



**PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN  
SKEMA PENELITIAN TERAPAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI (PTUPT)  
TAHUN ANGGARAN 2021  
NOMOR: 275/UN3.15/PT/2021**

Pada hari ini **Rabu** tanggal **Sepuluh** bulan **Maret** tahun **Dua Ribu Dua Puluh Satu**, kami yang bertanda tangan di bawah ini:

1. **Dr. Gadis Melnar Sari, dr., M.Kes.** : Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Airlangga, dalam hal ini bertindak untuk dan atas nama Universitas Airlangga, yang berkedudukan di Kampus C Universitas Airlangga, Mulyorejo - Surabaya untuk selanjutnya disebut **PIHAK PERTAMA**;
2. **Dr. Erwin Astha Triyono, dr., Sp.PD., KPTI., FINASIM.** : Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dalam hal ini bertindak sebagai pengusul dan Ketua Pelaksana Penelitian Tahun Anggaran 2021 untuk selanjutnya disebut **PIHAK KEDUA**.

**PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA**, secara bersama-sama, selanjutnya disebut **PARA PIHAK** bersepakat mengikatkan diri dalam suatu Perjanjian Pendanaan Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi (PTUPT) Tahun Anggaran 2021 dengan ketentuan dan syarat-syarat sebagai berikut:

**PASAL 1  
DASAR HUKUM**

**Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini berdasarkan kepada:

1. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2003 tentang Keuangan Negara;
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional;
3. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 01 Tahun 2004 tentang Perbendaharaan Negara;
4. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 15 Tahun 2004 tentang Pemeriksaan Pengelolaan dan Tanggung Jawab Keuangan Negara;
5. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi;
6. Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2019 tentang Sistem Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi;
7. Peraturan Pemerintah Nomor 26 Tahun 2015 tentang bentuk dan Mekanisme Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 8 Tahun 2020 tentang Perubahan Atas Peraturan Pemerintah Nomor 26 Tahun 2015 tentang Bentuk dan Mekanisme Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum;
8. Peraturan Presiden Nomor 16 Tahun 2018 tentang Pengadaan Barang dan Jasa Pemerintah;
9. Peraturan Presiden Nomor 50 Tahun 2020 tentang Kementerian Riset dan Teknologi;



10. Keputusan Presiden Nomor 113/P Tahun 2019 tentang Pembentukan Kementerian dan Pengangkatan Menteri Kabinet Kerja Periode Tahun 2019-2024;
11. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 100/PMK.02/2020 tentang Tata Cara Penyediaan, Pencairan, dan Pertanggungjawaban Pemberian Bantuan Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum;
12. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 119/PMK.02/2020 tentang Standar Biaya Masukan Tahun Anggaran 2021;
13. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 112/PMK.02/2020 tentang Standar Biaya Keluaran Tahun Anggaran 2021;
14. Peraturan Menteri Keuangan Nomor 203/PMK.05/2020 tentang Tata Cara Pembayaran dan Pertanggungjawaban Anggaran Penelitian Atas Beban Anggaran Pendapatan dan Belanja Negara;
15. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 69 tahun 2016 tentang Tata Cara Pembentukan Komite Penilaian dan/atau Reviewer Penelitian sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 27 tahun 2019 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 69 tahun 2016 tentang Pedoman Pembentukan Komite Penilaian dan/atau Reviewer dan Tata Cara Pelaksanaan Penilaian Penelitian dengan Menggunakan Standar Biaya Keluaran;
16. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 20 tahun 2018 tentang Penelitian;
17. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia Nomor 12 tahun 2019 tentang Bantuan Operasional Perguruan Tinggi Negeri;
18. Peraturan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi Nomor 38 Tahun 2019 tentang Prioritas Riset Nasional Tahun 2020-2024;
19. Keputusan Menteri Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 105/M/KPT/2019 tentang Penggunaan Bantuan Operasional Perguruan Tinggi Negeri Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Tahun 2019;
20. Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan Riset dan Inovasi Nasional Nomor 2/M/KPT/2021 tentang Pejabat Perbendaharaan pada Satuan Kerja Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional;
21. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Nomor 1/E1/KPT/2021 tentang tentang Pejabat Perbendaharaan pada Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun Anggaran 2021;
22. Keputusan Kuasa Pengguna Anggaran Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Nomor 8/E1/KPT/ 2021 tentang Penetapan Pendanaan Penelitian untuk Perguruan Tinggi Badan Hukum Tahun Anggaran 2021;
23. Kontrak Penelitian Tahun Anggaran 2021 antara Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan dengan Rektor Universitas Airlangga Nomor 4/E1/KP.PTNBH/2021;
24. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 275/UN3/2021 tentang Pelaksanaan Penelitian Pendanaan Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Kementerian Riset, dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun 2021.



**PASAL 2**  
**RUANG LINGKUP PERJANJIAN**

**PIHAK PERTAMA** memberikan pendanaan kepada **PIHAK KEDUA** dan **PIHAK KEDUA** menerima pendanaan tersebut dari **PIHAK PERTAMA**, untuk melaksanakan dan menyelesaikan Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi Tahun Anggaran 2021 dengan judul:

**Fungsi Regeneratif Ekstrak Nano Partikel Propolis pada Peran Sel Makrofag Terhadap Sel Punca Progenitor di Ginjal yang mengalami Gagal Ginjal Akut**

**PASAL 3**  
**JANGKA WAKTU**

Perjanjian Pendanaan Penelitian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 dilaksanakan dalam jangka waktu 1 (satu) tahun.

**PASAL 4**  
**KEWAJIBAN DAN HAK**

- (1) **PIHAK PERTAMA** mempunyai kewajiban:
  - a. memberikan pendanaan penelitian kepada **PIHAK KEDUA**;
  - b. melakukan pemantauan dan evaluasi;
  - c. melakukan penilaian luaran penelitian; dan
  - d. melakukan validasi luaran tambahan.
  
- (2) **PIHAK KEDUA** mempunyai kewajiban melaksanakan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** dan mengunggah ke laman SIMLITABMAS paling lambat tanggal 16 November 2021 dokumen sebagai berikut:
  1. Revisi Proposal Penelitian;
  2. Surat Pernyataan Kesanggupan Penyusunan Laporan Penelitian;
  3. Catatan Harian Pelaksanaan Penelitian;
  4. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian;
  5. Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  6. Laporan Akhir Penelitian; dan
  7. Luaran Penelitian.
  
- (3) **PIHAK PERTAMA** mempunyai hak menerima dokumen hasil unggahan di laman SIMLITABMAS sebagai berikut:
  1. Revisi Proposal Penelitian;
  2. Surat Pernyataan Kesanggupan Penyusunan Laporan Penelitian;
  3. Catatan Harian Pelaksanaan Penelitian;
  4. Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian;
  5. Surat Pernyataan Tanggung Jawab Belanja (SPTB) atas dana penelitian yang telah ditetapkan;
  6. Laporan Akhir Penelitian; dan
  7. Luaran Penelitian.
  
- (4) **PIHAK KEDUA** mempunyai hak mendapatkan dana penelitian dari **PIHAK PERTAMA**



**PASAL 5**  
**CARA PEMBAYARAN**

- (1) **PIHAK PERTAMA** memberikan pendanaan penelitian sebesar **Rp 201.000.000,- (Dua Ratus Satu Juta Rupiah)** yang dibebankan kepada DIPA Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (2) Proses pembayaran pendanaan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dengan dua tahap pencairan, yaitu bulan April dan Oktober sesuai dengan jadwal pembayaran sebagaimana dimaksud pada Pasal 8 Peraturan Menteri Keuangan Nomor 100/PMK.02/2020 tentang Tata Cara Penyediaan, Pencairan, dan Pertanggungjawaban Pemberian Bantuan Pendanaan Perguruan Tinggi Negeri Badan Hukum.
- (3) Pendanaan penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan oleh **PIHAK PERTAMA** kepada **PIHAK KEDUA** secara bertahap:
  - a. Pembayaran Tahap Pertama sebesar **Rp 140.700.000 (Seratus Empat Puluh Juta Tujuh Ratus Ribu Rupiah)**
  - b. Pembayaran Tahap Kedua sebesar **Rp 60.300.000 (Enam Puluh Juta Tiga Ratus Ribu Rupiah)**
  - c. Pembayaran dana luaran tambahan Rp. ,- ()
- (4) Pembayaran sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dibayarkan kepada rekening **PIHAK KEDUA** melalui mekanisme Pembayaran Langsung (LS) dari PT Bank Negara Indonesia (Persero) Tbk. Kantor Cabang Pembantu Unair.
- (5) Pembayaran pada Skema Penelitian Dasar, Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi, Penelitian Terapan, dan Penelitian Terapan Unggulan Perguruan Tinggi, dibayarkan secara bertahap sebesar 70% dan 30%.
- (6) Pembayaran pada Skema Penelitian Pasca Sarjana-Penelitian Pendidikan Magister Menuju Dokter Sarjana Unggul, dan Penelitian Pasca Sarjana-Penelitian Disertasi Doktor dilaksanakan secara sekaligus (100%) diawal bersamaan dengan Pembayaran Tahap Pertama skema yang lainnya.
- (7) Pendanaan Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dibayarkan kepada **PIHAK KEDUA** melalui rekening ketua peneliti sebagai berikut:

Nama Pemilik Rekening : Bpk ERWIN ASTHA TRIYONO  
Nomor Rekening : 1183652868  
Nama Bank : BNI
- (8) **PIHAK PERTAMA** tidak bertanggungjawab atas keterlambatan dan/atau tidak terbayarnya sejumlah dana, yang disebabkan oleh kesalahan **PIHAK KEDUA** dalam menyampaikan informasi sebagaimana dimaksud pada ayat (7)

**PASAL 6**  
**PENGGANTIAN KEANGGOTAAN**

- (1) Perubahan terhadap susunan tim pelaksana penelitian dan substansi penelitian dapat dibicarakan apabila telah mendapat persetujuan dari Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat Deputy Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.



- (2) Apabila Ketua Tim Pelaksana Penelitian tidak dapat menyelesaikan penelitian atau mengundurkan diri, maka **PIHAK PERTAMA** berhak menunjuk pengganti Ketua Tim Pelaksana Penelitian yang merupakan salah satu anggota tim dengan mempertimbangkan masukan dari anggota tim dan setelah mendapat persetujuan tertulis dari Direktur Riset dan Pengabdian Masyarakat Deputi Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (3) Dalam hal tidak adanya pengganti Ketua Tim Pelaksana Penelitian sesuai dengan syarat dan ketentuan, maka penelitian dibatalkan dan dana dikembalikan ke Kas Negara.

#### **PASAL 7 LUARAN PENELITIAN**

- (1) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencapai target luaran wajib penelitian berupa **Dokumen Pendaftaran Paten Produk: Terbit Nomor Pendaftaran Paten**, dan mengunggahnya ke laman SIMLITABMAS.
- (2) **PIHAK KEDUA** diharapkan dapat mencapai luaran tambahan penelitian berupa -, dan mengunggahnya ke laman SIMLITABMAS.
- (3) **PIHAK KEDUA** berkewajiban untuk mencantumkan sumber pendanaan pada setiap publikasi atau bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian ini yakni **Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Deputi Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional**.

#### **PASAL 8 MONITORING DAN EVALUASI**

**PIHAK PERTAMA** dalam rangka koordinasi, pengawasan, dan pemantauan, akan melakukan Monitoring dan Evaluasi terhadap kemajuan pelaksanaan penelitian Tahun Anggaran 2021.

#### **PASAL 9 PAJAK**

**PIHAK KEDUA** berkewajiban memotong dan menyetor pajak ke kantor pelayanan pajak setempat yang berkenaan dengan kewajiban pajak sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku

#### **PASAL 10 KEKAYAAN INTELEKTUAL**

- (1) Hak Kekayaan Intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan penelitian diatur dan dikelola sesuai dengan peraturan dan perundang-undangan.
- (2) Setiap publikasi, makalah, dan/atau ekspos dalam bentuk apapun yang berkaitan dengan hasil penelitian ini wajib mencantumkan **Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Deputi Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset dan Teknologi/ Badan Riset dan Inovasi Nasional** sebagai pemberi dana penelitian.



- (3) Pencantuman nama pihak pemberi dana sebagaimana dimaksud pada ayat (2), paling sedikit mencantumkan nama Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional.
- (4) Hasil penelitian berupa peralatan dari kegiatan ini adalah milik negara dan dapat dihibahkan kepada institusi/ lembaga melalui Berita Acara Serah Terima (BAST) untuk keberlanjutan pengembangan penelitian, dicatat secara tertib dan akuntabel dalam inventaris barang PTNBH sesuai dengan peraturan Perundang-undangan.

#### **PASAL 11 INTEGRITAS AKADEMIK**

- (1) Pelaksana penelitian wajib menjunjung tinggi integritas akademik yaitu komitmen dalam bentuk perbuatan yang berdasarkan pada nilai kejujuran, kredibilitas, kewajaran, kehormatan, dan tanggung jawab dalam kegiatan penelitian yang dilaksanakan.
- (2) Penelitian dilakukan sesuai dengan kerangka etika, hukum, dan profesionalitas, serta kewajiban sesuai dengan peraturan yang berlaku.
- (3) Penelitian dilakukan dengan menjunjung tinggi standar ketelitian dan integritas tertinggi dalam semua aspek penelitian.

#### **PASAL 12 KEADAAN KAHAR/ MEMAKSA**

- (1) **PARA PIHAK** dibebaskan dari tanggung jawab atas keterlambatan atau kegagalan dalam memenuhi kewajiban yang dimaksud dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** disebabkan atau diakibatkan oleh peristiwa atau kejadian di luar kekuasaan **PARA PIHAK** yang dapat digolongkan sebagai keadaan memaksa (*force majeure*).
- (2) Peristiwa atau kejadian yang dapat digolongkan keadaan memaksa (*force majeure*) dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini adalah bencana alam, wabah penyakit, kebakaran, perang, blokade, peledakan, sabotase, revolusi, pemberontakan, huru-hara, serta adanya tindakan pemrintah dalam bidang ekonomi dan moneter yang secara nyata berpengaruh terhadap pelaksanaan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini.
- (3) Apabila terjadi keadaan memaksa (*force majeure*) maka pihak yang mengalami wajib memberitahukan kepada pihak lainnya secara tertulis, selambat-lambatnya dalam waktu 7 (tujuh) hari kerja sejak terjadinya keadaan memaksa (*force majeure*), disertai dengan bukti-bukti yang sah dari pihak yang berwajib, dan **PARA PIHAK** dengan itikad baik akan segera membicarakan penyelesaiannya.

#### **PASAL 13 PENYELESAIAN PERSELISIHAN**

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara **PIHAK PERTAMA** dan **PIHAK KEDUA** dalam pelaksanaan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini akan dilakukan penyelesaian secara musyawarah untuk mencapai mufakat.
- (2) Dalam hal tidak tercapai penyelesaian secara musyawarah dan mufakat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) maka penyelesaian dilakukan melalui proses



hukum yang berlaku dengan memilih domisili hukum di Pengadilan Negeri Surabaya.

**PASAL 14  
AMANDEMEN KONTRAK**

Apabila terdapat hal lain yang belum diatur atau terjadi perubahan dalam **Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini, maka akan dilakukan amandemen.

**PASAL 15  
SANKSI**

Apabila sampai dengan batas waktu yang telah ditetapkan untuk melaksanakan **Perjanjian Pendanaan Penelitian** telah berakhir, **PIHAK KEDUA** tidak melaksanakan kewajiban sebagaimana dimaksud dalam Pasal 4 ayat (2), maka **PIHAK KEDUA** dikenai sanksi administratif sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

**PASAL 16  
LAIN-LAIN**

- (1) **PIHAK KEDUA** menjamin bahwa penelitian dengan judul tersebut di atas belum pernah dibiayai dan/atau diikutsertakan pada Pendanaan Penelitian lainnya, baik yang diselenggarakan oleh instansi, lembaga, perusahaan atau yayasan, baik di dalam maupun di luar negeri.
- (2) Segala sesuatu yang belum cukup diatur dalam Perjanjian ini dan dipandang perlu diatur lebih lanjut dan dilakukan perubahan oleh **PARA PIHAK**, maka perubahan-perubahannya akan diatur dalam perjanjian tambahan atau perubahan yang merupakan satu kesatuan dan bagian yang tidak terpisahkan dari Perjanjian ini.

**PASAL 17  
PENUTUP**

**Perjanjian Pendanaan Penelitian** ini dibuat dan ditandatangani oleh **PARA PIHAK** pada hari dan tanggal tersebut di atas, dibuat dalam rangkap 3 ( Tiga ) bermaterai cukup sesuai dengan ketentuan yang berlaku, yang masing – masing mempunyai kekuatan hukum yang sama dan biaya materai dibebankan kepada **PIHAK KEDUA**.

**PIHAK PERTAMA**



Dr. Gadis Meinar Sari, dr., M.Kes.  
NIDN 0004056612

**PIHAK KEDUA**

Dr. Erwin Astha Triyono, dr., Sp.FD., KPTI.,  
FINASIM.  
NIDN 8828800016

**FORMULIR PERMOHONAN PENDAFTARAN PATEN INDONESIA**  
**APPLICATION FORM OF PATENT REGISTRATION OF INDONESIA**

**Data Permohonan (Application)**

Nomor Permohonan <i>Number of Application</i>	: P00202202805	Tanggal Penerimaan <i>Date of Submission</i>	: 07 Maret 2022
Jenis Permohonan <i>Type Of Application</i>	: Paten	Jumlah Klaim <i>Total Claim</i>	: 2
Judul <i>Title</i>	: Nano Propolis Jawa Timur		
Abstrak <i>Abstract</i>	: Invensi ini mengenai pembuatan larutan nano propolis Jawa Timur dan manfaatnya pada percepatan penyembuhan gagal ginjal akut pada hewan model gagal ginjal akut. Propolis mentah dari peternakan lebah apis mellifera Lumbang Probolinggo di maserasi dan ekstraksi dengan ethanol 70% dilanjutkan dengan pembuatan larutan nano propolis di PT.NHI. Nano propolis Jawa Timur terbukti meningkatkan percepatan perbaikan jaringan gagal ginjal akut + 30% dibandingkan dengan tanpa propolis (kontrol).		

**Permohonan PCT (PCT Application)**

Nomor PCT <i>PCT Number</i>	:	Nomor Publikasi <i>Publication Number</i>	:
Tanggal PCT <i>PCT Date</i>	:	Tanggal Publikasi <i>Publication Date</i>	:

**Pemohon (Applicant)**

<b>Nama (Name)</b>	<b>Alamat (Address)</b>	<b>Surel/Telp (Email/Phone)</b>
UNIVERSITAS AIRLANGGA	Gedung AUP Lt.2 Kampus C, Universitas Airlangga, Mulyorejo	adm@ppjpi.unair.ac.id 0315992246

**Penemu (Inventor)**

<b>Nama (Name)</b>	<b>Warganegara (Nationality)</b>	<b>Alamat (Address)</b>	<b>Surel/Telp (Email/Phone)</b>
Dr. Erwin Astha Triyono, dr., Sp.PD., KPTI., FINASIM	Indonesia	Taman Wisma Menanggal No 17 RT 006 RW 004, Menanggal, Gayungan	0315992246 erwinasthatriyono@gmail.com
Dr. Joni Susanto, dr., M.Kes., PA	Indonesia	Grand Masangan Wetan B2 No 12 RT 031 RW 010	0315992246 jonihisto@gmail.com
James S. Hutagalung, Drs., M.Kes	Indonesia	Perum Puri Erlangga O/ 17 RT 055 RW 001	0315992246 james1957hutagalung@gmail.com

**Data Prioritas (Priority Data)**

<b>Negara (Country)</b>	<b>Nomor (Number)</b>	<b>Tanggal (Date)</b>
-----------------------------	---------------------------	---------------------------

**Korespondensi (Correspondence)**

<b>Nama (Name)</b>	<b>Alamat (Address)</b>	<b>Surel/Telp (Email/Phone)</b>
------------------------	-----------------------------	-------------------------------------

**Kuasa/Konsultan KI (Representative/ IP Consultant)**

<b>Nama</b>	<b>Alamat</b>	<b>Surel/Telp</b>
-------------	---------------	-------------------



(Name)

(Address)

(Email/Phone)

**Lampiran (Attachment)**

ABSTRAK

DESKRIPSI BAHASA INDONESIA

DOKUMEN LAINNYA

GAMBAR TEKNIK

GAMBAR YANG DITAMPILKAN

KLAIM FILE BAHASA INDONESIA

SURAT PENGALIHAN HAK

SURAT PENGALIHAN HAK ATAS INVENSI

SURAT PERNYATAAN KEPEMILIKAN INVENSI OLEH INVENTOR

**Detail Pembayaran (Payment Detail)**

No	Nama Pembayaran	Sudah Bayar	Jumlah
1.	Pembayaran Permohonan Paten	<input checked="" type="checkbox"/>	350000
2.	Pembayaran Kelebihan Deskripsi	<input type="checkbox"/>	-
3.	Pembayaran Kelebihan Klaim	<input type="checkbox"/>	-
4.	Pembayaran Pemeriksaan Substantif	<input type="checkbox"/>	-
5.	Pembayaran Percepatan Pengumuman	<input type="checkbox"/>	-

Jakarta, 10 Maret 2022 Pemohon /  
Kuasa Applicant / Representative



Tanda Tangan / Signature  
Nama Lengkap / Fullname



## Judul / Title : Nano Propolis Jawa Timur

### Abstrak

Invensi ini mengenai pembuatan larutan nano propolis Jawa Timur dan manfaatnya pada percepatan penyembuhan gagal ginjal akut pada hewan model gagal ginjal akut. Propolis mentah dari peternakan lebah apis *Mellifera* Lumbang Probolinggo di maserasi dan ekstraksi dengan ethanol 70% dilanjutkan dengan pembuatan larutan nano propolis di PT. NHI. Nano Propolis Jawa Timur terbukti meningkatkan percepatan perbaikan jaringan gagal ginjal akut + 30% dibandingkan dengan tanpa propolis (control).

### Deskripsi

Propolis adalah resin yang di kumpulkan oleh lebah madu dari berbagai macam tanaman. Ekstrak propolis telah dipakai secara tradisional karena memiliki banyak macam aktifitas biologis antara lain sebagai anti inflamasi, anti bakteri selama beberapa abad, dan diantara kandungannya adalah flavonoid yang bermanfaat mengatur respon imun, menurunkan pelepasan radikal bebas, menghambat pertumbuhan bakteri dan fungi. Ekstrak propolis juga bersifat sebagai imunomodulator (G A Burdock, 1998;Wagh, 2013). Ekstrak propolis bersifat lipofilik dan non polar dan memiliki permeabilitas yang tinggi, mudah di kenali reseptor di membran sel, sehingga propolis mudah masuk de dalam membran sel (Simsek *et al.*, 2021). Bhadauri et al melaporkan ekstrak propolis dengan dosis 50-400 mm/kgbb peroral efektif sebagai hepatoprotektor (Bhadauria, Nirala and Shukla, 2008). Propolis dosis 30mg/kgbb peroral terbukti secara nyata menurunkan degenerasi perlemakan hepar (Song Chow Lin, et al, 1997). Bazo dan koleganya melaporkan dosis intermediet ekstrak ethanol propolis 30 mg/kgbb efektif untuk mengurangi masa tumor kolon pada kolon distal dan tidak berpengaruh pada kerusakan DNA dan darah perifer (Bazo *et al.*, 2002). Orsati dan koleganya melaporkan pemberian propolis peroral dengan dosis 200mg/kg berat badan perhari selama tiga hari berturut turut terbukti meningkatkan ekspresi TLR-2 ,TLR-4, IL-1 $\beta$  and IL-6 oleh makrofag di peritonium dan limpa mencit sehingga menyimpulkan bahwa pemberian propolis dengan dosis tersebut mengaktifkan fase iniasi respon imun dengan meningkatnya ekspresi TLR dan produksi sitokin pro inflamasi yang meningkatkan mekanisme *innate immunity* (Orsatti *et al.*, 2010).

Penggunaan propolis pada manusia telah melalui sejarah yang panjang hanya terlampaui oleh penemuan madu. Penggunaan produk yang mengandung propolis telah menyebar luas dan sekarang semakin banyak digunakan suplemen sebagai makanan. Tidak seperti banyak senyawa bahan alam, terdapat database substantif di aktivitas biologis dan toksisitas propolis yang menandakan propolis mungkin memiliki banyak manfaat sebagai antibiotik, antijamur, antivirus dan sifat antitumor, dan lainnya. Meskipun laporan reaksi alergi tidak jarang, propolis relatif tidak beracun, dengan tingkat tidak ada efek (*no-effect level* {*NOEL*}) pada penelitian 90 tikus adalah 1400 mg / kg berat badan / hari (G. A. Burdock, 1998).

Berbagai jenis propolis telah dilaporkan sesuai dengan wilayah geografis, sumber botani dan komposisi kimianya (Bankova, 2005). Propolis zona subtropis umumnya disebut propolis poplar karena sebagian besar dihasilkan getah dari tunas pohon *Populus* (Popova *et al.*, 2004). Birch propolis ditemukan secara khusus di Rusia dan berbeda dengan propolis poplar (Christov et al, 2006). Propolis Pasifik adalah jenis propolis yang ditemukan di Taiwan, Jepang, dan Solomon Island (Popova *et al.*, 2009). Berbagai bentuk propolis Brasil tersedia; propolis hijau berasal dari *Baccharis dracunculifolia* sedangkan propolis coklat berasal dari spesies *Copaifera* dan propolis merah diperoleh dari *Dalbergia ecastophyllum* (L) (Zabaiou *et al.*, 2017).



Ekstrak etanol propolis yang di pakai dalam penelitian ini adalah hasil ekstraksi ethanol 70% dari propolis mentah yang di panen dari koloni lebah *apis mellifera* yang di pelihara di daerah Lumbang Probolinggo Jawa timur dengan ciri-ciri vegetasi tanaman yang beragam, didominasi terutama oleh tanaman kapuk randu. Kandungan senyawa utama di analisa oleh Syukri *et al*, 2020 di laboratorium Program studi farmasi Fakultas matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia Yogyakarta adalah kadar flavonoid total 0,015-0,078 mg ER/g; kadar fenol total dari 0,39 hingga 0,53 mg CA/g (Syukri *et al.*, 2020). Ekstrak propolis ini selanjutnya di buat sediaan larutan dalam pelarut nano pertikel yang di buat oleh PT. Nanotech herbal Indonesia. Nano Propolis Jawa Timur terbukti meningkatkan percepatan perbaikan jaringan gagal ginjal akut + 30% dibandingkan dengan tanpa propolis (control).

### **Pemohon (Applicant)**

Nama : Universitas Airlangga  
Alamat : Gedung AUP Lt. 2 Kampus C, Universitas Airlangga, Mulyorejo  
Surel / Telp : [adm@ppjpi.unair.ac.id](mailto:adm@ppjpi.unair.ac.id) 0315992246

### **Penemu (Inventor)**

Nama : Dr Erwin Astha Triyono, dr.,Sp.PD., KPTI., FINASIM  
Warganegara : Indonesia  
Alamat : Taman Wisma Menanggal No 17 RT 006 RW 004, Menanggal, Gayungan  
Surel/Telp : 031599246 [erwinasthatriyono@gmail.com](mailto:erwinasthatriyono@gmail.com)

Nama : Dr. Joni Susanto, dr., M. Kes., PA  
Warganegara : Indonesia  
Alamat : Grand Masangan Wetan B2 No 12 RT 031 RW 010  
Surel/Telp : 031599246 [jonihisto@gmail.com](mailto:jonihisto@gmail.com)

Nama : James S. Hutagalung, Drs., M.Kes  
Warganegara : Indonesia  
Alamat : Perum Puri Erlangga O/17 RT 055 RW 001  
Surel/Telp : 031599246 [james1957hutagalung@gmail.com](mailto:james1957hutagalung@gmail.com)



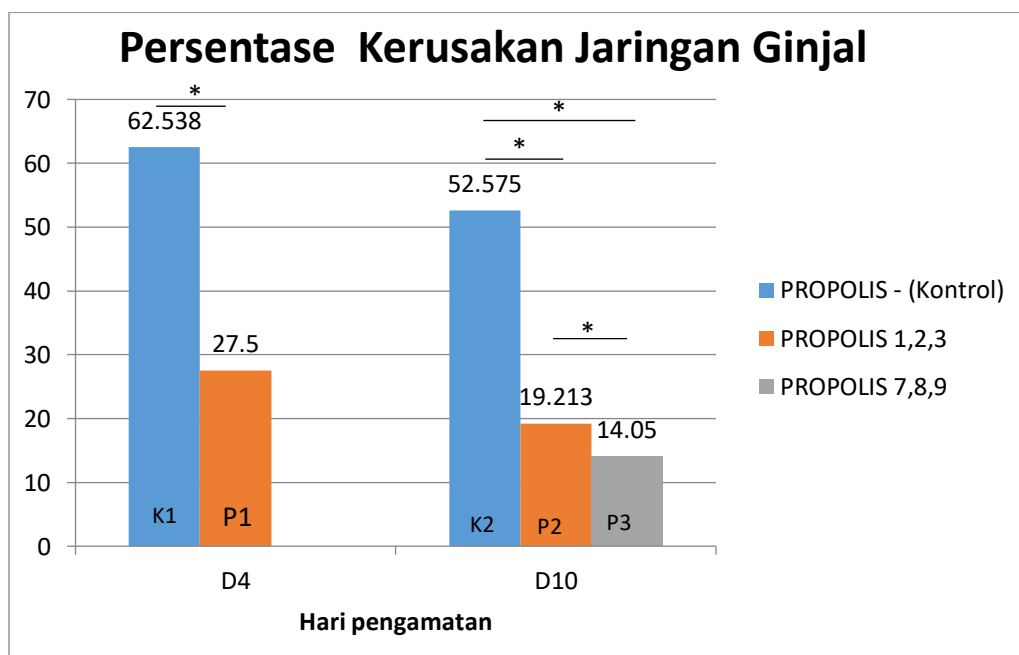
Pengisian poin C sampai dengan poin H mengikuti template berikut dan tidak dibatasi jumlah kata atau halaman namun disarankan ringkas mungkin. Dilarang menghapus/modifikasi template ataupun menghapus penjelasan di setiap poin.

**C. HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan secara ringkas hasil pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian. Penyajian meliputi data, hasil analisis, dan capaian luaran (wajib dan atau tambahan). Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. Penyajian data dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta analisis didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

Regenerasi ginjal yang mengalami gagal ginjal akut diketahui salah satunya diperankan oleh sel progenitor *Adult Renal Progenitor Cells* (ARPCs), sel ini dapat di kenali di jaringan ginjal karena mengekspresikan protein petanda CD133, PAX-2, dan marker sel embrionik ginjal [1], senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Lee et al[2]. Pemiakan secara invitro sel ini jika di injeksikan intra vena pada hewan model gagal ginjal akut terbukti dapat melakukan *homing* di ginjal dan menyatu dengan tubulus ginjal dalam proses perbaikan ginjal, Sel ini diduga bisa berdiferensiasi menjadi sel tubulus matur/ sehat melalui terpicunya reseptor TLR-2 pada [3]. Propolis dilaporkan berperan dalam proses diferensiasi dari sel progenitor menjadi sel dewasa melalui peran reseptor TLR-2[4]. Makrofag selama ini diketahui berperan juga dalam proses regenerasi jaringan. Ada dua jenis sub type makrofag yang berperan pada proses regenerasi jaringan yaitu makrofag M1 dan M2, makrofag subtype M1 berperan pada fase akut dan makrofag subtype M2 berperan di fase regeneratif[5]. Pada penelitian ini peneliti ingin melihat peran propolis pada makrofag dalam proses regenerasi ginjal terkait sel progenitor dan keterlibatan reseptor TLR2. Untuk melakukan quantifikasi peran sel makrofag subtype M1 dan M2 pada derajat perbaikan atau regenerasi jaringan ginjal dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi dan petanda maturasi sel berupa ekspresi protein ZO-1 pada jaringan ginjal[3] dan pemeriksaan *Immuno Histo Chemistry* antibodi petanda protein permukaan sel makrofag sub tipe M1 dan M2 .

Berikut adalah hasil penelitian berupa tabel dan grafik hasil pemeriksaan histopatologi ekspresi protein CD133 sebagai petanda sel progenitor, reseptor regenerasi sel progenitor (TLR-2), dan petanda maturasi sel berupa ekspresi protein ZO-1 pada jaringan ginjal dan persentase derajat kerusakan sel tubulus ginjal, serta jumlah populasi makrofag sub tipe M1 dan sub tipe M2.

Grafik 1 : Persentase Kerusakan Jaringan

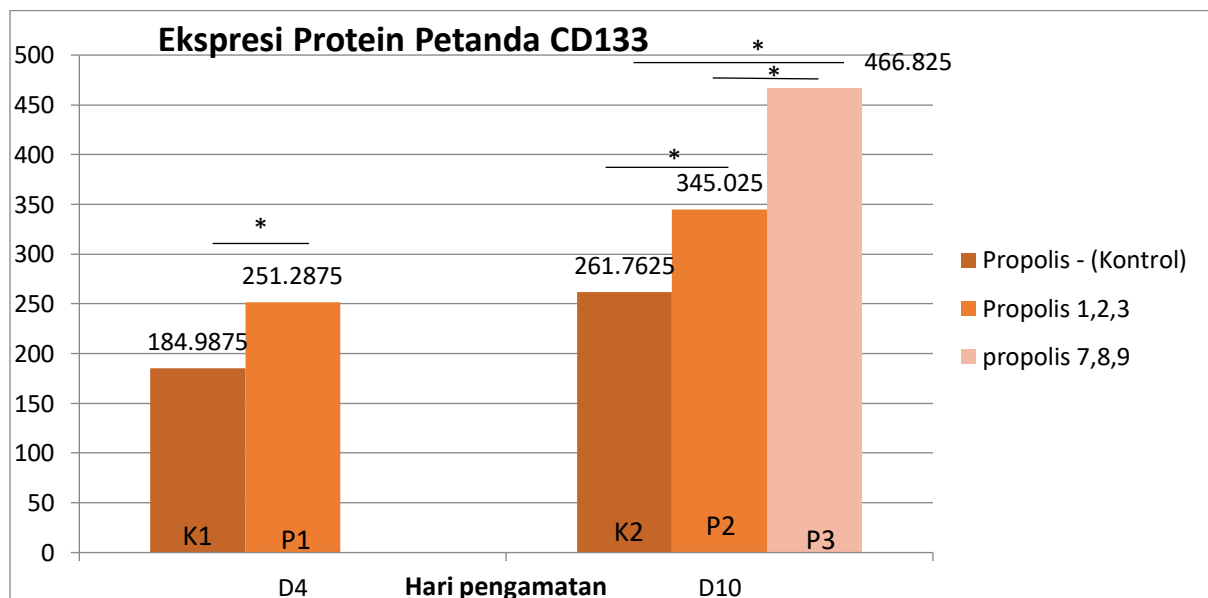


Keterangan

- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 1 Tingkat kerusakan jaringan ginjal dalam bentuk persentase kerusakan jaringan pada gagal ginjal akut yang diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian, hasil uji beda antar kelompok dengan uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan tingkat kerusakan jaringannya mencapai 62,5% (K1). Hasil uji LSD multiple comparisons pada pengamatan hari ke 10 (K2) menunjukkan adanya penurunan persentase kerusakan jaringan ginjal ( $p < 0,05$ ), hal ini bisa disimpulkan secara alamiah ginjal mengalami perbaikan sejalan dengan pertambahan waktu. Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 (P1) ternyata mengalami penurunan kerusakan jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut pada pengamatan hari ke 4 (K1) ( $p < 0,05$ ), Pada grafik tersebut jika kita membandingkan antara kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 dan diamati hari ke 10 (P2) dan kelompok kontrol gagal ginjal akut pengamatan hari ke 10 (K2) tampak ada penurunan tingkat kerusakan ( $p < 0,05$ ), Bisa disimpulkan pemberian propolis ini mempercepat penyembuhan jaringan ginjal hari ke 10 jika dibandingkan tanpa pemberian propolis. Pada kelompok P3 yaitu kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada fase regeneratif yaitu pada hari ke 7,8,9 nampak penurunan kerusakan jauh lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada hari ke 1,2,3,4 (P2) ( $p \leq 0,05$ ),. Pada grafik ini juga memperlihatkan bahwa pemberian propolis pada fase regeneratif (P3) terbukti lebih mempunyai efek penuruna kerusakan jaringan ginjal jika di bandingkan dengan pemberian propolis pada fase akut (P2) ( $p < 0,05$ ),

Grafik 2 : Ekspresi Protein Petanda CD133



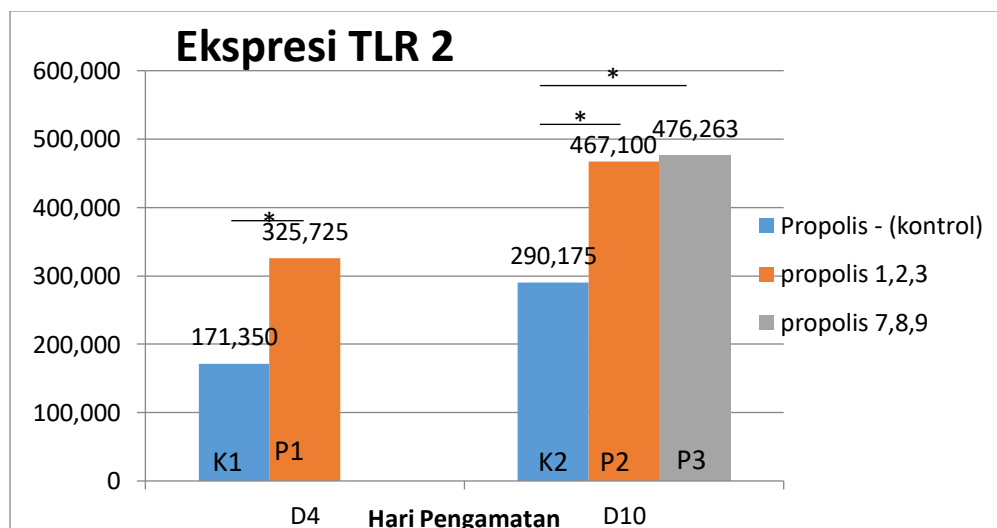
Keterangan



- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 2 Ekspresi Protein Petanda CD133 atau *Adult Renal Progenitor Cells* pada jaringan ginjal pada model gagal ginjal akut yang diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian, hasil uji beda antar kelompok dengan uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan Ekspresi Protein Petanda CD133 mencapai 184,98 sel perlapang pandang. Pada pengamatan hari ke 10 (K2) menunjukkan adanya peningkatan jumlah Ekspresi Protein Petanda CD133 ( $p < 0,05$ ), hal ini bisa disimpulkan secara alamiah terjadi proliferasi sel progenitor di jaringan ginjal yang mengalami gagal ginjal akut sejalan dengan pernyataan Berger k et al 2014 [6]. Hasil uji LSD Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 (P1) ternyata mengalami kenaikan jumlah *Adult Renal Progenitor Cells* jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut tanpa propolis (K1) ( $p < 0,05$ ), artinya pemberian ekstrak propolis pada fase akut terbukti meningkatkan proliferasi *adult renal progenitor cells*. Pada grafik tersebut jika kita membandingkan antara kelompok yang diberi propolis dan diamati hari ke 10 (P2) dan kelompok kontrol gagal ginjal akut tanpa pemberian propolis pada pengamatan hari ke 10 (K2) tampak juga ada kenaikan jumlah tingkat Ekspresi Protein Petanda CD133( $p < 0,05$ ), atau *Adult Renal Progenitor Cells*. Bisa disimpulkan pemberian propolis ini meningkatkan proliferasi sel adutl renal progentitor di jaringan ginjal hari ke 10 jika dibandingkan tanpa pemberian propolis. Pada kelompok P3 yaitu kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada fase regeneratif yaitu pada hari ke 7,8,9 nampak peningkatan poliferasi / ekspresi *Adult Renal Progenitor Cells* jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada hari ke 1,2,3 (P2) ( $p < 0,05$ ), dan kelompok gagal ginjal akut tanpa pemberian propolis yang diamati di hari ke 10 (K2) ( $p < 0,05$ ). Pada grafik ini juga memperlihatkan bahwa pemberian propolis pada fase regeneratif (P3) terbukti meningkatkan poliferasi *Adult Renal Progenitor Cells* dibuktikan dengan meningkatnya ekspresi *Adult Renal Progenitor Cells* jika di bandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut pada pengamatan hari ke 4 (K1) ( $p < 0,05$ ). Maka dapat di simpulkan bahwa pemberian propolis baik di fase akut maupun fase regeneratif terbukti mampu meningkatkan proliferasi *adult renal progenitor cells*, dan Pemberian propolis di fase regeneratif terbukti lebih meningkatkan proliferasi *adult renal progenitor cells* jika di bandingkan dengan pemberian pada fase akut.

Grafik 3 : ekspresi TLR2 pada tubulus 1 dan 2 jaringan ginjal gagal ginjal akut

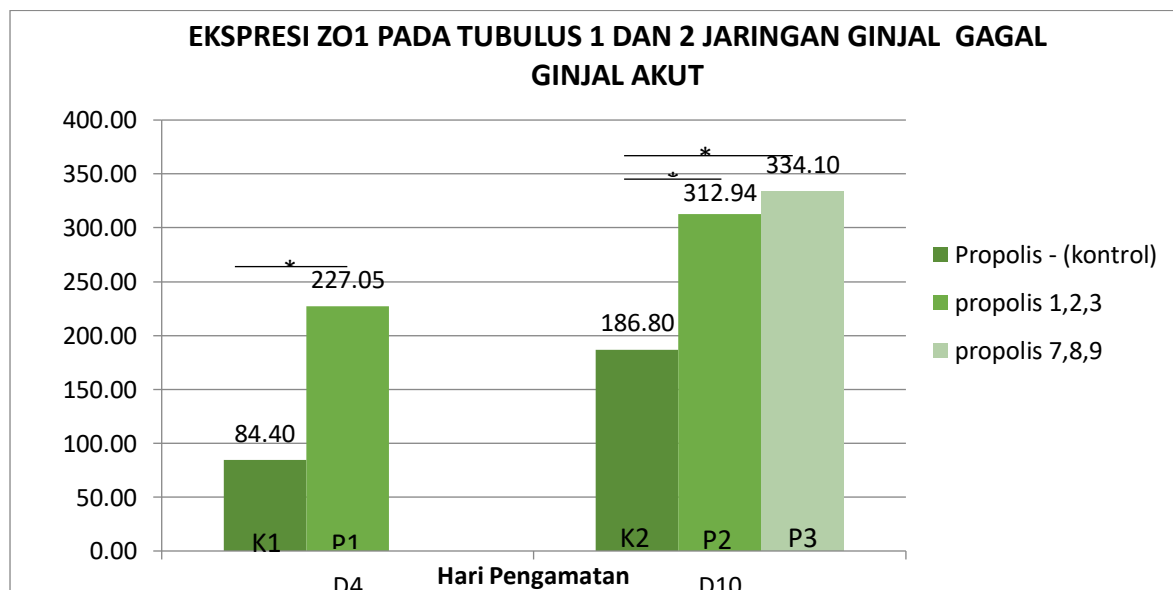


Keterangan

- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 3 Ekspresi reseptor TLR-2 pada tubulus ginjal pada gagal ginjal akut yang diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian, hasil uji beda antar kelompok dengan uji ANOVA terdapat perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ), nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan ekspresi reseptor TLR-2 pada tubulusnya mencapai 171,4 sel perlapang pandang. Hasil uji LSD Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis 3hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 (P1) ternyata mengalami peningkatan jumlah ekspresi reseptor TLR-2 dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut pada pengamatan hari ke 4 (K1) ( $p < 0,05$ ), artinya pemberian propolis pada fase akut terbukti meningkatkan ekspresi reseptor TLR-2. Pada grafik ini jika kita membandingkan antara kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 dan diamati hari ke 10 (P2) dan kelompok kontrol gagal ginjal akut tanpa pemberian propolis pada pengamatan hari ke 10 (K2) tampak ada Peningkatan ekspresi reseptor TLR-2 ( $p < 0,05$ ), bisa disimpulkan bahwa pemberian propolis ini meningkatkan jumlah ekspresi reseptor TLR-2 pada tubulus ginjal hari ke 10 jika dibandingkan tanpa pemberian propolis. Pada kelompok P3 yaitu kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada fase regeneratif yaitu pada hari ke 7,8,9 nampak menunjukkan peningkatan jumlah reseptor TLR-2 jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal tanpa pemberian propolis dan diamati di hari ke 10 (K2) ( $p < 0,05$ ), Artinya pemberian propolis di fase regeneratif terbukti juga dapat meningkatkan ekspresi TLR-2 pada tubulus ginjal. Pada grafik ini memperlihatkan bahwa pemberian propolis pada fase regeneratif (P3) jika di bandingkan dengan kelompok pemberian propolis di fase akut P2 terbukti tidak lebih baik dalam peningkatan ekspresi reseptor TLR-2 jika di bandingkan dengan pemberian propolis di fase akut ( $p > 0,05$ ), artinya pemberian propolis di fase akut maupun fase regeneratif sama- sama meningkatkan ekspresi reseptor TLR-2 di tubulus ginjal.

Grafik 4 : Ekspresi ZO1 Pada Tubulus 1 Dan 2 Jaringan Ginjal Gagal Ginjal Akut



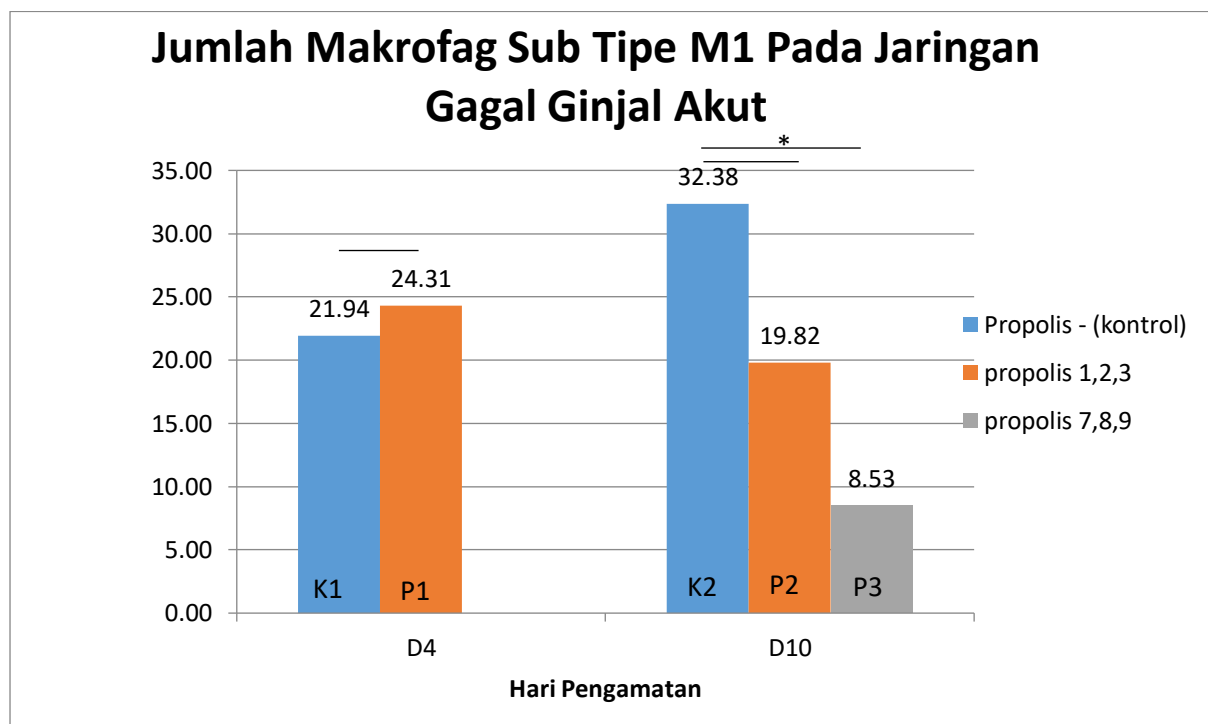


Keterangan

- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 4 Tingkat ekspresi protein Zonula Occudent -1 (ZO-1) pada tubulus ginjal pada hewan model gagal ginjal akut yang diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian, hasil uji beda antar kelompok dengan uji ANOVA terdapat perbedaan antar kelompok yang signifikan ( $p < 0,05$ ), Nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan tingkat ekspresi ZO-1 tubulusnya mencapai 84.40 sel perlapang pandang. Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis (P1) ternyata mengalami peningkatan ekspresi ZO-1 pada tubulusnya jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut pada pengamatan hari ke 4 (K1) ( $p < 0,05$ ), hal ini membuktikan bahwa pemberian propolis pada fase akut terbukti meningkatkan jumlah sel tubulus yang matur sebagai petanda perbaikan tubulus ginjal. Pada grafik ini jika kita membandingkan antara kelompok yang diberi propolis dan diamati hari ke 10 (P2) dan kelompok kontrol gagal ginjal akut pengamatan hari ke 10 (K2) tampak ada peningkatan ekspresi ZO-1 di tubulusnya ( $p < 0,05$ ), Maka bisa disimpulkan bahwa pemberian propolis pada fase akut mempercepat penyembuhan jaringan ginjal pada hari ke 10 jika dibandingkan tanpa pemberian propolis. Pada kelompok P3 yaitu kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada fase regeneratif yaitu pada hari ke 7,8,9 nampak juga peningkatan ekspresi ZO-1 juga jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang di amati pada hari ke 10 (K 2) ( $p < 0,05$ ), artinya pemberian propolis di fase regeneratif juga terbukti meningkatkan perbaikan /regenerasi tubulus terbukti dengan meningkatnya ekspresi ZO-1.

Grafik 5 : Jumlah Makrofag Sub Tipe M1 Pada Jaringan Gagal Ginjal Akut

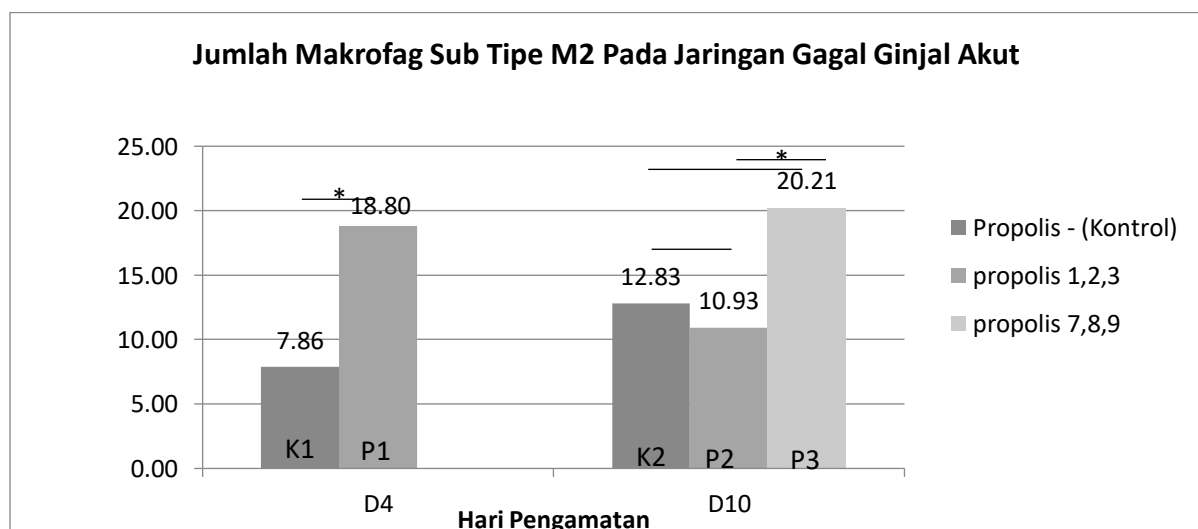


Keterangan

- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 5 Jumlah populasi makrofag sub type M1 pada jaringan ginjal yang mengalami gagal ginjal akut dan diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian Uji Kruskal Wallis terdapat perbedaan antar kelompok yang signifikan ( $p < 0,05$ ) artinya pemberian propolis berpengaruh pada jumlah populasi makrofag sub type M1, nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan tingkat jumlah populasi makrofag sub type M1 di jaringan interstitialnya mencapai 21, 94 sel perlapang pandang. Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 (P1) ternyata mengalami tren kenaikan jumlah walaupun secara statistik tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut tanpa propolis (K1) Mann-Whitney Test ( $p > 0,05$ ). Pada grafik ini jika kita membandingkan antara kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut pada hari ke 1,2,3 dan diamati hari ke 10 (P2) dan kelompok gagal ginjal akut tanpa propolis dan diamati di hari ke 10 (K2) tampak tidak ada penurunan jumlah populasi sel makrofag subtype M1 ( $p > 0,05$ ), artinya pemberian propolis di fase regeneratif tidak berpengaruh pada jumlah makrofag sub type di hari ke 10. Bisa disimpulkan pemberian propolis di fase akut ini menunjukkan adanya tren penurunan jumlah populasi makrofag subtype M1 hari ke 10 ( $p > 0,05$ ). Pada kelompok P3 yaitu kelompok gagal ginjal yang diberi propolis pada fase regeneratif yaitu pada hari ke 7,8,9 nampak penurunan populasi makrofag subtype M1 jauh lebih baik jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal tanpa pemberian propolis yang dia amati di hari ke 10 (K2) ( $p < 0,05$ ), artinya pemberian propolis di fase regeneratif lebih menunjukkan efek penurunan jumlah populasi makrofag subtype M1 di hari ke 10 jika di bandingkan dengan pemberian propolis di fase akut.

Grafik 6 : Jumlah Makrofag Sub Tipe M2 Pada Jaringan Gagal Ginjal Akut





#### Keterangan

- K1 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 4
- K2 = Kelompok kontrol gagal ginjal akut di amati pada hari ke 10
- P1 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 4
- P2 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 1,2,3 di amati pada hari ke 10
- P3 = Kelompok perlakuan gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis peroral hari ke 7,8,9 di amati pada hari ke 10.
- (\*) =  $P < 0,05$
- D4 = pengamatan hari ke 4
- D10 = pengamatan hari ke 10

Grafik 6 Jumlah populasi makrofag sub type M2 pada jaringan ginjal yang mengalami gagal ginjal akut dan diberi propolis dengan perbedaan waktu pemberian, Uji Kruskal Wallis terdapat perbedaan antar kelompok yang signifikan ( $p < 0,05$ ) artinya pemberian propolis berpengaruh pada jumlah populasi makrofag sub type M2. Nampak pada kelompok kontrol dalam hal ini adalah ginjal yang mengalami gagal ginjal akut menunjukkan tingkat jumlah populasi makrofag sub type M2 di jaringan interstitialnya mencapai rata-rata 7, 86 sel perlapang pandang. Dengan uji mann-whitney test Pada pengamatan hari ke 4 kelompok yang diberi propolis 3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3 (P1) ternyata mengalami kenaikan jumlah secara statistik bermakna jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut tanpa propolis (K1) ( $p < 0,05$ ). Pada pengamatan hari ke 10 tidak terdapat perbedaan antara kelompok yang mendapatkan propolis di fase akut (3 hari berturut-turut di hari ke 1,2,3) dengan kelompok kontrol tanpa propolis, artinya pada penelitian ini pemberian propolis di fase akut tidak berpengaruh terhadap populasi makrofag subtype M2 di jaringan ginjal gagal akut yang di amati di fase regeneratif. Pada kelompok gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis di fase regeneratif 3 hari berturut-turut di hari ke 7,8,9 terjadi tren kenaikan jumlah walaupun secara statistik tidak bermakna, tetapi pada pengamatan hari ke 10 (fase regeneratif) terdapat perbedaan bermakna antara kelompok gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis di fase regeneratif (P3) jika dibandingkan dengan kelompok gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis di fase akut (P2) ( $p < 0,05$ ) dimana pada kelompok gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis di fase regeneratif (P3) jumlah populasi makrofag M2 lebih tinggi dari pada kelompok gagal ginjal akut yang mendapatkan propolis di fase akut. Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian propolis di fase regeneratif terbukti meningkatkan populasi makrofag sub tipe M2.

#### Pembahasan :

Dari grafik 1 walaupun jaringan ginjal dapat mengalami regenerasi secara terbatas [7] [8], hasil pada penelitian ini di simpulkan bahwa pemberian propolis di fase akut terbukti meningkatkan regenerasi jaringan ginjal hal ini sejalan dengan grafik 4 yang menjelaskan bahwa jumlah ekspresi protein Zonula Occludent -1 (ZO1) sebagai petanda maturasi sel epiteloid terbukti meningkat pada kelompok gagal ginjal akut yang diberi propolis di fase akut sehingga dapat disimpulkan bahwa penurunan presentase kerusakan jaringan ini disebabkan oleh peningkatan pembentukan sel – sel matur di tubulus ginjal hal ini senada dengan laporan Ramos *et al* bahwa propolis mempunyai aktifitas penyembuhan luka[9]. Jika dikaitkan dengan peran makrofag subtype M1 di fase akut ini pemberian propolis ternyata tidak begitu berpengaruh pada jumlah makrofag subtype M1 (grafik 5) kemungkinan di sebabkan oleh sifat anti inflamasi propolis mempunyai potensi untuk penyembuhan luka [9], sebaliknya terbukti bahwa pemberian propolis di fase akut ini meningkatkan jumlah makrofag subtype M2 yang bersifat regeneratif [2] (grafik 6). Pada penelitian ini terbukti pemberian propolis di fase akut meningkatkan jumlah *Adult Renal Progenitor Cells* yang senada dengan penelitian Lee *et al* bahwa sel progenitor di ginjal berperan pada proses regenerasi ginjal setelah mengalami iskemia[2], sejalan pula dengan yang dilaporkan oleh Sallutio *et al* [10] yang dibuktikan dengan jumlah ekspresi protein permukaan

CD133 sebagai petanda sel progenitor (grafik 2), jika dikaitkan dengan ekspresi dari reseptor TLR – 2 (grafik 3) sebagai reseptor untuk proses maturasi sel progenitor menjadi sel matur, ternyata peningkatan perbaikan jaringan ini berbanding lurus dengan peningkatan jumlah ekspresi TLR-2 sehingga dapat disimpulkan pula bahwa regenerasi jaringan ginjal di fase akut ini terkait langsung dengan pemberian propolis dan aktivasi makrofag subtype M2 dan aktivasi sel progenitor.

Pada fase regeneratif, proses penyembuhan jaringan ginjal yang mengalami gagal ginjal akut yang mendapat pemberian propolis di fase akut yaitu 3 hari berturut – turut di hari ke 1,2, dan 3 terbukti menurunkan tingkat persentase kerusakan jaringan ginjal (grafik 1), hal ini sejalan dengan peningkatan ekspresi protein Zonula Occulent 1 (ZO-1) (grafik 4) sebagai petanda maturasi sel, sehingga disimpulkan bahwa pemberian propolis di fase akut pada gagal ginjal akut terbukti bermanfaat untuk perbaikan jaringan ginjal di fase regeneratif. Pada penelitian ini terbukti juga pemberian propolis di fase akut meningkatkan jumlah *Adult Renal Progenitor Cells* pada fase regeneratif yang dibuktikan dengan jumlah ekspresi protein permukaan CD133 sebagai petanda sel progenitor (grafik 2), Proses ini jika dikaitkan dengan data ekspresi reseptor TLR-2 yang mengalami kenaikan yang bermakna (grafik 3) mengindikasikan bahwa kenaikan tingkat perbaikan jaringan ginjal disebabkan oleh peran reseptor TLR-2 pada sel progenitor. Pada penelitian ini pemberian propolis pada fase akut terjadi tren penurunan populasi makrofag subtype M1 pada fase regeneratif walaupun secara statistik tidak bermakna, sedangkan pemberian propolis di fase regeneratif (hari ke 7,8,9) pada penelitian ini terbukti menurunkan populasi makrofag M1 (grafik 5), sedangkan pada populasi makrofag M2 pemberian propolis pada fase akut tidak berpengaruh pada kenaikan jumlah populasi makrofag sub tipe M2 tetapi pemberian propolis pada fase regeneratif terbukti meningkatkan jumlah populasi makrofag sub tipe M2, sub tipe makrofag ini berperan dalam proses regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan, jika dikaitkan dengan data tingkat perbaikan jaringan gagal ginjal akut karena pemberian propolis di penelitian ini terbukti bahwa pemberian propolis di fase regeneratif lebih bermanfaat meningkatkan jumlah makrofag sub tipe M2 jika dibandingkan pemberian propolis di fase akut.

Keyword : gagal ginjal akut, sel progenitor, propolis, CD-133, TLR2, ZO-1, makrofag M1, makrofag M2.

Ringkasan :

Regenerasi jaringan pada gagal ginjal akut diduga diperankan oleh sel progenitor *Adult Renal Progenitor Cells* (ARPCs) melalui reseptor TLR2nya terbukti di penelitian ini, pada data pemberian propolis di fase akut pada penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak propolis mempunyai peran dalam perbaikan jaringan ginjal melalui peningkatan jumlah sel progenitor dan reseptor TLR2. Tingkat perbaikan kerusakan ginjal pada fase akut gagal ginjal akut ini ditunjukkan dengan penurunan derajat prosentase kerusakan jaringan ginjal dan kenaikan ekspresi protein ZO-1 pada jaringan ginjal yang mengalami gagal ginjal akut.

Pemberian propolis di fase akut terbukti tidak menaikkan makrofag sub tipe M1 tetapi meningkatkan jumlah populasi makrofag sub tipe M2 pada fase regeneratif.

Pemberian propolis di fase regeneratif terbukti meningkatkan jumlah populasi makrofag sub tipe M2 pada fase regeneratif.

Pemberian propolis di fase akut dan fase regeneratif pada kasus gagal ginjal akut terbukti bermakna untuk meningkatkan perbaikan jaringan ginjal melibatkan peran sel progenitor dan makrofag sub tipe M1 dan M2.

**D. STATUS LUARAN:** Tuliskan jenis, identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan bukti kemajuan ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta mengunggah bukti dokumen ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan melalui Simlitabmas.

Publikasi belum dilakukan karena penelitian sedang dilakukan.

**E. PERAN MITRA:** Tuliskan realisasi kerjasama dan kontribusi Mitra baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan, Penelitian Pengembangan, PTUPT, PPUPT serta KRUPPT). Bukti pendukung realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra dilaporkan sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan Mitra diunggah melalui Simlitabmas.

PT NHI berperan sebagai pabrikan/ laboratorium yang mengolah raw propolis menjadi ekstrak nano propolis

**F. KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN:** Tuliskan kesulitan atau hambatan yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk penjelasan jika pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian tidak sesuai dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

Sudah tidak ada kendala karena penelitian sudah selesai.



**G. RENCANA TAHAPAN SELANJUTNYA:** Tuliskan dan uraikan rencana penelitian di tahun berikutnya berdasarkan indikator luaran yang telah dicapai, rencana realisasi luaran wajib yang dijanjikan dan tambahan (jika ada) di tahun berikutnya serta *roadmap* penelitian keseluruhan. Pada bagian ini diperbolehkan untuk melengkapi penjelasan dari setiap tahapan dalam metoda yang akan direncanakan termasuk jadwal berkaitan dengan strategi untuk mencapai luaran seperti yang telah dijanjikan dalam proposal. Jika diperlukan, penjelasan dapat juga dilengkapi dengan gambar, tabel, diagram, serta pustaka yang relevan. Jika laporan kemajuan merupakan laporan pelaksanaan tahun terakhir, pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai.

Melakukan penelitian yang lebih mendalam pada binatang coba yang lebih besar.

**H. DAFTAR PUSTAKA:** Penyusunan Daftar Pustaka berdasarkan sistem nomor sesuai dengan urutan pengutipan. Hanya pustaka yang disitasi pada laporan kemajuan yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

- [1] B. Bussolati *et al.*, "Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney," *Am. J. Pathol.*, vol. 166, no. 2, pp. 545–555, 2005, doi: 10.1016/S0002-9440(10)62276-6.
- [2] P. T. Lee *et al.*, "Mouse kidney progenitor cells accelerate renal regeneration and prolong survival after ischemic injury," *Stem Cells*, vol. 28, no. 3, pp. 573–584, 2010, doi: 10.1002/stem.310.
- [3] F. Sallustio *et al.*, "TLR2 plays a role in the activation of human resident renal stem/progenitor cells," *FASEB J.*, vol. 24, no. 2, pp. 514–525, 2010, doi: 10.1096/fj.09-136481.
- [4] C. L. Orsatti *et al.*, "Propolis immunomodulatory action in vivo on toll-like receptors 2 and 4 expression and on pro-inflammatory cytokines production in mice," *Phyther. Res.*, vol. 24, no. 8, pp. 1141–1146, 2010, doi: 10.1002/ptr.3086.
- [5] S. Lee *et al.*, "Distinct Macrophage Phenotypes Contribute to Kidney Injury and Repair," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 22, no. 2, pp. 317–326, 2011, doi: 10.1681/ASN.2009060615.
- [6] K. Berger *et al.*, "Origin of regenerating tubular cells after acute kidney injury," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 111, no. 4, pp. 1533–1538, 2014, doi: 10.1073/pnas.1316177111.
- [7] S. Coelho, G. Cabral, J. A. Lopes, and A. Jacinto, "Renal regeneration after acute kidney injury," *Nephrology*, vol. 23, no. 9, pp. 805–814, 2018, doi: 10.1111/nep.13256.
- [8] K. Berger and M. J. Moeller, "Mechanisms of epithelial repair and regeneration after acute kidney injury," *Semin. Nephrol.*, vol. 34, no. 4, pp. 394–403, 2014, doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.006.
- [9] M. J. L. RAMOS A. F. N., "PROPOLIS: A REVIEW OF ITS ANTI-INFLAMMATORY AND HEALING ACTIONS," *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.*, vol. 13, pp. 697–710, 2007.
- [10] F. Sallustio *et al.*, "Human renal stem/progenitor cells repair tubular epithelial cell injury through TLR2-driven inhibin-A and microvesicle-shuttled decorin," *Kidney Int.*, vol. 83, no. 3, pp. 392–403, 2013, doi: 10.1038/ki.2012.413.