

TESIS

**PENGARUH HORMON TESTOSTERONE TERHADAP PEMBENTUKAN
BATU SALURAN KEMIH PADA TIKUS WISTAR JANTAN MELALUI
EKSPRESI OSTEOPONTIN**

**THE ROLE OF TESTOSTERONE HORMONE ON CRYSTAL
FORMATION THROUGH THE RENAL EXPRESSION OF
OSTEOPONTIN IN MALE WISTAR RAT**

Disusun dan diajukan oleh

**ILHAM AKBAR RAHMAN
P062191023**



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PENGARUH HORMON TESTOSTERONE TERHADAP PEMBENTUKAN
BATU SALURAN KEMIH PADA TIKUS WISTAR JANTAN MELALUI
EKSPRESI OSTEOPONTIN**

TESIS

SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
MAGISTER

PROGRAM STUDI

BIOMEDIK

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

ILHAM AKBAR RAHMAN

KEPADA

**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH HORMON TESTOSTERONE TERHADAP PEMBENTUKAN BATU
SALURAN KEMIH PADA TIKUS WISTAR JANTAN MELALUI EKSPRESI
OSTEOPONTIN

Disusun dan diajukan oleh

ILHAM AKBAR RAHMAN

P062191023

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada Tanggal 28 September 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Andi Wardihan Sinrang, MS

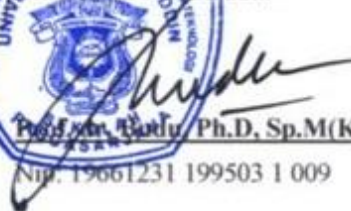
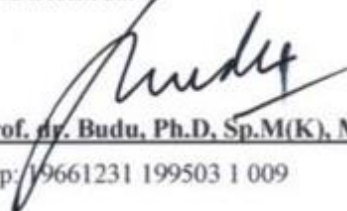
Dr. M. Arvadi Arsvad, M.Biomed., Ph.D

Nip: 19590804 198803 1 002

Nip: 19760820 200212 1 003

plt Ketua Program Studi
Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

Nip: 19661231 199503 1 009

Nip: 19661231 199503 1 009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ilham Akbar Rahman

NIM : P062191023

Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 September 2022



Ilham Akbar Rahman

KATA PENGANTAR

Assalamu'laikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil Tesis yang berjudul "**Pengaruh Hormon Testosterone Terhadap Pembentukan Batu Saluran Kemih Pada Tikus Wistar Jantan Melalui Ekspresi Osteopontin**". Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada berbagai pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil langsung atau tidak langsung. Oleh karena itu dengan rasa hormat penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Rektor dan Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku ketua program studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.
3. Prof. Dr. dr. Andi Wardihan Sinrang, MS., dan dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D., selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan dan nasehat kepada penulis
4. dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA., DFM, dr. Firdaus Hamid, Ph.D dan dr. Andi Aryandi, Ph.D sebagai penguji yang selalu meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
5. Guru-guru kami selama membina ilmu di program studi Ilmu Biomedik yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah berupaya memberikan bimbingan dan ilmu pengetahuan yang lebih terarah dan berkualitas mengenai ilmu biomedik khususnya bidang biokimia dan biologi molekuler.

6. Semua teman sejawat Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Fisiologi atas bantuan, kebersamaan, dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

Tak lupa ucapan terima kasih yang tulus juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua Ayahanda Abd Rahman Umar dan Ibunda Nuryani Dachlan, kedua mertua Bahruddin Thalib dan Ibunda Asmawati Amin, Istri tercinta Aqmarina Thalia Azdhani, Anak tersayang Azzamy Abqory Ilham, serta saudari saya Fadiah Gazzani Rahman yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan. Serta semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Magister S2 pada Pascasarjana Ilmu Biomedik Kosentrasi Fisiologi di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan ini masih jauh dari kesempurnaan

Makassar, 28 September 2022



Ilham Akbar Rahman

ABSTRAK

ILHAM AKBAR RAHMAN. *Pengaruh Hormon Testosterone Terhadap Pembentukan Batu Saluran Kemih Pada Tikus Wistar Jantan Melalui Ekspresi Osteopontin* (dibimbing oleh Wardihan Sinrang dan Aryadi Arsyadi)

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran hormone testosterone terhadap pembentukan kristal pada tikus wistar jantan melalui ekspresi osteopontin

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain posttest only kontrol design. Sebanyak 12 tikus berumur 10 minggu dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok tikus jantan yang diberi minum EG 0.75% dan kelompok tikus jantan yang diberi minum EG 0.75% dengan injeksi hormone testosterone. Selanjutnya, tikus diobservasi dan diberi makan pakan standar selama 30 hari. Kemudian, kedua kelompok tikus diterminasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata kadar osteopontin ginjal pada kelompok tikus jantan yang diberikan EG 0,75% dengan pemberian injeksi hormon testosterone secara signifikan lebih tinggi (29.16 ± 9.072) dibandingkan kelompok tikus jantan dengan EG 0,75% tanpa pemberian injeksi hormon testosterone (11.42 ± 3.692) dengan p value 0.001. Pemeriksaan histopatologi ginjal dengan pewarnaan HE pada kedua kelompok tikus memperlihatkan gambaran adanya batu pada tubulus-tubulus ginjal dan terjadi pembengkakan serta pelebaran dari pelvis renalis. Hal ini menunjukkan gambaran hidronefrosis yang memperlihatkan bukti efek dari obstruksi dari pembentukan batu. Sebagai kesimpulan, testosterone secara signifikan mampu mempromosikan pembentukan batu dengan meningkatkan kadar osteopontin ginjal pada pemodelan tikus hiperoksaluria yang diinduksi oleh Ethylene Glycol. Penelitian ini memberikan gambaran terhadap peran dari hormone seks terhadap pembentukan batu ginjal melalui ekspresi osteopontin ginjal.

Kata Kunci: urolithiasis, testosterone, hormone seks, osteopontin

ABSTRACT

ILHAM AKBAR RAHMAN. *The Role Of Testosterone Hormone On Crystal Formation Through The Renal Expression Of Osteopontin In Male Wistar Rat* (supervised by Wardihan Sinrang and Aryadi Arsyadi)

This study aims to investigate the role of testosterone hormone on crystal formation through osteopontin expression. This was an experimental study with post-test only control design. A total of 12 rats aged 10 weeks were divided into two groups which are male rats group fed with water containing EG (Ethylene Glycol) 0.75% and male rats group fed with water containing EG (Ethylene Glycol) 0.75% and were injected with testosterone hormone. Furthermore, the rats were observed and fed with standard diet for 30 days. Then, both groups were terminated. The kidneys were extracted and examined for Osteopontin expression. Histopathology examination was also performed in both groups. The result of the study showed that the mean kidney osteopontin expression in male rats fed with water containing EG 0.75% and received testosterone hormone injection were significantly higher (29.16 ± 9.072) compared to male rat groups fed with water containing EG 0.75% alone (11.42 ± 3.692) with p value 0.001. Histopathology examination with HE stain revealed that both groups demonstrated the presence of stone in kidney tubules, kidney swelling and pelvic ectasis. This feature suggested the presentation of hydronephrosis as a result of stone obstruction. As a conclusion, this study shed light on the role of hormonal sex of testosterone involving in crystal formation through osteopontin expression.

Keywords: urolithiasis, testosterone, hormone seks, osteopontin

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SAMPUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KEASLIAN SKRIPSI	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Gambaran Umum Batu Ginjal	4
2.2 Epidemiologi Batu Ginjal	5
2.3 Mekanisme Pembentukan Batu Ginjal	5
2.4 Efek Hormon Testosterone terhadap Pembentukan Batu Ginjal.....	15
2.5 Kerangka Teori	18
2.6 Kerangka Konsep	19
2.7 Hipotesis Penelitian	19
BAB 3. METODE PENELITIAN	20
3.1 Desain Penelitian	20
3.2 Variabel Penelitian	21
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	21
3.4 Populasi	21
3.5 Sampel dan Besaran Sampel	22
3.6 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	23
3.7 Prosedur Kerja	24
3.8 Definisi Operasional	25

3.9 Teknik Analisis	26
3.10 Alur Penelitian	28
3.11 Rencana Pengolahan dan Analisa Data	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	30
4.1 Hasil Penelitian	30
4.2 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian	30
4.3 Analisis Deskriptif Data Osteopontin Ginjal	31
4.4 Pembentukan Batu Ginjal	32
4.5 Pembahasan	33
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	44
5.1 Kesimpulan	44
5.2 Implikasi	44
5.3 Saran	44
5.4 Keterbatasan Penelitian	45
DAFTAR PUSTAKA	46
Lampiran	54

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penelitian epidemiologi yang dilakukan pada tahun 2005 oleh Japanese Society on Urolithiasis Research menemukan bahwa insidens dari batu saluran kemih atas memiliki resiko 2.4 kali lipat lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan dan batu yang terbanyak terdiri atas batu kalsium oxalate sekitar 74.9% dari laki-laki dan 63.1% pada perempuan. Rasio pria-wanita pasien dengan urolitiasis di beberapa negara adalah sekitar 2: 1 sampai 3: 1 dalam beberapa tahun terakhir (WESTBURY, 1974; Hodgkinson and Marshall, 1975; Yoshida, 1990). Meskipun patogenesis urolitiasis tampaknya bersifat multifaktorial dan rumit, perbedaan jenis kelamin yang diturunkan dari hormon seks dianggap mempengaruhi kejadian. Selain itu, beberapa laporan sebelumnya telah menyimpulkan bahwa testosteron menyebabkan urolitiasis dan estrogen menghambatnya (Lee *et al.*, 1996; Fan, Glass and Chandhoke, 1998; Fan, Chandhoke and Grampsas, 1999; Iguchi *et al.*, 1999; Yoshihara, Yamaguchi and Yachiku, 1999).

Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa itu mungkin karena variasi dalam ekskresi sitrat, karena ekskresi sitrat urin 24 jam ditemukan lebih tinggi pada wanita daripada pria. (Shorr, Bernheim and Tausky, 1942; HODGKINSON, 1962; Iguchi *et al.*, 1981; Tiselius, 1981). Sitrat urin yang diekskresikan, yang menghambat pertumbuhan dan agregasi kristal, terdapat pada konsentrasi yang lebih tinggi dalam urin wanita (Lee *et al.*, 1996; Iguchi *et al.*, 1999; Khan and Kok, 2004) dan penggantian estrogen meningkatkan ekskresi sitrat urin pada wanita pasca menopause. (Dey *et al.*, 2002) Perbedaan metabolisme sitrat secara luas dikenali sebagai penyebab perbedaan berbasis gender dalam kejadian urolitiasis.

Pada penelitian lain juga dilaporkan oleh Richardson mengamati bahwa hati tikus jantan memiliki aktivitas oksidase asam glikolat yang lebih tinggi, yang menyebabkan tikus jantan normal mengeluarkan lebih banyak asam oksalat daripada tikus jantan yang dikediri dan tikus betina normal. (RICHARDSON, 1964) Pengamatan ini membuat Finlayson mendalilkan bahwa kadar testosteron serum yang lebih rendah mungkin berkontribusi terhadap beberapa perlindungan terhadap oksalat penyakit batu pada wanita (Finlayson, 1974). Perbedaan jenis kelamin dalam pembentukan urolitiasis juga telah dilaporkan dalam pengamatan eksperimental di mana tikus jantan yang diberi etilena glikol lebih rentan untuk membentuk batu kemih daripada tikus betina, tetapi tidak ada penjelasan untuk fenomena menarik ini ditawarkan.

Osteopontin, glikoprotein terfosforilasi yang sangat asam, awalnya diisolasi dari matriks tulang termineralisasi dan baru-baru ini ditemukan di ginjal (Gokhale, Glenton and Khan, 1996; Madsen *et al.*, 1997; Yagisawa *et al.*, 1998) dan dalam matriks organik batu ginjal (McKee, Nancl and Khan, 1995). Makromolekul ini diketahui menghambat kristalisasi kalsium oksalat *in vitro* (Shiraga *et al.*, 1992; Worcester *et al.*, 1992) dan blok adhesi kristal kalsium oksalat monohidrat ke sel tubulus ginjal. Ekspresi osteopontin telah dilaporkan meningkat pada model eksperimental urolitiasis, (Umekawa *et al.*, 1995; Yagisawa *et al.*, 1998) menunjukkan bahwa hal itu mempengaruhi pembentukan batu secara *in vivo*. Kami berhipotesis bahwa hormon seks berperan dalam pembentukan batu melalui faktor litogenik, termasuk osteopontin. Dalam penelitian ini, kami menilai bagaimana pengaruh hormon seks testosterone pada faktor risiko litogenik urin dan ekspresi osteopontin di ginjal pada model tikus yang diberi etilen glikol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, diajukan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimana pengaruh hormone seks testosterone melalui ekspresi osteopontin terhadap kejadian pembentukan Kristal pada tikus Wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh hormone seks terhadap pathogenesis kejadian pembentukan Kristal pada tikus Wistar

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar osteopontin ginjal pada masing-masing tikus Wistar
- b. Mengetahui insiden dan deposisi kristal pada tikus yang diberi Ethylene Glycol

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu: dengan dilakukannya penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh hormone seks terhadap faktor yang terlibat dalam pathogenesis pembentukan Kristal pada tikus nephrolithiasis
2. Manfaat aplikasi untuk masyarakat: dari hasil penelitian ini diharapkan dengan adanya pengetahuan mengenai pengaruh hormone seks terhadap pembentukan Kristal dapat menjadi pertimbangan dalam tatalaksana kasus Nephrolithiasis

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gambaran Umum Batu Ginjal

Batu ginjal terutama terdapat banyak di ginjal (Luigia and Summ, 2012). Manusia telah terkena batu saluran kemih sejak berabad-abad yang lalu sejak 4000 SM (López and Hoppe, 2010), dan ini adalah penyakit saluran kemih yang paling umum. Pencegahan kekambuhan batu ginjal masih menjadi masalah serius dalam kesehatan manusia (Mikawlawng and Kumar, 2014), pencegahan kekambuhan batu membutuhkan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme yang terlibat dalam pembentukan batu (Khan *et al.*, 2016). Batu ginjal telah dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit ginjal kronis (Sigurjonsdottir *et al.*, 2015), gagal ginjal tahap akhir (El-Zoghby *et al.*, 2012; Mikawlawng and Kumar, 2014), penyakit kardiovaskular (Rule *et al.*, 2010), diabetes, dan hipertensi (Taylor, Stampfer and Curhan, 2005). Telah dikemukakan bahwa batu ginjal mungkin merupakan kelainan sistemik yang terkait dengan sindrom metabolik. Nefrolitiasis bertanggung jawab atas 2 sampai 3% dari kasus ginjal stadium akhir. Gejala batu ginjal terkait dengan lokasinya baik itu di ginjal, ureter, atau kandung kemih (Courbebaisse *et al.*, 2017). Awalnya pembentukan batu tidak menimbulkan gejala apapun. Kemudian, beberapa gejala yang terdiri atas kolik ginjal (nyeri kram hebat), nyeri Flank (nyeri di pinggang bagian belakang), hematuria (kencing berdarah), uropati obstruktif (penyakit saluran kemih), infeksi saluran kemih, penyumbatan urin, dan hidronefrosis (pelebaran ginjal). Kondisi ini dapat menyebabkan mual dan muntah terkait sering dari peristiwa batu (Teichman, 2004). Bagi kita, perawatan dan waktu yang hilang dari pekerjaan melibatkan biaya yang cukup besar yang berdampak pada kualitas hidup dan perekonomian bangsa.

2.2 Epidemiologi Batu Ginjal

Secara global, prevalensi penyakit batu ginjal dan tingkat kekambuhan meningkat (Knoll, 2010), dengan pilihan obat efektif yang terbatas. Urolitiasis mempengaruhi sekitar 12% populasi dunia pada tahap tertentu dalam hidup mereka (Chauhan, Joshi and Vaidya, 2011). Ini mempengaruhi semua usia, jenis kelamin, dan ras (Moe, 2006; Romero, Akpınar and Assimos, 2010) tetapi terjadi lebih sering pada pria daripada pada wanita dalam usia 20-49 tahun (Edvardsson *et al.*, 2013). Jika pasien tidak menggunakan metafilaksis, maka Tingkat kekambuhan formasi batu sekunder diperkirakan 10-23% per tahun, 50% dalam 5-10 tahun, dan 75% dalam 20 tahun pasien (Moe, 2006). Namun, tingkat kekambuhan seumur hidup lebih tinggi pada laki-laki, meskipun kejadian nefrolitiasis meningkat di antara perempuan (Afsar *et al.*, 2017). Oleh karena itu, manajemen profilaksis sangat penting untuk mengelola urolitiasis. Penelitian terbaru melaporkan bahwa prevalensi urolitiasis telah meningkat dalam beberapa dekade terakhir di negara maju dan berkembang. , tren yang berkembang diyakini terkait dengan perubahan dalam modifikasi gaya hidup seperti kurangnya aktivitas fisik dan kebiasaan makan dan pemanasan global (Romero, Akpınar and Assimos, 2010). Di Amerika Serikat, batu ginjal memengaruhi 1 dari 11 orang, dan diperkirakan 600.000 orang Amerika menderita batu kemih setiap tahun. Pada populasi India, sekitar 12% dari mereka diperkirakan mengalami batu saluran kemih dan 50% di antaranya mungkin berakhir dengan hilangnya fungsi ginjal (Joseph, Parekh and Joshi, 2005).

2.3 Mekanisme Pembentukan Batu Ginjal

Patogenesis batu ginjal atau biomineralisasi adalah proses biokimia kompleks yang masih belum dipahami sepenuhnya (Aggarwal *et al.*, 2013). Pembentukan batu ginjal adalah proses biologis yang melibatkan perubahan fisikokimia dan super saturasi urin. Larutan jenuh mengacu pada larutan yang mengandung lebih banyak bahan terlarut daripada yang bisa dilarutkan oleh

pelarut dalam keadaan normal (Basavaraj *et al.*, 2007). Sebagai hasil dari kejenuhan, endapan zat terlarut dalam urin menyebabkan nukleasi dan kemudian terbentuk konkresi kristal. , pada is, kristalisasi terjadi ketika konsentrasi dua ion melebihi titik jenuhnya dalam larutan (Parmar, 2004). Transformasi cairan menjadi fase padat dipengaruhi oleh pH dan konsentrasi zat berlebih yang spesifik. Tingkat kejenuhan urin sehubungan dengan konstituen pembentuk batu seperti kalsium, fosfor, asam urat, oksalat, sistin, dan volume urin yang rendah merupakan faktor risiko untuk litiasis Kristal. Proses kristalisasi bergantung pada termodinamika (yang mengarah ke nukleasi) dan kinetika (yang terdiri dari laju nukleasi atau pertumbuhan kristal) dari larutan jenuh (Kok, Papapoulos and Bijvoet, 1990). Oleh karena itu, litiasis dapat dicegah dengan menghindari kejenuhan.

Namun, perlu dicatat bahwa pembentukan batu biasanya bergantung pada tingkat ketidakseimbangan antara inhibitor urin dan promotor kristalisasi. Semua batu memiliki kejadian serupa sehubungan dengan fase mineral pembentukan batu. Tapi, urutan kejadian yang mengarah pada pembentukan batu di3ers tergantung dari jenis batu dan kimiawi urin. Misalnya, kristalisasi batu berbasis kalsium (kalsium oksalat atau kalsium fosfat) terjadi dalam urin jenuh jika dengan konsentrasi rendah dalam hibitor. Asam urat mengganggu kelarutan kalsium oksalat dan mendorong pembentukan batu CaOx. Dalam kontrol yang sehat, proses kristalisasi ditentang oleh zat penghambat dan aman (Luigia and Summ, 2012). Urutan peristiwa yang memicu pembentukan batu meliputi nukleasi, pertumbuhan, agregasi, dan retensi kristal di dalam ginjal (Chhiber *et al.*, 2014).

1. *Inti Kristal*. Langkah pertama dalam pembentukan batu ginjal dimulai dengan pembentukan inti (disebut sebagai nidus) dari urin jenuh yang tertahan di dalam ginjal (Khan and Kok, 2004). Dalam cairan jenuh, atom, ion, atau molekul bebas mulai membentuk cluster mikroskopis yang mengendap ketika energi bebas massal cluster lebih kecil dari cairan.

Misalnya, molekul larut bermuatan seperti kalsium dan oksalat bergabung untuk membentuk kristal kalsium oksalat dan menjadi tidak larut (Basavaraj *et al.*, 2007). Nukleasi dapat dibentuk di ginjal melalui partikel bebas. Dalam larutan jenuh, jika pemotor melebihi inhibitor, nukleasi dimulai (Basavaraj *et al.*, 2007). Setelah inti dibuat (dan / atau jika berlabuh), kristalisasi dapat terjadi pada tekanan kimia yang lebih rendah daripada yang diperlukan untuk pembentukan inti awal. Sel epial yang ada, gips urin, sel darah merah, dan kristal lain dalam urin dapat bertindak sebagai pusat nukleasi dalam proses pembentukan inti yang disebut nukleasi heterogen (Aggarwal *et al.*, 2013). matriks organik, mukopolisakarida bertindak sebagai agen pengikat dengan meningkatkan nukleasi heterogen dan agregasi Kristal (Ahmed, Hasan and Alam, 2016). Di sisi lain, nanobacteria diklaim membentuk struktur apatit yang berfungsi sebagai pusat kristalisasi pembentukan batu (Kajander and Çiftçioglu, 1998). , Seluruh proses mempotensiasi pembentukan batu. Peran bakteri pendegradasi oksalat, seperti *Oxalobacter formigenes*, dalam pembentukan batu CaOx adalah subjek penelitian saat ini (Xu *et al.*, 2013). Kami, pengobatan yang menargetkan proses intervensi nukleasi adalah salah satu pendekatan terbaik untuk mengendalikan batu ginjal.

2. *Pertumbuhan Kristal.* Kristal dalam urin saling menempel untuk membentuk massa batu keras kecil yang disebut pertumbuhan kristal. Pertumbuhan batu dicapai melalui agregasidibentuk sebelumnya kristal atau nukleasi kristal sekunder pada permukaan yang dilapisi matriks (Ratkalkar and Kleinman, 2011). Setelah nidus tercapai, energi bebas keseluruhan berkurang dengan menambahkan komponen kristal baru ke permukaannya, energi bebas total cluster ditingkatkan oleh energi permukaan. , Proses pertumbuhan batu lambat dan membutuhkan waktu lebih lama untuk menghalangi tubulus ginjal (Basavaraj *et al.*, 2007). Dari matriks organik, terutama protein Tamm-Horsfall dan osteopontin merupakan promotor pembentukan batu CaOx (Knoll, 2010). Di bawah studi in vitro, kristal yang

diinduksi dalam urin manusia menunjukkan hubungan yang erat antara kristal yang mengandung kalsium dan matriks organik (lipid dan protein). Lipid dari membran sel pada dasarnya terlibat dalam nukleasi Kristal (Khan *et al.*, 1996).

3. *Agregasi Kristal.* Proses di mana massa kecil kristal yang keras dalam larutan saling menempel untuk membentuk batu yang lebih besar disebut agregasi. Semua model urolitiasis CaOx mengakui bahwa agregasi kristal mungkin terlibat dalam retensi kristal di dalam ginjal (Aggarwal *et al.*, 2013). Agregasi kristal dianggap sebagai langkah paling kritis dalam pembentukan batu.

4. *Interaksi Sel Kristal.* Penempelan kristal yang tumbuh dengan lapisan tubulus ginjal sel epitel disebut sebagai retensi kristal atau interaksi sel Kristal (SCHEPERS *et al.*, 2002). Pada individu dengan hiperoksaluria, sel epitel tubular ginjal terluka karena paparan konsentrasi oksalat tinggi atau kristal kalsium oksalat monohidrat (COM) tajam (Khan, 2006). Hasil interaksi sel kristal dalam pergerakan kristal dari sisi basolateral sel ke membran basal (Courbebaisse *et al.*, 2017), kristal kemudian dapat terbawa ke dalam sel dan berlabuh ke membran basal ginjal (Tsujihata, 2008). Interaksi kristal COM dengan permukaan sel epitel ginjal bisa menjadi kejadian awal yang kritis pada nefrolitiasis. Kekuatan retensi yang meningkat antara kristal dan sel epitel tubulus ginjal yang terluka mendorong kristalisasi CaOx (Verkoelen, Van der Boom and Romijn, 2000). Sebagian besar kristal yang menempel pada sel epitelial diperkirakan dicerna oleh makrofag dan / atau lisosom di dalam sel dan kemudian dibuang bersama urin (Tsujihata, 2008). Setelah cedera sel tubulus ginjal, degradasi sel menghasilkan banyak vesikel membran yang merupakan nukleator kristal kalsium seperti yang didukung oleh penelitian *in vitro* dan *in vivo* (Aggarwal *et al.*, 2013). Sel yang terluka melepaskan zat seperti fragmen protrombin ginjal-1 atau protein anionik

lainnya yang menyebabkan aglomerasi kristal COM (Moryama *et al.*, 2005). Spesies oksigen reaktif dianggap salah satu faktor yang terlibat dalam cedera sel ginjal (Saeed R. Khan *et al.*, 2002). Kami, pengurangan stres oksidatif ginjal bisa menjadi pilihan pengobatan yang efektif.

Sel yang terluka berpotensi membalikkan membran selnya yang bersifat anionik terhadap lingkungan kemih dan bertindak sebagai tempat menempelnya kristal. Kristal COM memiliki sifat perlekatan yang lebih kuat terhadap membran anionik terbalik (Saeed R. Khan *et al.*, 2002), dibandingkan kristal kalsium oksalat dihidrat (COD) (Barros, Schor and Boim, 2003). Di sisi lain, deposisi kristal COM diamati pada sel epitel ginjal anjing Madin-Darby (sel MDCK), dibandingkan pada sel epitel tubular proksimal yang berasal dari model studi ginjal babi (sel LLC-PK1) (Rabinovich *et al.*, 2006). Perbedaan preferensial mungkin karena adanya molekul pengikat seperti hyaluronan pada sel epitel ginjal kaninus Madin-Darby untuk perlekatan kristal COM (Verkoelen, Van der Boom and Romijn, 2000). Meskipun mekanisme rinci interaksi sel kristal masih belum dieksplorasi, salah satu cara terbaik untuk mengobati urolitiasis adalah dengan mengontrol retensi sel kristal.

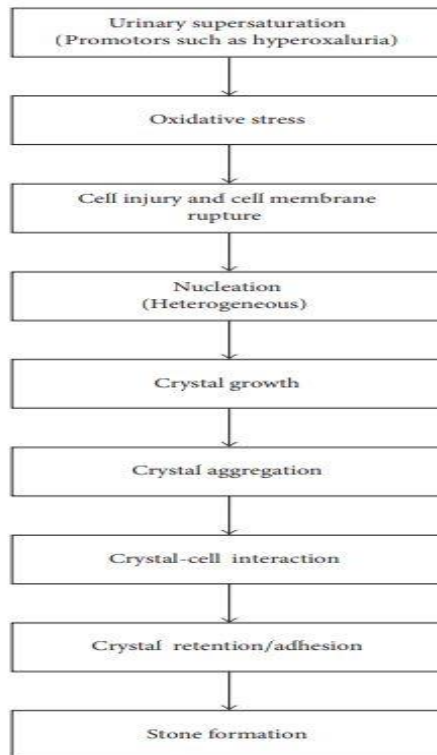
5. Endositosis Kristal CaOx. Endositosis atau penelanan kristal oleh sel tubulus ginjal merupakan proses paling awal dalam pembentukan batu ginjal. Studi tentang interaksi sel kristal kultur jaringan menunjukkan bahwa kristal COM dengan cepat menempel pada mikrovili di permukaan sel dan kemudian diinternalisasi. Molekul polianion hadir dalam cairan tubular / urin seperti glikosaminoglikan, glikoprotein, dan sitrat dapat melapisi kristal dan menghambat pengikatan kristal COM ke membran sel (Aggarwal *et al.*, 2013). Misalnya, Tamm – Horsfall glycoprotein (THP) memiliki peran biologis ganda dalam pembentukan batu. Lieske dkk. (Lieske *et al.*, 1994) melaporkan bahwa THP dapat meningkatkan pembentukan batu ginjal dengan memulai interaksi kristal COM dengan sel tubular distal nefron. Studi lain mengungkapkan bahwa, dengan menurunkan pH dan meningkatkan

kekuatan ionik, viskositas THP meningkat yang menunjukkan kecenderungan tinggi polimerisasi dan gagal untuk menghambat kristalisasi. Selain itu, THP menjadi promotor yang kuat dari penghitungan kristal dengan adanya ion kalsium tambahan (Hess, 1992). Sebaliknya, THP dianggap melindungi pembentukan batu COM dengan menghambat agregasi COM ketika berada pada pH tinggi dan kekuatan ionik rendah seperti yang dilaporkan oleh Hess (Hess, 1992). Tes agregasi COM mengungkapkan bahwa THP desialilasi mendorong agregasi COM, sedangkan THP normal menghambat agregasi. Laporan serupa mengungkapkan bahwa THP dapat menghambat agregasi kristal kalsium oksalat, sedangkan uromodulin dapat meningkatkan agregasi (Carvalho, Mulinari and Nakagawa, 2002). Inaktivasi gen THP dalam sel induk embrionik tikus menghasilkan pembentukan kristal kalsium secara spontan di ginjal dewasa adalah bukti yang meyakinkan bahwa THP adalah penghambat nefrolitiasis manusia yang kritis dalam urin (Mo *et al.*, 2004).

Berbagai peristiwa seluler dan ekstraseluler terlibat selama pembentukan batu. Modulator yang menargetkan langkah-langkah dari kejenuhan hingga retensi kristal mungkin merupakan sarana potensial untuk memblokir pembentukan batu. Demikian pula, penyumbatan molekul pengikat kristal (seperti osteopontin, asam hialuronat, asam sialat, dan monosit chemoattractant protein-1) yang diekspresikan pada membran sel epitel mungkin merupakan pendekatan alternatif untuk mencegah pembentukan batu (Aggarwal *et al.*, 2013). Temuan Eksperimental menunjukkan bahwa kalsifikasi batu dipicu oleh spesies sapi ygen reaktif (ROS) dan perkembangan stres oksidatif (Khan, 2014). Penelitian *in vitro* (Asselman *et al.*, 2003; Singhto *et al.*, 2010) dan *in vivo* (Yamaguchi *et al.*, 2005; Hirose *et al.*, 2010) telah menunjukkan bahwa kristal CaOx bersifat toksik bagi sel epitel ginjal yang menyebabkan cedera dan kematian sel ginjal. Demikian pula, paparan hiperkalsiuria menghasilkan cedera seluler dan peroksidasi lipid yang diinduksi ROS yang merangsang

deposisi kalsium oksalat. Patofisiologi batu kemih untuk kawin tidak sepenuhnya dipahami. Ringkasan dari berbagai langkah yang terlibat dalam pembentukan batu ditunjukkan di bawah ini (Gambar 1).

Gambar 1. Gambaran skematik pembentukan batu ginjal



6. *Cedera Sel dan Apoptosis*. Paparan oksalat atau kristal CaOx tingkat tinggi menyebabkan cedera sel epitel, yang merupakan faktor predisposisi pembentukan batu berikutnya. Deposisi kristal CaOx di ginjal mengatur ekspresi dan sintesis makromolekul yang dapat meningkatkan peradangan (Hackett, Shevock and Khan, 1994). Kristal mungkin endositosis oleh sel atau diangkut ke interstitium. Telah disarankan bahwa sel yang terluka mengembangkan nidus yang mendorong retensi partikel pada permukaan papiler ginjal (Fasano and Khan, 2001). Pada individu dengan hiperoksaluria primer yang parah, sel tubular ginjal terluka dan kristal melekat padanya. Penambahan kristal CaOx ke lini sel ginjal anjing Madin-Darby (MDCK)

menunjukkan peningkatan pelepasan enzim lisosom, prostaglandin E2, dan enzim sitosol. Sebuah studi pada model hewan juga mengungkapkan bahwa administrasi konsentrasi tinggi kristal CaOx atau ion oksalat tampaknya menjadi racun yang menyebabkan kerusakan sel tubular ginjal (Aggarwal *et al.*, 2013). Telah dikemukakan bahwa oksalat meningkatkan ketersediaan radikal bebas dengan menghambat enzim yang bertanggung jawab atas degradasinya. Misalnya, spesies oksigen reaktif dapat merusak membran mitokondria dan mengurangi potensi transmembrannya. Peristiwa ini adalah fitur yang diketahui dari proses awal di jalur apoptosis (Chaturvedi *et al.*, 2002).

Apoptosis pada tingkat sel tubulus ginjal dapat menyebabkan pembentukan batu melalui kematian sel dan nekrosis postapoptosis yang dapat meningkatkan agregasi dan pertumbuhan kristal kalsium. Faktanya telah didukung oleh penelitian *in vitro* pada sel MDCK yang terpapar ion oksalat (Hsieh *et al.*, 2003). Namun, perlu dicatat bahwa beberapa sel tidak merespon cedera oksalat, mungkin karena fakta bahwa perubahan ekspresi gen dapat melindungi dari apoptosis dan kemudian menghambat dari litiasis (Dal Moro *et al.*, 2005). Temuan ini menyoroti perlunya penelitian di masa depan yang mengklarifikasi target biokimia baru pembentukan batu ginjal dan kegunaan penghambat p38 MAPK dalam mencegah pembentukan batu.

7. Dasar Genetik Pembentukan Batu Ginjal. Faktor lingkungan yang berinteraksi dengan faktor genetik yang mendasari menyebabkan penyakit batu langka (Sayer, 2008). Produksi promotor dan hibitor kristalisasi bergantung pada berfungsinya sel epitel ginjal. Disfungsi seluler mempengaruhi supersaturasi ekskresi urin dengan mempengaruhi ion-ion seperti kalsium, oksalat, dan sitrat (Khan and Canales, 2009). Beberapa cacat genetik yang menyebabkan pembentukan batu ditunjukkan pada Tabel1.

Tabel 1. Cacat genetik penyebab terjadinya batu ginjal

Gene	Gene product/function	Renal phenotype
VDR	Vitamin D receptor	Decreased calcium reabsorption leading to hypercalciuria and nephrocalcinosis
CLCN5	Cl/H antiporter	Inactivating mutation causes hypercalciuria, hyperphosphaturia, low molecular weight proteinuria, nephrocalcinosis, stone
CASR	Calcium sensing receptor	Gain of function mutation produces hypercalciuria, nephrocalcinosis, stone
CLDN16	Tight junction protein	Hypercalciuria, magnesium wasting, nephrocalcinosis, stone
NPT2a/c	Sodium phosphate cotransporter	Hypercalciuria, hypophosphatemia, phosphate wasting, nephrocalcinosis, stone
TRPV5	Calcium selective transient receptor potential channel	Hypercalciuria, hyperphosphaturia
sAC	Soluble adenylate cyclase/bicarbonate exchanger/	Hypercalciuria, stones
KLOTHO	Aging suppression protein/regulator of calcium homeostasis	Hypercalciuria

8. Plakat Randall.

Plak Randall tampaknya menjadi asal mula perkembangan batu kemih meskipun tidak jelas apakah itu melibatkan semua jenis batu atau tidak. Selain itu, patogenesis plak Randall itu sendiri tidak diketahui dengan jelas. Sebagian besar batu CaOx ditemukan menempel dengan papila ginjal di lokasi plak Randall. Itu terletak di membran basal interstisial di loop Henle. Kalsium fosfat (apatit), dan komposisi kristal purin diidentifikasi dalam plak, sedangkan apatit dominan (Carvalho, Mulinari and Nakagawa, 2002). Awalnya, kristal kalsium fosfat dan matriks organik disimpan di sepanjang membran basal dari loop tipis Henle dan meluas lebih jauh ke ruang interstisial ke urothelium, membentuk apa yang disebut plak Randall. Bukti menunjukkan bahwa pembentukan kristal apatit interstisial primer secara terpisah menyebabkan pembentukan batu CaOx (Knoll, 2010). Dalam urin yang sangat jenuh, kristal menempel pada urothelium yang dapat meningkatkan pertumbuhan batu selanjutnya.

Karena cedera sel ginjal, plak terpapar urin super jenuh. Produk kerusakan (degradasi) sel epitel ginjal meningkatkan nukleasi heterogen dan meningkatkan kepatuhan kristal dalam sel ginjal. Kalsifikasi plak Randall

dipicu oleh stres oksidatif. Sel dapat mengekspresikan molekul pada tubulus distal dan pengumpul yang bertindak sebagai tempat pengikatan kristal seperti fosfatidilserin, CD44, osteopontin, dan hyaluronan (Chhiber *et al.*, 2014). Sel epitel ginjal dari lengkung Henle atau duktus pengumpul menghasilkan vesikula membran di sisi basal yang menyebabkan pembentukan wabah, us, endapan kristal apatit telah diusulkan untuk bertindak sebagai nidus untuk pembentukan batu CaOx dengan menempel pada molekul matriks lebih lanjut. Namun, kekuatan pendorong dalam pembentukan plak dan molekul matriks yang terlibat tetap sulit dipahami. Batu ginjal baik menempel pada papila ginjal atau ditemukan bebas (Kok and Khan, 1994). Menurut jalur partikel Ixed, awal deposisi kalsium fosfat (CaP) di interstitium membentuk nukleus untuk pembentukan CaOx. CaP yang terbentuk di membran basal dari loop Henle, duktus pengumpul meduler bagian dalam, dan duktus Bellini berfungsi sebagai tempat perlekatan untuk perkembangan batu. Pembentuk batu idiopatik mengembangkan CaOx yang melekat pada situs Ixed di plak terstitial (Evan, 2010). Batu dari asidosis tubulus distal menempel pada sumbat yang menonjol dari duktus yang melebar dari Bellini, sedangkan batu cystinuria tidak menempel pada penyakit ginjal (ditemukan bebas) (Evan, 2010). CaP, asam urat, atau kristal sistin yang terbentuk di sumbat tubulus ginjal di saluran pengumpul terminal. Ketika mineralisasi mencapai permukaan papiler ginjal, pecahnya plak yang mengekspos kristal CaP ke urin pelvis. , en, makromolekul urin mengendap di atas kristal CaPterpapar

9. Inhibitor dan Promotor Batu Ginjal.

Inhibitor adalah zat yang menurunkan inisiasi supersaturasi, nukleasi, pertumbuhan kristal, laju agregasi, atau proses lain yang diperlukan untuk pembentukan batu (Basavaraj *et al.*, 2007). Biasanya, urin mengandung bahan kimia yang mencegah pembentukan kristal. Inhibitor dalam urin termasuk anion organik kecil seperti sitrat, anion anorganik kecil seperti

pirofosfat, kation multivalen me tallic seperti magnesium, atau makromolekul seperti osteopontin, glikosaminoglikan, glikoprotein, fragmen protrombin urin, dan protein Tamm – Horsfall (Ratkalkar and Kleinman, 2011) . Inhibitor ini tampaknya tidak bekerja sama untuk semua orang; oleh karena itu, sebagian orang membentuk batu. Namun, jika kristal yang terbentuk tetap kecil, biasanya kristal mengalir melalui saluran kemih dan keluar dari tubuh dengan percikan urin tanpa diketahui. Inhibitor dapat bertindak baik secara langsung dengan berinteraksi dengan kristal atau secara tidak langsung dengan mempengaruhi lingkungan kemih. Ketika senyawa penghambat terserap ke permukaan kristal, itu menghambat nukleasi, pertumbuhan kristal, agregasi, atau pelekatan sel kristal. Sebaliknya, promotor adalah zat yang memfasilitasi pembentukan batu dengan berbagai mekanisme. Beberapa promotor termasuk lipid membran sel (fosfolipid, kolesterol, dan glikolipid) (Khan and Kok, 2004), peningkatan hormon kalsitriol melalui stimulasi hormon paratiroid, oksalat, kalsium, natrium, sistin, dan volume urin rendah. Di antara pembentuk batu rekuren, ekskresi oksalat urin ditemukan lebih tinggi, sedangkan ekskresi sitrat lebih rendah. Studi menunjukkan bahwa oksalat dapat meningkatkan klorida, natrium, dan reabsorpsi air di tubulus proksimal dan mengaktifkan beberapa jalur pensinyalan di sel epitel ginjal (Marengo and Romani, 2008). Secara umum, ketidakseimbangan antara inhibitor batu kemih dan promotor telah disarankan

2.4 Efek Hormon Testosterone terhadap pembentukan batu ginjal

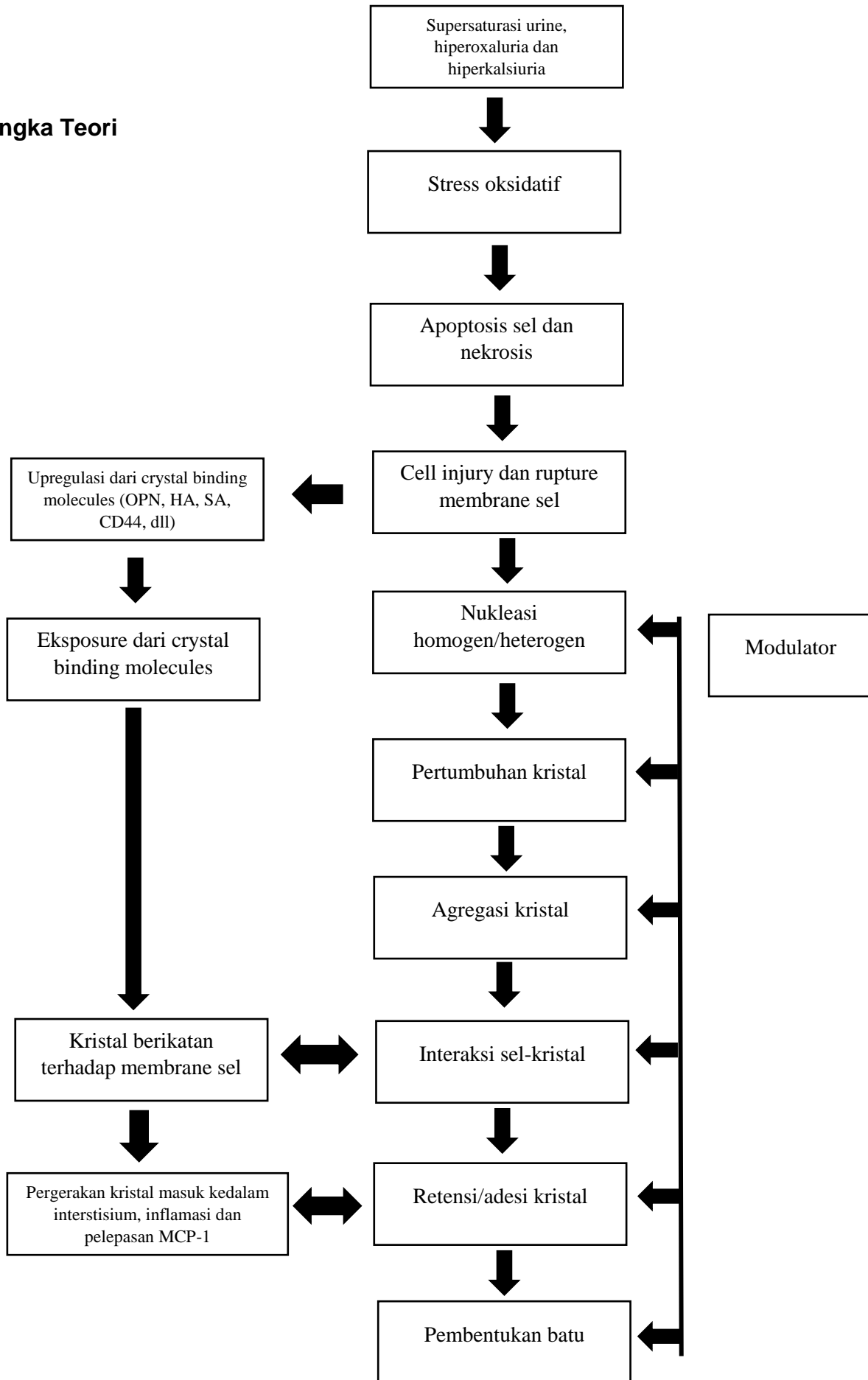
Testosteron serum ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan urolitiasis, konsisten dengan kesimpulan sebelumnya dari Naghii *et al.* (Naghii *et al.*, 2014) dan Watson *et al.* (Williams, 2011) bahwa kadar testosteron total serum cenderung lebih tinggi pada pasien urolitik daripada kontrol. Pada model hewan urolitiasis juga deposisi kristal yang luas di jaringan ginjal telah dilaporkan pada tikus jantan, testosteron diberikan pada tikus jantan dan betina, sedangkan beberapa deposit kristal dilaporkan pada betina utuh, betina

yang dikebiri, jantan yang dikebiri dan jantan yang diberikan estradiol menunjukkan bahwa testosteron adalah a promotor dan estradiol adalah penghambat pengendapan kristal ginjal karena pengaruhnya terhadap plasma dan metabolisme oksalat urin (Yoshihara, Yamaguchi and Yachiku, 1999).

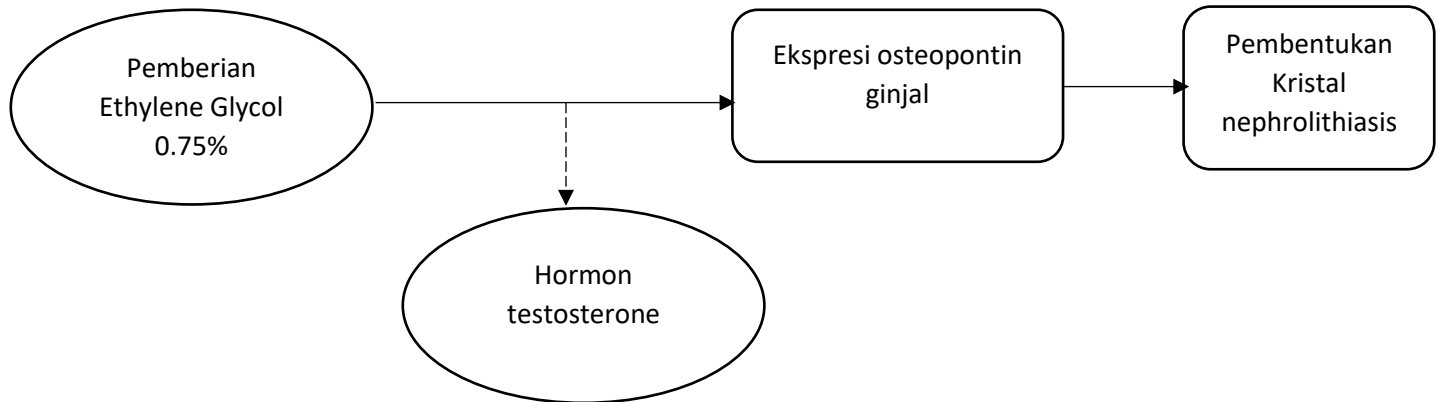
Testosteron dilaporkan meningkatkan pembentukan batu ginjal dengan menekan ekspresi osteopontin ginjal dan meningkatkan ekskresi oksalat dalam urin (Yagisawa *et al.*, 2001). Ini cenderung meningkatkan kadar asam glikolat oksidase (GAO) hati, suatu enzim dalam jalur metabolisme untuk sintesis oksalat urin yang mengakibatkan hiperoksaluria. Oleh karena itu, ada dalil bahwa peningkatan kadar testosteron pada pasien urolitiatik dapat menyebabkan peningkatan sintesis GAO, mengakibatkan peningkatan ekskresi oksalat dalam urin dan lebih banyak insiden pembentukan batu kalsium oksalat urin. Hal ini juga terbukti pada populasi pasien saat ini dengan lebih banyak pasien ditemukan dengan batu kalsium oksalat dan batu campuran kalsium oksalat dan fosfat yang mengkonfirmasi gangguan metabolisme oksalat. Meskipun di India lebih banyak insiden batu kalsium oksalat dilaporkan (Trinchieri, 2008), skrining androgen harus dipastikan pada pasien urolitiatik ini untuk mengungkap salah satu penyebab yang mendasari. Ini lagi-lagi konsisten dengan temuan bahwa pria yang membentuk batu mengeluarkan lebih banyak kalsium dan oksalat (dua promotor penting litogenesis), sementara lebih sedikit sitrat (penghambat penting litogenesis) dibandingkan wanita (Curhan *et al.*, 2001). Dalam satu penelitian, testosteron serum yang rendah diamati pada pasien urolitiatik dengan sindrom metabolik, (Otunctemur *et al.*, 2015) tetapi dalam penelitian ini, urolitiatik testosteron terkait dengan ekskresi asam urat urin yang lebih tinggi pada pasien ASF dan ekskresi oksalat urin yang lebih tinggi dalam kelompok kontrol meningkatkan kemungkinan bahwa testosteron mungkin terlibat dalam patogenesis batu ginjal melalui asam urat urin yang lebih tinggi. dan oksalat (Shakhssalim *et al.*, 2011). Testosteron bebas dianggap sebagai bentuk

hormon aktif biologis yang berinteraksi pada reseptor jaringan target, (Litman *et al.*, 2006) sedangkan dihidrotestosteron, bentuk yang lebih kuat yang dihasilkan dari testosteron oleh enzim sitosom 5 α -reduktase, ditemukan sebagian bertanggung jawab untuk hiperoksaluria berlebihan pada model urolitiasis etilen glikol tikus (Fan, Glass and Chandhoke, 1998). Dalam penelitian ini, peningkatan kadar testosteron bebas dan dihidrotestosteron dilaporkan dan peningkatan kemudian signifikan menunjukkan kemungkinan efek bentuk testosteron yang lebih kuat pada pembentukan batu pada pasien urolitik. Hasil serupa diperoleh oleh Nath *et al.* dengan testosteron total dan bebas serum yang lebih tinggi dan 24 jam oksalat urin dalam pembentuk batu pria dengan korelasi positif antara testosteron serum dan oksalat urin.^[23] Dalam laporan kasus lain juga, hasil estimasi testosteron dua kali diulang, testosteron bebas, dihidrotestosteron, estradiol, dan globulin pengikat hormon seks mengungkapkan hiperandrogenisitas, yang menunjukkan hubungan antara testosteron serum dan urolitiasis (Naghii and Hedayati, 2010). Kadar estradiol serum yang lebih tinggi dianggap sebagai faktor pelindung dari pembentukan batu seperti yang ditunjukkan pada wanita pascamenopause yang menderita lebih sedikit batu kalsium oksalat ginjal (Jensen *et al.*, 2014). Kadar estradiol yang lebih tinggi dalam penelitian ini menunjukkan tingkat konversi testosteron total menjadi estradiol yang lebih tinggi, tetapi tetap gagal melindungi dari urolitiasis. Penjelasan yang mungkin mungkin satu-satunya penurunan kadar testosteron bersama dengan tindakan estradiol yang lebih tinggi sebagai tindakan perlindungan untuk urolitiasis, yang tidak diamati pada kelompok pasien ini. Hal ini kembali didukung oleh temuan bahwa pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik, hiperandrogenisme memicu pembentukan batu kemih dan diketahui sebagai faktor risiko pembentukan penyakit batu kemih (Kaygusuz *et al.*, 2013).

2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis Penelitian

Beberapa hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Terdapat perbedaan kadar ekspresi osteopontin ginjal antara kelompok tikus yang diberi EG 0.75% dalam air minum dan kelompok tikus yang diberi EG 0.75% dalam air minum dengan injeksi testosterone
2. Terdapat pembentukan kristal batu pada ginjal tikus yang diberi EG 0.75%