

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Tentang *Coriolus versicolor*

2.1.1 Klasifikasi *Coriolus versicolor*

Klasifikasi jamur *Coriolus versicolor* menurut Arjun dan Ramesh (1982) sebagai berikut:

Kingdom	: Fungi
Divisi	: Basidiomycota
Kelas	: Basidiomycetes
Subkelas	: Homobasidiomycetes
Ordo	: Polyporales
Famili	: Polyporaceae
Genus	: <i>Coriolus</i>
Spesies	: <i>Coriolus versicolor</i> L.



Gambar 2.1 Morfologi jamur *Coriolus versicolor*

2.1.2 Morfologi jamur *Coriolus versicolor*

Jamur *C. versicolor* mempunyai bentuk seperti kipas dengan tepi bergelombang. Panjang tubuh buahnya 3-5 cm semisirkular, tipis, dan kasar. Tubuh buah yang masih muda bersifat lunak. Permukaan atas tubuh buahnya beludru dengan zona konsentris multi warna, yaitu coklat, orange, kuning, abu-abu kehijauan, atau hitam. Permukaan tubuh buahnya berwarna putih berpori. Sporangya berbentuk silindris yang berukuran 4-6 x 1,5-1,2 μm (Soothill dan Fairhurst, 1977) (gambar 2.1).

C. versicolor termasuk jamur aerob obligat yang umum ditemukan sepanjang tahun di kayu, tunggul, batang pohon, dan cabang yang sudah mati. Jamur ini terdapat di seluruh wilayah hutan beriklim sedang di Asia, Eropa, dan Amerika Utara dan jamur paling umum di belahan bumi utara. Jamur ini termasuk dalam famili Basidiomycotina. Nama lain dari *C. versicolor* yaitu Yun-Zhi (China), Kawaratake (Jepang), dan turkey tail (Amerika Utara) (Cui dan Chisti, 2003).

2.1.3 Polisakarida krestin

Polisakarida krestin (PSK) merupakan salah satu polisakarida hasil ekstraksi jamur *C. versicolor* strain CM-101 (Cheng dan Leung, 2008). Komposisi polisakarida krestin ekstrak *C. versicolor* adalah 47,5% oksigen, karbon 40,5%, 6,2% hidrogen, dan nitrogen 5,2%. Bubuk PSK mengandung 34-35% karbohidrat yang di dalamnya mengandung senyawa β -glukan sebesar 90-93%, 28-35% protein, 7% uap air, 6-7% abu dan sisanya asam amino dan gula bebas (Ueno *et al.*, 1980). Polisakarida lebih larut dalam air panas, dapat pula

larut dalam pelarut organik (metanol, piridin, kloroform, benzena, heksana) tetapi hanya sebagian kecil yang akan terlarut. Komponen utama dari karbohidratnya adalah glukosa, galaktosa, manosa, xilosa, dan fukosa dengan kadar yang rendah. Sedangkan komponen proteinnya terdiri atas asam amino (seperti asam aspartat, glutamin, valine, leusine, lisin, dan arginin) (Ooi dan Liu, 2000).

Polisakarida krestin (PSK) tersusun atas β glukosa yang mempunyai ikatan glikosidik pada rantai β -1-4 dan β -1-6 polimer glukosa. Polisakarida krestin (PSK) mempunyai dua bentuk ikatan antara protein dan bagian polisakarida. Satu pada kelompok O-glikosidik antara serine atau treonin pada ikatan peptida, dan pada rantai gula dan lainnya pada ikatan N-glukosida yaitu antara asam aspartat dan kelompok OH (Ooi dan Liu, 2000).

Polisakarida krestin (PSK) digunakan sebagai adjuvant dalam penyembuhan kanker perut, kanker esofagus, kanker nasofaring, kanker kolon, kanker rektum, kanker paru-paru, kanker payudara (Kidd, 2000), limfoma dan leukemia (Ng, 1998). Terkadang penggunaannya dapat menimbulkan efek samping yaitu kuku berwarna hitam (Kidd, 2000). Texas M. D Anderson Cancer Center mengungkapkan adanya efek samping dari pemberian ekstrak *C. versicolor* tetapi efek tersebut jarang terjadi. Adapun itu, mual, muntah, diare, pigmentasi kulit, anorexia, anemia, dan disfungsi hati (Anderson Cancer Center, 2010).

Polisakarida krestin (PSK) ekstrak *C. versicolor* banyak dijual di masyarakat Jepang sebagai *neutraceutical* dan obat tradisional dan dijual ke

seluruh dunia dalam bentuk kapsul, tablet biomassa, sirup, aditif makanan, dan teh (Chu *et al.*, 2002).

Penelitian pada hewan, PSK lebih efektif diberikan secara oral, intravena, dan intra peritoneal (Yang *et al.*, 1992). Secara oral lebih sering digunakan pada pasien kanker (Ng, 1998). Akumulasi yang terjadi di dalam tubuh menunjukkan bahwa polisakarida peptida (PSP) bersifat non toksik walaupun diberikan beberapa kali dengan dosis yang efektif secara oral (Cui dan Chisti, 2003).

2.2 Tinjauan Uji Toksisitas Subkronik

Toksisitas adalah efek yang ditimbulkan oleh senyawa-senyawa yang bersifat toksik (racun) terhadap organisme. Toksisitas dibagi menjadi 3 yaitu toksisitas akut, subkronik dan kronik. Toksisitas akut timbul pada selang waktu yang sangat singkat yaitu antara 24-48 jam. Uji toksisitas kronik adalah efek yang ditimbulkan karena penggunaan bahan-bahan toksik selama beberapa bulan atau tahun. Toksisitas subkronik adalah efek yang ditimbulkan setelah penggunaan bahan-bahan yang bersifat toksik selama beberapa minggu atau bulan (Murtini *et al.*, 2007). Pemberian suatu zat atau obat dalam jangka 28-90 hari secara oral merupakan uji toksisitas yang bertujuan untuk memberikan efek toksik pada hewan coba tetapi tidak menimbulkan kematian pada hewan coba tersebut (Prieto *et al.*, 2004).

Jangka waktu zat asing berada dalam organisme ditentukan oleh dua hal yang berperan. Suatu eksposisi selama periode yang lama meningkatkan resiko kerusakan dan karena itu terjadi efek toksik. Suatu perpanjangan penahanan zat

dalam organisme bersama-sama dengan eksposisi ulang dapat menimbulkan akumulasi (Ariens *et al.*, 1986).

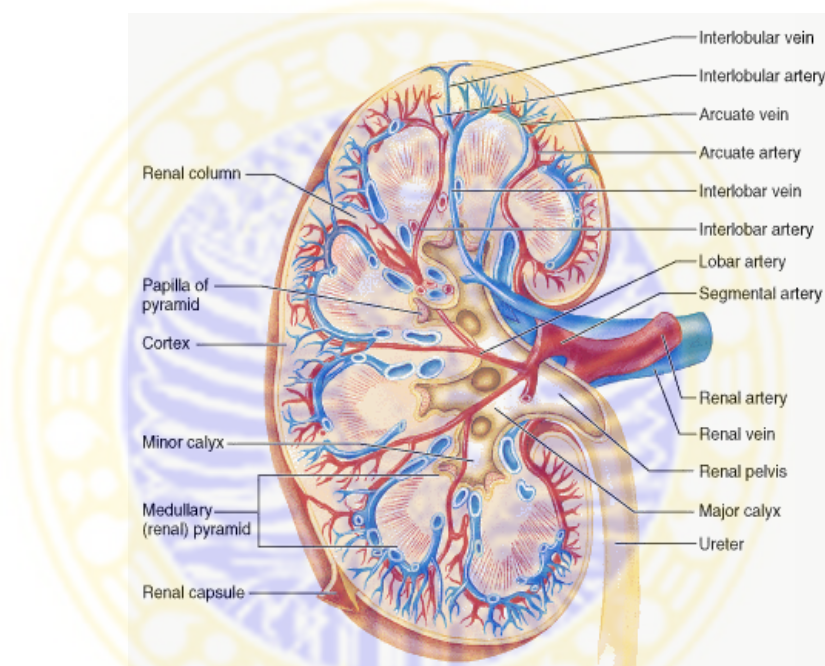
Zat asing atau metabolit yang ada di dalam suatu organ dapat ditimbun sebagian dalam jaringan tertentu dalam jangka waktu yang lama. Sampai berapa jauh ia berpengaruh, tergantung pada proses mana yang terjadi setelah diterima jaringan. Pembentukan ikatan kovalen yang tidak bolak balik antara senyawa yang bersangkutan atau metabolitnya dengan berbagai bagian jaringan, paparan zat kimia dapat menimbulkan kerusakan pada organ yang bersangkutan (Ariens *et al.*, 1986).

2.3 Tinjauan Tentang Ginjal

2.3.1 Anatomi ginjal

Ginjal merupakan organ utama dari sekresi pada hewan vertebrata. Ginjal berwarna merah gelap, berbentuk seperti kacang yang terletak dekat kolumna vertebralis pada bagian lumbal. Ginjal kanan lebih rendah dari ginjal kiri. Permukaan luar ginjal berbentuk konvek sedangkan bagian dalam berbentuk concave dan menghadap kolumna vertebralis (Rao dan Chellappa, 1977). Ginjal terletak retroperitonal dekat dinding posterior abdomen di kiri dan kanan kolom vertebralis. Organ ini dibungkus oleh simpai jaringan ikat kuat terdiri atas serat-serat kolagen dan sedikit serat elastin (Bajpai, 1989). Setiap ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula renalis yang terdiri dari jaringan fibrus berwarna ungu tua. Lapisan luar terdapat lapisan kortek, dan lapis sebelah dalam bagian medula berbentuk kerucut yang disebut renal piramid. Puncak kerucut

menghadap kaliks yang terdiri dari lubang-lubang kecil yang disebut papilla renalis. Masing-masing piramid dilapisi oleh kolumna renalis, jumlah renalis 15-16 buah (Syarifuddin, 2006) dan yang membungkus kedua lapisan tersebut adalah tubula ekskresi mikroskopis, yang disebut nefron, dan duktus pengumpul, dimana keduanya berkaitan dengan pembuluh-pembuluh darah kecil (Campbell *et al.*, 2004).



Gambar 2.2 Anatomi ginjal (Fawcett, 2002)

Satu ginjal mengandung 1-4 juta nefron yang merupakan unit pembentuk urin (Sloane, 2002). Nefron terdiri atas tubulus kontortus proksimal, ansa henle, tubulus kontortus distal, duktus pengumpul dan sebuah tubula panjang tunggal dan sebuah bola kapiler yang disebut glomerulus, ujung buntu tubula itu membentuk pembengkakan mirip piala, yang disebut kapsula Bowman yang mengelilingi glomerulus (Campbell *et al.*, 2003).

Glomerulus merupakan anyaman kapiler arteri dimana terjadi penyaringan air, garam-garam (ion-ion) dan substansi lainnya dari darah. Glomerulus merupakan tempat utama untuk pembuangan air, yang membentuk gelungan kapiler yang terdiri dari *arteriol afferen* dan *arteriol efferen*. Tempat masuknya *arteriol afferen* dan keluarnya *arteriol efferen* disebut daerah *vascular pole*. Endotel pada kapiler glomerulus merupakan kapiler tipe *fenestrated* (berlubang-lubang). Bagian luar kapiler ini ditutup oleh sel podosit dengan pedikelnya yang membentuk *filtration slit*. Endotel tipe *fenestrated* dengan basal lamina dan *filtration slit* bersama-sama membentuk membran filtrasi dari ginjal (Junqueira *et al.*, 1998).

Tubulus kontortus proksimal merupakan saluran yang berkelok-kelok menuju daerah medula sebagai henle tebal descending. Saluran ini merupakan bagian dari nefron yang terpanjang dan terlebar yang membentuk massa utama kortek. Tubulus kontortus proksimalis dilapisi oleh epitel selapis kuboid atau silindris, batas selnya tidak jelas, sitoplasmanya banyak dan bersifat asidofilik, inti sel besar, pucat dan jumlahnya hanya sedikit, mempunyai mikrovili yang membentuk brush border. Karena selnya besar, setiap potongan melintang dari tubulus proksimal mengandung hanya tiga sampai lima inti bulat, biasanya terdapat pada pusat sel. Tubulus kontortus proksimal memiliki lumen besar dan dikelilingi oleh kapiler tubuler (Junqueira *et a.*, 1998).

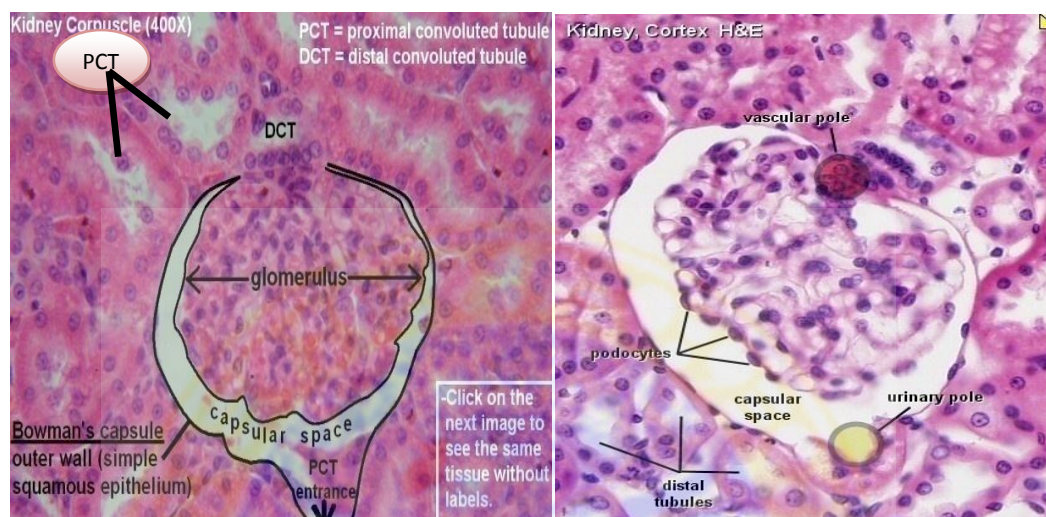
Lengkung henle (*loop of henle's*) banyak dijumpai di daerah medula yang berbentuk seperti huruf U yang terdiri atas ruas tebal desenden, dengan struktur yang sangat mirip tubulus kontortus proksimal; ruas tipis desenden, ruas tipis

asenden, dan ruas tebal asenden, yang strukturnya mirip dengan tubulus kontortus distal. Lumen ruas nefron ini lebar karena dindingnya terdiri atas sel epitel gepeng yang intinya hanya sedikit menonjol ke dalam lumen (Junqueira *et al.*, 1998).

Tubulus kontortus distal merupakan bagian akhir dari nefron. Di sepanjang jalurnya, tubulus ini bersentuhan dengan dinding arteriol aferen yang mengandung macula densa yang berfungsi sebagai suatu kemoreseptor dan distimulasi oleh penurunan ion natrium. Dinding *arteriol aferen* yang bersebelahan dengan macula densa mengandung sel justaglomerular yang distimulasi melalui penurunan tekanan darah untuk memproduksi renin. Macula densa, sel justaglomerular dan sel mesangium saling bekerja sama untuk membentuk apparatus justaglomerular yang penting dalam pengaturan tekanan darah. Tubulus kontortus distal mempunyai epitel selapis kuboid, batas sel juga tidak jelas, sitoplasmanya pucat, jumlah intinya banyak, dan tidak mempunyai brush border (Junqueira *et al.*, 1998).

Duktus koligen merupakan saluran di luar nefron. Urin mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens, yang saling bergabung membentuk duktus koligens yang lebih besar dan lurus, yaitu duktus papilaris Bellini, yang berangsur melebar sewaktu mendekati puncak piramid. Tubulus koligens yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Sewaktu tubulus masuk lebih dalam ke dalam medula, sel-selnya meninggi sampai menjadi sel silindris. Duktus koligens terdiri atas sel yang tampak pucat, sitoplasmanya dengan sedikit organel dan hampir tanpa invaginasi dari membran basal. Duktus koligens kortikal berhubungan secara tegak lurus dengan beberapa generasi tubulus koligens yang

lebih kecil yang mengalirkan cairan setiap berkas medula. Dalam medula, duktus koligens merupakan komponen utama dari mekanisme pemekatan urin (Junqueira *et al.*, 1998).



Gambar 2.3 Gambaran histologi ginjal (Slomianka, 2009)

Keterangan:

PCT= proximal convoluted tubule

DCT= distal convoluted tubule

2.3.2 Efek toksikan pada ginjal

Efek toksik sangat bervariasi dalam sifat, organ sasaran, maupun mekanisme kerjanya. Umumnya toksikan hanya mempengaruhi satu atau beberapa organ saja. Hal tersebut dapat disebabkan tingkat kepekaan suatu organ, atau lebih tingginya kadar bahan kimia dan metabolitnya di organ. Toksisitas merupakan sifat bawaan suatu zat, bentuk dan tingkat manifestasi toksiknya pada suatu organisme bergantung pada berbagai jenis faktor. Faktor yang nyata adalah dosis dan lamanya pajanan. Faktor yang kurang nyata adalah spesies dan strain hewan, jenis kelamin, umur, serta status gizi dan hormonal. Faktor lain yang turut

berperan yaitu faktor fisik dan lingkungan. Disamping itu, efek toksik suatu zat dapat dipengaruhi oleh zat kimia lain yang diberikan bersamaan. Efek toksik dapat berubah karena berbagai hal seperti perubahan absorpsi, distribusi, dan ekskresi zat kimia, peningkatan atau pengurangan biotransformasi, serta perubahan kepekaan reseptor pada organ sasaran (Lu, 1995).

Ginjal merupakan organ yang sangat efisien dalam proses eliminasi zat-zat toksik dari tubuh. Aliran darah ke ginjal yang tinggi dan peningkatan konsentrasi produk yang diekskresi diikuti reabsorpsi air dari cairan tubulus merupakan faktor utama yang terlibat dalam mempengaruhi kepekaan ginjal terhadap zat-zat toksik tersebut (Hodgson, 2004 dalam Manggarwati dan Susilaningsih, 2010).

Ginjal merupakan organ tubuh yang paling rentan terhadap pengaruh zat toksik, yang menerima 25-30% sirkulasi darah untuk dibersihkan sehingga sebagai organ ekskresi mudah terjadi gangguan fungsi ginjal. Peningkatan kadar kreatinin di dalam darah dapat disebabkan adanya kerusakan ginjal terutama karena gangguan filtrasi glomerulus, misalnya nekrosis tubulus akut. Paparan zat-zat toksik yang berulang dapat menyebabkan terjadinya nekrosis tubular akut (NTA) nefrotoksik (Kamarudin dan Salim, 2002). Nekrosis tubular akut (NTA) bersifat reversibel karena sel epitel dapat mengalami regenerasi sebagai bentuk aktivitas mitotik pada sel epitel tubulus yang masih ada. Regenerasi sel epitel total dan lengkap jika kerusakan tidak sampai pada membran basalis (Robbins, *et al.*, 1995). Gambaran makroskopis ginjal yang mengalami NTA nefrotoksik berupa pembengkakan dan berwarna merah. Kerusakan khas terletak pada tubulus

proksimal dimana terjadi penyempitan lumen dan nekrosis sel epitel tubulus, sedangkan pada tubulus distalis jarang ditemukan (Underwood, 2000).

Toksisitas pada jaringan, pada pemeriksaan histologi tampak berupa degenerasi sel bersama-sama dengan pembentukan vakuola besar, penimbunan lemak, dan nekrosis. Toksik ini langsung merusak struktur sel. Efek toksik yang demikian sering terlihat dalam jaringan hati dan ginjal, setelah senyawa mencapai konsentrasi yang tinggi dalam organ ini (Ariens *et al.*, 1986).

Jika fungsi ginjal terganggu maka akan terjadi penumpukan bahan-bahan toksik, seperti urea, asam urat, amoniak, kreatinin, ureum, dan garam anorganik. Oleh karena itu, penghitungan kadar kreatinin dapat digunakan untuk mengukur kemampuan fungsi ginjal, yaitu suatu bahan sisa metabolisme sel otot yang beredar dalam darah. Fungsi ginjal disini adalah membuang kreatinin darah ke dalam urine (Rasjidi, 2008).

Adapun fungsi ginjal menurut Syaifuddin (2006) yaitu:

1. Memegang peranan penting dalam pengeluaran zat-zat toksik dan racun.
2. Mempertahankan suasana keseimbangan cairan.
3. Mempertahankan keseimbangan kadar asam dan basa dari cairan tubuh.
4. Mempertahankan keseimbangan garam-garam dan zat-zat lain dalam tubuh.
5. Mengeluarkan sisa-sisa metabolisme hasil akhir dari protein ureum, kreatinin dan urea.

2.3.3 Fisiologi ginjal

Ginjal mengatur komposisi kimia dari lingkungan dalam melalui suatu proses majemuk yang melibatkan filtrasi, absorpsi aktif, absorpsi pasif, dan ekskresi (Junqueira *et al.*, 1998). Di nefron terjadi filtrasi dan sekresi sehingga terbentuklah urin. Filtrasi terjadi ketika tekanan darah memaksa air, urea, dan zat terlarut kecil lainnya dari darah dalam glomerulus masuk ke dalam lumen kapsula Bowman. Kapiler berpori, dengan sel-sel khusus kapsula itu yang disebut sebagai podosit, yang berfungsi sebagai filter karena bersifat permialabel terhadap air dan zat terlarut kecil namun tidak permialabel terhadap sel darah atau molekul yang lebih besar seperti protein (Syaifuddin, 2006).

Ginjal menerima sekitar 20% dari darah yang dipompakan dalam setiap denyutan jantung. Urin keluar meninggalkan ginjal melalui duktus yang disebut ureter. Ureter kedua ginjal tersebut mengosongkan isinya ke dalam kandung kemih (*urinary bladder*). Selama urinasi, urin meninggalkan tubuh dari kandung kemih melalui saluran yang disebut uretra (Anggraini, 2008).

2.3.4 Tinjauan tentang kadar kreatinin serum

Kreatinin merupakan produk akhir dari kreatin. Kreatin terutama disintesis dalam hati dan ginjal dari asam-asam amino. Kreatinin merupakan bentuk anhidrida dari kreatin yang sebagian besar disintesis di dalam otot melalui proses dehidrasi non enzimatik dari kreatin fosfat. Kreatin juga terdapat pada otak dan darah dalam bentuk fosfokreatin maupun bentuk bebas (Sumaryono *et al.*, 2008). Kreatinin secara metabolik tidak aktif, berdifusi ke dalam plasma dan

dieksresikan ke dalam urin. Pada kegagalan ginjal, kreatinin ditahan bersama unsur nitrogen nonprotein (NPN) darah lainnya (Panjaitan *et al.*, 2007).

Kadar kreatinin dapat digunakan untuk mengukur laju filtrasi glomerulus (GFR/*glomerulus filtration rate*) yaitu kemampuan fungsi ginjal untuk menyaring darah dalam satuan menit (Rasjidi, 2008). Kreatinin merupakan suatu metabolit keratin dan diekskresi melalui filtrasi glomerulus dan tidak direabsorpsi oleh tubulus. Peningkatan kadar kreatinin mengindikasikan kerusakan ginjal (Lu, 1995). Kecepatan sintesis kreatinin umumnya tetap konstan dan kadarnya dalam serum mencerminkan eliminasi ginjal. Kreatin secara umum diproduksi tubuh dalam jumlah yang tetap dan dilepaskan ke dalam darah (Noer, 2006 dalam Kartikaningsih, 2008). Kreatinin di filtrasi oleh glomerulus di dalam ginjal dan jika terdapat gangguan pada fungsi filtrasi ginjal maka kadar kreatinin dalam darah akan meningkat dan kenaikan ini dapat digunakan sebagai indikator gangguan fungsi ginjal (Wahjuni dan Bijanti, 2006).

Ekskresi kreatinin pada ginjal relatif konstan dan tidak dipengaruhi oleh faktor di luar ginjal. Dalam mendeteksi kerusakan ginjal dengan kadar kreatinin lebih sensitif karena kreatinin tidak mengalami reabsorpsi dan sekresi oleh tubulus ginjal. Peningkatan kadar kreatinin di dalam darah dapat disebabkan adanya kerusakan ginjal terutama karena gangguan filtrasi glomerulus, nekrosis tubulus akut, dehidrasi, gangguan pada gagal ginjal, sedangkan penurunan kadar kreatinin dalam darah dapat diakibatkan oleh distrofi otot dan pada keadaan myastenia gravis (Yoshimoto *et al.*, 2002).