

BAB 6

PEMBAHASAN

Studi ini dilaksanakan untuk mengetahui efek pemberian *Saccharomyces cerevisiae* terhadap kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis. Induksi *aristolochic acid* (AA) secara intraperitoneal bertujuan untuk menginduksi terjadinya *aristolochic acid nephropathy* (AAN) untuk menjadi mencit model gagal ginjal kronis (Sato et al, 2004). Studi ini merupakan studi true experiment yang terdiri dari 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terdiri dari Kelompok negatif (mencit tanpa diinduksi AA) dan kelompok positif (mencit yang diinduksi AA 2,5 mg/kgBB, tanpa pemberian ekstrak *S. cerevisiae*). Kelompok perlakuan terdiri dari kelompok perlakuan 1 (mencit yang diinduksi AA 2,5 mg/kgBB dan diberikan peronde 50mg/kgBB ekstrak *S. cerevisiae*), kelompok perlakuan 2 (mencit yang diinduksi AA 2,5 mg/kgBB dan diberikan peronde 100/kgBB ekstrak *S. cerevisiae*), dan kelompok perlakuan 3 (mencit yang diinduksi AA 2,5 mg/kgBB dan diberikan peronde 200mg/kgBB ekstrak *S. cerevisiae*). Ekstrak *S. cerevisiae* dibuat melalui proses ekstraksi dengan etanol 96%.

Pada penyakit ginjal kronis, sel-sel ginjal akan mengalami atrofi berupa berkurang jumlah sel-sel. Secara histologi penyakit ginjal kronis dapat ditandai dengan adanya proses fibrosis pada tubulointertitial (Nakagawa, 2015). Pada Penyakit ginjal kronik yang diinduksi oleh *aristolochic acid* dapat menyebabkan *Aristolochic acid nephropathy* (AAN), sebuah nephritis interstitial dengan progresivitas

cepat yang dapat menjadi gagal ginjal kronis. Akibatnya terjadi kerusakan pada epitel tubular proksimal sehingga terjadi apoptosis yang dapat mengakibatkan atrofi pada tubular yang berujung pada penyakit ginjal kronik (Pozdzik, et all, 2008). Patofisiologi dari AAN yang memiliki lesi utama berlokasi di kortek ditunjukkan adanya fibrosis interstitial luas dengan atrofi dari tubulus. Infiltrasi seluler pada interstitial jarang ditemukan. Penebalan pada dinding interlobular dan arteriol afferent menyebabkan pembekakan pada sel endothelial. Glomerulus tidak mengalami pembengkakan dan deposit dari sel imun tidak terlihat. Hal ini menunjukkan bahwa pusat dari lesi primer terjadi pada dinding pembuluh darah yang akan menyebabkan iskemia dan fibrosis interstitial (Broe, 2014). Pada percobaan in vitro dan in vivo, induksi dari *Aristolochic acid* dapat mengakibatkan proses apoptosis dari tubular proksimal yang didahului oleh proses atrofi tubular proksimal (Debelle, et all, 2008). Penggunaan *aristolohic acid* ini telah terbukti mampu menginduksi gagal ginjal kronis pada eksperimen terdahulu. Pengaruh pemberian *aristolohic acid* terhadap mencit jantan akan memberikan dampak lebih besar dibandingkan dengan mencit betina, karena kandungan zat hidroxiprolin pada mencit jantan lebih banyak 4,7 kali. Hidroxiprolin merupakan suatu zat kolagen dalam ginjal, semakin tinggi kandungannya maka akan memperparah terjadinya fibrosis interstitial (Huang et all, 2013).

Pada penelitian ini, pemberian *Saccharomyces cerevisiae* dengan dosis 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB menunjukkan hasil berupa penurunan kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis dengan nilai signifikansi 0,05 ($p = 0,05$) dan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Penurunan kadar kreatinin serum ini terjadi karena adanya perbaikan jaringan ginjal yang dipengaruhi oleh beta glucan pada

Saccharomyces cerevisiae, terutama jenis *beta 1,3d-glucan* (Akramiené *et al.*,2007). *Beta glucan* dapat mempengaruhi peningkatan granulosit dan mobilisasi granulosit serta progenitornya dengan menstimulasi produksi G-CSF oleh sel makrofag, sel endotel, dan limfosit (Ito *et al.*,2009) (Root, 1999). Peningkatan GCSF dalam *bone marrow* akan menyebabkan neutrofil protease (serine protease) terakumulasi didalam *bone marrow*. Serine protease menyebabkan regulasi ekspresi kemokin *stromal cell-derived factor-1* (SDF-1 disebut juga CXCL-12) oleh FOXC-1 didalam *CXCL-12 abundant reticular* (CAR) menurun sehingga mengakibatkan ikatan CXCR-4 dengan CXCL-12 berpisah (Levesque *et al.*, 2003; Nagasawa, 2015). Terpisahanya ikatan reseptor ligand ini mengakibatkan HSC dapat termobilisasi di darah perifer. Gradien CXCL12 didalam sumsum akan menginduksi ikatan yang kuat antara HSC yang bersikulasi dengan sel endotel melalui CXCR4, diikuti oleh perpindahan dan homing menuju sel stromal. Daerah hipoksia didalam marrow microenvironment menunjukkan kadar konsentrasi CXCL12 yang tinggi sehingga akan mempertahankan HSC. Kadar konsentrasi CXCL12 berbanding terbalik dengan tekanan parsial oksigen (pO_2), semakin rendah tekanan parsial oksigen maka akan semakin tinggi kadar CXCL12, begitu dengan sebaliknya jika tekanan parsial oksigen tinggi maka akan menunjukkan konsentrasi CXCL12 yang rendah. Homing dari HSC dan non-HSC memerlukan CXCR4. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) akan menginduksi ekspresi CXCL12 secara langsung berdasarkan tekanan parsial oksigen pada daerah tersebut. CXCL12 akan merekrut sel yang mengekspresikan CXCR4 didalam sirkulasi menuju "conditional" stem cell niches sehingga berguna untuk memperbaiki jaringan yang rusak (Jan *et all.*, 2006). Penyakit ginjal kronik yang diakibatkan oleh AA akan

menyebabkan lesi yang berpusat pada pembuluh darah sehingga akan menyebabkan iskemia (Broe, 2014). Adanya iskemia ini maka akan membuat HIF-1 menginduksi ekspresi dari CXCL12 sehingga akan menyebabkan gradient yang lebih tinggi. HSC dari sirkulasi akan mengikuti gradien konsentrasi CXCL-12 dari gradien rendah (sumsum tulang) ke gradien tinggi (ginjal) (Togel et al., 2005). Dengan terjadinya mobilisasi HSC ke dalam ginjal maka akan dapat menginduksi terjadinya mekanisme perbaikan jaringan yang rusak, khususnya sel ginjal yang mengalami kerusakan pada penyakit ginjal kronis (Lin *et al.*, 2009). Hematopoietic stem cell dapat berubah menjadi berbagai sel dewasa (Sell, 2004). Pada Penyakit ginjal kronik yang diinduksi oleh *aristolohic acid*, terjadi kerusakan pada epitel tubular proksimal sehingga terjadi apoptosis yang dapat mengakibatkan atrofi pada tubular yang berujung pada penyakit ginjal kronis (Pozdzik, et al., 2008). Kemampuan HSC untuk berubah menjadi sel dewasa salah satunya epitelial dari tubular ginjal inilah maka diperlukan mobilisasi HSC ke dalam ginjal untuk penyembuhan gagal ginjal kronis (Duffield and Bonventre, 2005). Hal ini juga didukung pada penelitian lainnya yang membuktikan bahwa HSC mampu memperbaiki ginjal pada penelitian-penelitian dengan hewan coba model ischemic/reperfusion (I/R) injury, glomerulonephritis, dan alport syndrome (Li *et al.*, 2010, Rookmaaker *et al.*, 2003, Prodromidi *et al.*, 2006). Pada penelitian-penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa hematopoietic stem cell memiliki peran dalam perbaikan sel endotel glomerulus dan sel mesangial.

Kejadian perbaikan fungsi fisiologis ginjal yang ditandai dengan penurunan kadar kreatinin serum tersebut disebabkan karena adanya perbaikan maupun regenerasi sel-sel epitel ginjal oleh HSC. Sehingga dapat disimpulkan bahwa

pemberian ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* yang mengandung beta glucan dapat menurunkan kadar kreatinin serum pada mencit model gagal ginjal kronis.

Pada penelitian ini masih terdapat beberapa keterbatasan diantaranya, penelitian ini hanya bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* terhadap penurunan kadar kreatinin serum mencit model gagal ginjal kronis, sedangkan dosis ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* yang efektif terhadap penurunan kadar kreatinin serum belum diketahui. Selain itu, belum diketahui juga efek samping ekstrak *Saccharomyces cerevisiae* apabila dikonsumsi secara terus-menerus.

