

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal berperan dalam menjalankan fungsi vital sebagai pengatur volum dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh. Kondisi fisiologis ginjal akan terganggu apabila terdapat kerusakan pada sebagian maupun keseluruhan organ ginjal. Salah satu penyakit ginjal yang dapat mengganggu fisiologis ginjal adalah fibrosis. Fibrosis ginjal terjadi akibat peradangan kronis pada jaringan ginjal. Fibrosis pada ginjal terjadi karena pembentukan dan akumulasi membran ekstraseluler terutama oleh sel mesenkim residen pada jaringan (Djudjaj *et al.*, 2019). Fibrosis ini merupakan awal terjadinya penyakit ginjal kronis (PGK), yang bersifat ireversibel, progresif dan dapat mengakibatkan gagal ginjal tahap akhir (Soemyarso, 2013). Menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, jumlah penderita PGK di Indonesia meningkat 2x lipat menjadi 0,38%.

Karbon tetraklorida (CCl_4) adalah bahan yang sering digunakan sebagai *model toxicant* untuk penelitian terkait toksikologi in vitro maupun in vivo yang menyebabkan kerusakan beberapa organ (Manibusan *et al.*, 2007). Selain dikenal bersifat toksik terhadap organ hepar, CCl_4 juga diketahui bersifat toksik terhadap organ ginjal. Karbon tetraklorida telah diduga menyebabkan kerusakan ginjal pada nekrosis tubular akut (ATN) melalui efek nefrotoksik secara langsung. Karbon tetraklorida juga dapat menyebabkan kerusakan ginjal akibat kerusakan iskemik (Sinicrope *et al.*, 1984).

Karbon tetraklorida dapat dikonversi oleh enzim sitokrom P450 menjadi triklorometil (CCl_3^*) yang bersifat radikal dan sangat toksik. Di dalam sel, CCl_3^* akan bereaksi dengan oksigen dan membentuk radikal triklorometil peroksil (CCL_3O_2^*). Radikal triklorometil peroksil ini dapat mengakibatkan kerusakan sel (Ogeturk *et al.*, 2005). Keberadaan CCL_3O_2^* dapat menyebabkan stress oksidatif pada sel dan jaringan. Radikal triklorometil peroksil dapat mengakibatkan peroksidasi lipid dan protein. Kerusakan tersebut akan menyebabkan peningkatan

permeabilitas sel terhadap ion kalsium. Hal ini menyebabkan kalsium dari luar sel akan terakumulasi pada sitoplasma. Kadar kalsium yang tinggi dapat menstimuli *calcium-dependent degradative enzyme* yang dapat mengakibatkan nekrosis atau kematian sel.

Terjadinya nekrosis akan merangsang produksi sitokin pro-inflamasi. Sitokin proinflamasi yang akan mengalami kenaikan kadar saat terjadi inflamasi adalah IL-6 dan TNF- α . Kadar IL-6 berhubungan erat dengan berbagai penanda inflamasi (Danesh *et al.*, 2008). Sitokin TNF- α berperan ganda dalam regulasi respons imun, mediasi pro-inflamasi, mediasi immunosupresif, dan menghambat penyakit auto imun (Akdis, 2016). *Tumor necrosis factor- α* dibutuhkan dalam proses penyembuhan luka karena berperan sebagai mediator pro-inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag tipe 1. Terbentuknya sitokin pro-inflamasi IL-6 dan TNF- α akan merangsang proliferasi sel fibroblas yang selanjutnya akan membentuk myofibroblas dan berakhir dengan terbentuknya jaringan parut atau fibrosis pada ginjal. Oleh karena itu, CCl₄ digunakan untuk membuat model kondisi fibrosis pada hewan coba.

Sumber antioksidan yang dapat digunakan untuk mengobati berbagai penyakit terkait dengan stress oksidatif dapat ditemukan dari bahan-bahan alam (Sahreen *et al.*, 2011). Bahan alami yang sering digunakan sebagai obat tradisional adalah jamur *Ganoderma*. Jamur *Ganoderma applanatum* merupakan jamur yang hidup di daerah lembab dan minim cahaya (Yang *et al.*, 2008). Jamur *Ganoderma applanatum* telah banyak dibahas pada beberapa penelitian sebelumnya, salah satunya adalah tentang perannya sebagai anti-inflamasi. Sedangkan pemanfaatan spesies ini pada masyarakat antara lain adalah telah digunakan sebagai obat herbal untuk beberapa penyakit seperti tekanan darah tinggi, diabetes, penyakit jantung, kanker dan asma. Terdapat beberapa komponen bioaktif yang terkandung dalam *Ganoderma applanatum* terutama berasal dari badan buah, miselium dan spora (Kirar *et al.*, 2015). Salah satu komponen bioaktif dalam jamur *Ganoderma applanatum* adalah polisakarida yang memiliki banyak manfaat seperti memperkuat sistem imun, mengurangi kadar gula dalam darah, memelihara fungsi

pankreas, mencegah kerusakan sel dan jaringan, mencegah kerusakan organ bagian dalam, membersihkan toksin dalam tubuh dan menguatkan membran sel. Polisakarida juga berperan sebagai hepatoprotektif, neuroprotektif, antiobesitas, antidepresi, antimikroba, antikanker, dan antidiabetik (Hee *et al.*, 2014). Polisakarida yang terkandung dalam *Ganoderma applanatum* memiliki aktivitas antioksidan dan bersifat anti-inflamasi yang menguntungkan bagi tubuh. Polisakarida dan ganoderic acid yang terkandung dalam ekstrak *Ganoderma applanatum* memiliki sifat anti-racun pada organ tubuh dan dapat berperan sebagai antioksidan yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif (Gao-Qiang *et al.*, 2011). Aktivitas antioksidan dari ekstrak *Ganoderma applanatum* diharapkan dapat menghambat terbentuknya radikal triklorometil akibat paparan CCl₄ yang menyebabkan terjadinya inflamasi pada jaringan, sehingga peningkatan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 dapat terhambat. Disamping itu, ekstrak jamur *Ganoderma applanatum* mengandung beberapa komponen bioaktif lainnya seperti triterpenoid, lusiderik, tanin dan flavonoid yang berperan dalam reaksi inflamasi. Hambatan terhadap timbulnya inflamasi akan mencegah timbulnya fibrosis.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagaimana pengaruh ekstrak *Ganoderma applanatum* terhadap kadar TNF- α pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak *Ganoderma applanatum* terhadap kadar IL-6 pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Mengetahui pengaruh ekstrak *Ganoderma applanatum* terhadap kadar TNF- α pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄.
2. Mengetahui pengaruh ekstrak *Ganoderma applanatum* terhadap kadar IL-6 pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄.

1.4 Asumsi Penelitian

Karbon tetraklorida (CCl_4) merupakan bahan toksik. Saat berada di dalam sel, CCl_4 dapat diubah menjadi CCL_3O_2^* yang bersifat toksik. Radikal triklorometil peroksil (CCL_3O_2^*) akan menyebabkan peroksidasi lipid dan protein pada membran sel yang akan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap kalsium. Kenaikan permeabilitas membran sel terhadap ion kalsium akan menyebabkan adanya *influx* kalsium ke dalam sel dan menyebabkan kalsium terakumulasi pada sitoplasma dan menginduksi *calcium-dependent degradative enzyme* yang berkontribusi dalam kematian sel sehingga terjadi nekrosis. Kerusakan jaringan akan menyebabkan kadar sitokin pro-inflamasi (IL-6 dan $\text{TNF-}\alpha$) akan mengalami peningkatan. Keberadaan sitokin tersebut akan merangsang proliferasi sel-sel fibroblas yang kemudian akan mengakibatkan fibrosis pada ginjal.

Polisakarida yang terkandung dalam *Ganoderma applanatum* memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menghambat pembentukan radikal bebas yang disebabkan oleh CCl_4 dengan cara mendonorkan atom hidrogennya. Radikal bebas yang telah netral tidak dapat berikatan dengan membran sel sehingga kerusakan pada ginjal dapat dicegah.

1.5 Hipotesis Penelitian

1.5.1 Hipotesis kerja

1. Ekstrak *Ganoderma applanatum* mencegah peningkatan kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl_4 .
2. Ekstrak *Ganoderma applanatum* mencegah peningkatan kadar IL-6 pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl_4 .

1.5.2 Hipotesis statistik

- $H_{0(1)}$: Ekstrak *Ganoderma applanatum* tidak berpengaruh terhadap kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl_4 .
- $H_{1(1)}$: Ekstrak *Ganoderma applanatum* berpengaruh terhadap kadar $\text{TNF-}\alpha$ pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl_4 .

H₀₍₂₎ : Ekstrak *Ganoderma applanatum* tidak berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄.

H₁₍₂₎ : Ekstrak *Ganoderma applanatum* berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada ginjal mencit setelah diinduksi CCl₄.

1.6 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait tentang manfaat ekstrak *Ganoderma applanatum* sebagai renoprotektor.

1.6.1 Manfaat untuk pengembangan ilmu

1. Memberikan informasi tentang pengaruh CCl₄ terhadap fungsi organ ginjal.
2. Memberikan informasi mengenai potensi ekstrak *Ganoderma applanatum* dalam pencegahan kerusakan sel-sel pada organ ginjal setelah terinduksi oleh CCl₄.
3. Sebagai bahan referensi untuk penelitian yang akan dilakukan selanjutnya.

1.6.2 Manfaat untuk masyarakat

1. Sebagai bahan masukan untuk mahasiswa, ilmuwan dan praktisi kesehatan mengenai manfaat ekstrak *Ganoderma applanatum* sebagai renoprotektor.
2. Sebagai pengetahuan tentang pencegahan kerusakan organ khususnya ginjal menggunakan ekstrak *Ganoderma applanatum*.
3. Sebagai dorongan untuk meneliti manfaat lebih lanjut mengenai manfaat dan potensi lain dari ekstrak *Ganoderma applanatum*.