

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Fibrosis ginjal merupakan gambaran patologi umum dan manifestasi akhir penyakit ginjal kronis, yang ciri morfologinya meliputi glomerulosklerosis, atrofi tubulus, peradangan kronis interstisial, dan fibrogenesis, serta pengecilan pembuluh darah. Fibrosis terjadi ketika penyembuhan luka dideregulasi, menyebabkan akumulasi protein *extracellular matrix* (ECM) yang berlebihan seperti fibronektin dan kolagen.¹

Penyebab fibrosis ginjal dibagi menjadi penyebab obstruktif dan non obstruktif. Fibrosis ginjal dengan penyebab obstruktif umumnya disebabkan oleh gangguan aliran urin. Penyebab obstruksi terbanyak dibedakan berdasarkan usia pasien. Pada usia anak, umumnya obstruksi disebabkan oleh kelainan bawaan, sedangkan pada usia dewasa muda disebabkan oleh batu ginjal, dan terakhir pada usia tua disebabkan oleh kelainan pada prostat ataupun kandung kemih yang bersifat jinak maupun ganas.²

Saat ini, metode standar acuan untuk menilai fibrosis ginjal adalah biopsi ginjal perkutan yang diikuti dengan penilaian histopatologi seperti pewarnaan *Masson's trichrome* atau *Sirius red*. Sementara itu, pewarnaan *hematoxylin* dan *eosin* (H&E) yang umumnya digunakan dalam penilaian histologi hanya berguna untuk melihat infiltrat sel inflamasi ataupun matriks ekstraseluler sehingga diperlukan pewarnaan tambahan seperti trichrome.³

Pewarnaan H&E merupakan teknik histologi yang banyak digunakan. Teknik ini menggunakan dua pewarna, hematoksin yang mewarnai inti sel menjadi biru-ungu, dan eosin yang mewarnai sitoplasma dan matriks ekstraseluler menjadi merah muda. Metode ini memungkinkan diferensiasi komponen sel, sehingga menjadi landasan patologi anatomi. Akan

tetapi, pada penilaian fibrosis, pewarnaan ini tidak spesifik pada kolagen dan hanya menyediakan pewarnaan untuk morfologi sel atau arsitektur jaringan sehingga tidak ideal dalam menilai fibrosis.⁴

Picrosirius Red (juga disebut sebagai 'Sirius Red') diperiksa di bawah cahaya terpolarisasi dan tak terpolarisasi dimana pewarnaan ini dianggap spesifik untuk kolagen tipe I dan III di bawah cahaya terpolarisasi. Pada Sirius red, serat kolagen tampak merah, sementara komponen jaringan lainnya diwarnai secara berbeda. Karena spesifitasnya yang tinggi untuk mengikat serat kolagen, pewarnaan ini memiliki rasio sinyal terhadap noise yang tinggi dan cocok untuk analisis gambar terkomputerisasi. Namun, Sirius Red tidak digunakan secara luas dan rentan terhadap perbedaan antara pengukuran terpolarisasi dan tak terpolarisasi. Selain itu, pewarnaan ini mungkin memerlukan mikroskop cahaya terpolarisasi, dan pertimbangan teknis dapat memengaruhi hasil, yang berpotensi membuatnya sulit untuk distandarisasi di berbagai laboratorium.³ Pada model tikus *unilateral ureteral obstruction* (UUO), area Sirius Red-positif meningkat secara progresif seiring waktu UUO, dan sudah dapat diamati pada hari ke 7 obstruksi.⁵

Stres oksidatif memainkan peran utama dalam cedera tubular dan/atau seluler dan memulai produksi berlebihan *reactive oxygen species* (ROS), infiltrasi sel inflamasi interstisial, aktivasi fibroblas, peningkatan regulasi *transforming growth factor* beta 1 (TGF- β 1), kematian sel (apoptosis, autophagy, ferroptosis, dan nekroptosis), pengendapan *extracellular matrix* (ECM), dan fibrosis ginjal.^{6,7} Sebagai konsekuensi dari stres oksidatif, aktivasi *Renin-Angiotensin-aldosteron System* (RAS) dan stimulasi oleh sitokin, faktor transkripsi *nuclear factor*- κ B (NF- κ B) bertranslokasi ke nukleus, dimana NF- κ B memulai transkripsi gen target yang menyebabkan peradangan dan fibrosis. Terdapat lingkaran penguat antara NF- κ B dan RAS; dan antara NF- κ B dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α . Gen RAS diatur oleh jalur Wnt/ β -catenin. RAS memicu fibrosis dengan memicu pensinyalan TGF- β /Smad dan Wnt/ β -catenin.

Kejadian ini merupakan lingkaran setan karena fibrosis kemudian mengaktifkan RAS lebih lanjut dan terjadi aktivasi lebih lanjut jalur pensinyalan TGF- β /Smad dan Wnt/ β -catenin.⁵

Menghilangkan sumbatan biasanya tidak cukup untuk membalikkan fibrosis, sehingga dibutuhkan manajemen tambahan. Manajemen ini diharapkan dapat menghambat produksi protein fibrotik dan inflamasi seperti TGF- β 1, TNF- α , kolagen dan fibronektin, *Heat Shock Protein 47* (HSP47), menekan proliferasi fibroblas, mencegah transisi epitel ke mesenkim, mengurangi stres oksidatif, menghambat kerja Nuclear Factor κ B (NF- κ B), mengurangi fosforilasi terhadap anggota famili decapentaplegic homolog (SMAD) 2 dan 3 (Smad2/3) atau *Mitogen-Activated Protein Kinases* (MAPKs), dan menghambat aktivasi sistem renin-angiotensin.⁵

Bakteri asam laktat (BAL) adalah mikroorganisme bermanfaat yang dikenal karena karakteristiknya yang meningkatkan kesehatan. Selama fermentasi, BAL mempunyai kapasitas untuk menghasilkan sejumlah besar zat bioaktif. *Lactococcus lactis* merupakan salah satu spesies BAL yang paling terkenal. Sejak lama, *L.lactis* telah digunakan dalam fermentasi susu.⁸ Selain itu, *L.lactis* dikenal sebagai probiotik yang meningkatkan kesehatan. Penelitian sebelumnya oleh Fu, et al (2024) menemukan bahwa model tikus sepsis yang diobati dengan *L.lactis* selama 24 jam atau 48 jam mengalami penurunan kadar interleukin (IL)-6, IL-8 dan TNF- α yang signifikan.⁹ Studi lainnya oleh Lee, et al (2024) juga menemukan bahwa gen inflamasi pada kelompok kelinci aterosklerosis yang diberikan *L.lactis* mengalami penurunan regulasi dibandingkan dengan kelompok kontrol.¹⁰

Melalui mekanisme anti-inflamasi dari *L-lactis*, tampaknya bakteri ini dapat berperan dalam terapi pada ginjal fibrotik mengingat fibrosis yang terjadi dipengaruhi oleh molekul inflamasi seperti TNF-alfa yang sudah dibahas sebelumnya. Studi sebelumnya mengenai efek *L.lactis* pada fibrosis ginjal telah dilakukan oleh Tanyo, et al (2024) pada tikus model yang diinduksi *unilateral ureteral obstruction* (UUO). Pada penelitian tersebut ditemukan tingkat

fibrosis yang signifikan lebih rendah pada tikus yang diberikan *L.lactis* dibandingkan tikus UUO yang tidak diberikan *L.lactis* menggunakan pewarnaan H&E.¹¹

Meskipun demikian, studi yang dilakukan mengenai efek *L.lactis* terhadap fibrosis ginjal masih belum banyak sehingga masih diperlukan banyak bukti. Selain itu, studi yang telah dilakukan sebelumnya menilai fibrosis ginjal menggunakan pewarnaan Sirius red yang spesifik dalam menilai banyak jenis kolagen dan deposit amyloid. Pada salah satu penelitian yang dilakukan Harnavi Harun, dkk tampak perbaikan jaringan fibrosis yang ditandai dengan menurunnya level malondialdehyde sebagai marker zat oksidatif dari fibrosis ginjal yang dinilai dari histopatologi dengan pewarnaan Sirius red. Namun untuk penelitian serupa dengan pewarnaan H&E belum pernah dilakukan padahal pewarnaan H&E lebih umum ditemukan di fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian dengan judul “perbandingan Gambaran fibrosis ginjal antara pulasan hematoksin eosin dan sirius red pada tikus model *unilateral ureteral obstruction* yang diberikan *Lactococcus lactis* D4”.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan Gambaran fibrosis ginjal antara pulasan hematoksin eosin dan sirius red pada tikus model *unilateral ureteral obstruction* yang diberikan *Lactococcus lactis* D4?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan Gambaran fibrosis ginjal antara pulasan hematoksin eosin dan sirius red pada tikus model *unilateral ureteral obstruction* yang diberikan *Lactococcus lactis* D4

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Bagaimana pengaruh pemberian probiotik *Lactococcus lactis* dadih pada fibrosis ginjal terhadap hasil patologi anatomi dengan pulasan Sirius red?

2. Bagaimana pengaruh pemberian probiotik *Lactococcus lactis* dadih pada fibrosis ginjal terhadap hasil patologi anatomi dengan pulasan H&E?
3. Apakah terdapat perbedaan antara gambaran histopatologis dengan pulasan hemaktosilin eosin dan sirius red pada tikus kontrol?
4. Apakah terdapat perbedaan antara gambaran histopatologis dengan pulasan hemaktosilin eosin dan sirius red pada model tikus fibrosis ginjal yang tidak diberikan *Lactococcus lactis* D4?
5. Apakah terdapat perbedaan antara gambaran histopatologis dengan pulasan hemaktosilin eosin dan sirius red pada model tikus fibrosis ginjal yang diberikan *Lactococcus lactis* D4?

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

1. Sebagai salah satu syarat kelulusan dalam Pendidikan program studi ilmu bedah fakultas kedokteran Universitas Andalas
2. Memberikan sumbangsih wawasan bagi penelitian selanjutnya terkait pemberian *Lactococcus lactis* D4 pada fibrosis ginjal

1.4.2 Manfaat bagi masyarakat

Memberikan pengetahuan mengenai gambaran fibrosis ginjal setelah pemberian *Lactococcus lactis* D4 yang dinilai berdasarkan pewarnaan H&E dan Sirius red, serta membandingkan kedua hasil pewarnaan terkait fibrosis.

