

TINJAUAN PUSTAKA

**PERAN SENYAWA FITOKIMIA HERBAL DALAM MODULASI JALUR
PATOLOGIS PENYAKIT GINJAL KRONIS**



Disusun Oleh:

Nanik Marfuati

BAGIAN BIOMEDIK

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG
2025**

TINJAUAN PUSTAKA : PERAN SENYAWA FITOKIMIA HERBAL DALAM MODULASI JALUR PATOFISIOLOGIS PENYAKIT GINJAL KRONIS

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat global yang mendesak, dengan prevalensi dan insiden yang terus meningkat di seluruh dunia¹. Data dari studi *Global Burden of Disease* (GBD) 2019 memperkirakan bahwa PGK mempengaruhi lebih dari 850 juta orang di seluruh dunia, menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global². Progresivitasnya sering tidak terdeteksi pada tahap awal, dan ketika gejala muncul, fungsi ginjal seringkali sudah menurun secara signifikan³.

Penyebab utama PGK secara global adalah diabetes melitus (nefropati diabetik) dan hipertensi, yang keduanya juga merupakan pandemi global. Faktor risiko lain termasuk obesitas, penyakit kardiovaskular, riwayat keluarga, usia lanjut dan paparan terhadap agen atau zat nefrotoksik⁴.

Beban ekonomi PGK sangat besar, tidak hanya karena biaya pengobatan penyakit primer, tetapi terutama karena biaya tinggi untuk terapi pengganti ginjal, seperti dialisis dan transplantasi, yang diperlukan pada Gagal Ginjal Tahap Akhir (GGTA)⁵.

1.2 Patofisiologi Umum PGK

Etiologi dan proses PGK dimulai dengan cedera awal pada unit fungsional ginjal yaitu nefron. Cedera ini memicu serangkaian respons maladaptif, bila berlanjut dapat menyebabkan kerusakan ginjal permanen⁶.

Tiga pilar utama patogenesis PGK adalah stres oksidatif, inflamasi kronis dan fibrosis. Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan kapasitas pertahanan antioksidan, menyebabkan kerusakan seluler langsung pada podosit, sel mesangial dan sel tubulus. Kerusakan ini memicu respons inflamasi, yang ditandai dengan infiltrasi sel imun dan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Inflamasi yang persisten dapat mengakibatkan proses fibrosis, yaitu akumulasi berlebihan matriks ekstraseluler yang menyebabkan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial. Proses ini secara bertahap menggantikan jaringan fungsional ginjal dengan jaringan parut, yang akhirnya menyebabkan hilangnya fungsi ginjal secara ireversibel⁶.

1.3 Keterbatasan Terapi Konvensional dan Kebutuhan Terapi Alternatif

Standar perawatan saat ini untuk memperlambat progresi PGK berpusat pada pengendalian penyakit dasar dan penggunaan obat-obatan yang memblokir sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), seperti *Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors* (ACEi) atau *Angiotensin II Receptor Blockers* (ARBs). Selain itu, *Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitor* (SGLT2i) juga bermanfaat sebagai nefroprotektif yang signifikan, termasuk untuk pasien non-diabetik ⁷.

Meskipun terapi konvensional ini efektif dalam memperlambat laju penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), tetapi tidak dapat menghentikan progresi penyakit sepenuhnya pada banyak pasien dan risiko untuk menjadi Gagal Ginjal tetap tinggi ⁸. Selain itu dapat terjadi efek samping terapi, misalnya hiperkalemia (untuk inhibitor SRAA) atau infeksi genitourinari (untuk SGLT2i). Mengingat kompleksitas patofisiologi PGK yang melibatkan banyak jalur, pendekatan "satu target, satu obat" mungkin tidak cukup. Hal ini menciptakan kebutuhan mendesak untuk strategi terapi baru atau terapi komplementer yang dapat menargetkan beberapa jalur patologis secara bersamaan ⁷.

1.4 Pengobatan Herbal sebagai Pendekatan Komplementer

Penggunaan tanaman obat untuk mengobati berbagai penyakit, termasuk yang berkaitan dengan ginjal, telah menjadi bagian dari pengobatan tradisional di berbagai budaya selama ribuan tahun. Dalam beberapa dekade terakhir, minat ilmiah terhadap pengobatan herbal telah meningkat pesat, didorong oleh kemajuan dalam teknik isolasi, purifikasi, dan analisis biokimia. Tanaman herbal mengandung ribuan senyawa bioaktif yang dikenal sebagai fitokimia ⁹.

Obat farmasi sintetis biasanya menargetkan satu molekul spesifik, sedangkan ekstrak herbal atau senyawa fitokimia tunggal seringkali memiliki efek pleiotropik, yang berarti dapat mempengaruhi beberapa target molekuler secara simultan. Sifat multi-target ini sangat cocok untuk mengobati penyakit kompleks seperti PGK, yang terkait erat antara stres oksidatif, inflamasi dan fibrosis. Potensi fitokimia sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan antifibrotik menjadikannya kandidat yang sangat menarik untuk dikembangkan sebagai agen nefroprotektif ¹⁰.

1.5 Tujuan dan Ruang Lingkup Tinjauan Pustaka

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan ulasan yang mendalam dan komprehensif mengenai bukti ilmiah terkini tentang peran fitokimia herbal dalam tatalaksana penyakit ginjal.

Ruang lingkup tinjauan ini meliputi:

- (1) Eksplorasi detail jalur patofisiologis utama PGK yang menjadi target potensial fitokimia;
- (2) Klasifikasi golongan utama fitokimia nefroprotektif dan pembahasan mekanisme molekuler spesifiknya;
- (3) Analisis studi kasus pada herbal spesifik yang paling banyak diteliti, dengan menyoroti bukti dari studi praklinis dan klinis;
- (4) Diskusi kritis mengenai tantangan dalam translasinya ke praktik klinis, termasuk isu standarisasi, bioavailabilitas, keamanan, dan arah penelitian di masa depan.

Melalui tinjauan ini, diharapkan dapat terbangun pemahaman yang lebih baik tentang potensi dan batasan dari fitokimia herbal sebagai terapi komplementer untuk PGK.

JALUR PATOFISIOLOGIS UTAMA DALAM PROGRESI PENYAKIT GINJAL DAN TARGET AKSI FITOKIMIA

2.1 Stres Oksidatif

2.1.1 Sumber dan Mekanisme Produksi ROS di Ginjal

Stres oksidatif atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) diakui sebagai salah satu pemicu utama dan propagator kerusakan ginjal pada berbagai kondisi patologis, antara lain nefropati diabetik, hipertensi, dan cedera iskemik-reperfusi ¹¹.

Ginjal sangat rentan terhadap stres oksidatif karena tingkat metabolisme yang tinggi dan konsumsi oksigen yang besar ¹¹. Sumber utama produksi ROS di ginjal adalah enzim NADPH oksidase (NOX), terutama isoform NOX4 yang sangat diekspresikan di sel-sel ginjal, dan rantai transpor elektron di mitokondria. Dalam kondisi patologis seperti hiperglikemia atau hipertensi, aktivitas NOX meningkat secara signifikan, menghasilkan lonjakan produksi anion superoksida (O_2^-). Superoksida ini kemudian dapat bereaksi dengan oksida nitrat (NO), suatu vasodilator penting, untuk membentuk peroksinitrit ($ONOO^-$), molekul yang sangat reaktif dan merusak. Disfungsi mitokondria juga berkontribusi pada "kebocoran" elektron dari rantai transpor, yang mengarah pada produksi ROS mitokondria (mtROS) yang berlebihan ¹².

Akumulasi ROS ini menyebabkan kerusakan makromolekul, termasuk peroksidasi lipid pada membran sel, oksidasi protein, dan kerusakan untai DNA, yang semuanya memicu disfungsi dan kematian sel ginjal ¹³.

2.1.2 Peran Jalur Keap1-Nrf2 sebagai Pertahanan Antioksidan Endogen

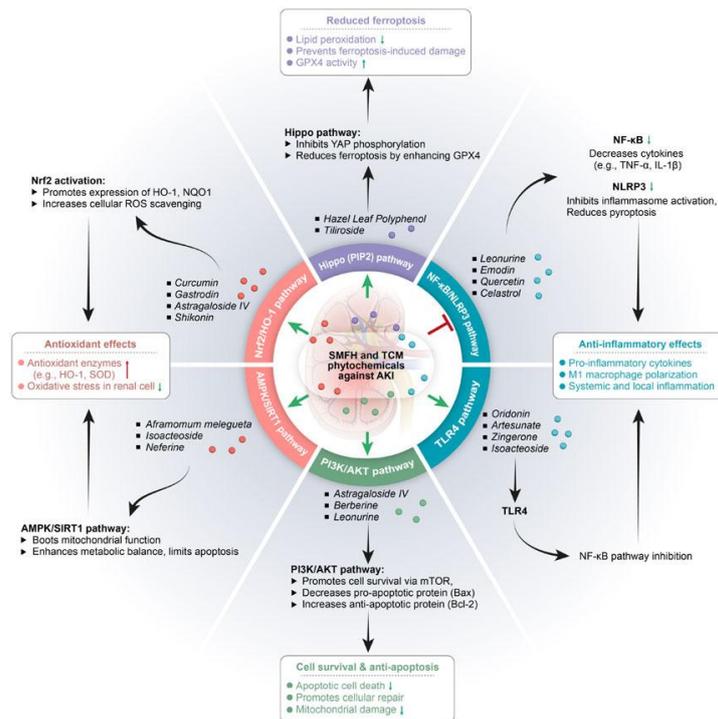
Sel memiliki sistem pertahanan antioksidan endogen yang canggih untuk melawan stress oksidatif, yang sebagian besar diatur oleh jalur Keap1-Nrf2. Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) adalah faktor transkripsi yang dalam kondisi basal terikat oleh protein sitosoliknya, Keap1, yang menargetkannya untuk degradasi proteasomal ¹⁴.

Ketika sel terpapar stres oksidatif atau elektrofil, konformasi Keap1 berubah, melepaskan Nrf2. Nrf2 yang terbebas kemudian bertranslokasi ke nukleus, di mana ia berikatan dengan elemen respons antioksidan (ARE) pada promotor gen targetnya. Aktivasi Nrf2 menginduksi ekspresi lebih dari 200 gen sitoprotektif, termasuk enzim antioksidan kunci seperti heme oxygenase-1 (HO-1), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), superoksida dismutase (SOD), katalase, dan enzim dalam jalur sintesis glutation. Pada PGK, kemampuan untuk mengaktifkan jalur Nrf2 seringkali terganggu, yang menyebabkan pertahanan antioksidan melemah dan kerentanan terhadap kerusakan oksidatif meningkat ¹⁴.

2.1.3 Fitokimia sebagai Modulator Stres Oksidatif

Banyak senyawa fitokimia yang menunjukkan efek nefroprotektif melalui kemampuannya untuk memodulasi keseimbangan redoks. Mekanismenya dapat dibagi menjadi dua kategori utama. Pertama, sebagai pemulung radikal bebas langsung (*direct scavenger*). Senyawa polifenol, seperti quercetin dan EGCG, memiliki gugus hidroksil fenolik yang dapat dengan mudah mendonorkan atom hidrogen untuk menstabilkan radikal bebas. Kedua, dan yang mungkin lebih penting secara fisiologis, adalah perannya sebagai aktivator tidak langsung dari jalur Nrf2. Fitokimia seperti kurkumin dari kunyit dan sulforaphane dari brokoli adalah elektrofil ringan yang dapat bereaksi dengan residu sistein reaktif pada Keap1, memicu pelepasan Nrf2. Dengan mengaktifkan Nrf2, fitokimia ini tidak hanya menetralkan ROS yang ada tetapi juga "mempersenjatai" sel dengan kapasitas antioksidan yang lebih tinggi untuk menghadapi stres di masa depan. Kemampuan untuk meningkatkan pertahanan endogen ini merupakan strategi yang lebih berkelanjutan daripada sekadar memberikan antioksidan eksogen ¹⁵.

Gambar berikut ini adalah homologi zat obat dan makanan serta fitokimia dalam dalam pengobatan cedera ginjal akut.



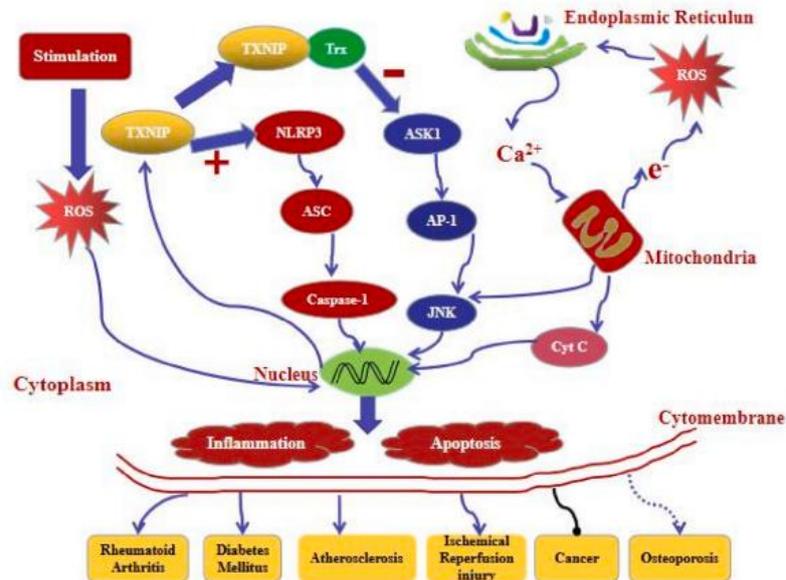
Gambar 1. Homologi zat obat dan makanan serta fitokimia dalam Pengobatan Tradisional Tiongkok dalam pengobatan cedera ginjal akut. SMFH, SMFH, *substances of medicine food homology*; TCM, *traditional Chinese medicine*; AKI, *acute kidney injury*; TNF- α , *tumor necrosis factor- α* ; IL-1 β , *interleukin-1 β* ; HO-1, *Hemeoxygenase -1*; NQO1, *NAD(P)H quinone dehydrogenase 1*; ROS, *reactive oxygen species*; NLRP3, *NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3*; SOD, *superoxide dismutase*; NF- κ B, *nuclear factor kappa-B*.¹⁵

2.2 Inflamasi Kronis

2.2.1 Aktivasi Inflammasome NLRP3

Inflammasome adalah kompleks protein multiprotein sitosolik yang berperan sebagai platform untuk aktivasi caspase-1, yang kemudian memproses pro-IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk aktifnya yang matang. Di antara berbagai jenis inflammasome, *NLR Family Pyrin Domain Containing 3* (NLRP3) adalah yang paling banyak diteliti dalam konteks penyakit ginjal. Aktivasi NLRP3 dapat dipicu oleh berbagai sinyal bahaya, termasuk ROS, kristal asam urat, kolesterol dan produk akhir glikasi lanjut, yang semuanya relevan dalam patogenesis PGK. Aktivasi inflammasome NLRP3 yang tidak terkendali di sel-sel ginjal (seperti podosit, sel tubulus, dan makrofag residen) menyebabkan pelepasan masif IL-1 β dan IL-18, dua sitokin pro-inflamasi yang sangat poten. Sitokin-sitokin ini memicu peradangan lokal, merekrut lebih banyak sel imun, dan berkontribusi langsung pada cedera sel dan fibrosis. Oleh karena itu, penghambatan aktivasi inflammasome NLRP3 telah menjadi target terapi yang menarik¹⁶.

Gambar 2 berikut ini merupakan jalur aktivasi inflammasome NLRP3.



Gambar 2. Jalur aktivasi inflammasom NLRP3¹⁶.

2.2.2 Jalur Sinyal *Nuclear Factor-kappa B* (NF-κB)

Jalur NF-κB adalah regulator utama dari respons imun dan inflamasi. Dalam keadaan tidak aktif, NF-κB diasingkan di sitoplasma oleh protein inhibitorynya, IκB. Berbagai rangsangan pro-inflamasi, termasuk TNF-α, IL-1β, dan ROS, dapat mengaktifkan IκB kinase (IKK), yang kemudian memfosforilasi IκB, menargetkannya untuk degradasi. Degradasi IκB membebaskan NF-κB, memungkinkannya untuk bertranslokasi ke nukleus. Di dalam nukleus, NF-κB mengikat DNA dan menginduksi transkripsi ratusan gen yang terlibat dalam inflamasi, termasuk sitokin (TNF-α, IL-6), kemokin (MCP-1), dan molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1). Aktivasi NF-κB yang kronis di ginjal menciptakan lingkaran setan inflamasi, di mana produk gen NF-κB dapat lebih lanjut mengaktifkan jalur itu sendiri, memperkuat dan melanggengkan kerusakan jaringan. Pada PGK, jalur ini terbukti aktif secara persisten di hampir semua jenis sel ginjal¹⁷.

2.2.3 Fitokimia sebagai Agen Anti-inflamasi

Efek anti-inflamasi adalah salah satu khasiat fitokimia yang paling terdokumentasi dengan baik. Banyak senyawa herbal yang menunjukkan kemampuan untuk menekan inflamasi ginjal dengan menargetkan jalur NLRP3 dan NF-κB. Misalnya, resveratrol telah terbukti menghambat aktivasi inflammasome NLRP3 dengan meningkatkan autophagy (proses

pembersihan seluler) dan mengaktifkan SIRT1, yang dapat mendeasetilasi komponen NLRP3. Demikian pula, kurkumin dan andrographolide dikenal sebagai inhibitor kuat jalur NF- κ B. Mereka dapat menghambat aktivasi IKK atau mencegah translokasi NF- κ B ke nukleus. Dengan memblokir jalur-jalur pusat ini, fitokimia dapat secara efektif mengurangi produksi berbagai mediator pro-inflamasi, sehingga meredakan lingkungan inflamasi di ginjal dan memperlambat progresi penyakit^{18,19}.

2.3 Fibrosis Ginjal

2.3.1 Peran Jalur TGF- β 1/Smad

Fibrosis, atau pembentukan jaringan parut, adalah ciri khas dari PGK tahap lanjut dan merupakan penentu utama hilangnya fungsi ginjal. Proses ini pada dasarnya adalah respons penyembuhan luka yang berjalan salah. Sitokin sentral yang menggerakkan fibrosis adalah *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1). TGF- β 1, yang diproduksi oleh berbagai sel ginjal sebagai respons terhadap cedera, mengikat reseptornya di permukaan sel dan mengaktifkan jalur pensinyalan kanonik melalui fosforilasi protein intraseluler yang disebut Smad (terutama Smad2 dan Smad3). Kompleks Smad yang terfosforilasi ini kemudian bertranslokasi ke nukleus dan, bekerja sama dengan faktor transkripsi lain, menginduksi ekspresi gen-gen profibrotik. Gen-gen ini mengkode protein matriks ekstraseluler (seperti kolagen tipe I dan III, fibronektin) dan inhibitor aktivator plasminogen-1, yang mencegah degradasi matriks. Akumulasi matriks yang tidak terkendali ini secara bertahap menggantikan struktur nefron yang normal, yang mengarah pada glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial²⁰.

2.3.2 Transisi Epitel-Mesenkimal dan Aktivasi Miofibroblas

Sumber utama sel-sel yang memproduksi matriks dalam fibrosis ginjal adalah miofibroblas. Miofibroblas ini dapat berasal dari beberapa sumber, termasuk aktivasi fibroblas residen, perisit, dan sel-sel sumsum tulang. Selain itu, proses yang disebut transisi epitel-mesenkimal telah diusulkan sebagai sumber tambahan, di mana sel-sel epitel tubulus ginjal, di bawah rangsangan seperti TGF- β 1, kehilangan karakteristik epitelnya dan memperoleh fenotipe mesenkimal, menjadi mampu memproduksi kolagen. Sel-sel ini dicirikan oleh hilangnya E-cadherin (penanda epitel) dan munculnya *α -smooth muscle actin* (α -SMA, penanda miofibroblas). Meskipun kontribusi kuantitatif EMT terhadap populasi miofibroblas masih diperdebatkan, penargetan proses ini tetap menjadi strategi yang valid untuk mengurangi fibrosis²¹.

2.3.3 Fitokimia sebagai Agen Antifibrotik

Banyak fitokimia yang telah dilaporkan memiliki aktivitas antifibrotik, terutama dengan mengganggu jalur TGF- β 1/Smad. Sebagai contoh, tetrandrine, sebuah alkaloid dari *Stephania tetrandra*, dan ginsenosida dari ginseng telah terbukti secara langsung menghambat fosforilasi Smad3, sehingga memblokir sinyal profibrotik hilir. Senyawa lain, seperti kurkumin dan EGCG, dapat menekan ekspresi TGF- β 1 itu sendiri atau menginduksi ekspresi Smad7, suatu Smad inhibitor endogen yang berfungsi sebagai rem pada jalur TGF- β 1. Selain itu, beberapa fitokimia, termasuk quercetin, telah dilaporkan dapat membalikkan atau menghambat proses EMT dengan mempertahankan ekspresi E-cadherin dan menekan ekspresi α -SMA. Dengan menargetkan fibrosis dari berbagai sudut, fitokimia menawarkan pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi aspek paling merusak dari PGK^{22, 23}.

KLASIFIKASI FITOKIMIA NEFROPROTEKTIF DAN MEKANISME SPESIFIKNYA

3.1 Polifenol

Polifenol adalah kelas senyawa fitokimia yang paling melimpah dan paling banyak dipelajari, dicirikan oleh adanya beberapa gugus fenol dalam strukturnya. Mereka dibagi lagi menjadi beberapa subkelas, masing-masing dengan potensi nefroprotektif yang unik.

3.1.1 Flavonoid (Quercetin, Kaempferol, Hesperidin)

Flavonoid adalah subkelompok polifenol terbesar, ditemukan secara luas pada buah-buahan, sayuran, teh, dan anggur. Quercetin, yang banyak ditemukan pada bawang, apel, dan beri, adalah salah satu flavonoid yang paling banyak diteliti. Studi pada model hewan nefropati diabetik menunjukkan bahwa quercetin dapat melindungi podosit dari apoptosis yang diinduksi glukosa tinggi dengan menghambat stres oksidatif dan mengaktifkan jalur PI3K/Akt. Selain itu, quercetin menekan inflamasi dengan menghambat jalur NF- κ B dan mengurangi fibrosis dengan menekan ekspresi TGF- β 1 dan kolagen tipe IV²⁴.

Hesperidin, flavonoid utama dalam buah jeruk, telah terbukti memperbaiki fungsi ginjal pada model cedera iskemik-reperfusi dengan mengurangi stres oksidatif (melalui peningkatan SOD dan katalase) dan menekan penanda inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β ²⁵.

3.1.2 Kurkuminoid (Kurkumin)

Kurkumin adalah senyawa polifenolik aktif utama dari rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dan merupakan contoh klasik dari agen pleiotropik. Mekanisme nefroprotektifnya sangat luas. Dalam konteks stres oksidatif, kurkumin adalah aktivator Nrf2 yang kuat. Dalam inflamasi, ia adalah inhibitor manjur dari NF- κ B dan inflammasome NLRP3. Dalam fibrosis, ia menekan jalur TGF- β 1/Smad. Sebuah meta-analisis uji klinis acak terkontrol menemukan bahwa suplementasi kurkumin secara signifikan mengurangi proteinuria dan penanda inflamasi seperti CRP pada pasien PGK ²⁶.

3.1.3 Stilbenoid (Resveratrol)

Resveratrol, stilbenoid yang terkenal ditemukan di kulit anggur, kacang, dan buah beri, telah menarik perhatian besar karena perannya dalam mengaktifkan Sirtuin 1 (SIRT1). SIRT1 adalah deasetilase yang bergantung pada NAD⁺ yang mengatur metabolisme, resistensi stres, dan umur panjang. Di ginjal, aktivasi SIRT1 oleh resveratrol memberikan efek perlindungan yang luas. SIRT1 dapat mendeasetilasi dan mengaktifkan PGC-1 α , regulator utama biogenesis mitokondria, sehingga meningkatkan fungsi mitokondria dan mengurangi produksi mtROS. SIRT1 juga dapat menekan inflamasi dengan mendeasetilasi subunit p65 dari NF- κ B dan menghambat fibrosis dengan menekan sinyal Smad3. Melalui aktivasi SIRT1, resveratrol telah terbukti mengurangi albuminuria, melindungi podosit, dan mengurangi fibrosis pada berbagai model penyakit ginjal ²⁷.

3.2 Terpenoid

Terpenoid adalah kelas besar senyawa organik yang berasal dari unit isoprena. Banyak di antaranya memiliki aktivitas biologis yang kuat.

3.2.1 Diterpenoid (Andrographolide)

Andrographolide adalah lakton diterpenoid yang merupakan komponen bioaktif utama dari sambiloto (*Andrographis paniculata*). Senyawa ini dikenal karena sifat anti-inflamasinya yang sangat kuat. Mekanisme utamanya adalah penghambatan jalur NF- κ B melalui modifikasi kovalen pada subunit p50. Selain itu, andrographolide telah dilaporkan mengaktifkan jalur Nrf2, memberikan perlindungan antioksidan. Dalam konteks ginjal, penelitian telah menunjukkan bahwa andrographolide dapat melindungi terhadap cedera ginjal akut yang diinduksi cisplatin dengan mengurangi stres oksidatif, apoptosis, dan inflamasi ²⁸.

3.2.2 Saponin

Saponin adalah glikosida triterpenoid atau steroid yang banyak ditemukan di berbagai tanaman. Ginsenosida adalah saponin aktif dari ginseng (*Panax ginseng*). Ada puluhan jenis ginsenosida, masing-masing dengan efek yang sedikit berbeda. Secara kolektif, mereka telah terbukti memiliki efek nefroprotektif pada model nefropati diabetik. Ginsenosida Rg1, misalnya, telah terbukti melindungi podosit dari cedera akibat glukosa tinggi dengan mengurangi stres oksidatif dan menghambat apoptosis. Ginsenosida lain, seperti Rb1, menunjukkan efek anti-inflamasi dan antifibrotik²⁴.

3.3 Alkaloid (Berberin)

Alkaloid adalah kelas senyawa yang mengandung nitrogen, seringkali dalam cincin heterosiklik, dan biasanya memiliki efek farmakologis yang kuat. Berberin, yang diisolasi dari tanaman seperti *Berberis vulgaris*, adalah alkaloid dengan spektrum aktivitas yang luas. Berberin menekan aktivasi inflammasome NLRP3 dengan mengurangi ekspresi NLRP3, ASC, caspase-1 dan IL-1 β serta menghambat transisi epitel tubulus ke mesenkim pada tikus diabetes maupun in vitro. Hal ini mendukung bahwa pemberian berberin dapat menjadi terapi potensial untuk Diabetes nefropati²⁹.

STUDI KASUS HERBAL SPESIFIK DAN BUKTI ILMIAHNYA

4.1 *Curcuma longa* (Kunyit)

Kunyit dan senyawa aktif utamanya, kurkumin, adalah salah satu herbal yang paling banyak diteliti untuk berbagai kondisi kesehatan, termasuk penyakit ginjal. Studi praklinis secara konsisten menunjukkan efek nefroprotektif yang kuat di berbagai model, termasuk nefropati diabetik, nefrotoksisitas akibat obat (misalnya, cisplatin, gentamisin), dan cedera iskemik-reperfusi. Mekanismenya, seperti yang dibahas, bersifat pleiotropik, mencakup aktivasi Nrf2, inhibisi NF- κ B dan NLRP3, serta penekanan TGF- β 1. Yang lebih penting, beberapa uji klinis pada manusia telah dilakukan. Sebuah studi percontohan pada pasien dengan nefritis lupus menunjukkan bahwa suplementasi kunyit (mengandung kurkumin) selama tiga bulan secara signifikan mengurangi proteinuria, hematuria, dan tekanan darah sistolik dibandingkan dengan plasebo. Meta-analisis yang lebih baru juga mendukung temuan bahwa suplementasi kurkumin dapat secara signifikan menurunkan kadar kreatinin serum dan CRP pada pasien PGK, meskipun efeknya pada LFG masih belum konsisten²⁶.

4.2 *Camellia sinensis* (Teh Hijau)

Teh hijau, yang kaya akan polifenol katekin, terutama epigallocatechin-3-gallate (EGCG), telah lama dikaitkan dengan manfaat kesehatan. Dalam konteks ginjal, EGCG telah terbukti sebagai antioksidan yang sangat kuat. Studi *in vitro* dan pada hewan menunjukkan bahwa EGCG dapat melindungi sel-sel ginjal dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh berbagai stresor, termasuk glukosa tinggi, produk akhir glikasi dan toksin. EGCG juga memiliki sifat anti-inflamasi dan antifibrotik, sebagian besar melalui modulasi NF- κ B dan TGF- β 1. Sebuah studi pada tikus model nefropati diabetik menunjukkan bahwa pemberian EGCG dapat secara signifikan mengurangi albuminuria, mencegah penebalan membran basal glomerulus, dan mengurangi ekspansi mesangial. Meskipun bukti pada manusia masih terbatas pada studi observasional yang mengaitkan konsumsi teh dengan risiko PGK yang lebih rendah, bukti praklinis yang kuat menjadikannya kandidat yang menarik untuk studi intervensi lebih lanjut¹⁵.

4.3 *Panax ginseng*

Ginseng, yang dianggap sebagai "adaptogen" dalam pengobatan tradisional, telah digunakan selama berabad-abad untuk meningkatkan vitalitas dan melawan stres. Senyawa aktifnya, ginsenosida, telah terbukti memberikan perlindungan pada ginjal. Sebagian besar penelitian berfokus pada nefropati diabetik. Ginsenosida telah terbukti memperbaiki hiperglikemia, mengurangi stres oksidatif di ginjal, menekan inflamasi, dan menghambat apoptosis podosit dan sel tubulus. Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa ginseng dapat menghambat fibrosis dengan mengurangi ekspresi TGF- β 1 dan deposisi kolagen. Sebuah uji klinis kecil pada pasien nefropati diabetik tipe 2 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ginseng Korea selama 12 minggu dapat secara signifikan mengurangi rasio albumin-kreatinin urin dibandingkan dengan plasebo, menunjukkan efek antiproteinuria. Namun, studi yang lebih besar dan lebih lama diperlukan untuk mengkonfirmasi manfaat ini³⁰.

TANTANGAN KLINIS, KEAMANAN DAN ARAH PENELITIAN MASA DEPAN

5.1 Isu Standardisasi, Bioavailabilitas dan Formulasi

Salah satu rintangan terbesar dalam mengintegrasikan obat herbal ke dalam kedokteran modern adalah kurangnya standardisasi. Kandungan senyawa bioaktif dalam tanaman dapat sangat bervariasi tergantung pada spesies, kondisi pertumbuhan, waktu panen, dan metode ekstraksi. Hal ini menyebabkan inkonsistensi dalam potensi produk herbal dari batch ke batch, membuat dosis yang andal menjadi sulit. Masalah kedua adalah bioavailabilitas. Banyak

fitokimia yang menjanjikan, seperti kurkumin dan resveratrol, memiliki kelarutan dalam air yang buruk dan dimetabolisme secara ekstensif di usus dan hati, yang mengakibatkan konsentrasi yang sangat rendah di sirkulasi sistemik. Untuk mengatasi ini, penelitian intensif sedang dilakukan pada sistem penghantaran obat yang canggih, seperti formulasi nanopartikel (misalnya, nanosuspensi, nanopartikel lipid padat), fitosom, dan sistem penghantaran mandiri mikroemulsi. Formulasi ini bertujuan untuk melindungi senyawa dari degradasi, meningkatkan kelarutannya, dan memfasilitasi penyerapannya, sehingga meningkatkan efikasi klinisnya³¹.

5.2 Keamanan dan Potensi Nefrotoksisitas

Asumsi bahwa "alami" berarti "aman" adalah kesalahpahaman yang berbahaya. Banyak tanaman mengandung senyawa yang bisa menjadi toksik, terutama pada dosis tinggi atau dengan penggunaan jangka panjang. Dalam konteks penyakit ginjal, beberapa herbal justru bersifat nefrotoksik. Contoh yang paling terkenal adalah herbal yang mengandung asam aristolochic (misalnya, dari genus *Aristolochia*), yang menyebabkan kondisi parah yang disebut nefropati asam aristolochic, yang ditandai dengan fibrosis interstisial yang cepat dan risiko tinggi kanker urotelial. Selain itu, kontaminasi produk herbal dengan logam berat (seperti timbal, merkuri) atau pestisida, serta pemalsuan dengan obat-obatan sintesis, merupakan masalah keamanan yang serius. Oleh karena itu, regulasi yang ketat dan kontrol kualitas yang baik sangat penting. Pasien dengan PGK, yang sudah memiliki fungsi ginjal yang terganggu, sangat rentan terhadap akumulasi metabolit toksik, sehingga evaluasi keamanan yang cermat adalah suatu keharusan sebelum merekomendasikan herbal apa pun³².

5.3 Interaksi Herbal-Obat pada Pasien PGK

Pasien PGK biasanya menggunakan banyak obat (polifarmasi), termasuk antihipertensi, statin, agen antidiabetik, dan pengikat fosfat. Hal ini meningkatkan risiko interaksi herbal-obat yang signifikan secara klinis. Interaksi ini dapat terjadi pada tingkat farmakokinetik atau farmakodinamik. Secara farmakokinetik, banyak herbal dapat mempengaruhi aktivitas enzim sitokrom P450 (CYP) di hati, yang bertanggung jawab untuk metabolisme sebagian besar obat. Misalnya, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) adalah induser kuat CYP3A4 dan dapat secara drastis mengurangi konsentrasi obat immunosupresan seperti siklosporin, yang sangat berbahaya bagi pasien transplantasi ginjal. Sebaliknya, jus grapefruit menghambat CYP3A4, yang dapat meningkatkan kadar obat seperti statin ke tingkat toksik. Secara farmakodinamik, herbal dapat memiliki efek aditif atau antagonis dengan obat. Misalnya, herbal dengan efek diuretik atau antihipertensi dapat menyebabkan hipotensi jika

dikombinasikan dengan obat antihipertensi konvensional. Dokter dan apoteker harus proaktif bertanya kepada pasien tentang penggunaan herbal dan menyadari potensi interaksi ini³³.

5.4 Arah Masa Depan: Dari Studi Praklinis ke Uji Klinis yang Kuat

Meskipun bukti praklinis untuk banyak fitokimia sangat menjanjikan, kesenjangan translasi ke manusia masih besar. Banyak efek yang diamati pada model hewan tidak berhasil direplikasi dalam uji klinis pada manusia. Untuk menjembatani kesenjangan ini, penelitian di masa depan harus fokus pada beberapa bidang utama. Pertama, diperlukan lebih banyak uji klinis acak terkontrol (RCT) yang dirancang dengan baik, berskala besar, dan berdurasi panjang, menggunakan produk herbal yang terstandarisasi dengan baik dan formulasi dengan bioavailabilitas yang ditingkatkan. Titik akhir (endpoint) yang digunakan haruslah yang bermakna secara klinis, seperti perubahan LFG, proteinuria, atau kejadian kardiovaskular dan ginjal yang merugikan. Kedua, pendekatan "omics" (genomik, proteomik, metabolomik) dapat digunakan untuk lebih memahami mekanisme multi-target fitokimia dan untuk mengidentifikasi biomarker respons. Ketiga, penelitian harus mengeksplorasi pendekatan "kedokteran presisi," di mana profil genetik atau metabolik pasien dapat digunakan untuk memprediksi siapa yang paling mungkin mendapat manfaat dari intervensi herbal tertentu. Akhirnya, kombinasi sinergis antara fitokimia dan obat konvensional dapat dieksplorasi sebagai strategi untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi dosis obat, sehingga meminimalkan efek samping^{34, 35}.

KESIMPULAN

Penyakit ginjal kronis tetap menjadi tantangan kesehatan global yang signifikan, dengan patofisiologi kompleks yang dimediasi oleh stres oksidatif, inflamasi, dan fibrosis. Keterbatasan terapi farmakologis saat ini telah mendorong pencarian strategi terapeutik komplementer. Fitokimia yang berasal dari tanaman herbal menawarkan potensi yang luar biasa sebagai agen nefroprotektif karena sifatnya yang pleiotropik dan kemampuannya untuk memodulasi beberapa jalur patologis secara bersamaan. Senyawa seperti kurkumin, resveratrol, EGCG, ginsenosida, dan berberin telah menunjukkan kemampuan yang kuat untuk menekan proses kerusakan ginjal dalam studi praklinis yang ekstensif, dengan menargetkan jalur molekuler fundamental seperti Nrf2, NF- κ B, dan TGF- β 1.

Namun, antusiasme terhadap potensi ini harus diimbangi dengan pendekatan ilmiah yang kritis dan hati-hati. Jalan dari laboratorium ke klinik penuh dengan tantangan, termasuk masalah standarisasi produk, bioavailabilitas yang rendah, potensi toksisitas, dan risiko

interaksi obat-herbal yang signifikan. Bukti klinis pada manusia saat ini, meskipun menjanjikan untuk beberapa herbal, sebagian besar masih terbatas pada studi skala kecil dengan kualitas metodologis yang bervariasi.

Realisasi potensi terapeutik fitokimia dalam tatalaksana PGK bergantung pada upaya penelitian yang terkoordinasi dan ketat. Ini termasuk pengembangan formulasi yang lebih baik, pelaksanaan uji klinis acak terkontrol yang kuat, dan pemahaman yang lebih dalam tentang keamanan dan interaksinya. Jika tantangan ini dapat diatasi, fitokimia herbal dapat secara sah mengambil tempatnya bukan sebagai "alternatif" yang tidak terbukti, tetapi sebagai komponen komplementer yang berharga dalam armamentarium kita untuk memerangi beban penyakit ginjal yang terus meningkat.

REFERENSI

1. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-733. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(7):473-485. doi:10.1038/s41581-024-00820-6
3. Kushner P, Khunti K, Cebrián A, Deed G. Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease: A Narrative Review of the Crucial Role of Primary Care Practitioners. *Adv Ther*. 2024;41(10):3757-3770. doi:10.1007/s12325-024-02957-z
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int*. 2019;96(5):1048-1050. doi:10.1016/j.kint.2019.07.012
5. Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv Ther*. 2023;40(10):4405-4420. doi:10.1007/s12325-023-02608-9
6. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(5):269-288. doi:10.1038/s41581-019-0248-y
7. Khunti K. SGLT2 inhibitors in people with and without T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):75-76. doi:10.1038/s41574-020-00453-2

8. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816
9. Dar RA, Shahnawaz M, Ahanger MA, Majid I ul. Exploring the Diverse Bioactive Compounds from Medicinal Plants: A Review. *J Phytopharm.* 2023;12(3):189-195. doi:10.31254/phyto.2023.12307
10. Nwozo OS, Effiong EM, Aja PM, Awuchi CG. Antioxidant, phytochemical, and therapeutic properties of medicinal plants: a review. *Int J Food Prop.* 2023;26(1):359-388. doi:10.1080/10942912.2022.2157425
11. Federich-Persson, M., Thörn, E., Hansell, P., Nangaku, M., Levin, M., Palm F. Kidney Hypoxia, Attributable to Increased Oxygen Consumption, Induces Nephropathy Independently of Hyperglycemia and Oxidative Stress. *Hypertens J.* 2013;62(5). doi:https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01425
12. Meza CA, La Favor JD, Kim DH, Hickner RC. Endothelial Dysfunction: Is There a Hyperglycemia-Induced Imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3775. doi:10.3390/ijms20153775
13. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:1-13. doi:10.1155/2019/5080843
14. Wei W, Ma N, Fan X, Yu Q, Ci X. The role of Nrf2 in acute kidney injury: Novel molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Free Radic Biol Med.* 2020;158:1-12. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.025
15. Chen L, Deng Y, Hu J, Gong X. Nephroprotective effects of substances of medicine food homology and traditional Chinese medicine phytochemicals against acute kidney injury. *Front Pharmacol.* 2025;16(February):1-33. doi:10.3389/fphar.2025.1539886
16. Huang G, Zhang Y, Zhang Y, Ma Y. Chronic kidney disease and NLRP3 inflammasome: Pathogenesis, development and targeted therapeutic strategies. *Biochem Biophys Reports.* 2023;33(November 2022):101417. doi:10.1016/j.bbrep.2022.101417
17. Ren N, Wang WF, Zou L, Zhao YL, Miao H, Zhao YY. The nuclear factor kappa B signaling pathway is a master regulator of renal fibrosis. *Front Pharmacol.* 2024;14. doi:10.3389/fphar.2023.1335094
18. Wang Y, Sui Z, Wang M, Liu P. Natural products in attenuating renal inflammation via inhibiting the NLRP3 inflammasome in diabetic kidney disease. *Front Immunol.*

- 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1196016
19. Josa E, Barril G, Ruperto M. Potential Effects of Bioactive Compounds of Plant-Based Foods and Medicinal Plants in Chronic Kidney Disease and Dialysis: A Systematic Review. *Nutr* . 2024;16(24):1-28. doi:10.3390/nu16244321
 20. Meng X ming, Nikolic-Paterson DJ, Lan HY. TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):325-338. doi:10.1038/nrneph.2016.48
 21. Sheng L, Zhuang S. New Insights Into the Role and Mechanism of Partial Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Fibrosis. *Front Physiol*. 2020;11. doi:10.3389/fphys.2020.569322
 22. Lan HY. Diverse Roles of TGF- β /Smads in Renal Fibrosis and Inflammation. *Int J Biol Sci*. 2011;7(7):1056-1067. doi:10.7150/ijbs.7.1056
 23. Li Y, Zhang J, Liu H, et al. Curcumin ameliorates glyoxylate-induced calcium oxalate deposition and renal injuries in mice. *Phytomedicine*. 2019;61:152861. doi:10.1016/j.phymed.2019.152861
 24. Liu F, Feng Q, Yang M, Yang Y, Nie J, Wang S. Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis via the $\text{PI3K} / \text{AKT}$ pathway. *Phyther Res*. 2024;38(7):3594-3606. doi:10.1002/ptr.8227
 25. Karacaer C, Erdogan DG, Tanyeli A, et al. The protective effects of hesperidin pretreatment on kidney and remote organs against renal ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(7):2808-2814. doi:10.26355/eurrev_202304_31911
 26. Lu M, Yin N, Liu W, Cui X, Chen S, Wang E. Curcumin Ameliorates Diabetic Nephropathy by Suppressing NLRP3 Inflammasome Signaling. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1-10. doi:10.1155/2017/1516985
 27. Wang R, Yuan W, Li L, et al. Resveratrol ameliorates muscle atrophy in chronic kidney disease via the axis of SIRT1/FoxO1. *Phyther Res*. 2022;36(8):3265-3275. doi:10.1002/ptr.7499
 28. Adeoye, B.O , Oyagbemi , A.A, Asenuga , ER., Omobowale , T.O, Adedapo AA. The ethanol leaf extract of *Andrographis paniculata* blunts acute renal failure in cisplatin-induced injury in rats through inhibition of Kim-1 and upregulation of Nrf2 pathway. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018;30(2):205-217. doi:https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0120
 29. Ma Z, Zhu L, Wang S, et al. Berberine protects diabetic nephropathy by suppressing

- epithelial-to-mesenchymal transition involving the inactivation of the NLRP3 inflammasome. *Ren Fail.* 2022;44(1):923-932. doi:10.1080/0886022X.2022.2079525
30. Liu H, Chen W, Lu P, Ma Y, Liang X, Liu Y. Ginsenoside Rg1 attenuates the inflammation and oxidative stress induced by diabetic nephropathy through regulating the PI3K / AKT / FOXO3 pathway. 2021;1(24):1-12. doi:10.21037/atm-21-6234
 31. Yadav N, Chandel SS, Venkatachalam T. Herbal Medicine Formulation , Standardization , and Commercialization Challenges and Sustainable Strategies for Improvement Herbal Medicine Formulation , Standardization , and Commercialization Challenges and Sustainable Strategies for Improvement. 2023;(October 2024). doi:10.1007/978-3-031-21973-3
 32. Debelle , FD, Vanherweghem, J.L. Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. *Kidney Int.* 2008;74(2):158-169. doi:https://doi.org/10.1038/ki.2008.129
 33. Saggar S, Mir PA, Kumar N, et al. Traditional and Herbal Medicines: Opportunities and Challenges. *Pharmacognosy Res.* 2022;14(2):107-114. doi:10.5530/pres.14.2.15
 34. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol.* 2014;4. doi:https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177
 35. Ghosh, D., Adhikary, S., Bhattacharjee , P., Debnath S. *Herbal Medicine for Health Management and Disease Prevention.*; 2023.