

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian eksperimental ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap volume korteks ginjal tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan ovariektomi. Hasil dari pengukuran volume korteks ginjal menunjukkan bahwa memang terjadi penurunan volume korteks ginjal pada tikus kontrol positif dengan ovariektomi dan tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak yaitu sebesar 10,3% dibandingkan dengan tikus kontrol negatif tanpa ovariektomi dan tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*). Hal ini dikarenakan peningkatan densitas reseptor angiotensin II tipe 1 (AT(1)R) yang dapat mempengaruhi penurunan fungsi ginjal menurut studi di Universitas Georgetown. Penurunan fungsi ginjal sering diikuti oleh penipisan dari korteks renal (Yamashita *et al*,2015).

Pada kelompok perlakuan 1 pemberian dosis ekstrak kacang tunggak 1,25 mg/kgBB/hari terjadi penurunan volume korteks ginjal sebesar 20,47% jika dibandingkan dengan volume korteks pada kelompok perlakuan kontrol positif dengan ovariektomi dan tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*). Hal ini dikarenakan ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) mengandung fitoestrogen terutama genistein yang secara kimia menyerupai estrogen. Pada tikus, reseptor AT1 lebih banyak dibandingkan AT2. Dengan pemberian estrogen dari luar tubuh, maka respon reseptor AT1 pada korteks renal semakin meningkat. Disaat yang sama respon dari reseptor AT2 juga meningkat, namun efek yang terjadi pada target organ lebih didominasi oleh AT1.

Reseptor AT1 akan menyebabkan vasokonstriksi (Baiardi *et al*,2004). Vasokonstriksi pembuluh eferen akan diikuti konstriksi pembuluh aferen untuk mempertahankan laju filtrasi glomerulus. Namun kondisi tersebut akan mengakibatkan hipoperfusi dan iskemia glomerulus. Pada akhirnya terjadi penurunan fungsi ginjal yang sering diikuti oleh penipisan korteks ginjal.

Pada kelompok perlakuan 2 dengan pemberian dosis ekstrak kacang tunggak 2,5 mg/kgBB/hari memiliki penurunan volume korteks ginjal sebesar 3,8% dibandingkan dengan volume pada kelompok perlakuan 1 dan 23,49% dibandingkan dengan volume pada perlakuan kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa fitoestrogen dengan dosis 2,5 mg/kgBB/hari meningkatkan lebih banyak reseptor AT1 yang terdapat pada korteks ginjal dan disaat yang sama terjadi peningkatan reseptor AT2. Namun efek yang terjadi masih didominasi oleh reseptor AT1.

Pada kelompok perlakuan 3 dengan pemberian dosis ekstrak kacang tunggak 5 mg/kgBB/hari terjadi peningkatan volume korteks ginjal sebesar 12,85% dibandingkan dengan volume pada kelompok perlakuan 2 dan 8,56% dibandingkan dengan volume kelompok perlakuan 1. Namun peningkatan volume tersebut berada 13,65% dibawah volume kelompok kontrol positif. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian fitoestrogen dengan dosis 5 mg/kgbb/hari meningkatkan reseptor AT1 dan AT2 dan efek pada target organ didominasi oleh AT2. Dominasi reseptor AT2 akan menyebabkan vasodilatasi yang akan mencegah perkembangan hipertensi dan menghambat terjadinya progresivitas penyakit renal (Baiardi *et al*,2004).

Dengan melihat fakta hasil penelitian ini yaitu adanya penurunan volume korteks ginjal dengan pemberian ekstrak kacang tunggak dosis 1,25mg/kgBB/hari dan 2,5mg/kgBB/hari jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu dengan ovariektomi dan tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak, tetapi terjadi peningkatan volume korteks ginjal dengan pemberian ekstrak kacang tunggak dosis 5mg/kgBB/hari jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1 dan 2. Maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) tidak dapat meningkatkan volume korteks ginjal tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan ovariektomi secara signifikan. Hal ini menjelaskan bahwa hipotesa yang telah disusun sebelumnya adalah tidak terbukti. Berdasarkan analisa statistik Kruskal Wallis, didapatkan bahwa ekstrak *Vigna unguiculata* tidak meningkatkan volume korteks ginjal *Rattus norvegicus* ovariektomi secara signifikan walaupun berdasarkan analisa korelasi Spearman didapatkan korelasi yang positif dengan hubungan yang sangat lemah. Sehingga ada kemungkinan bahwa dengan ditingkatkannya dosis ekstrak kacang tunggak mulai dari 5mg/kgBB/hari, akan meningkatkan volume korteks ginjal *Rattus norvegicus* yang telah diovariektomi melebihi kontrol positif.

Terjadinya penyusutan volume korteks ginjal pada kontrol positif, yaitu tikus yang diberi perlakuan ovariektomi tanpa diberi ekstrak *Vigna unguiculata*, jika dibandingkan dengan kontrol negatif dapat mengindikasikan bahwa telah terjadi kerusakan kronik pada parenkim ginjal tikus. Berdasarkan Kriteria RIFLE pada manusia, jika telah terjadi gagal ginjal akut persisten selama lebih dari satu bulan maka dapat dikatakan ginjal tersebut sudah kehilangan fungsinya dan mulai membutuhkan hemodialisis. Apabila kondisi tersebut terjadi sampai lebih dari tiga bulan maka ginjal dapat dikatakan berada pada penyakit ginjal tahap

akhir (ESRD). Pada tikus perlakuan dengan AngII/DOCA Salt dan mengalami hipertensi proteinuria yang dapat mencerminkan penyakit ginjal kronis manusia, proteinuria meningkat signifikan pada hari 18 dan 21 sejak perlakuan dan mengindikasikan progresi penyakit akibat respon terhadap jejas glomerulus (Mohammed-Ali et al,2014). Renal GLP-1 meningkat dalam 2 minggu dan menurun setelah 4 minggu pada tikus dengan penyakit kronis ginjal (CKD) dan tikus CKD dengan miokardial iskemia (CKD-MI), yang mengindikasikan bahwa aktivitas GLP-1 berhubungan dengan respon inflamasi(Kwon et al,2016). Setelah 4 minggu maka respon inflamasi terhadap jejas yang ada di ginjal akan menurun.

Pada penelitian ini tikus telah terpapar kondisi hipoestrogen selama kurang lebih satu bulan sebelum diberikan ekstrak *Vigna unguiculata*,maka tikus dapat dianggap sudah berada di tahap *renal loss* atau kehilangan fungsi ginjal. Kerusakan pada ginjal bersifat ireversibel,sehingga perlakuan yang diberikan sudah terlambat.

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya karena terdapat perbedaan pemberian jenis estrogen. Pada penelitian sebelumnya, estrogen diberikan dengan cara memasang implan subkutan 17 β -estradiol pada tikus betina yang diovariectomi (Baiardi et al,2004). Sedangkan pada penelitian ini tikus betina yang telah diovariectomi diberikan fitoestrogen yang mengandung isoflavon (genistein, daidzein, glycitein, formononetin, equol dan biochanin A). Potensi relatif fitoestrogen dalam mengaktifkan transkripsi gen estrogen-responsif adalah 1000 - 10.000 kali lipat lebih sedikit dibandingkan dengan 17 β -estradiol, hal ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan 17 β -estradiol, genistein dan daidzein memiliki efek estrogen genomik lemah (Bhupathy et al., 2010).

Harapannya pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) mampu mengobati keluhan-keluhan yang diakibatkan oleh penurunan fungsi ginjal yang dapat diukur dengan volume korteks karena kondisi hipoestrogen. Hal tersebut mengindikasikan butuhnya penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian ekstrak *Vigna unguiculata* terhadap volume korteks ginjal *Rattus norvegicus* ovariektomi dengan memenuhi beberapa keterbatasan penelitian.

Keterbatasan dalam penelitian ini antara lain adalah variasi dosis ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) yang dipakai kurang banyak sehingga tidak diketahui dosis setinggi apa yang bisa memperbaiki fungsi ginjal. Selain itu parameter yang dipakai pada penelitian ini kurang tepat untuk mendeteksi awal penurunan fungsi ginjal. Parameter yang lebih tepat adalah GFR atau *urine output* dan penilaian dapat dilakukan dengan kriteria RIFLE. Butuh penelitian lebih lanjut apakah waktu bisa menjadi variabel yang perlu diperhitungkan untuk fitoestrogen dalam ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) bisa memberikan efek pada ginjal tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) dengan ovariektomi. Selain itu, tidak ada standardisasi pembuatan ekstrak bahan alam, sehingga apa bila dilakukan pembuatan ekstrak di laboratorium yang berbeda, bisa didapatkan hasil yang berbeda pula.

Oleh karena itu, untuk penelitian-penelitian selanjutnya perlu adanya penambahan kelompok perlakuan dengan variasi dosis yang lebih banyak untuk dapat lebih memahami pengaruh tingkat dosis ekstrak *Vigna unguiculata* sebagai fitoestrogen dan pengaruhnya terhadap ginjal *Rattus norvegicus* ovariektomi. Kemudian juga, lama waktu penelitian bisa dijadikan variabel penelitian agar kedepan bisa mengetahui pengaruh lama pemberian ekstrak *Vigna unguiculata* terhadap volume korteks ginjal *Rattus norvegicus*. Standardisasi pembuatan

ekstrak bahan alam juga harus diterapkan agar nantinya bisa didapatkan hasil yang sama dalam penelitian selanjutnya walaupun penelitian dilaksanakan di tempat yang berbeda.

Karena berbagai keterbatasan tersebut, penerapan langsung di masyarakat khususnya wanita yang sudah mengalami masa menopause karena hipoestrogen, penelitian ini bisa dikatakan terlalu dini dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut dengan variabel yang lebih banyak dan kompleks agar nantinya fitoestrogen yang didapatkan dari ekstrak *Vigna unguiculata* dapat diaplikasikan secara klinis.

Pengaplikasian secara klinis yang diharapkan dari penelitian ini adalah penggunaan ekstrak *Vigna unguiculata* nantinya dapat membantu keluhan klinis pasien yang disebabkan karena penurunan fungsi ginjal. Tetapi hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut, terutama yaitu penelitian dengan variasi dosis yang lebih banyak dan jumlah subjek hewan yang lebih banyak agar hasil penelitian lebih valid. Penelitian lebih lanjut juga perlu dititikberatkan pada farmakodinamik dan farmakokinetik, serta efek toksiknya terhadap hewan coba sebelum dilakukan penelitian langsung pada manusia. Hal tersebut bertujuan untuk menentukan seberapa besar dosis ekstrak kacang tunggak yang benar-benar efektif dan memperkecil resiko yang merugikan pada penelitian terhadap manusia.