



Pengaruh Ekstrak Propolis (Metode CMCE) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Dan Degenerasi Tubulus Renalis

Alamsyah^{1*}, Shofa Chaasani¹, Joko Wahyu Widodo¹, Taufiqurrachman Nasihu^{1,2}, Chodidjab¹, Titiek Sumarawati¹

¹Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

*E-mail: dralamsyahroyale@gmail.com

ABSTRACTS

Acute renal impairment (GnGA) is a condition in which the process of renal glomerular filtration rate decreases rapidly which causes nitrogen retention, especially creatinine and blood urea nitrogen. This condition can be neutralized by consuming antioxidants from outside the body such as Propolis (CMCE method). To determine the effect of propolis extract on MDA levels and renal tubular degeneration. Experimental research with a post test only control group design approach. The research subjects were 25 male Wistar rats which were divided randomly into 5 groups. Group K1 without being induced by gentamicin. The K2 group was induced by gentamicin and without being given propolis extract. Groups P1, P2 and P3 induced gentamicin and propolis extract, with a dose of 200, 400, 800 mg / k, BW per day orally for 7 days. examination of MDA levels at IBL FK UNISSULA and examination of renal tubular degeneration at RSI Sultan Agung Semarang in March - July 2020. One Way Anova test showed significant differences in MDA levels and renal tubular degeneration showed significant differences ($p < 0.05$). The administration of propolis extract with the CMCE method a significant effect on MDA levels and the total score of gentamicin-induced renal tubular degeneration.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 22 Feb 2021

Revised 19 Mei 2021

Accepted 22 Mei 2021

Available online 23 Mei 2021

Keyword:

Propolis extract (CMCE method Malondialdehyde, renal tubular degeneration,

ABSTRAK

Gangguan ginjal akut (GnGA) merupakan suatu keadaan dimana proses laju filtrasi glomerulus ginjal menurun secara cepat yang menyebabkan retensi nitrogen terutama kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN). Kondisi ini dapat dinetralkan dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti Propolis (metode CMCE). Untuk mengetahui pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) terhadap kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis. Penelitian ekperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. Subyek penelitian berjumlah 25 ekor tikus jantan galur *wistar* yang dibagi secara acak menjadi 5 kelompok. Kelompok K1 tanpa diinduksi gentamisin. Kelompok K2 diinduksi gentamisin dan tanpa diberi ekstrak propolis metode CMCE. Kelompok P1, P2 dan P3 diinduksi gentamisin dan ekstrak propolis metode CMCE masing-masing dengan dosis 200, 400, 800 mg/k, BB per hari per oral selama 7 hari. pemeriksaan kadar Malondialdehid (MDA) di IBL FK UNISSULA dan pemeriksaan degenerasi tubulus renalis di RSI Sultan Agung Semarang pada Maret - Juli 2020. Uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Pemberian ekstrak propolis metode CMCE menunjukkan berpengaruh secara signifikan terhadap kadar MDA dan skor total degenerasi tubulus renalis yang diinduksi gentamisin.

Keyword:

Ekstrak propolis metode CMCE, Malondialdehid, Degenerasi tubulus renalis

1. INTRODUCTION

Gangguan ginjal akut (GnGA) merupakan suatu keadaan dimana proses laju filtrasi glomerulus ginjal menurun secara cepat yang menyebabkan retensi nitrogen terutama kreatinin dan *blood urea nitrogen* (BUN). Penyebab GnGA dibagi menjadi 3 kategori yaitu *prerenal*, *renal*, dan *postrenal* dimana persentase terbesar adalah kategori renal yaitu 35%. (Ostermann & Joannidis, 2016) Degenerasi sel epitel tubulus renalis masuk dalam kategori renal yang dapat dipicu oleh obat-obatan nefrotoksik seperti gentamisin. (Basile, Anderson, & Sutton, 2012) Penggunaan obat vasodilator seperti dopamine dosis rendah sebagai terapi GnGA dapat menyebabkan iskemik miokardial, *hipopituitarisme*, dan penurunan fungsi sel T. Obat diuretik tidak dianjurkan kecuali untuk pengelolaan volume cairan yang berlebihan. Sejumlah 4683 pasien yang telah dievaluasi di seluruh dunia, sebanyak 1261 merupakan pasien GnGA dan sebanyak 543 pasien dengan GnGA yang parah. (Kaddourah, Basu, Bagshaw, & Goldstein, 2017) Angka kejadian GnGA akibat amino glikosida bervariasi, yaitu antara 5% sampai 25%. (Dutta, 2017) Selain itu, ekstrak propolis (metode CMCE) telah banyak dipakai oleh masyarakat luas terutama di Indonesia. Oleh sebab itu ekstrak propolis (metode CMCE) diperlukan sebagai alternatif baru untuk *adjuvant therapy* GnGA, namun masih perlu penelitian lebih lanjut.

Penelitian terdahulu telah banyak dilakukan untuk menilai manfaat dari pemberian propolis. Penelitian menunjukkan bahwa peran propolis sebagai anti inflamasi. (Prasetyo, Suparyanti, & Guntur, 2013) inflamasi merupakan respon biologis kompleks jaringan vaskular yang berbahaya patogen, sel yang rusak, iritasi dan radikal bebas. Beberapa inflamasi terjadi akibat dari reaksi tubuh terhadap invasi mikroorganisme patogen atau terhadap trauma karena luka, terbakar, atau bahan kimia. Pada bagian yang mengalami peradangan akan muncul tanda-tanda seperti: (1) rubor atau kemerahan, (2) tumor atau pembengkakan, (3) dolor atau nyeri, (4) calor atau panas dan (5) *functio laesa* atau hilangnya fungsi. (Endang, Data, & Pool, 2018) propolis

memiliki efek anti inflamasi dimana beberapa penelitian menunjukkan propolis menekan enzim *cox* dan *lox* selama proses inflamasi. *Cox* di inhibisi oleh flavonoid yang menekan *prostaglandin endoperoxide synthase* dalam konsentrasi tinggi yang bergantung pada sifat hidrofilik dan struktur. Sedangkan *lox* diinhibisi oleh komponen *quercetin* propolis, flavonoid yang juga dapat menginhibisi akumulasi sel *mast*. (Damayanti, Enggar Fitri, & Dalhar, 2016) propolis memiliki komponen *caffeic acid* yang mudah masuk ke dalam sel. *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE) menginhibisi pelepasan sitokin inflamasi dan meningkatkan produksi sitokin anti inflamasi secara stimulan seperti IL-10 dan IL-4. Stimulan IL-10 memiliki fungsi sebagai anti inflamasi yang dapat menurunkan regulasi produksi IL-5 oleh sel T sedangkan IL-5 berperan dalam diferensiasi dan aktivasi fungsi eosinofil dengan mengontrol akumulasi eosinofil dalam jaringan yang meradang. IL-10 mempunyai dua aktivitas utama yaitu menghambat TNF- α , IL-1, kemokin, dan IL-12 yang diproduksi oleh makrofag dan merupakan fungsi yang paling banyak menghambat berbagai fungsi makrofag teraktivasi melalui aktivasi sel t dan merupakan umpan balik negatif. (Prasetyo *et al.*, 2013) penghambatan fungsi tambahan tersebut terjadi melalui pengurangan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) tipe ii dan mengalami pengurangan ekspresi kostimulator tertentu. Stimulan IL-4 adalah *sitokin pleiotropik* tinggi yang mampu mempengaruhi diferensiasi sel Th. Sekresi awal dari IL-4 mengakibatkan polarisasi dari diferensiasi sel Th ke arah sel yang menyerupai Th2.

Gentamisin merupakan salah satu antibiotik golongan *aminoglikosida* yang digunakan untuk melakukan perlawanan terhadap bakteri batang gram negatif. (Alana, Sari, & Apridamayanti, 2017) penggunaan gentamisin yang tidak rasional dapat menyebabkan gnga. Menurut penelitian Lintong (Lintong, Kairupan, & Sondakh, 2012), gambaran ginjal tikus Wistar yang diinjeksi gentamisin sebanyak 60 mg/kg bb/hari selama 7 hari mengalami pembengkakan, nekrosis, dan apoptosis. Kerusakan ginjal terjadi karena penimbunan gentamisin pada sel epitel tubulus proksimal dan mengganggu integritas membran lisosom

sehingga enzim protease dan gentamisin keluar ke sitoplasma. Hal ini dapat memicu inflamasi yang dimediasi oleh *nuclear factor kb* (NF-KB) kemudian merangsang terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). ROS merusak sel tubulus proksimal, sel endotel kemudian sel-sel pertahanan diri seperti sel natural killer (nk), netrofil, makrofag, dan sel dendritik pada jaringan yang rusak memicu pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6. IL-6 merangsang pelepasan mda yang diproduksi oleh peroksidasi lipid di dalam tubuh, radikal bebas dapat menyebabkan proses peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah perusakan oksidatif terhadap asam lemak tak jenuh berantai panjang (*polyunsaturated fatty acid*) yang menghasilkan senyawa *malondialdehid* (MDA). (Ratna Yustika & Sasangka Prasetyawan, 2013) dengan demikian, mda dapat digunakan sebagai indeks pengukuran aktivitas radikal bebas sesuai efek daripada inflamasi dalam tubuh.

Ekstrak propolis (Metode CMCE) mengandung *galangin*, *chrysin*, *pinocembrin*, *naringenin*, *cape*, *cinnamic acid*, *apigenin* yang diharapkan mampu menjadi *scavengers* (peredam) terhadap adanya ROS sehingga kerusakan sel dan inflamasi pada ginjal berkurang yang berefek pada menurunnya kadar mda dan degenerasi tubulus ginjal. (SOFYANITA, 2019) pemanfaatan ekstrak propolis (Metode CMCE) untuk penurunan kadar MDA dan degenerasi tubulus ginjal belum pernah dilaporkan, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian tentang efek ekstrak propolis (Metode CMCE) terhadap kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis pada tikus yang diinduksi gentamisin.

2. METHODS

Penelitian ini menggunakan ekperimental laboratorium dengan pendekatan *posttest only control group design*. Sampel didapatkan dengan cara *random sampling allocation*. 25 tikus Wistar jantan berusia 8-12 minggu dengan berat 150-200gram yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 5 (lima) kelompok yaitu dua kelompok kontrol gentamisin dan tiga kelompok diinduksi propolis. Kelompok kontrol negatif (K1) hanya diberi aquades,

kelompok kontrol positif (K2) diinduksi dengan gentamisin dosis 60 mg/kg berat badan (BB) intra peritoneal dan tidak diberi ekstrak propolis (metode CMCE), Kelompok P1, P2, dan P3 diinduksi dengan gentamisin dosis 60 mg/kg BB intra peritoneal kemudian diberi ekstrak propolis (metode CMCE) dosis 200, 400, dan 800 mg/kg BB per hari per oral selama 7 hari. Penelitian pada hewan coba tikus dilakukan dari bulan Maret sampai Juli di *Integrated Biomedical Laboratorium* (IBL) Fakultas Kedokteran UNISSULA.

Pemeriksaan Kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis dilakukan di IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA. Sampel darah diambil dengan metode TBA dan pemeriksaan degenerasi tubulus renalis dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang menggunakan skoring metode modifikasi Sarjadi.

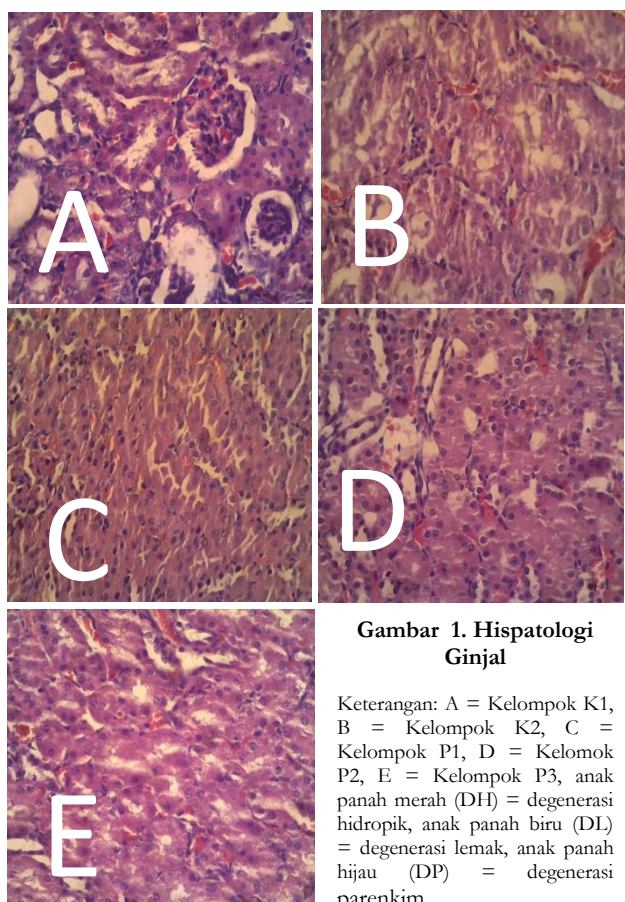
Analisis Data

Data hasil pengukuran kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis dikumpulkan dan disajikan dalam bentuk deskriptif, kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas data dengan uji *Saphiro Wilk* ($p > 0,05$). Data yang normal dan homogen telah memenuhi syarat uji parametrik, kemudian dilakukan uji parametrik *One Way ANOVA* dan uji *post hoc* dengan uji *Least Significance Difference* (LSD) dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok ($p < 0,05$)

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Results

Data rerata kadar MDA dan degenerasi tubulus renalis disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Penelitian dilakukan selama 15 hari, didapatkan hasil degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diberi ekstrak propolis (metode CMCE) dosis 200, 400, dan 800 mg/kg berat badan tikus setelah sebelumnya diinduksi Gentamisin.



Skor total degenerasi tubulus tertinggi adalah kelompok K2, kemudian P2, P1, P3, dan terendah adalah kelompok K1. Perbedaan yang signifikan juga ditunjukkan pada uji ANOVA variabel skor total degenerasi tubulus ($p < 0,05$). Uji *post hoc* LSD dilakukan setelah uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan yang bermakna antar kelompok.

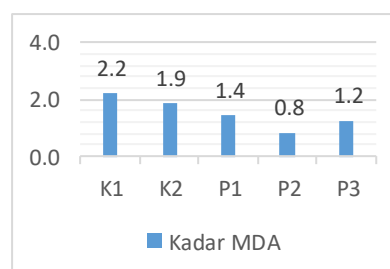
1. Kadar MDA

Berdasarkan gambar 2, dapat diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan rerata kadar MDA yang signifikan antara kelompok K1 dan K2 ($p > 0,05$). Kelompok K2 dengan kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$), hal ini menunjukkan adanya efektifitas pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) dengan dosis 400 mg/kg berat badan tikus Wistar jantan terhadap kadar MDA. Tidak ada perbedaan yang signifikan diantara kelompok P1, P2, dan P3 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis penelitian diterima karena ekstrak propolis (metode CMCE) berpengaruh terhadap kadar MDA pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin.

Tabel 1. Hasil analisis rerata kadar MDA dan skor total Degenerasi Tubulus Renalis

Kelompok	Variabel	
	Kadar MDA	Skor Total Degenerasi Tubulus
K1	2,200 ± 0,2915	0 ± 0
K2	1,860 ± 0,2608	569,80 ± 310,617
P1	1,440 ± 0,7765	83,60 ± 97,703
P2	0,840 ± 0,2510	87,0 ± 127,724
P3	1,240 ± 0,7301	60,40 ± 97,256
Nilai (p) ANOVA	0,005	0,000

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA dan hasil degenerasi tubulus renalis yaitu pada perlakuan kelima kelompok, kemudian berdasarkan tabel 1, dapat diketahui bahwa rerata kadar MDA yang tertinggi adalah kelompok K1, diikuti oleh kelompok K2, P1, P3, dan terendah adalah P2. Analisis hasil menggunakan SPSS dengan uji ANOVA karena telah memenuhi syarat uji normalitas dan homogenitas. Uji ANOVA yang telah dilakukan terhadap variabel kadar MDA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan diantara kelompok perlakuan ($p < 0,05$).

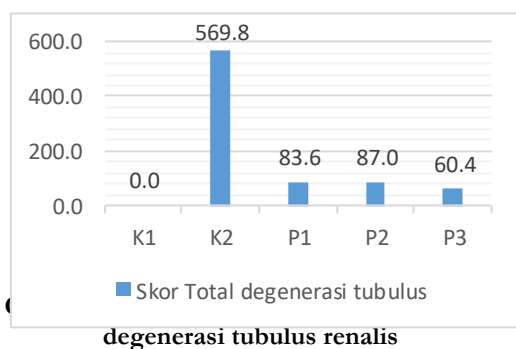


Gambar 2. Grafik Rerata kadar MDA

2. Degenerasi Tubulus Renalis

Hasil uji menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata skor total degenerasi tubulus renalis yang signifikan antara kelompok K1 dengan kelompok K2 ($p < 0,05$) sebagaimana dalam gambar 11. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok K1 dengan kelompok P1, P2, dan P3 ($p > 0,05$). Kelompok K2 dengan kelompok P1, P2, dan P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) yang menunjukkan adanya pengaruh ekstrak propolis (metode CMCE) dengan dosis 200, 400, dan 800 mg/kg berat badan tikus Wistar jantan terhadap skor total degenerasi

tubulus renalis. Tidak ada perbedaan yang signifikan diantara kelompok P1, P2, dan P3 ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa hipotesis penelitian diterima karena ekstrak propolis (metode CMCE) berpengaruh terhadap skor total degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan



Gambaran histologi dari tikus kelompok kontrol negatif yang menunjukkan tubulus proksimal dalam batas normal sebagaimana tampak dalam gambar 9A. Gambar 9B menunjukkan sel epitel tubulus proksimal yang mengalami degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan adanya nekrosis dari tikus kelompok kontrol positif, sedangkan pada gambar 9C merupakan tikus kelompok P1 menunjukkan adanya degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik dengan kadar yang lebih rendah dari pada kelompok K2. Tikus kelompok P2 menunjukkan degenerasi parenkim dengan kadar yang lebih rendah dari pada kelompok P1 serta menunjukkan juga adanya degenerasi hidropik serta adanya nekrosis dengan kadar lebih rendah dari kelompok K2. Sedangkan kelompok P3 menunjukkan juga degenerasi parenkim dan degenerasi hidropik.

3.2. Discussion

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak propolis (metode CMCE) berpengaruh secara signifikan terhadap kadar MDA dan skor total degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin. Pengaruh induksi gentamisin dosis 0,3ml/hari berat badan tikus intra peritoneal selama 7 hari pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian Lintang tahun 2012 yang menunjukkan adanya pembengkakan dan

degenerasi lemak serta adanya nekrosis sel epitel tubulus. Hal ini juga sama pada penelitian Zularsil F. W. Rajak pada tahun 2016 dimana tikus Wistar yang di induksi gentamisin selama 6 hari dengan dosis 0,3ml/hari mengalami nekrosis. Pemberian gentamisin tidak terbukti secara signifikan dapat mempengaruhi peningkatan kadar MDA tetapi dapat mempengaruhi secara signifikan skor total degenerasi tubulus renalis yang tampak pada kelompok kontrol negative (K1) terhadap kelompok kontrol positif (K2).

Kadar MDA

MDA merupakan senyawa reaktif yang terbentuk secara alami dan merupakan penanda stress oksidatif. Gambar 10 menunjukkan adanya penurunan rerata kadar MDA antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan.

Kelompok P2 menunjukkan adanya penurunan kadar MDA yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K2. Hal ini terjadi karena kandungan dalam ekstrak propolis (metode CMCE) yang mampu menjadi agen anti inflamasi. Kandungan dalam ekstrak propolis (metode CMCE) antara lain Galangin, Chrysin, Pinocembrin, Naringenin, CAPE, Cinnamic acid, Apigenin mampu menurunkan tingkat inflamasi dengan menjadi *scavengers* terhadap ROS. Kandungan antioksidan dalam ekstrak propolis (metode CMCE) mampu memperbaiki kemotaksis dan perbaikan fagositosis secara keseluruhan. Penurunan aktivitas makrofag akan menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α sehingga kadar MDA dapat menurun.

Degenerasi Tubulus Renalis

Degenerasi sel tubulus merupakan suatu kelaianan yang terjadi akibat cedera yang menyebabkan terganggunya metabolisme sel tubulus renalis. Gambar 9A merupakan gambaran histologi ginjal kelompok K1 dengan perbesaran 400 kali yang menunjukkan bahwa sel-sel epitel tubulus proksimal masih dalam batas normal. Sel epitel tubulus proksimal tidak mengalami degenerasi maupun nekrosis.

Hasil pengamatan pada kelompok K2 yang telah diinduksi gentamisin 60 mg/kg berat badan tikus intra peritoneal selama 7 hari menunjukkan adanya degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis pada sel epitel tubulus ginjal yang tampak pada gambar 9B.

Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi dengan tingkat paling rendah. Degenerasi parenkimatososa terjadi karena mitokondria dan retikulum endoplasma terganggu akibat oksidasi. Hal ini menyebabkan sel membengkak dan terjadi kekeruhan pada sitoplasma. Pembengkakan sel terjadi karena jejas tidak mampu mengeliminasi air sehingga air tertahan di dalam sel.

Degenerasi hidropik adalah degenerasi yang lebih berat dari degenerasi parenkimatososa. Penampakan secara histologi menunjukkan adanya vakuolisasi yang berisi air dalam sitoplasma. Degenerasi lemak terjadi karena adanya penumpukan lemak yang abnormal dalam sitoplasma yang bervariasi kemudian mendesak inti ke tepi. Penilaian skor total degenerasi tubulus dikonversi dengan skoring metode modifikasi Sarjadi.

Nekrosis merupakan proses degenerasi yang menyebabkan kerusakan sel yang terjadi setelah suplai darah hilang ditandai dengan pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organ yang menyebabkan disfungsi berat jaringan. Adanya interaksi radikal bebas hasil metabolisme obat dan metabolisme tubuh dengan biomolekul penyusun membran sel ginjal menyebabkan terjadi nekrosis.

Gentamisin yang masuk ke dalam tubuh terakumulasi di nefron ginjal. Adanya akumulasi ini dapat menyebabkan terganggunya permeabilitas membran sel, pecahnya sel lisosom, dan terbentuknya kompleks *inflammasome*. Terganggunya permeabilitas membran menyebabkan adanya perubahan pada sel epitel tubulus proksimal dan reduksi ATP karena adanya reduksi dari $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ yang merupakan kunci homeostasis volume cairan di dalam sel. Hal

ini mengakibatkan sel epitel tubulus membengkak dan nekrosis. Pecahnya lisosom dapat secara langsung memicu terbentuknya ROS. Lisosom yang pecah mengakibatkan gentamisin dan enzim protease keluar ke sitoplasma. Proses tersebut memicu aktifitas PAMPs dan DAMPs yang memicu stres oksidatif dan meningkatkan kadar sitokin proinflamator seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . DAMPs, PAMPs, dan sitokin proinflamator dikenali oleh TLR dan memicu aktivasi NF- κB untuk menginduksi sitokin proinflamator prematur. Kompleks *inflammasome* yang terbentuk merangsang caspase 1 untuk mengaktifkan sitokin proinflamator prematur seperti pro IL-1 menjadi IL-1. Ketiga sitokin tersebut memicu hati untuk melepaskan MDA sehingga kadar MDA meningkat. Adanya inflamasi yang terjadi dapat meningkatkan jumlah ROS dan degenerasi tubulus renalis.

Disfungsi ginjal mulai terjadi ketika aktivitas $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ terganggu karena hambatan transportasi di dalam sel. Hal ini menyebabkan sel kekurangan ATP dan terjadi ketidakseimbangan natrium dan kalium sehingga sel mengalami degenerasi baik degenerasi parenkimatososa, hidropik, perlemakan serta nekrosis yang tampak seperti pada gambar 9B. Kerusakan sel dan timbulnya inflamasi juga mampu meningkatkan kadar ROS. Proses perbaikan jaringan mulai terlihat pada gambaran histologi ginjal kelompok P1. Hal ini terjadi karena kandungan antioksidan ekstrak propolis (metode CMCE) seperti Galangin, Chrysin, Pinocembrin, Naringenin, CAPE, Cinnamic acid, Apigenin mampu menurunkan tingkat inflamasi dengan menjadi *scavengers* terhadap ROS sehingga jumlah ROS dan kadar MDA menurun. Antioksidan dalam ekstrak propolis (metode CMCE) juga mampu memperbaiki permeabilitas membran sel sehingga $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ dan jumlah ATP stabil. Hal ini dapat mengurangi pembengkakan sel sehingga degenerasi tubulus renalis berkurang.

4. CONCLUSION

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan pengaruh ekstrak Propolis (metode CMCE) yang signifikan terhadap

kadar MDA dan skor total degenerasi tubulus renalis pada tikus Wistar jantan yang diinduksi gentamisin dengan kelompok kontrol.

Maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap kadar MDA pada tikus wistar jantan yang di induksi Gentamisin dan pemeriksaan terhadap variabel inflamasi yang lain perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh anti inflamasi Ekstrak propolis (metode CMCE) yang lebih luas.

6. REFERENCES

- Alana, L., Sari, R., & Apridamayanti, P. (2017). Determination of FICI Value Combination of Aloe vera (L.) Burm. F.) Leaf Skin Extract and Gentamicin Sulfate against Staphylococcus aureus Bacteria. *Traditional Medicine Journal*, 22 (3), 175–181.
- Basile, D., Anderson, M., & Sutton, T. (2012). Pathophysiology of Acute Kidney injury. *National Institute of Health*, 2, 1303–1353.
- Damayanti, R., Enggar Fitri, L., & Dalhar, M. (2016). Pengaruh Pemberian Propolis terhadap Ekspresi INOS dan Kadar MDA pada Otak Tikus Model Cedera Otak Traumatik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(2), 110–116. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2016.029.02.3>
- Dutta, R. K. (2017). Beneficial Effects of Myo-Inositol Oxygenase Deficiency in Cisplatin-Induced AKI. *Journal of American Society of Nephrology*, 28, 1421–1436.
- Endang, U. T. C., Data, S., & Pool, P. P. (2018). *Ekspresi COX-2 dan Jumlah Neutrofil Fase Inflamasi pada Proses Penyembuhan*. 21(1).
- Kaddourah, A., Basu, R. K., Bagshaw, S. M., & Goldstein, S. L. (2017). Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med*, 376, 1–23.
- Lintong, P. M., Kairupan, C. F., & Sondakh, P. L. N. (2012). Gambaran Mikroskopik Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Setelah Diinduksi dengan Gentamisin. *Jurnal Biomedik*, 4, 185–192.
- Ostermann, M., & Joannidis, M. (2016). *Acute kidney injury: Diagnosis and Diagnostic Workupo Title. Critical Care*.
- Prasetyo, D. H., Suparyanti, E. L., & Guntur, A. (2013). Ekstrak Etanol Propolis Isolat Menurunkan Derajat Inflamasi dan Kadar Malondialdehid pada Serum Tikus Model Sepsis Ethanol extract of Propolis Reduces the Level of Inflammation and Serum Malondialdehyde in Sepsis Rats Model. *Mkb*, 45(3), 161–166.
- Ratna Yustika, A., & Sasangka Prasetyawan, D. (2013). Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A. *Universitas Brawijaya Malang*, 1(2), 222–228.
- Sofyanita, E. N. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Countinous Multi-Stage Cautercurrent Extraction (CMCE) Propolis Terhadap Kadar Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), dan Hormon Testoteran (Universitas Islam Sultan Agung Semarang; Vol. 53). Retrieved from <http://www.elsevier.com/locate/scp>

5. ACKNOWLEDGEMENTS

Penulis mengucapkan banyak terima kasih terutama kepada Kepala Laboratorium *Integreted Biomedical Laboratorium* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang serta Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang atas izin penggunaan laboratorium untuk penelitian ini.