

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1. 1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease / CKD*) merupakan masalah kesehatan baik di negara maju maupun negara berkembang (Prodjosudjadi & Suhardjono, 2009). Progresifitas penyakit ini untuk berkembang menjadi penyakit ginjal terminal (*End Stage Renal Disease / ESRD*) sulit dihindarkan. Tingkat mortalitas bertahan di atas 20 persen per tahun walaupun telah tersedia terapi dialisis, dengan setengah di antaranya berkaitan dengan penyakit kardiovaskular (Go *et al.*, 2004). Faktor lain yang turut memperberat pasien adalah biaya yang cukup besar untuk perawatan penyakit ginjal terminal sehingga sangat membebani dari aspek ekonomi (Prodjosudjadi & Suhardjono, 2009). Di negara-negara berkembang, baik dianalisis dan transplantasi ginjal telah tersedia, namun dengan biaya yang sangat mahal (Floege *et al.*, 2010).

Patogenesis gagal ginjal kronis tergantung kepada etiologi yang mendasarinya seperti diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, dan urinary tract obstruction akan menyebabkan kerusakan ginjal secara progresif. Kerusakan ginjal progresif ini menimbulkan respon inflamasi lokal, sehingga terjadi peningkatan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Respon inflamasi juga meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) akibat proses stres oksidatif di tingkat sel. Sitokin-sitokin dan ROS ini menyebabkan kerusakan nefron yang irreversible, sehingga menginduksi terjadinya hiperfiltrasi adaptasi di glomerulus yang diikuti oleh peningkatan permeabilitas glomerulus dan aktivasi dari renin angiotensin aldosterone system (RAAS). Hal ini mengakibatkan

terjadinya inflamasi nephrotoxic di ginjal dan kemudian akan menyebabkan tubulointerstitial fibrosis. Tubulointerstitial fibrosis adalah jalur akhir tersering dari terjadinya gagal ginjal kronis. Gagal ginjal kronis akan menyebabkan terjadinya penurunan fungsi fisiologis ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR (glomerular filtration rate) (Suwitra, 2009; Hsu, 2003).

Fungsi fisiologis ginjal salah satunya adalah mengekresikan sebagian terbesar produk akhir metabolisme tubuh (sisa metabolisme dan obat-obatan). Kreatinin adalah hasil buangan metabolisme protein dalam otot yang harus dikeluarkan oleh tubuh (Luklukaningsih, 2011). Kreatinin penting dalam pemeriksaan klinis karena merupakan produk akhir metabolisme yang terakhir dan tidak dapat diubah menjadi senyawa lain lagi. Konsentrasi kreatinin serum dan nitrogen urea darah (BUN) dapat digunakan sebagai petunjuk laju filtrasi glomerulus. Kreatinin serum merupakan indikator kuat dan spesifik bagi fungsi ginjal, karena peningkatan dua kali lipat kadar kreatinin serum dapat mengindikasikan penurunan fungsi ginjal sebesar 50%. Kadar kreatinin serum besarnya sekitar 0,7-1,5 mg/dl. Beberapa faktor dapat mempengaruhi ketepatan penggunaan kreatinin untuk uji fungsi ginjal, seperti ketelitian dalam mengukur jumlah urine 24 jam, pengaruh massa otot terhadap produksi kreatinin endogen, asupan daging, aktivitas fisik, adanya sekresi kreatinin di tubulus ginjal, pengaruh obat-obatan (Yaswir, 2012).

Selama ini, penanganan medis gagal ginjal kronis adalah hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), dan transplantasi ginjal. Biaya untuk hemodialisis tidak murah, pasien rata-rata harus mengeluarkan biaya Rp 500.000,00 hingga Rp 700.000,00 setiap satu kali hemodialisis dan dalam setahun bisa menghabiskan biaya sekitar 50 juta rupiah. Untuk

transplantasi ginjal, selain mahal, terdapat resiko penolakan tubuh terhadap ginjal donor. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa pengobatan sekarang sangatlah tidak efisien dan efektif.

Karena kurangnya efektifitas dan efisiensi dalam pengobatan gagal ginjal kronis, maka dibutuhkan suatu alternatif metode pengobatan lain yang tidak hanya memperpanjang harapan hidup dan memperbaiki kondisi sesaat pasien, namun juga dapat menyembuhkan dari gagal ginjal kronis. Saat ini terapi pengobatan regeneratif berbasis stem cell semakin berkembang dan dinilai memiliki potensi pengobatan yang baik terutama bagi penyakit degeneratif. Stem sel adalah sel yang belum terspesialisasi yang memiliki potensi untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel yang spesifik untuk kemudian membentuk jaringan embrio atau jaringan dewasa. Salah satu jenis stem cell yaitu *hematopoietic stem cell* (HSC) yang berasal dari *bone marrow* atau sumsum tulang (Sell, 2004). HSC atau *hematopoietic stem cell* memiliki sifat *multypotent* sehingga telah terbukti dalam penelitian dapat menjadi berbagai macam sel pada tubuh (Seita, 2009). HSC dapat di mobilisasi dari sumsum tulang menuju ke dalam ginjal yang mengalami kerusakan sehingga dapat meregenerasi ginjal yang rusak. Metode ini memiliki kelebihan yaitu selain dapat memperbaiki kerusakan pada ginjal, metode ini juga aman sehingga dapat meminimalkan risiko cedera pasien selama proses terapi dilakukan (Ito *et al.*, 2009). Dengan termobilisasinya HSC ke jaringan yang rusak maka akan menginduksi terjadinya mekanisme perbaikan pada sel epitel ginjal yang mengalami kerusakan akibat gagal ginjal kronis (Lin *et al.*, 2009). Salah satu faktor pelepasan HSC dari *bone marrow* ke aliran darah adalah G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*). G-CSF merupakan faktor yang dapat

meningkatkan proses mobilisasi HSC ke sirkulasi dengan cara melepaskan ikatan CXCL-12 dengan CXCR-4 sehingga HSC akan terlepas ke sirkulasi dan mengikuti gradien dari kemotaktan CXCL-12 dalam jaringan yang rusak, dengan termobilisasinya HSC ke jaringan yang rusak maka akan menginduksi terjadinya mekanisme perbaikan jaringan, khususnya sel ginjal yang mengalami kerusakan pada penyakit ginjal kronis (Lin *et al.*, 2009).

Penelitian Lin *et al.*, pada hewan coba model hematotoxicity (2009) membuktikan bahwa salah satu cara meningkatkan G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) adalah dengan pemberian *beta glucan*. Beta glucan merupakan suatu senyawa polisakarida yang terkandung dalam ragi *Saccharomyces cerevisiae*. Selama ini masyarakat di Indonesia telah banyak mengenal ragi atau *yeast Saccharomyces cerevisiae* yang biasa digunakan untuk pembuatan roti. *Saccharomyces cerevisiae* memiliki kandungan beta glucan terbanyak dibanding dengan ragi, jamur dan gandum lainnya dengan jumlah kandungan murni sebanyak 60% (Mason, 2004).

Berdasarkan uraian diatas, diduga bahwa pemberian *Saccharomyces cerevisiae* dapat meningkatkan sekresi G-CSF sehingga dapat memperbaiki kerusakan ginjal dengan cara memobilisasi HSC (hematopoietic stem cell) ke dalam ginjal. Indikator perbaikan ginjal yang digunakan adalah melihat fungsi ginjal, yang dapat dinilai dengan pengukuran kadar kreatinin serum. Oleh karena itu diperlukan suatu penelitian yang bertujuan mengetahui efek pemberian *Saccharomyces cerevisiae* terhadap kadar kreatinin serum pada mencit model penyakit gagal ginjal kronis.

## 1. 2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian *Saccharomyces cerevisiae* terhadap kadar serum kreatinin pada mencit model gagal ginjal kronis?
2. Bagaimana korelasi antara dosis ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* dengan kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis?

## 1. 3. Tujuan Penelitian

### 1. 3. 1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian *Saccharomyces cerevisiae* terhadap kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis.

### 1. 3. 2 Tujuan khusus

1. Mengetahui bahwa pengaruh pemberian *Saccharomyces cerevisiae* dapat menurunkan kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis.
2. Mengetahui korelasi antara dosis ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* dengan kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis.

## 1. 4. Manfaat Penelitian

### 1. 4. 1 Manfaat Keilmuan

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan masyarakat dalam pemanfaatan jamur *Saccharomyces cerevisiae* sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian.

### 1. 4. 2 Manfaat Aplikatif

Dapat dijadikan sebagai pertimbangan perusahaan industri obat untuk menciptakan suatu alternatif baru dalam pengembangan terapi pengobatan penyakit gagal ginjal kronis menggunakan *beta glucan* dari *Saccharomyces cerevisiae*.