

Review: Propolis Sebagai Terapi Tambahan Antiinflamasi pada Penyakit Ginjal Kronis

A Review: Propolis As An Antiinflammatory Adjunct Therapy in Chronic Kidney Disease

Elpiani Depari¹, Ririe Fachrina Malisie^{2*}

^{1,2}Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
Jl. Dr.T. Mansur No. 5 Padang Bulan, Medan and 20155, Indonesia
Email: elde.depari@gmail.com

Abstrak

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan kelainan fungsi dan struktur ginjal yang mempengaruhi kesehatan dan telah terjadi setidaknya 3 bulan. Kejadian inflamasi menjadi faktor penting yang memicu berbagai penyakit atau kondisi seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, terpapar terhadap pencemaran lingkungan dan penggunaan obat-obat nefrotoksik berkembang menjadi PGK. Inflamasi pada PGK dapat memicu komplikasi, yaitu penyakit kardiovaskuler, gangguan mineral tulang, anemia dan gangguan imunitas, serta penurunan kualitas hidup pasien. Komplikasi kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian pada pasien PGK. Terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis belum efektif mengatasi inflamasi, karena belum mampu membuang molekul menengah dan molekul terikat protein, dimana sebagian besar merupakan marker inflamasi, seperti sitokin (TNF- α , IL-1, IL-6 dan lainnya). Propolis merupakan suatu produk resin lebah alami, mengandung banyak bioaktif fitokimia seperti flavonoid, asam fenolik, ester, diterpene, aldehida *aromatic*, asam amino, asam lemak, vitamin dan mineral dan terbukti memiliki efek antiinflamasi. Propolis menghambat produksi dan pelepasan sitokin melalui penghambatan aktifitas NF- κ B (*nuclear factor kappa Beta*), menurunkan ekspresi COX-2 dan menghambat *nitric oxide* (NO). Uji klinis propolis pada penyakit ginjal kronis, telah banyak dilakukan dan dilaporkan bermanfaat serta aman, tidak terkecuali pada pasien yang menjalani dialisis. Propolis telah terbukti mampu menurunkan beberapa marker inflamasi, seperti TNF- α , interleukin dan lainnya. Propolis berpotensi besar sebagai terapi tambahan yang aman pada pasien PGK, baik *dialysis* dan *non-dialysis*.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronik, inflamasi, propolis, sitokin, antiinflamasi.

Abstract

*Chronic Kidney Disease (CKD) is a disease with abnormalities of the structure and function of kidney that last for at least 3 months and has an impact on health. Inflammation is a progression factor and outcome of CKD. Diabetes, hypertension, cardiovascular disease, exposure to environmental pollution and use of nephrotoxic drugs develop into CKD through inflammation. Inflammation in CKD caused complications in cardiovascular disease, bone mineral disorders, anemia and immune disorders, as well as reducing the patient's quality of life. Cardiovascular complications are the main cause of CKD patients' death. Renal replacement therapy such as hemodialysis is not effective enough to overcome the inflammation, because unable to remove intermediate molecules and protein-bound molecules, the majority of which are inflammatory markers such as cytokines, namely TNF- α , IL-1, IL-6 and others. Propolis, a natural bee resin product, has anti-inflammatory effects, because it contains many bioactive phytochemicals such as flavonoids, phenolic acids, esters, diterpenes, aromatic aldehydes, amino acids, fatty acids, vitamins and minerals. It inhibits the production and release of cytokines through inhibiting NF- κ B (*nuclear factor kappa Beta*) activity, reducing COX-2 expression and inhibiting nitric oxide (NO). Many clinical trials of propolis in CKD have been carried out and reported safe and beneficial, including in patients undergoing dialysis. Propolis has been proven able to reduce several inflammatory markers, such as TNF- α , interleukin and others. It has great potential as a safe additional therapy in CKD patients, both dialysis and non-dialysis.*

Keywords: *chronic kidney disease; inflammation; propolis; cytokine; anti-inflammatory.*

* Corresponding Author: Ririe Fachrina Malisie, Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara
E-mail : ririe.fachrina.malisie@usu.ac.id
Doi : 10.35451/jfm.v7i2.2613
Received : March 15, 2025. Accepted: April 15, 2025. Published: April 30, 2025
Copyright (c) 2025 Ririe Fachrina Malisie. Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) menjadi masalah kesehatan seluruh dunia, mengenai lebih 10% atau 800 juta orang [1,2]. Penyakit ini menjadi salah satu penyumbang kematian tertinggi [3], dan diperkirakan akan menjadi penyebab kematian tertinggi kelima di Eropa pada tahun 2040 [4]. Beban biaya penanganan PGK menjadi masalah setiap negara, seperti di Eropa yang membutuhkan sebesar EUR 140 miliar per tahun [4], dan bahkan beban penanganan di Inggris melebihi biaya gabungan pengobatan kanker yang mengenai payudara, paru, usus besar, dan kulit [1].

Inflamasi menjadi faktor progresifitas dan sebagai hasil dari penyakit ginjal kronis [5,6]. Berbagai penyakit yang merupakan faktor resiko, seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, terpapar terhadap pencemaran lingkungan dan penggunaan obat-obat [7,8], berkembang menjadi penyakit ginjal kronis melalui kejadian inflamasi [9]. Penyakit ginjal kronis yang terjadi juga menghasilkan kondisi inflamasi, yang lebih lanjut dapat memicu berbagai komplikasi [10]. Komplikasi penyakit kardiovaskuler [5,6] merupakan penyebab utama kematian pasien [11]. Inflamasi yang terjadi masih sulit diatasi [10]. Terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis belum cukup efektif, karena belum mampu membuang molekul menengah dan molekul terikat protein, dimana sebagian besarnya merupakan marker inflamasi seperti sitokin yaitu TNF- α , IL-1, IL-6 dan lainnya [12]. Beberapa penelitian telah melaporkan peran berbagai bahan alami sebagai terapi tambahan untuk mengontrol inflamasi ini, seperti vitamin E, vitamin C, kurkumin, *resveratrol*, teh hijau [13] dan propolis [14–16].

Review ini memaparkan potensi propolis pada pasien penyakit ginjal. Propolis yang merupakan suatu produk resin lebah alami, mengandung banyak bioaktif fitokimia seperti flavonoid, asam fenolik, ester, diterpene, *aldehida aromatic*, asam amino, asam lemak dan vitamin. Produk alami ini memiliki manfaat sebagai antiinflamasi [17–19]. Review ini mencoba memaparkan bukti bagaimana propolis berperan, bermanfaat dan aman digunakan pasien penyakit ginjal kronis. Hasil keamanan dan manfaat antiinflamasi propolis dilaporkan bersumber dari berbagai uji klinis pada pasien penyakit ginjal kronis, baik yang sudah dialisis atau yang belum dialisis. Propolis terbukti mampu menurunkan beberapa marker inflamasi, seperti TNF- α , dan interleukin [14–16], sehingga memiliki potensi sebagai terapi tambahan atau terapi pendamping yang aman pada pasien.

2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit Ginjal Kronik merupakan penyakit dengan kelainan struktur dan fungsi ginjal yang terjadi minimal 3 bulan dan memiliki dampak terhadap kesehatan. Faktor risiko ataupun etiologi penyakit sangat beragam, mulai dari penyakit bawaan dan genetik, beberapa penyakit sistemik ataupun penyakit lain yang bersifat primer. Penyakit diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, terpapar terhadap pencemaran lingkungan dan penggunaan obat-obat nefrotoksik merupakan sebagian besar faktor risiko terjadinya penyakit ginjal kronis [7,8].

Penyakit ginjal kronis akan memberikan dampak klinis setelah mengalami penurunan fungsi ginjal di bawah 60 ml/min per 1.73 [7]. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan kondisi uremia, yaitu suatu kondisi penumpukan ureum di darah sebagai sisa hasil metabolisme. Kondisi ini akan memicu gejala klinis berupa mual, muntah, kelelahan, anoreksia, kram otot, pruritus, perubahan status mental, dan lainnya. Racun ureum juga mempengaruhi banyak organ dan sistem tubuh, dan kemudian menambah progresifitas kerusakan ginjal, hingga memicu disfungsi endotel dan kerusakan kardiovaskuler. Ureum mengganggu sistem imun sehingga rentan terhadap infeksi dan terjadinya inflamasi. Gangguan multi organ dan sistem tubuh ini akan berdampak pada penurunan kualitas hidup dan peningkatan mortalitas [20].

Kondisi gagal ginjal sehingga membutuhkan terapi pengganti ginjal terjadi pada penurunan fungsi ginjal dibawah 15 ml/min per 1.73 m² [7]. Terapi pengganti ginjal dapat berupa transplantasi dan dialisis. Transplantasi merupakan terapi pengganti ginjal yang paling ideal, tapi membutuhkan donor ginjal yang cocok. Dialisis dapat dijalankan melalui metode hemodialisis, hemofiltrasi, hemodialfiltrasi dan dialisis peritoneal [5]. Hemodialisis merupakan terapi dialisis yang paling umum dilakukan, di Indonesia lebih dari 90 % pasien gagal ginjal menjalani hemodialisis [11].

Toksin yang menumpuk pada penyakit ginjal kronis diklasifikasikan berdasarkan ukuran dan sifat pengikatannya, yaitu molekul kecil (<0,5 kDa), molekul menengah (0,5-60 kDa), dan toksin yang terikat protein. Sebagian besar marker inflamasi merupakan molekul menengah, misalnya IL-6 (25kDa) dan TNF- α (17 kDa). Semakin kecil berat molekul, semakin mudah dibersihkan melalui hemodialisis, sehingga pembersihan TNF- α akan lebih mudah dibandingkan IL-6 [12].

2.2. Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronis

Inflamasi merupakan serangkaian respon yang berubah terhadap cedera jaringan, yang diakibatkan oleh zat toksik, agen lingkungan, trauma dan infeksi [21–23] dan memicu banyak penyakit manusia [24,25]. Respon ini dimediasi oleh sistem imun humoral dan seluler. Inflamasi dapat ditandai dengan pemeriksaan mediator dan biomarker tertentu. Beberapa biomarker inflamasi adalah *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen oxide species* (RNOS), sitokin (interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha*) dan kemokin, protein fase akut (*C-reactive protein*; CRP), prostaglandin, faktor transkripsi peradangan (NF-kappa B) dan lainnya [21].

Kondisi uremik pada penyakit ginjal kronis mempengaruhi sistem imunitas bawaan dan imunitas yang didapat. Kedua sistem ini berubah, dan menyebabkan keadaan inflamasi sistemik yang persisten. Sel imunitas mengalami gangguan dalam jumlah dan fungsi, seperti terjadinya aktivasi spontan, penurunan fungsi fagositik, peningkatan apoptosis dan peningkatan generasi dan pelepasan sitokin serta spesies reaktif oksigen (ROS). Kondisi ini selanjutnya menyebabkan ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi [5].

Kondisi penyakit ginjal kronis tahap akhir yang bahkan telah mendapat terapi pengganti ginjal dialisis tetap mengalami kondisi inflamasi. Penyebab kondisi inflamasi pada stadium ini bersifat kompleks dan multifaktorial, mencakup faktor *dialysis* dan *non-dialysis*. Faktor-faktor tersebut meliputi tingkat penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), toksin uremik, penyakit penyerta, kecenderungan genetik dan intervensi terapeutik seperti prosedur dialisis [5,6]. Hemodialisis tidak efektif membersihkan molekul menengah, sehingga akan terjadi resistensi molekul menengah pada pasien [12,20].

Penelitian Dheda *et al.* menunjukkan nilai median berbagai biomarker inflamasi pada pasien penyakit ginjal kronis lebih tinggi dari kontrol orang sehat. Tindakan hemodialisis (sebagian besar menggunakan dialiser *high flux* dan sisanya menggunakan hemodialfiltrasi) tidak memperbaiki sebagian besar nilai-nilai biomarker inflamasi seperti IL-6, IL1b, HsCRP dan ferritin (Tabel 1.) [26]. Hemodialisis bahkan dianggap dapat menambah inflamasi, melalui pengaruh faktor ekstrakorporeal yakni risiko kontaminasi cairan dialisat dan tidak kompatibelnya membran dialiser [27].

Tabel 1. Nilai median kadar berbagai sitokin dan marker inflamasi pada serum pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis (Pre HD, Post HD dan Post HD 48 jam) dan Kontrol Orang Sehat.

Sitokin	Pasien Penyakit Ginjal Kronis HD (pg/ml)			Kontrol Orang normal (pg/ml)
	Pre HD	Post HD	Post HD 48 jam	
IL1 β	1.5 (0.05-2.51)	1.67 (0.76-2.51)	1.42 (0.05-2.28)	0.5 (1.81-2.95)
IL-6	7.49 (4.56-10.39)	7.46 (5.31-14.59)	6.38 (3.47-10.86)	6.15 (4.82-9.12)
TNF	30.86 (8.0-39.5)	13.9 (8.5-17.3)	27.37 (14.5-35)	15.37 (7.24-23.91)
HsCRP	6.16 (2.1-16.8)	6.79 (2.0-17.4)	6.05 (1.3-17.3)	1.1 (0.81-3.63)
Ferritin	1153 (782-1458)	1313 (657-1638)	1186 (754-1597)	132.9 (111-257)

Sumber: Dheda *et al.* [26]

2.3. Mekanisme terjadinya inflamasi pada penyakit ginjal kronis

Inflamasi berkaitan langsung dengan kondisi stress oksidatif, melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B [15]. Ketidakseimbangan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*; ROS) dan antioksidan, terjadi pada pasien penyakit ginjal kronis, dimana ROS meningkat tapi tidak diimbangi dengan jumlah antioksidan yang memadai. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan marker-marker oksidatif seperti produk protein oksidasi tingkat lanjut (AOPP), Malondialdehid (MDA) dan LDL teroksidasi (ox-LDL) pada penyakit ginjal kronis [6]. Faktor transkripsi NF- κ B mensintesis banyak sitokin seperti interleukin IL-1, IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-18, faktor nekrosis tumor α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ) dan molekul lain seperti molekul adhesi pembuluh darah-1 (VCAM-1) dan molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1) [15].

Sitokin berperan pada aktifitas kekebalan tubuh, memiliki waktu paruh yang singkat, sehingga cepat hilang dan memiliki efek bioaktifitas yang terbatas. Namun pada kondisi inflamasi yang menetap, dan adanya rangsangan yang berkepanjangan memicu kondisi inflamasi kronis, sehingga memicu masalah yang harus diatasi. Sitokin-sitokin yang sering terlibat pada penyakit ginjal kronis adalah interleukin, TNF, Interferon, dan TGF-beta [10]. Sitokin dikategorikan menjadi *tumor necrosis factors* (TNFs), interleukin (IL), Limfokin, monokin, Interferon (IFN), *colony stimulating factors* (CSFs) dan *transforming growth factors* (TGFs. Berdasarkan perannya, sitokin dibagi menjadi sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi (Tabel 2). Sitokin proinflamasi terdiri dari IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , dan interferon. Sitokin antinflamasi meliputi IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13 reseptor antagonis IL-1, dan TGF- β [28].

Tabel 2. Karakteristik dan nilai serum berbagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi

Sitokin	Tipe sitokin	Sumber sel	Waktu paruh	Fungsi biologis	Konsentrasi di serum (pg/ml)	Referensi
IL-1 β	Proinflamasi	Monosit/Makrofag	21 menit	Mediator utama efek sistemik IL-1, mempengaruhi ekspresi gen yang diinduksi IL-6	-	[26,28,29]
IL-6	Pro dan antiinflamasi	Sel T dan B, monosit, fibroblast, sel endotelial, beberapa sel tumor	15,5 jam	Penginduksi respon fase akut serta respon imun seluler dan humoral spesifik. Penghambatan produksi TNF dan IL-1 oleh makrofag	8.5-14	[26,28,30,31]
IL-8	Proinflamasi	Monosit, makrofag, sel endotel, hepatosit, kondrosit, sel tumor	24 menit	Mediator proinflamasi yang mengorkestrasi perekrutan leukosit ke lokasi inflamasi	24-36	[28–30]
TNF- α	Proinflamasi	Makrofag, sel mast, sel NK, sel T dan B	18.2 menit	Proinflamasi, aktivasi neutrophil, resopsi tulang, antikoagulan, nekrosis tumor, mengaktifkan dan meningkatkan permeabilitas, merangsang	28-38	[28,29,32]

				molekul perekat			
IFN- γ	Proinflamasi	Makrofag, sel Th1, sel Tc, sel B, sel NK,	-	Proinflamasi, mempromosikan respon imun Th1/mensekresikan sitokin yang berkaitan dengan Th1, menghambat sintesis ECM	(1.2 -1.6) $\times 10^2$		[28,29]
IL-4	antiinflamasi	Sel T (Th2), sel mast, sel B, sel stoma	20 menit	Mempromosikan perkembangan limfosit Th2; penghambatan sintesis sitokin proinflamasi yang diinduksi LPS	6.9 – 8.1		[28,29,33]
IL-10	antiinflamasi	Monosit/makrofag, sel T (Th2), sel B	-	Penghambatan monosit/makrofag, produksi sitokin netrofil, dan penghambatan respon limfosit tipe Th1	8.5 - 17		[28,29,34]
IL-11	antiinflamasi	Sel stromal, fibroblast	-	Penghambatan respon sitokin proinflamasi oleh monosit/makrofag dan meningkatkan respon limfosit Th2	-		[28,32]
IL-13	Antiinflamasi	Sel T (Th2)	-	Berbagi homologi dengan IL-4 dan berbagi reseptor IL-4; pelemahan fungsi monosit/makrofag	11-18		[28–30]

2.4. Dampak Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronis

Inflamasi merupakan penanda progresifitas dan hasil penyakit penyakit ginjal kronis [6]. Penyakit diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskuler, terpapar terhadap pencemaran lingkungan dan penggunaan obat-obat nefrotoksik merupakan faktor risiko [7,8] yang berkembang menjadi penyakit ginjal kronis melalui mekanisme inflamasi [9]. Inflamasi yang terjadi akan semakin berat seiring dengan menurunnya fungsi ginjal [5]. Inflamasi menjadi faktor buruk karena memicu terjadinya penyakit kardiovaskuler, menurunkan kualitas hidup dan memicu kematian dini pasien [5]. Konsekuensi lain inflamasi adalah anemia, gangguan mineral dan metabolisme tulang. Peningkatan IL-6 diyakini memperburuk penurunan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR), berperan pada terjadinya aterosklerosis dan peningkatan kekakuan aorta sentral pada pasien dialisis. IL-6 juga berperan pada peningkatan faktor pertumbuhan fibroblast 23 (FGF23) [10,27] dan bersama dengan IL-1 dapat menghambat sekresi PTH. Sitokin ini juga menurunkan respon pasien terhadap terapi agen eritropoesis. *Tumor necrosis factor* (TNF) berperan pada kematian sel, inflamasi, pemodelan jaringan dan kontrol imunitas bawaan. TNF juga meningkatkan FGF23 yang mengatur keseimbangan fosfat sehingga menyebabkan kelainan mineral dan tulang [10]. TNF-alfa menurunkan apolipoprotein E, meningkatkan kalsifikasi pembuluh darah dan disfungsi endotel [12].

Propolis

Propolis merupakan produk alami resin lebah, dengan tekstur bergetah yang dikumpulkan dari tanaman sekitar, diproduksi untuk pertahanan dan pemeliharaan sarang [18,35]. Propolis kaya akan bioaktif fitokimia seperti flavonoid, asam fenolik, ester, diterpene, aldehida *aromatic*, asam amino, asam lemak, vitamin dan mineral. Komposisi kimiawi pada propolis beragam, tergantung spesies lebah, sumber tanaman yang digunakan lebah dalam membentuk propolis, kondisi iklim dan musim panen [18]

Beberapa propolis yang telah dikenal luas adalah propolis hijau Brazil dan propolis Selandia Baru. Kedua propolis ini memiliki perbedaan dalam kandungan bioaktif utama, dimana propolis hijau Brazil mengandung lebih banyak artemisinin C, sedangkan propolis Selandia Baru mengandung asam *caffeic phenethyl ester* (CAPE) [36]. Tandean *et al.* telah melakukan uji identifikasi kandungan fitokimia propolis lebah jenis *Geniotrigona Thoracica* yang dibiakkan di kabupaten Karo, Indonesia. Uji identifikasi kandungan flavonoid dan fenolik ekstrak gliserol propolis dilakukan menggunakan GC-MS. Hasil yang didapatkan bahwa ekstrak propolis *Geniotrigona Thoracica* mengandung *Triterpen* 22.2 %, *Lignan* 3.9 %, *Cardols* 3.7%, *Diterpen* 2.3%, *Anacardic Acid* 2.0 %, *Cardanol* 1.0 %, dan *Aromatic Aldehyd* 1.0% [37].

Manusia sudah menggunakan propolis sebagai obat tradisional sejak lama. Propolis telah banyak diuji dan dibuktikan sebagai bahan yang bernilai dalam bidang farmasi. Potensi efek farmakologis yang telah dilaporkan adalah sebagai antidiabetik, antiinflamasi, antioksidan, antikanker, imunomodulator, antibakteri, antivirus, antijamur, dan antikaries [18,38]. Kandungan bioaktif fitokimia seperti flavonoid sudah dikenal memiliki efek antiinflamasi [39]. Propolis memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi [17,18,40] karena dapat menghambat aktivitas sel proinflamasi (makrofag dan sel T) dan menekan aktifitas COX (cyclooxygenase). Kandungan bioaktif CAPE (*caffeic acid phenethyl ester*) mampu mencegah produksi dan pelepasan sitokin dengan menghambat NF- κ B (*nuclear factor kappa Beta*), menurunkan ekspresi COX-2 dan menghambat *nitric oxide* (NO). Propolis berperan sebagai antioksidan dengan mengubah transkripsi STAT-1 (*signal transducer and activator of transcription 1*) sehingga menetralkan radikal bebas. Propolis memulung ROS, meliputi hidrogen peroksida, superoksida, ion hidroksil dan lainnya [18]. Propolis menghambat dan menurunkan regulasi sitokin (IL-1, IL-6, IFN, dan TNF) dan mengurangi migrasi sel imun seperti makrofag dan netrofil [17].

2.5. Peran Propolis pada Penyakit Ginjal Kronis

Propolis telah dibuktikan memiliki berbagai peran pada penyakit ginjal kronis, terutama mengatasi inflamasi dan kondisi stress oksidatif (Tabel 3). Potensi ini telah banyak diuji pada hewan coba dan uji klinis pada pasien penyakit ginjal kronis [14,16,18,41,42]. Penggunaan propolis terbukti aman pada pasien PGK *dialysis* dan *non-dialysis*. Berbagai marker inflamasi seperti IFN- γ , IL-13, IL-17, IL-1 α , IL-8 dan TNF- α menurun signifikan pada pasien yang mendapat terapi ekstrak propolis [14–16]. Propolis juga telah dibuktikan berperan dalam perbaikan kualitas hidup pasien [43].

Tabel 3. Beberapa studi evaluasi efek pemberian propolis pada pasien penyakit ginjal kronis

Judul Penelitian	Hasil	Referensi
Efek propolis hijau Brazil terhadap inflamasi pada pasien PGK yang menjalani peritoneal dialisis : <i>A randomised double-blind controlled clinical trial</i> .	Kadar TNF- α plasma berkurang secara signifikan ($p = 0,02$), dan ekspresi Nrf2 menunjukkan kecenderungan meningkat ($p = 0,07$) setelah suplementasi propolis.	[14]
Efek propolis terhadap marker inflamasi pada pasien yang menjalani hemodialisis: <i>A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial</i>	Intervensi dengan propolis secara signifikan mengurangi kadar serum TNF- α ($p = 0,009$) serta mempunyai kecenderungan menurunkan kadar protein inflamasi makrofag-1 β (MIP-1 β) ($p = 0,07$).	[15]

Uji klinis evaluasi efek propolis hijau Brazil terstandar terhadap inflamasi pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis	Terjadi penurunan signifikan beberapa marker inflamasi (IFN- γ , IL-13, IL-17, IL-1 α , IL-8 dan TNF- α ($p < 0,001$) dibandingkan dengan <i>baseline</i> . Perubahan signifikan ditemukan pada kadar Hs-CRP.	[16]
Efek propolis terhadap keseimbangan pro-oksidan dan antioksidan, kontrol glikemik dan kualitas hidup pasien PGK : <i>a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Propolis aman digunakan dan memperbaiki parameter kualitas hidup pada pasien PGK yang mengalami kehilangan fungsi ginjal sedang karena berbagai kondisi.	[43]
Efek propolis hijau Brazil terhadap proteinuria dan fungsi ginjal pasien Penyakit Ginjal Kronik: <i>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	Pada akhir pengobatan, proteinuria secara signifikan lebih rendah pada kelompok propolis dibandingkan pada kelompok placebo (695 mg/24 jam (95% CI, 483 hingga 999) vs. 1403 mg/24 jam (95% CI, 1031 hingga 1909); $p = 0,004$ <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> juga secara signifikan lebih rendah pada kelompok propolis dibandingkan pada kelompok placebo (58 pg/mg kreatinin (95% CI, 36 hingga 95) vs. 98 pg/mg kreatinin (95% CI, 62 hingga 155); $p = 0,038$).	[44]

3. KESIMPULAN

Inflamasi menjadi masalah pada penderita penyakit ginjal kronis, karena menjadi faktor progresifitas yang memicu perburukan penyakit. Inflamasi juga merupakan hasil penyakit ginjal kronis, yang memicu banyak komplikasi, seperti komplikasi kardiovaskuler, gangguan mineral tulang, anemia, dan penurunan kualitas hidup. Komplikasi kardiovaskuler adalah faktor mortalitas pada penyakit ginjal kronis. Pengendalian inflamasi masih sulit, dan terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis belum cukup efektif mengatasi kondisi ini.

Propolis yang merupakan suatu produk resin lebah, bermanfaat untuk pengobatan karena mengandung banyak bioaktif fitokimia seperti flavonoid, asam fenolik, ester, diterpene, aldehida *aromatic*, asam amino, asam lemak, vitamin dan mineral. Propolis mampu menurunkan berbagai marker inflamasi, dengan berbagai cara yakni dengan menghambat produksi dan pelepasan sitokin melalui penghambatan aktifitas NF- κ B (*nuclear factor kappa Beta*), menurunkan ekspresi COX-2 dan menghambat *nitric oxide* (NO). Propolis dapat menetralisir radikal bebas dan memulung ROS.

Uji Propolis sebagai antiinflamasi pada penyakit ginjal kronis telah dilakukan sampai tahap uji klinis pada pasien. Propolis telah terbukti aman dan mampu menurunkan beberapa marker inflamasi secara signifikan pada pasien penyakit ginjal kronis baik dialisis dan yang belum dialisis. Pemberian propolis juga meningkatkan kualitas hidup pasien penyakit ginjal kronis. Propolis dapat disimpulkan aman dan bermanfaat sebagai antiinflamasi pada pasien penyakit ginjal kronis, sehingga berpotensi besar dijadikan terapi tambahan atau terapi pendamping pada pasien penyakit ginjal kronis *dialysis* dan *non-dialysis*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] National Kidney Foundation. Global Facts: About Kidney Disease 2024. <https://www.kidney.org/global-facts-about-kidney-disease> (accessed December 1, 2024).
- [2] World Kidney Day. Kidney Health for All 2024. <https://www.worldkidneyday.org/2024-campaign/>.
- [3] Kovesdy CP. Epidemiology of Chronic Kidney Disease: An Update 2022. *Kidney Int Suppl* 2022;12:7–11.
- [4] European Parliament. A systematic EU approach to chronic kidney disease. *Eur Parliam* 2022. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/O-9-2022-000006_EN.html (accessed December 1, 2024).

- [5] Himmelfarb J, Ikizler TA. Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation. Fourth Edi. Philadelphia: Elsevier; 2019.
- [6] Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease. *Antioxidants* 2020;9:1–54. <https://doi.org/10.3390/antiox9080752>.
- [7] KDIGO. Clinical Practice Guideline for The Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. vol. 105. 2024.
- [8] Daugirdas JT. Handbook of dialysis therapy. fifth. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
- [9] Zakerkish M, Jenabi M, Zaeemzadeh N, Hemmati AA, Neisi N. The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Sci Rep* 2019;9:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43838-8>.
- [10] Petreski T, Piko N, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Review on inflammation markers in chronic kidney disease. *Biomedicines* 2021;9:1–16. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020182>.
- [11] PERNEFRI. 13th Annual Report of Indonesian Renal Registry 2020. *Indones Ren Regist* 2020;13:11.
- [12] Yang J. Efficacy of medium cut-off dialyzers and comparison with high-flux dialyzers in patients on.pdf 2021.
- [13] Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease—potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21010263>.
- [14] Baptista BG, Fanton S, Ribeiro M, Cardozo LF, Regis B, Alvarenga L, et al. The effect of Brazilian Green Propolis extract on inflammation in patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis: A randomised double-blind controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2023;114:12–3.
- [15] Chermut TR, Fonseca L, Figueiredo N, de Oliveira Leal V, Borges NA, Cardozo LF, et al. Effects of Propolis on Inflammation Markers in Patients Undergoing Hemodialysis: A Randomized, Double-Blind Controlled Clinical Trial. *Complement Ther Clin Pract* 2023;51:12–4.
- [16] Silveira MA, Malta-Santos H, Rebouças-Silva J, Teles F, Batista Dos Santos Galvão E, Pinto De Souza S, et al. Effects of Standardized Brazilian Green Propolis Extract (EPP-AF®) on Inflammation in Haemodialysis Patients: A Clinical Trial. *Int J Nephrol* 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1035475>.
- [17] Zuhlendri F, Lesmana R, Tandean S, Christopher A, Chandrasekaran K, Irsyam I, et al. Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis. *Molecules* 2022;27:1–61. <https://doi.org/10.3390/molecules27238473>.
- [18] Chavda VP, Chaudhari AZ, Teli D, Balar P, Vora L. Propolis and Their Active Constituents for Chronic Diseases. *Biomedicines* 2023;11:1–24. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020259>.
- [19] Hossain R, Quispe C, Khan RA, Saikat ASM, Ray P, Ongalbek D, et al. Propolis: An update on its chemistry and pharmacological applications. *Chinese Med (United Kingdom)* 2022;17. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00651-2>.
- [20] Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:1918–28. <https://doi.org/10.2215/CJN.02660221>.
- [21] Stone WL, Basit H, Zubair M, Burns B. Pathology, Inflammation. *StatPearls*; 2024.
- [22] Harahap HY, Syarifuddin S, Arum C, Cahya D, Kristina S, Sinaga B. Uji Efektivitas Antiinflamasi Sediaan Gel Ekstrak Etanol Umbi Bawang Sabrang (*Eleutherine bulbosa*) terhadap Luka Sayatan pada Tikus Wistar Test of the Anti-Inflammatory Effectiveness of Ethanol Extract Gel Preparation of Sabrang Onion Bulb (*Eleutherine*. *J Farm* 2024;7:61–7. <https://doi.org/10.35451/jfm.v7i1.2317>.
- [23] Purba N, Lubis KP. Uji Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Daun Keji Beling (*Strobilanthes crisp* (*L.*) *Blume*) Terhadap Mencit Putih Jantan (*Mus musculus*) Antiinflammation Activity Test of Keji Beling (*Strobilanthes crisp* (*L.*) *Blume*) Leaves Extraction on White Mice. *J Farm* 2024;7:118–25. <https://doi.org/10.35451/jfm.v7i1.2340>.
- [24] Gusev E, Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *Int J Mol Sci* 2022;23:1–41. <https://doi.org/10.3390/ijms23094596>.
- [25] Rajendran P, Chen YF, Chen YF, Chung LC, Tamilselvi S, Shen CY, et al. The multifaceted link between inflammation and human diseases. vol. 233. 2018. <https://doi.org/10.1002/jcp.26479>.
- [26] Dheda S, Vesey DA, Hawley C, Johnson DW, Fahim M. Effect of a Hemodialysis Session on Markers of Inflammation and Endotoxin. *Int J Inflam* 2022;2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8632245>.
- [27] Thaha M. The role of inflammation in chronic Kidney Disease. *Indones J Kidney Hypertens* 2019;II:4–13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2014.483.x>.
- [28] Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Advanced Science - 2021 - Liu - Cytokines From Clinical Significance to Quantification.pdf. *Adv Sci* 2021;2004433:1–29.
- [29] Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects.

- Mediators Inflamm 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/434010>.
- [30] Dimitrova D, Youroukova V, Ivanova-Todorova E, Tumangelova-Yuzeir K, Velikova T. Serum levels of IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 and IL-17A in pre-defined groups of adult patients with moderate and severe bronchial asthma. *Respir Med* 2019;154:144–54. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.06.024>.
- [31] Kuribayashi T. Elimination half-lives of interleukin-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 synthesized in response to inflammatory stimulation in rats. *Lab Anim Res* 2018;34:80–3. <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.2.80>.
- [32] Yang G, Shao GF. Elevated serum IL-11, TNF α , and VEGF expressions contribute to the pathophysiology of hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). *Neurol Sci* 2016;37:1253–9. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2576-z>.
- [33] Liu Q, Xia Z, Huang T, Yang F, Wang X, Yang F. Establishment of reference intervals for plasma IL-2, IL-4, IL-5, and IL-17A in healthy adults from the Jiangsu region of eastern China using flow cytometry: A single-center study. *Cytokine* 2024;179:156594. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156594>.
- [34] Wang X, Wong K, Ouyang W, Rutz S. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2019;11. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028548>.
- [35] Zuhlendri F, Ravalía M, Kripal K, Chandrasekaran K, Fearnley J, Perera CO. Propolis in metabolic syndrome and its associated chronic diseases: A narrative review. *Antioxidants* 2021;10:1–20. <https://doi.org/10.3390/antiox10030348>.
- [36] Bhargava P, Mahanta D, Kaul A, Ishida Y, Terao K, Wadhwa R, et al. Experimental evidence for therapeutic potentials of propolis. *Nutrients* 2021;13:1–23. <https://doi.org/10.3390/nu13082528>.
- [37] Tandean S, Japardi I, Rusda M, Indharty RS, Lelo A, Aman RA, et al. Chemical Composition and Neuroprotective Properties of Indonesian Stingless Bee (*Geniotrigona thoracica*) Propolis Extract in an In-Vivo Model of Intracerebral Hemorrhage (ICH). *Nutrients* 2024;16:1–19. <https://doi.org/10.3390/nu16121880>.
- [38] Santos LM, Fonseca MS, Sokolonski AR, Deegan KR, Araújo RPC, Umsza-Guez MA, et al. Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *J Sci Food Agric* 2020;100:1369–82. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10024>.
- [39] Pranata C, Darmirani Y, Limbing R. Uji Efektivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Kumis Kucing (*Orthosiphon aristatus*) Terhadap Udemia Kaki Mencit Jantan (*Mus musculus*) Test of the Anti-Inflammatory Effectiveness of Ethanol Extract of Cat's Whiskers Leaves (*Orthosiphon Aristatus* 2024;41–7.
- [40] Salami F, Mohebbati R, Hosseini S, Shahraki S, Hossienzadeh H, Rad AK. Propolis and its therapeutic effects on renal diseases, a review. *Iran J Basic Med Sci* 2023;27:2–8. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2024.73081.15880>.
- [41] Ranneh Y, Akim AM, Hamid HA, Khazaai H, Fadel A, Mahmoud AM. Stingless bee honey protects against lipopolysaccharide induced-chronic subclinical systemic inflammation and oxidative stress by modulating Nrf2, NF- κ B and p38 MAPK. *Nutr Metab* 2019;16:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0341-z>.
- [42] Teles F, Da Silva TM, Da Cruz FP, Honorato VH, De Oliveira Costa H, Barbosa APF, et al. Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. *PLoS One* 2015;10:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116535>.
- [43] Anvarifard P, Ostadrahimi A, Ardalan M, Anbari M, Ghoreishi Z. The effects of propolis on pro-oxidant–antioxidant balance, glycemic control, and quality of life in chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep* 2023;13:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37033-z>.
- [44] Silveira MAD, Malta-Santos, Hayna, ReboucasTeles F, Berretta AA, Sanches TR, Rodrigues CE, Seguro AC, et al. Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2019;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1337-7>.