteral obstruction* pada kelompok yang diberikan probiotik *Lactococcus lactis* D4 maupun pada kelompok yang tidak diberikan probiotik *Lactococcus lactis* D4.
- b) Membandingkan ekspresi TGF- β 1 pada jaringan ginjal tikus untuk mengetahui efek modulator *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1 pada tikus model fibrosis ginjal.

1.4 Manfaat Penelitian

- a) Memberikan pengetahuan mengenai efek *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1 pada tikus model fibrosis ginjal dengan *unilateral ureteral obstruction*.
- b) Dapat menjadi penelitian rujukan untuk penelitian selanjutnya yang membahas topik yang sama terkait peranan *Lactococcus lactis* D4 terhadap ekspresi TGF- β 1.

