

DISERTASI

**PERAN PROPOLIS SEBAGAI ANTIINFLAMASI DAN ANTIOKSIDAN
TERHADAP FIBROSIS INTERSTISIAL PADA *UNILATERAL URETERAL
OBSTRUCTION* TIKUS PUTIH JANTAN SEBAGAI MODEL
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**Disusun untuk memenuhi Persyaratan Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran
Minat Utama : Biomolekuler**



**AGUNG SUSANTO
T501502001**

**PROGRAM STUDI SAINS KEDOKTERAN (S-3)
PASCASARJANA UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2018**

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan disertasi yang berjudul : "Peran Propolis Sebagai Antiinflamasi dan Antioksidan Terhadap Fibrosis Interstisial Pada *Unilateral Ureteral Obstruction* Tikus Putih Jantan Sebagai Model Penyakit Ginjal Kronik" ini dapat terselesaikan. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Pascasarjana Program Doktor Ilmu Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd, sebagai Direktur Program Pascasarjana UNS beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan disertasi ini.
3. Prof. Dr. dr. Hartono, M.Si selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan Pascasarjana ini.
4. Dr. dr. Suharto Wijanarko, Sp.U sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah mendukung dan mensupport kami selama pendidikan ini.
5. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/ RSUD Dr Moewardi dan Promotor yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini, serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana Program Doktor di Universitas Sebelas Maret Surakarta.

commit to user

6. Prof. Dr. dr. Ambar Mudigdo selaku ko promotor I yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
7. Prof. Dr. dr. Suroto SpS (K),FAAN selaku ko promotor II yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
8. dr. Ari Natalia Prabandari, MPH, PhD selaku pembimbing/konsultan statistik penelitian, yang dengan kesabaran telah membimbing dan memberikan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
9. Prof. DR. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, FINASIM sebagai penguji dari luar yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini.
10. dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Ketua Program Studi PPDS I Interna, yang telah serta memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan program pendidikan Pascasarjana Program Doktorat di Universitas Sebelas Maret Surakarta.
11. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam FK UNS/RSUD Dr Moewardi Surakarta. Prof. Dr. dr. H A Guntur Hermawan SpPD-KPTI, FINASIM (alm), Prof. Dr. dr. Djoko Hardiman, SpPD-KEMD, FINASIM (alm), Prof. Dr. dr. Zainal Arifin Adnan, SpPD-KR, FINASIM, dr. Tantoro Harmono, SpPD-KGEH, FINASIM (alm), dr. Suradi Maryono, SpPD-KHOM, FINASIM, dr. Sumarmi Soewoto SpPD-KGer, FINASIM, dr. Tatar Sumandjar, SpPD-KPTI, FINASIM, dr. Supriyanto Kartodarsono, SpPD-KEMD, FINASIM, dr. T.Y. Pramana, SpPD-KGEH, FINASIM, Dr. dr. Sugiarto, SpPD-KEMD, FINASIM dr. Supriyanto Muktiatmojo, SpPD-KHOM, FINASIM (alm), dr. Dhani Redhono, SpPD-KPTI, FINASIM, dr. Wachid Putranto, SpPD-KGH, FINASIM, dr. P. Kusnanto, SpPD-KGEH, FINASIM, dr. Fatichati Budiningsih, SpPD-KGer, FINASIM, dr. Arifin, SpPD-KIC, FINASIM, Dr. dr. Arief Nurudin, SpPD, FINASIM, dr. Agus Joko Susanto, SpPD-KAI, FINASIM, dr. Yulyani Werdiningsih, SpPD, FINASIM, dr. Diding Heri Prasetyo, SpPD, M.Si, M.Kes, dr.Sri Marwanta, SpPD, Mkes, dr.Aritantri Darmayani, SpPD, MSc, dr. Bayu Basuki Wijaya, SpPD, Mkes, dr.R. Satriyo Budi Susilo, SpPD, Mkes, dr. Evi Nurhayatun, SpPD, Mkes, dr. Eva Niamuzisilawati, SpPD, Mkes, dr. Ratih Tri Kusuma Dewi, SpPD, dr. Yudhi Hadjiyanto, Sp.PD, Mkes, dr. Agus Jati S, SpPD, dr Aryo Suseno SpPD, dr Ratih

Arianita Agung SpPD, M.Kes, dr Nur Hasan A SpPD, M.Kes, dr Didik Prasetyo SpPD, M.Kes, dr Warigit Dri Atmoko SpPD, M.Kes, yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan disertasi

12. Segenap dosen Program Doktorat Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah membekali ilmu pengetahuan yang sangat berarti bagi peneliti.
13. Santi Kusumaningrum SP istri tercinta yang telah dengan sabar memberikan dukungannya sehingga bisa menyelesaikan pendidikan Doktorat ini.
14. Anak-anakku tercinta Raditya Akhsan Rivanjaya, Fahri Adli Hawari, Ayra Adiyasti Navesa, Queenisa Zaida Amalia atas kesabaran dan doanya dalam mendukung pendidikan doktorat ini.
15. Orang tua (Alm M. Bari Ansori, Alm Sri asminah), mertua (Alm drs. M. Rodhi Susanto, Endang Rahmawati) dan seluruh saudara yang telah memberikan dorongan baik moril maupun materiil selama menjalani pendidikan Pasca Sarjana Program Doktorat Universitas Sebelas Maret Surakarta.
16. Seluruh teman sejawat seperjuangan peserta didik program pendidikan pasca sarjana program doktorat yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan ini.
17. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penyusun menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan disertasi ini masih terdapat banyak kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan disertasi ini.

Surakarta, 25 April 2018

Penyusun

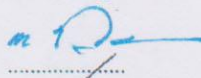
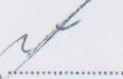
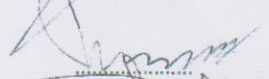
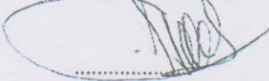
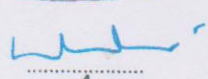
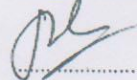
**PERAN PROPOLIS SEBAGAI ANTIINFLAMASI DAN ANTIOKSIDAN
TERHADAP FIBROSIS INTERSTISIAL PADA UNILATERAL
URETERAL OBSTRUCTION TIKUS PUTIH JANTAN SEBAGAI MODEL
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

DISERTASI

Oleh

**AGUNG SUSANTO
NIM T501502001**

TIM PENGUJI

Nama Terang	Jabatan	Tanda Tangan
Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd. NIP. 19600727 198702 1 001	Ketua	
Prof. Dr. Bambang P., dr., SpPD -KGH, FINASIM NIP. 19480719 197609 1 001	Sekretaris	
Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr, Sp.PA(K) NIP. 19490317 197609 1 001	Penguji	
Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S(K), FAAN NIP 19481105 197310 1 001	Penguji	
Ari Natalia Probandari, dr, MPH, Ph.D NIP. 19751221 200501 2 001	Penguji	
Prof. Dr. Syakib Bakri, dr., SpPD -KGH NIP. 19510318 197803 1 001	Penguji	

Telah dipertahankan di hadapan penguji
Pada Ujian Terbuka Promosi Doktor Universitas Sebelas Maret dan dinyatakan
telah memenuhi syarat pada tanggal 25 April 2018

Mengetahui,
Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta


Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S.
NIP. 19570307 1981031006
REKTOR

ABSTRAK

PERAN PROPOLIS SEBAGAI ANTIINFLAMASI DAN ANTIOKSIDAN TERHADAP FIBROSIS INTERSTISIAL PADA *UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION* TIKUS PUTIH JANTAN SEBAGAI MODEL PENYAKIT GINJAL KRONIK

Latar Belakang: Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Progresifitas PGK ditandai dengan hilangnya sel ginjal dan digantikan dengan matriks ekstraseluler. Kerusakan progresif pada PGK akan meningkatkan sintesis mediator inflamasi/stres oksidatif. Propolis yang memiliki peran biologis sebagai antiinflamasi maupun antioksidan diharapkan mampu menghambat progresifitas kerusakan PGK di tingkat seluler, jaringan maupun klinis.

Tujuan: Menjelaskan mekanisme ekstrak etanol isolat propolis (EEP) gunung Lawu dalam menghambat fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis pada UUO tikus putih jantan sebagai model PGK di tingkat molekuler, jaringan dan klinis.

Metode: Sebanyak 32 ekor tikus putih jantan dibagi secara acak dalam empat kelompok. Kelompok 1 sebagai kontrol negatif, kelompok 2 tikus dengan UUO, kelompok 3 tikus dengan UUO diberi EEP 50mg/kgBB, kelompok 4 tikus dengan UUO diberi EEP 100mg/kgBB. Tikus diukur tekanan darahnya setiap minggu. Tikus dikorbankan 30 hari setelah perlakuan dan diperiksa HMGB-1, Caspase-1, E-selektin, TGF- β 1, MDA, fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis.

Hasil: EEP secara signifikan menurunkan ekspresi HMGB-1, caspase-1, E-selektin, TGF- β 1 dan MDA pada tingkatan molekuler, menurunkan fibrosis interstisial pada tingkatan jaringan, menurunkan tekanan darah tingkatan klinis.

Kesimpulan: EEP gunung Lawu memiliki efek nefroprotektif dengan aktivitas sebagai antiinflamasi, antioksidan, dan antifibrotik melalui penghambatan jalur klasik NF κ B dan jalur alternatif.

Kata kunci : Propolis, Stress Oksidatif, Nefroprotektif

commit to user

ABSTRACT

The Role of Propolis as Anti-Inflammatory and Antioxidant for Interstitial Fibrosis in Unilateral Uretral Obstruction Male Rat as Model of Chronic Kidney Disease

Background : Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide public health problem. CKD progression is characterized by loss of renal cells and replaced by extracellular matrix. Progressive damage of CKD will increase synthesis of inflammatory mediators/oxidative stress. Propolis has a biological role as anti-inflammatory and antioxidants, it is expected to inhibit CKD progression in cellular, tissue, and clinical levels.

Objective : To explain the mechanism of isolated ethanol extract of propolis (EEP) Mount Lawu in inhibiting interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in UUO male rat as CKD model in cellular, tissue, and clinical levels.

Methods : 32 male rats were divided randomly in four groups. Group 1 was negative control, group 2 was rats with UUO, group 3 was rats with UUO given EEP 50mg/kgBW, group 4 was rats with UUO given EEP 100 mg/kgBW. Rat's blood pressure was measured every week. Rats were sacrificed 30 days after treatment and were examined for HMGB-1, Caspase-1, E-Selectin, TGF- β 1, MDA, interstitial fibrosis and glomerulosclerosis.

Results : EEP significantly decreases expression of HMGB-1, Caspase-1, E-selectin, TGF- β 1, MDA in molecular level, interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in tissue level, blood pressure in clinical level.

Conclusions : EEP Mount Lawu has a nephroprotective effect as anti-inflammatory, antioxidant, and antifibrotic via inhibition of classic NF κ B pathways and alternative pathways.

Keywords : Propolis, Oxidative stress, Nephroprotective

RINGKASAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di seluruh dunia. PGK merupakan suatu istilah umum untuk suatu kelainan heterogen yang mempengaruhi struktur ginjal atau fungsinya dengan berbagai manifestasi klinis yang beragam, berbagai macam penyebab, derajat keparahan dan proses penyakitnya yang berakhir dengan penyakit ginjal tahap akhir (*end state renal disease*). Progresifitas PGK ditandai dengan hilangnya sel ginjal dan digantikan dengan matriks ekstraseluler (ECM), dimana salah satu konsekuensinya adalah glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial.

Kerusakan progresif fungsi ginjal pada PGK, akan menginduksi beberapa disfungsi biologis dan klinis serta menyebabkan peningkatan sintesis mediator inflamasi/stres oksidatif yang akan mendorong cedera ginjal melalui kerusakan komponen molekuler ginjal.

Propolis sebagai produk alami yang berasal dari resin tanaman yang dikumpulkan oleh lebah madu memiliki sejumlah aktivitas biologis, seperti antiinflamasi maupun antioksidan. Dengan demikian diharapkan propolis dapat memberikan efek penghambatan progresifitas kerusakan pada PGK dari tingkat seluler sampai dengan klinis.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post-test only control group design* dengan tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) sebagai hewan coba untuk model penyakit ginjal kronik dengan metode *Unilateral ureteral obstruction* (UUO). Data berskala kategorik (ordinal) yang meliputi ekspresi HMGB-1, Caspase-1, E-selektin, TGF- β 1, fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis diuji menggunakan uji Kruskal Wallis dan uji Man-Whitney. Data numerik (MDA dan

tekanan darah sistolik) diuji menggunakan uji F Anova dan uji post-hoc LSD. Hasil pengujian dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$

Hasil analisis pada tikus kelompok ligasi ureter rata-rata ekspresi HMGB-1, caspase-1, E-selektin, TGF- β 1, MDA, fibrosis interstisial, glomerulisklerosis dan tekanan darah meningkat secara signifikan dibandingkan kelompok kontrol dengan derajat signifikansi $p < 0,05$. Setelah diberikan EEP rata – rata ekspresi HMGB-1, caspase-1, E selektin, TGF- β 1, MDA, fibrosis interstisial dan tekanan darah mengalami penurunan dibandingkan pada kelompok ligasi ureter dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$, sedang glomerulosklerosis mengalami penurunan tetapi secara statistik tidak signifikan $p > 0,05$.

Berdasarkan hasil-hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa UUO terbukti meningkatkan ekspresi HMGB-1, caspase-1, E-selektin, TGF- β 1, kadar MDA, fibrosis interstisial, glomerulosklerosis serta tekanan darah yang akan meningkatkan progresifitas PGK dan pemberian ekstrak etanol isolat propolis gunung Lawu terbukti menurunkan ekspresi HMGB-1, caspase-1, E-selektin, TGF- β 1, kadar MDA, fibrosis interstisial serta tekanan darah sehingga menghambat progresifitas PGK. Manfaat praktis dari penelitian ini adalah ekstrak etanol isolat propolis gunung Lawu bisa digunakan sebagai dasar pengembangan dan pemanfaatan untuk terapi komplementer dalam penatalaksanaan penyakit ginjal kronik.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	ii
Ucapan Terima Kasih	iii
Lembar Pengesahan.....	vi
Abstrak	vii
Ringkasan	ix
Daftar Isi.....	xi
Daftar Gambar.....	xvii
Daftar Tabel.....	xx
Daftar Singkatan.....	xxii
 BAB 1. PENDAHULUAN.....	 1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	8
1.3. Tujuan Penelitian.....	8
1.4. Manfaat Penelitian.....	9
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	 10

commit to user

2.1. Struktur Ginjal	10
2.1.1. Ginjal	10
2.1.2. Nefron	11
2.2. Penyakit Ginjal Kronik	15
2.2.1. Definisi	15
2.2.2. Klasifikasi	16
2.2.3. Etiologi	17
2.2.4. Patogenesis Penyakit Ginjal Kronik	18
2.3. Propolis Lebah	18
2.4. Peran HMGB-1 Dalam Penyakit Ginjal Kronik	27
2.5. Peran Caspase-1 Dalam Penyakit Ginjal Kronik	30
2.6. Peran E-Selektin Pada Penyakit Ginjal Kronik	33
2.7. Peran Stres Oksidatif Pada Penyakit Ginjal Kronik	35
2.8. Peran TGF- β 1 Dalam Perkembangan Fibrosis Pada Penyakit Ginjal Kronik	39
2.9. Hipertensi Pada Penyakit Ginjal Kronik.....	44
2.10. Imunohistokimia	47
2.11. Sistem Deteksi	49

BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

PENELITIAN..... 55

3.1. Kerangka Teori Penelitian..... 55

3.2. Hipotesis 58

BAB 4. MATERI DAN METODE PENELITIAN..... 60

4.1. Jenis Penelitian..... 60

4.2. Lokasi Penelitian..... 60

4.3. Subyek Penelitian dan Besar Sampel..... 60

4.4. Rancangan Penelitian 62

4.5. Bagan Rancangan Penelitian 63

4.6. Kerangka Operasional Penelitian 64

4.7. Penjelasan Kerangka Operasional 64

4.8. Kerangka Konsep Penelitian 67

4.9. Variabel Penelitian 67

4.9.1. Variabel bebas 67

4.9.2. Variabel tergantung 68

4.9.3. Variabel kendali 68

4.10. Batasan Operasional 69

4.11. Prosedur Pelaksanaan Penelitian	75
4.11.1. Teknik pemeriksaan TBARS	75
4.11.2. Teknik pembuatan preparat imunohistokimia	76
4.12. Analisis Data.....	78
BAB 5. HASIL PENELITIAN	80
5.1. Luaran Hasil Ligasi Ureter dan EEP Pada Tingkatan Molekuler	79
5.1.1. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap ekspresi HMGB-1 ginjal.....	79
5.1.2. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap ekspresi Caspase-1 ginjal.....	83
5.1.3. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap ekspresi E-selektin ginjal.....	87
5.1.4. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap ekspresi TGF- β 1 ginjal.....	91
5.1.5. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap kadar MDA dalam serum.....	95
5.2. Luaran Hasil Ligasi Ureter dan EEP Pada Tingkatan Jaringan	98
5.2.1. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap fibrosis interstisial..	99
5.2.2. Efek isolat propolis gunung Lawu terhadap glomerulosklerosis..	102

5.3. Luaran Hasil Ligasi Ureter dan EEP Pada Tingkatan Klinis	107
5.3.1. Tekanan Darah Sistolik	107
BAB 6. PEMBAHASAN	111
6.1. Pendekatan Berdasarkan Prinsip Ontologi	112
6.2. Pendekatan Prinsip Epistemologi	117
6.2.1. Pendekatan secara molekuler peran ekstrak etanol isolat propolis gunung Lawu terhadap ekspresi HMGB-1, caspase-1, E-Selektin dan TGF- β 1 serta sekresi MDA pada penghambatan progresifitas penyakit ginjal kronik.	117
6.2.2. Pendekatan secara jaringan peran ekstrak etanol isolat propolis gunung Lawu terhadap fibrosis interstisial dan glomerulosklerosis pada penghambatan progresifitas penyakit ginjal kronik.....	122
6.2.3. Pendekatan secara klinis peran ekstrak etanol isolat propolis gunung Lawu terhadap variabel tekanan darah pada penghambatan progresifitas penyakit ginjal kronik.....	125
6.3. Pendekatan Prinsip Aksiologi	127
6.4. Keterbatasan Penelitian.....	128
6.5. Nilai Kebaruan Penelitian.....	129

BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	131
7.1. Simpulan	131
7.2. Saran	132
DAFTAR PUSTAKA.....	133



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Anatomi Ginjal.....	11
Gambar 2.2. Nefron	12
Gambar 2.3. Penampang Glomerulus.....	13
Gambar 2.4. Histologi Ginjal 1	14
Gambar 2.5. Histologi Ginjal 2	15
Gambar 2.6. Komposisi Propolis	20
Gambar 2.7. Manfaat Propolis	21
Gambar 2.8. Peran Propolis Dalam Menghambat Terbentuknya ROS Aktifasi NFkB, Status Redoks, dan Ekspresi Gen Saat Terjadi Stress Oksidatif.....	23
Gambar 2.9. Peran CAPE Dalam Menghambat Aktivasi NFkB.....	26
Gambar 2.10. Jalur Sinyal Cedera Reperfusi Iskemia Yang Dimediasi HMGB-1.....	30
Gambar 2.11. Pola Pengenalan Reseptor Dalam Menginduksi Imunitas Bawaan.....	32
Gambar 2.12. Aktivasi Inflamasom NLRP3	33
Gambar 2.13. Mekanisme Stres Oksidatif Pada Penyakit Ginjal Kronik.....	37
Gambar 2.14. Tempat Target Agen Antioksidan Utama.....	38
Gambar 2.15. Mekanisme Fibrosis	41
Gambar 2.16. Jalur Crosstalk TGF- β /Smads Pada Fibrosis dan Inflamasi Ginjal	42
Gambar 2.17. Inflamasi dan TGF- β Mendorong Transisi Mesensimal	43

commit to user

Gambar 2.18.	Skema Mekanisme Yang Diketahui Mengakibatkan Hipoksia Jaringan Ginjal dan Kerusakan Ginjal Pada Hipertensi	46
Gambar 2.19.	Metode Imunoperoxidase Langsung dan Tidak Langsung	50
Gambar 2.20.	Metode Imunohistokimia ABC	51
Gambar 2.21.	Metode <i>Labeled Streptavidin</i> (LSAB)-Peroxidase	52
Gambar 2.22.	Metode Peroxidase-Antiperoxidase (PAP)	53
Gambar 2.23.	Imunohistokimia Dengan Antibodi Monoklonal Mencit Pada Jaringan Mencit	54
Gambar 3.1.	Kerangka Teori Peran Propolis Dalam PGK.....	55
Gambar 4.1.	Bagan Rancangan Penelitian	63
Gambar 4.2.	Kerangka Operasional Kajian Molekuler Ekstrak Etanol Isolat Propolis Gunung Lawu Terhadap Sistem Imunitas Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Jantan Model Penyakit Ginjal Kronik	64
Gambar 4.3.	Kerangka Konsep Penelitian	67
Gambar 5.1.	Perbandingan Sebaran Protein HMGB-1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	82
Gambar 5.2.	Perbandingan Gambaran Protein HMGB-1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing kelompok Pada Pembesaran 400x.	83

Gambar 5.3.	Perbandingan Sebaran Protein Caspase-1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	86
Gambar 5.4.	Perbandingan Gambaran Protein Caspase-1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 400x.....	87
Gambar 5.5.	Perbandingan Sebaran Protein E-selektin Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	90
Gambar 5.6.	Perbandingan Gambaran Protein E-selektin Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 400x.....	91
Gambar 5.7.	Perbandingan Sebaran Protein TGF- β 1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	94
Gambar 5.8.	Perbandingan Gambaran Protein TGF- β 1 Yang Diekspresikan Sel Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 400x.....	95
Gambar 5.9.	Sebaran Fibrosis Interstisial Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	101
Gambar 5.10.	Fibrosis Interstisial Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 400x.....	102
Gambar 5.11.	Sebaran Glomerulosklerosis Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 100x.....	105
Gambar 5.12.	Glomerulosklerosis Masing-masing Kelompok Pada Pembesaran 400x.....	106
Gambar 5.13.	Karakteristik Tekanan Darah Sistolik Mingguan Masing-Masing Kelompok.....	107
Gambar 6.1.	Aspek-Aspek Nilai-Nilai Kebaruan.....	129

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Kriteria Untuk Penyakit Ginjal Kronik	16
Tabel 2.2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis Atas Dasar Derajat Penyakit (National Kidney Foundation 2013).....	17
Tabel 5.1. Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Tingkat Ekspresi HMGB-1 Ginjal Menurut Kelompok Sampel...	80
Tabel 5.2. Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Ekspresi HMGB-1 Antar Kelompok Sampel	81
Tabel 5.3. Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Tingkat Ekspresi Caspase-1 Ginjal Menurut Kelompok Sampel..	84
Tabel 5.4. Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Ekspresi Caspase-1 Antar Kelompok Sampel	85
Tabel 5.5. Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Tingkat Ekspresi E-selektin Ginjal Menurut Kelompok Sampel.....	88
Tabel 5.6. Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Ekspresi E- selektin Antar Kelompok Sampel	89
Tabel 5.7. Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Tingkat Ekspresi TGF- β 1 Ginjal Menurut Kelompok Sampel	92
Tabel 5.8. Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Ekspresi TGF- β 1 Antar Kelompok Sampel	93

commit to user

Tabel 5.9.	Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Kadar MDA (nmol/mL) Serum Menurut Kelompok Sampel	96
Tabel 5.10.	Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Kadar MDA Serum Antar Kelompok Sampel	97
Tabel 5.11.	Variasi atau Perbedaan Rata-rata Persentase Variabel Tingkat Fibrosis Interstisial Ginjal Menurut Kelompok Sampel.	99
Tabel 5.12.	Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Tingkat Fibrosis Interstisial Antar Kelompok Sampel.	100
Tabel 5.13.	Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Indeks Sklerosis menurut Kelompok Sampel.....	103
Tabel 5.14.	Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Glomerulosklerosis Antar Kelompok Sampel.....	104
Tabel 5.15.	Variasi atau Perbedaan Rata-rata Variabel Tekanan Darah Sistolik (mmHg) Menurut Kelompok Sampel.....	108
Tabel 5.16.	Perbandingan Beda Dua Rata-rata Variabel Tekanan Darah Sistolik Antar Kelompok Sampel.....	109

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzim</i>
ABC	: <i>Avidin-Biotin Complex</i>
Ag-Ab	: <i>Antigen-Antibodi</i>
AOPP	: <i>Advanced Oxidation Protein Products</i>
BMP-7	: <i>Bone Morphogenic Protein-7</i>
CAFE	: <i>Caffeic Acid Phenethyl Ester</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
EGF	: <i>Epidermal-Growth-Factor</i>
ELAM-1	: <i>Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule 1</i>
GPX	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HD	: <i>Hemodialysis</i>
HMGB-1	: <i>High-Mobility Group Box 1</i>
HPLC	: <i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HSPs	: <i>Heat Shock Protein</i>
IHC	: <i>Imunohistokimia</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
Inos	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IWL	: <i>Insensible Water Loss</i>
KEEP	: <i>Kidney Foundation's Early Evaluation Program</i>
KN	: <i>Kontrol Negatif</i>
KP	: <i>Kontrol Positif</i>
LAB	: <i>Labeled Avidin-Biotin</i>
LAP	: <i>Latency-Associated Peptide</i>
LECAM2	: <i>Leukocyte-Endothelial Cell Adhesion Molecule 2</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LSAB	: <i>Labeled Streptavidin-Biotin</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MDA	: <i>Malondialdehid</i>

NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NF κ β	: <i>Nucleus Factor κ-β</i>
NLR	: <i>NOD-Like Receptor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NRF-2	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2</i>
NUD	: <i>Nitrogen Urea Darah</i>
OXPHOS	: <i>Oxidative Phosphorylation System</i>
PAMP	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PAP	: <i>Peroksidase Anti Peroksidase</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
PMN	: <i>Polimorfonuklear</i>
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation End Products</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCR repeat	: <i>Complement Control Protein Domain</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SOD2	: <i>Superoxide Dismutase 2</i>
TBA	: <i>Thiobarbituric Acid</i>
TBARS	: <i>TBA Reacting Substances</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TM	: <i>Transmembrane Domain</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
UUO	: <i>Unilateral Ureteral Obstruction</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>