

POTENSI ASTRAGALUS SEBAGAI TERAPI ADJUAN PADA PASIEN GLOMERULONEFRITIS

Alfina Indah Nabila¹, Nabila Rayhan Yasmin²

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Glomerulonefritis merupakan abnormalitas pada ginjal yang memiliki kecenderungan berprogresi menjadi *end-stage renal disease* (ESRD). Terapi glomerulonefritis yang digunakan saat ini dinilai belum sepenuhnya efektif karena adanya kemungkinan morbiditas tambahan dan komplikasi yang dapat terjadi. Penggunaan Astragalus sebagai terapi adjuvan dapat menghambat progresivitas glomerulonefritis. Dilakukan telaah jurnal yang diperoleh dari mesin pencari *Google Scholar*, *Sciedirect*, *PubMed*, dan *Springer* dengan rentang tahun publikasi 2009-2023. Jurnal yang diperoleh kemudian diseleksi untuk mendapatkan jurnal yang valid dan reliabel. Kemudian dilakukan telaah pustaka dan penulisan artikel. *Astragalus membranaceus* memiliki kandungan bioaktif yang mampu berperan sebagai imunomodulator. Astragalus mampu memperbaiki fungsi ginjal lewat sekresi IL-6 dan memperbaiki fibrosis interstisial ginjal. Pemberian Astragalus yang dikombinasikan dengan terapi konvensional mampu menurunkan kreatinin serum dan proteinuria. Astragalus berpotensi sebagai terapi adjuvan pada pasien glomerulonefritis.

Kata Kunci: *Astragalus membranaceus*, glomerulonefritis, terapi.

POTENSIAL OF ASTRAGALUS AS ADJUVANT THERAPY IN GLOMERULONEPHRITIS PATIE

Abstract

Glomerulonephritis is an abnormality of the kidney that may lead to end-stage renal disease (ESRD). The current glomerulonephritis therapy is considered not fully effective due to the possibility of additional morbidity and complications that may occur. The use of Astragalus as adjuvant therapy can inhibit the progression of glomerulonephritis. The journals, that was reviewed, obtained from the Google Scholar, Sciedirect, PubMed, and Springer with a publication year range of 2009-2023. The journals were selected to obtain valid and reliable journals, then do a literature review and article writing. *Astragalus membranaceus* has a bioactive content that can act as an immunomodulator. Astragalus is able to improve kidney function through IL-6 secretion and improve kidney interstitial fibrosis. Administration of Astragalus in combination with conventional therapy can reduce serum creatinine and proteinuria. Astragalus has potential as adjuvant therapy in glomerulonephritis patients.

Keywords: : *Astragalus membranaceus*, glomerulonephritis, therapy.

Korespondensi: Alfina Indah Nabila, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Soemantri Brojonegoro, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 081313402704, e-mail: indahalfina24@gmail.com

PENDAHULUAN

Glomerulonefritis merupakan abnormalitas pada ginjal yang ditandai dengan adanya peradangan pada glomeruli yang berfungsi dalam penyaringan pada ginjal. Adanya peradangan glomeruli ini mengakibatkan timbulnya kebocoran protein dari darah ke dalam urin. Glomerulonefritis dapat bersifat kronis jika dibiarkan tanpa pengobatan, yang akan menyebabkan penurunan hingga hilangnya fungsi ginjal serta pembentukan jaringan parut.³ Etiologi glomerulonefritis dapat bersifat primer, sekunder, ataupun karena penyakit sistemik.

Manifestasi yang ditimbulkan bervariasi, biasanya digambarkan sebagai sindrom nefrotik atau sindrom nefritik. Gejalanya antara lain hipoalbuminemia, proteinuria, edema, dyslipidemia, hipertensi, dan hematuria. Glomerulonefritis dapat berprogresi hingga menjadi *chronic kidney disease* (CKD).⁹

Insiden glomerulonefritis di dunia per tahunnya yaitu 5-25 : 10.000 pasien. Meskipun angka kejadiannya tidak begitu tinggi, glomerulonefritis memiliki risiko progresivitas yang besar untuk menjadi *end-stage renal disease* (ESRD). Progresivitas glomerulonefritis

juga bergantung pada sub tipe penyakit yang dimiliki pasien. Kejadian glomerulonefritis harus diwaspadai dan mendapat terapi yang komprehensif untuk mencegah terjadinya perkembangan penyakit menjadi ESRD.^{8,9}

Hingga saat ini, terapi pada pasien glomerulonefritis dengan banyaknya tipe yang ada dapat dikatakan rumit, terkait dengan morbiditas tambahan dan memerlukan biaya yang cukup besar. Penggunaan imunosupresif sebagai terapi seringkali mengakibatkan infeksi, keganasan, ataupun komplikasi lainnya.⁹ Maka dari itu, diperlukan strategi terapi yang tepat untuk mengatasi keterbatasan terapi yang ada.

Astragalus membranaceus merupakan tanaman herbal yang termasuk dalam Famili *Leguminosae*. Selama ribuan tahun, *Astragalus* atau yang biasa dikenal dengan *Huangqi*, telah dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional di Cina. Salah satu teori Tiongkok menyebutkan bahwa *Astragalus* mampu memperkuat Qi vital tubuh, membantu memperlancar buang air kecil, meningkatkan pengeluaran zat tidak berguna, dan meningkatkan perbaikan dan pertumbuhan jaringan pada tubuh. Teori tersebut memicu para praktisi medis di Cina untuk melakukan pengobatan di berbagai macam kondisi termasuk penyakit kardiovaskular, serebrovaskular, ginjal, dan pencernaan dengan memanfaatkan efek terapeutik dari *Astragalus*.^{12, 2}

Telah diketahui bahwa akar kering *Astragalus* memiliki kandungan flavonoid, glikosida triterpen (astragalosida), saponin tipe cyclolanostane, asam amino, dan polisakarida sebagai senyawa bioaktif utama.^{1, 12} Fraksi polisakarida pada *Astragalus* diketahui memiliki beberapa manfaat, diantaranya anti-oksidan, anti-virus, anti-stres, anti-penuaan, antiradiasi dan anti-kanker, dan utamanya adalah sebagai imunomodulator.⁶ *Astragalus* banyak digunakan di Cina untuk mengobati penyakit yang memiliki jalur patogenesis autoimun. *Astragalus* juga telah dipelajari pada model hewan penyakit ginjal dan diberikan kepada pasien dengan berbagai penyakit ginjal.¹⁰ Dilakukannya tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi mengenai potensi farmakologi yang dimiliki *Astragalus* untuk dimanfaatkan sebagai terapi adjuvan pada glomerulonefritis.

ISI

Glomerulonefritis ditandai dengan peradangan pada glomeruli ginjal. Patogenesis yang mendasari glomerulonefritis umumnya adalah karena autoimun. Hal tersebut membuat pengobatan yang dilakukan yaitu menggunakan kortikosteroid atau obat sitotoksik lainnya. Glomerulonefritis dapat bersifat kronis, seperti pada nefropati membranosa dan IgAN (*Immunoglobulin A-nephropathy*), dan dapat berprogresi hingga menjadi CKD yang hingga saat ini belum memiliki konsep pengobatan yang efektif.¹⁰

Patologi pada IgAN yang merupakan glomerulonefritis paling umum, disebabkan oleh adanya deposisi IgA di glomerulus mesangium. Terdapat beberapa pilihan terapi IgAN yang tersedia saat ini. Penggunaan *Renin-angiotensin system* (RAS) *blockade* yang dikombinasikan dengan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-I) atau *angiotensin II-receptor blocker* (ARB) pada pasien dengan proteinuria lebih dari 1 g/hari telah menjadi salah satu pilihan terapi IgAN. Hasil penggunaan terapi tersebut adalah mengurangi proteinuria, menurunkan tekanan darah dan memperlambat laju penurunan fungsi ginjal.¹¹

Obat imunosupresif dan sitotoksik yang sudah digunakan pada glomerulonefritis diantaranya azathioprin, cyclosporin A, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, chlorambucil, infliximab, dan rituximab menunjukkan efek positif, namun belum dapat digunakan sebagai terapi standar karena belum jelasnya manfaat diluar menjadi terapi suportif.¹¹ Terapi menggunakan obat sitotoksik seringkali memiliki hasil yang tidak dapat diprediksi karena banyaknya variasi respon yang dapat berujung pada pengobatan yang tidak efektif.¹⁰ Regimen pengobatan yang masih belum optimal pada glomerulonefritis ini memunculkan peluang untuk ditemukannya terapi adjuvan lain untuk meningkatkan kondisi klinis ataupun kualitas hidup pasien.

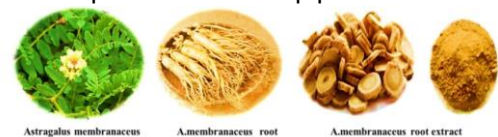


Figure 1. *Astragalus membranaceus* (Latin), huang qi (Chinese), membranous milk-vetch root (English), hwanggi (Korean) and oqi (Japanese) is one of the important "Qi tonifying" adaptogenic herbs from the Chinese Traditional Medicine.

Gambar 1. *Astragalus membranaceus*²

Astragalus memiliki kemampuan untuk meningkatkan imunitas. Hal tersebut telah dipelajari secara *in vitro*, *in vivo*, serta dalam mekanisme aksi lainnya. Akan terjadi perangsangan proliferasi limfosit oleh polisakarida Astragalus, yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) dan concanavalin A. Aktivitas tersebut akan meningkatkan transformasi limfosit T, sel NK, aktivitas limfosit B, *immune organs index* dan titer antibodi, serta merangsang ekspresi sitokin yang kemudian akan meningkatkan kekebalan defensif dalam tubuh². Penelitian Li *et al.*, (2009) juga menyebutkan bahwa suplementasi polisakarida Astragalus terbukti meningkatkan imunitas humoral dan seluler ketika diujikan pada unggas. Saat ini, polisakarida Astragalus telah digunakan sebagai adjuvan imunologi pada persiapan beberapa vaksin terhadap virus seperti *bursal disease virus* (IBDV), *newcastle disease virus* (NDV), dan bursitis infeksius karena efektivitasnya yang sangat baik sebagai imunostimulator. Dalam praktik penggunaannya saat ini, Astragalus seringkali dikombinasikan dengan terapi konvensional maupun herbal lain dalam berbagai bentuk sediaan baik berupa oral, pil, kapsul, atau dalam bentuk sediaan injeksi untuk pemberian intravena dan intramuskular.¹²

Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk menilai potensi Astragalus dalam menjadi agen terapeutik penyakit ginjal. Diantaranya dalam meningkatkan fungsi ginjal, mengurangi proteinuria, meningkatkan superoksida dismutase serum, menurunkan peroksidasi lipid, menurunkan endotelin-1 dan mengatur imunitas seluler pada pasien dengan CKD sedang hingga berat. Meningkatkan imunomodulator, antiinflamasi, dan efek renoprotektif merupakan beberapa efek farmakologis yang sudah ditemukan dalam studi terhadap Astragalus. Sifat menguntungkan lainnya yang dimiliki Astragalus adalah dapat memperbaiki fibrosis interstisial ginjal dan menghambat proliferasi sel mesangial glomerulus dan sekresi IL-6 yang berperan dalam jalur perbaikan fungsi ginjal pada pasien glomerulonefritis yang berprogresi pada CKD.¹²

Efektifitas Astragalus sebagai terapi penyakit ginjal telah dilakukan pengujian baik pada hewan maupun manusia. Pada model hewan, Astragalus memiliki efek pada sitokin dan spesies oksigen reaktif, cedera iskemia atau reperfusi, dan mekanisme fibrosis ginjal. Penyakit ginjal pada stadium lanjut akan menyebabkan fibrosis ginjal. Astragalus mampu mengurangi proteinuria pada model hewan yang mengalami nefritis kompleks imun dan sindrom nefrotik yang diinduksi adriamycin. Sedangkan pada model tikus nefrosis yang diinduksi puromisin kronis, Astragalus yang dikombinasikan dengan *Angelica sinensis* memperlambat perkembangan fibrosis ginjal sebanyak ACE-inhibitor (ACE-I). Penggunaan enalapril dan Astragalus dapat mengurangi ekspresi kolagen tipe III dan IV yang diregulasi fibronectin dan laminin pada fibrosis ginjal.¹⁰ Maka dari itu, penggunaan Astragalus sebagai adjuvan yang dikombinasikan dengan terapi konvensional memiliki potensi yang besar sebagai alternatif terapi glomerulonefritis.

Studi yang dilakukan Zhang *et al.* menunjukkan bahwa Astragalus memiliki keunggulan ketika dikombinasikan dengan terapi konvensional jika dibandingkan dengan penggunaan terapi konvensional saja. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya peningkatan fungsi ginjal yang diukur menggunakan GFR (*Glomerular Filtration Rate*), CrCl (*Creatinine Clearance*), dan kreatinin serum. Terdapat peningkatan CrCl pada dibandingkan kontrol dengan tidak adanya perbedaan yang signifikan pada GFR pasien. Ditemukan penurunan kreatinin serum pada partisipan penelitian dengan kadar kreatinin serum > 133 µmol/L, namun tidak dengan partisipan yang memiliki kreatinin serum setara *baseline* < 133 µmol/L. Penurunan serum kreatinin yang signifikan juga didapatkan pada pemberian injeksi Astragalus. Hal tersebut berkebalikan dengan hasil pemberian oral rebusan Astragalus.¹²

Terdapat pula penurunan signifikan pada proteinuria 24 jam pasien yang diberikan Astragalus. Penurunan proteinuria tersebut tetap signifikan bahkan setelah 3 bulan.¹² Teori tersebut juga didukung oleh penelitian Nowack *et al.*, (2011), dimana injeksi Astragalus dengan

dosis 40 g/hari selama 3 minggu pada pasien glomerulonefritis kronik mampu menurunkan proteinuria dari 2328 ± 3157 menjadi 1017 ± 765 mg/hari. Penurunan proteinuria tersebut dapat dicapai oleh Astragalus sendiri ataupun dengan kombinasi *Angelica sinensis* atau Ligustrazine.

Penelitian lain yang telah dilakukan yaitu dengan pemberian terapi Astragalus parenteral dosis 32 g intravena per hari selama 1 bulan pada pasien dengan gagal ginjal kronis. Pasien tersebut memiliki kreatinin serum 176-300 mmol/L dan CrCl 30-50 ml/menit, dimana studi dilakukan untuk membandingkan Astragalus dengan normal salin. Didapatkan hasil Astragalus meningkatkan fungsi ginjal, yaitu kreatinin serum menurun dari 244 ± 51 hingga 162 ± 63 mmol/L dan CrCl meningkat dari $37,8 \pm 6,2$ hingga $53,4 \pm 5,3$ ml/menit) dibandingkan dengan kelompok kontrol perlakuan salin yang tidak mengalami perubahan. Pada penggunaan parenteral, dosis Astragalus yang lebih tinggi (40 g/hari) dapat memiliki efek terapeutik yang sama dengan ACE-I captopril (75 mg/hari) untuk meningkatkan fungsi ginjal pada pasien dengan gagal ginjal kronis.¹⁰

Studi juga menunjukkan terdapat penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik maupun disistolik. Astragalus juga berperan pada peningkatan kadar hemoglobin pada pasien hemodialisa. Tidak ada perubahan signifikan yang berarti pada hematokrit pasien. Penggunaan Astragalus dapat diberikan pada pasien dengan cara infus *drip* intravena ataupun ditambahkan pada cairan hemodialisa. Peningkatan signifikan kadar albumin ditemukan pula pada pasien, baik yang menjalani dialisis maupun tidak.^{12, 10}

Tabel 1. Konsentrasi IgA1 pada pasien IgAN yang diberikan AMI⁴

Table 3 IgA1 concentration (ng/mL) in IgAN patients and normal controls

	IgAN (n = 21)	Normal controls (n = 10)
Baseline	$326.04 \pm 71.44^{a,b}$	150.73 ± 17.78^a
LPS	$573.86 \pm 73.84^{b,c,d}$	322.89 ± 30.32^d
LPS + AMI (Low)	376.12 ± 69.94	255.93 ± 33.64
LPS + AMI (High)	295.51 ± 61.75^c	241.14 ± 42.68

^{a,b,c,d} comparison between 2 groups $p < 0.05$.

Dalam penelitian oleh Ji *et al.* (2014), terdapat temuan bahwa limfosit B perifer dari

pasien IgAN mensekresi kadar IgA1 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol normal pada *baseline* dan yang distimulasi LPS, dimana IgA1 memiliki peran utama dalam patologi IgAN. Kemudian dilakukan terapi menggunakan *Astragalus Membranaceus Injection* (AMI), yang menunjukkan hasil bahwa AMI mampu secara signifikan menghambat sekresi IgA1 yang diinduksi oleh stimulasi LPS pada limfosit B perifer dari pasien IgAN. Pada tabel dapat dilihat bahwa pemberian AMI *high dose* memberikan efek yang signifikan pada penurunan kadar IgA1 pasien.

Untuk menguji keamanan Astragalus sebagai terapi glomerulonefritis, telah dilakukan beberapa uji toksisitas. Zhang *et al.* menyebutkan bahwa dari 21 studi yang dilakukan pada Astragalus, tidak ditemukan adanya efek samping.¹² Yu *et al.*, juga mengatakan bahwa Astragalus terbukti aman pada penggunaan dalam kisaran dosis terapeutik, dimana tidak ditemukan toksisitas maupun efek samping ketika dilakukan pemberian pada tikus dan anjing dalam jangka pendek eksperimen. Pada eksperimen diperoleh dosis yang aman yaitu 5,7 hingga 39,9 g/kg untuk tikus dan 2,85 hingga 19,95 g/kg untuk anjing *beagle*. Kedua kisaran dosis tersebut melebihi dosis yang direkomendasikan untuk manusia yaitu 0,57 g/kg.¹⁰ Penelitian Jiangbo *et al.* (2009) menyebutkan bahwa Astragalosida IV yang dimurnikan dari *A. membranaceus* bersifat beracun pada maternal dengan dosis 1,0 mg/kg pada tikus. Ditemukan juga sifat fetotoksik pada dosis yang lebih tinggi dari 0,5 mg/kg, namun tidak ditemukan efek teratogenik pada percobaan dengan tikus dan kelinci. Maka, penggunaan Astragalosida IV harus diwaspadai pada kehamilan. Sedangkan untuk LD50 dari Astragalus yaitu 40 g/kg lewat pemberian injeksi peritoneal yang diujikan pada tikus. Dari pembahasan di atas, Astragalus berpotensi untuk digunakan sebagai alternatif terapi adjuvan pada glomerulonefritis, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis dan kadar toksisitas pada manusia untuk menjamin keamanan penggunaan Astragalus.

RINGKASAN

Pemeriksaan laboratorium darah tepi dapat menjadi alternatif untuk membantu

penegakkan diagnosis demam tifoid pada anak, karena pemeriksaan yang mudah dan murah dilakukan serta memiliki waktu yang singkat untuk mengetahui hasilnya.

Pada pasien anak dengan demam tifoid dapat ditemukan karakteristik pemeriksaan darah tepi berupa adanya anemia, penurunan hemoglobin, leukositosis, leukopenia, trombositosis, trombositopenia, limfositosis, limfopenia, eosinopenia, dan eosinofilia.

Hal tersebut terjadi karena bakteri *Salmonella typhii* dapat memproduksi endotoksin dan akan menyerang serta menekan sumsum tulang belakang dan organ haemopoetik yang merupakan organ utama dalam myelopoiesis, sehingga berakibat pada terhambat bahkan terhentinya produksi dan pematangan sel darah pada tubuh, sehingga terjadi penurunan eritrosit, hemoglobin, leukosit, eosinofil, limfosit, dan trombosit.

Sementara itu, peningkatan leukosit, limfosit, eosinofil, dan trombosit disebabkan oleh terapi antibiotik yang tidak mampu membunuh bakteri *Salmonella typhii* sehingga akan meningkatkan pelepasan sitokin dan mediator nya sebagai respon tubuh dalam menghadapi bakteri.

SIMPULAN

Astragalus memiliki kandungan bioaktif berupa flavonoid, glikosida, saponin, asam amino, serta polisakarida. Polisakarida Astragalus mampu berperan sebagai imunomodulator dengan meningkatkan limfosit T dan limfosit B, sel NK, serta aktivitas sitokin dalam tubuh. Astragalus mampu menurunkan kreatinin serum, menurunkan proteinuria, meningkatkan CrCl, menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, dan meningkatkan kadar albumin pada pasien glomerulonefritis. Efek menguntungkan tersebut dikarenakan sifat imunomodulator, antiinflamasi, dan efek renoprotektif yang dimiliki Astragalus. Kombinasi terapi konvensional dan pemberian adjuvan Astragalus berpotensi menurunkan progresivitas penyakit dan meningkatkan kualitas hidup pasien glomerulonefritis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhao, L. H., Ma, Z. X., Zhu, J., Yu, X. H., Weng, D. P. 2011. Characterization of polysaccharide from Astragalus radix as the macrophage stimulator. *Cell Immunol* 271(2): 329-334.
2. Farag, M., & Alagawany, M. 2019. The role of Astragalus membranaceus as immunomodulator in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 75(1), 43-54. doi:10.1017/S0043933918000739
3. Halfon M, Pruijm M. 2017. Glomerulonephritis. *Swiss Med Forum*. 17(13):298–305. doi: http://dx.doi.org/10.4414/smf.2017.02891
4. Ji, L., Chen, X., Zhong, X., Li, Z., Yang, L., Fan, J., Tang, W., & Qin, W. 2014. Astragalus membranaceus up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dysglycosylation in IgA nephropathy. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 195. https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-195
5. Jiangbo Z, Xuying W, Yuping Z, Xili M, Yiwen Z, Tianbao Z. 2009. Effect of astragaloside IV on the embryo-fetal development of Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits. *J. Appl. Toxicol.*, 29(5): 381-385.
6. Li, B. and Zhang, Y. 2009. Physiological function and application in prologue production of Astragalus. *Animal Breeding and Feed* 1: 4344
7. Li, S.P., Zhao, X.J. and Wang, J.Y. 2009. Synergy of Astragalus polysaccharides and probiotics (*Lactobacillus* and *Bacillus cereus*) on immunity and intestinal microbiota in chicks. *Poultry Science* 88: 519-525.
8. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. 2011. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature.

- Nephrol Dial Transplant. 26(2):414–30.
doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq665>.
9. Nanchen, G., Schutzbach, K., Rotman, S., Winzeler, R., Ambühl, P., Halfon, M., & Pruijm, M. 2020. Incidence of glomerulonephritis in the western part of Switzerland over the last decade. *Swiss medical weekly*, 150, w20353. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20353>
 10. Nowack, R., Flores-Suárez, F., Birck, R., Schmitt, W., & Benck, U. 2011. Herbal treatments of glomerulonephritis and chronic renal failure: Review and recommendations for research. *Academia Journals*. 3(9):124-136
 11. Selvaskandan, H., Cheung, C. K., Muto, M., & Barratt, J. (2019). New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clinical and experimental nephrology*, 23(5), 577–588. <https://doi.org/10.1007/s10157-019-01700-1>
 12. Zhang, H. W., Lin, Z. X., Xu, C., Leung, C., & Chan, L. S. 2014. Astragalus (a traditional Chinese medicine) for treating chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (10), CD008369. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008369.pub2>