

BAB 6

PEMBAHASAN

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian *Beta Glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* terhadap ekspresi kadar sel CD34⁺ didarah mencit model fibrosis hepar. Pada penelitian Fan, fibrosis hepar pada mencit dapat terjadi dengan melakukan induksi *Carbon Tetrachloride* (CCL₄) yang diinjeksikan secara intraperitoneal (Fan *et al.*, 2013).

Penelitian ini dilakukan untuk mengamati kadar ekspresi sel CD34⁺ pada darah mencit model fibrosis hepar. Induksi fibrosis hepar menggunakan Karbon Tetraklorida(CCL₄) dilakukan pada kelompok kontrol positif secara intraperitoneal. Kerusakan hepar yang diakibatkan oleh induksi CCL₄ timbul karena toksisitas CCL₄ yang dimediasi oleh zat reaktifnya yaitu triklorometil (CCl₃⁻). Hasil reaksi biotransformasi berupa triklorometilperoksi (Cl₃COO⁻) yang bersifat radikal bebas(Tirkey *et al.*, 2005). Kerusakan yang terjadi pada hepar akan menyebabkan terjadinya mobilisasi *Hematopoietic Stem Cell* secara spontan ke pembuluh darah perifer(Tsolaki, 2014). Berdasarkan uji Post Hoc pada kelompok mencit yang diinduksi CCL₄ tanpa diberi terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* (K_p) menunjukkan peningkatan kadar sel CD34⁺ didarah secara bermakna jika dibandingkan dengan kelompok mencit normal tanpa diinduksi CCL₄ (K_n). Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa induksi CCl₄ ditandai dengan sel yang tersusun secara ireguler disekeliling vena sentralis, selain itu tampak degenerasi balon secara merata yang ditandai dengan sitoplasma sel tampak pucat (Kumar, *et al.*, 2013). Pada penelitian Nahdliyah 2013, diketahui bahwa pada hewan coba yang diinduksi CCl₄ didapatkan adanya

sel yang mengalami nekrosis dimana ditemukan infiltrasi *mononuclear cell* dan sinusoid hepar yang tidak tampak.

Hasil penelitian pada kelompok perlakuan menunjukkan penurunan dari kadar ekspresi sel CD34⁺ darah pada mencit yang diinduksi dengan CCL₄ dan diberikan terapi menggunakan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dengan dosis 25 mg/kgBB, 50mg/kgBB, dan 100mg/kgBB bila dibandingkan dengan kelompok mencit yang diinduksi CCL₄ tanpa diberikan terapi menggunakan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae*. Berdasarkan uji *Oneway ANOVA*, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada setiap kelompok perlakuan terdapat perbedaan jumlah kadar ekspresi sel CD34⁺ darah yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi menggunakan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan jumlah kadar ekspresi sel CD34⁺ darah pada mencit model fibrosis hepar.

Uji *Post hoc Tukey* pada hasil penelitian menunjukkan ada penurunan pada jumlah kadar ekspresi sel CD34⁺ darah yang berbeda secara signifikan antara kelompok mencit yang diinduksi CCL₄ tanpa diberikan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dengan ketiga kelompok perlakuan yang diinduksi CCL₄ dan diterapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae*. Antara kelompok perlakuan ketiga (P₃) yang diberikan terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dosis 100 mg/kgBB dengan kelompok perlakuan pertama (P₁) yang diberikan terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dosis 25 mg/kgBB dan kelompok perlakuan kedua (P₂) yang diberikan terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dosis 50 mg/kgBB menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam menurunkan jumlah ekspresi sel CD34⁺.

Uji Korelasi *Pearson* pada hasil penelitian terdapat adanya hubungan yang signifikan dengan kekuatan hubungan yang kuat antara ketiga dosis terapi (25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB, dan 100 mg/kgBB) dengan arah korelasi negatif yang menunjukkan hubungan peningkatan pemberian dosis *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* berbanding terbalik dengan penurunan jumlah ekspresi sel CD34⁺ di darah mencit model fibrosis hepar.

Pada penelitian sebelumnya, *Saccharomyces cerevisiae* yang mengandung *beta glucan* pada dinding selnya memiliki peranan secara langsung didalam meningkatkan pertumbuhan dan diferensiasi dari *Hematopoietic Stem Cells* (HSC) di sumsum tulang. *Beta glucan* juga telah terbukti mampu meningkatkan mobilisasi dari *Hematopoietic Stem Cells* (HSC) dari sumsum tulang. Selain itu *Beta glucan* memiliki efek yang signifikan dalam proses hematopoiesis pada tubuh (Franzke, 2006). Pada penelitian Ito, *beta glucan* mempengaruhi peningkatan granulosit dan mobilisasi granulosit serta progenitornya dengan menstimulasi produksi *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF) (Ito *et al.*, 2009). Dengan meningkatnya kadar G-CSF pada tubuh, maka terjadi peningkatan pelepasan HSC dari *bone marrow* ke aliran darah (Franzke, 2006).

Pada penelitian Tsolaki membuktikan bahwa *Hematopoietic Stem Cell* (HSC) dapat dimobilisasi ke jaringan hepar yang mengalami kerusakan melalui diproduksinya SDF-1 oleh aktivasi dari *hepatic stellate cells* dan *endothelial sinusoidal cells* di organ hepar. Mobilisasi HSC baik dari sumsum tulang ke hepar terjadi melalui mekanisme *homing*. Mekanisme yang terjadi akan memutus ikatan antara CXCR4 yang ada di HSC dan SDF-1 yang ada di sumsum tulang (Tsolaki *et al.*, 2014). Mekanisme pelepasan HSC dari sumsum

tulang melalui proses dimana G-CSF mempengaruhi interaksi SDF-1 dengan reseptornya CXCR4. G-CSF menekan ekspresi SDF-1, sehingga terjadi penurunan kadar SDF-1 di sumsum tulang. Pada keadaan normal interaksi SDF-1 dan CXCR4 berfungsi mempertahankan stabilitas HSC di sumsum tulang. Proses ini diawali dengan peningkatan protease oleh G-CSF yang mengakibatkan pemotongan spesifik pada N-terminal CXCR4 dan inaktivasi SDF-1 sehingga memicu pelepasan HSC ke pembuluh darah perifer (Anthony dan Robert, 2012). Ikatan yang terjadi antara SDF-1 dengan CXCR4 mempengaruhi mobilisasi dan *homing* dari HSC. Menurunnya kadar SDF-1 di sumsum tulang telah terbukti menjadi penyebab terjadinya mobilisasi HSC oleh G-CSF (Smart dan Riley, 2008).

HSC dapat meninggalkan sumsum tulang dan menuju target organ dengan mekanisme *homing*, serta dapat kembali ke sumsum tulang dengan mekanisme yang sama. Setelah mencapai target organ, HSC akan berdiferensiasi, dimana dalam prosesnya sangat bergantung pada kondisi *microenvironment* sekitar agar dapat menjadi jenis sel yang dibutuhkan (Martinez-Agosto *et al.*, 2007). Beberapa factor seperti integrin, N-cadherin, Osteopontin dan *Paired-like Homeodomain Transcription Factor 2 (PITX2)* diyakini menjadi factor yang berpengaruh dalam diferensiasi HSC menjadi hepatosit (Qian *et al.*, 2007; Kiessueian *et al.*, 2006; Martin dan Bhatia, 2005).

Pada hasil penelitian dapat dilihat pada kelompok perlakuan yang diinduksi CCL₄ dan diberikan terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dengan dosis 25 mg/kgBB, 50 mg/kgBB dan 100 mg/kgBB menunjukkan terjadinya penurunan dari kadar sel CD34⁺ di darah pada mencit jika dibandingkan dengan kelompok mencit yang telah diinduksi CCL₄ tanpa diberi

terapi apapun (K_p). Hal ini disebabkan karena adanya reseptor *Dectin-1*. *Dectin-1* merupakan reseptor utama dari *beta glucan* yang terdapat pada sel monosit, makrofag, dendritik dan leukosit (Brown *et al.*, 2002). Ikatan antara *beta glucan* dan *Dectin-1* dapat menstimulasi asam arakidonat dan cyclooxygenase 2 (COX2) pada makrofag sehingga mengaktifkan respon proinflammatory dari makrofag (Akramiene *et al.*, 2007).

Pada penelitian Akbar (2015), dapat dibuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar sel CD34⁺ di organ hepar pada mencit yang diinduksi dengan CCl₄ dan diberikan terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* (Akbar, 2015). Selain itu berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada organ hepar yang diinduksi CCl₄ dan diterapi dengan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* didapatkan adanya perbaikan jaringan hepar yang dapat dilihat dari susunan jaringan hepar yang radier seperti jaringan hepar yang normal, sinusoid kembali nampak, dan sitoplasma sel tidak tampak pucat (Nahdliyah, 2016). Hal ini membuktikan bahwa terjadi mobilisasi HSC dari sumsum tulang ke target organ, hepar, melalui pembuluh darah perifer menyebabkan kadar sel CD34⁺ di darah mengalami penurunan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* pada mencit dengan model fibrosis hepar dapat menurunkan kadar sel CD34⁺ di darah.

Berdasarkan hasil penelitian dengan menggunakan *flowcytometry* jumlah kadar sel CD34⁺ terendah terjadi pada kelompok mencit yang diinduksi CCL₄ dan diberi terapi *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae* dengan dosis 100 mg/kgBB (P_3).

Terdapat faktor yang menjadi keterbatasan peneliti dalam melaksanakan penelitian mengenai pengaruh pemberian *beta glucan* dari *Saccharomyces*

cerevisiae terhadap penurunan ekspresi sel CD34⁺ darah pada mencit model fibrosis hepar. Hewan coba yang digunakan memiliki variasi genetik dalam satu spesies hewan sehingga menyebabkan variasi respon hewan coba terhadap perlakuan yang diberikan.

