

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Uji Toksisitas Subkronik**

Suatu kerja toksik pada umumnya merupakan hasil dari sederetan proses fisika, biokimia dan biologik yang sangat rumit dan kompleks. Proses ini umumnya dikelompokkan ke dalam tiga fase, yaitu: fase eksposisi, fase toksokinetik dan fase toksodinamik. Fase eksposisi merupakan kontak suatu organisme dengan xenobiotika/tokson, pada umumnya, kecuali radioaktif, hanya dapat terjadi efek toksik/farmakologis setelah xenobiotika terabsorpsi. Fase toksikinetik adalah yaitu fase dimana xenobiotika siap diserap dan disebarkan oleh darah ke seluruh tubuh termasuk target bahan toksik, pada saat bersamaan sebagian molekul xenobiotika akan terekskresi ke sistem ekskresi. Sedangkan fase toksodinamik adalah interaksi antara tokson dengan reseptor (tempat kerja bahan toksik) dan juga proses-proses yang terkait dimana pada akhirnya muncul efek toksik/farmakologis (Wirasuta dan Niruri, 2006).

Menurut Wirasuta dan Niruri (2006), uji toksisitas adalah suatu uji untuk menentukan: (a) potensi suatu senyawa sebagai racun, (b) mengenali kondisi biologis/lingkungan munculnya efek toksik dan (c) mengkarakterisasi aksi/efek. Menurut Murtini dkk (2010) Uji toksisitas dibagi menjadi dua golongan, yaitu uji toksisitas umum dan uji toksisitas khusus. Uji toksisitas umum dirancang untuk mengevaluasi keseluruhan efek suatu senyawa pada hewan coba meliputi uji toksisitas akut, uji toksisitas subkronik dan uji toksisitas kronik.

Uji toksisitas subkronik atau disebut juga uji toksisitas jangka pendek dilakukan dengan memberikan bahan berulang-ulang, biasanya setiap hari atau ada jeda dua hari setiap minggu selama jangka waktu kurang lebih 10% dari masa hidup hewan, yaitu 3 bulan bagi mencit (Lu, 1995). Pengujian toksisitas subkronik berdasarkan pada hasil dari pengujian toksisitas akut (Omaye, 2004).

## **2.2 Tinjauan Umum tentang *Coriolus versicolor***

### **2.2.1 Klasifikasi**

Klasifikasi jamur *Coriolus versicolor* menurut Arjun dan Ramesh (1982) dalam Ramadhanna (2011) adalah sebagai berikut :

Kingdom	: Fungi
Division	: Basidiomycota
Classis	: Basidiomycetes
Sub Claasis	: Homobasidiomycetes
Order	: Polyporales
Family	: Polyporaceae
Genus	: <i>Coriolus</i>
Species	: <i>Coriolus versicolor</i>

### **2.2.2 Morfologi**

Bentuk tubuh buah jamur *Coriolus versicolor* seperti kipas dengan tepi yang bergelombang dengan warna zona konsentris yang khas yaitu kuning, coklat, abu-abu, kehijauan, atau hitam (Gambar 2.1). Permukaan bawah

tubuhnya berwarna putih hingga kuning muda yang berpori-pori kecil. Jamur ini tumbuh berjarak atau bertumpang tindih pada berbagai substrat seperti pada batang kayu, kaki kayu, cabang dan ranting pohon yang sudah lapuk. Jamur ini tumbuh pada daerah yang beriklim sedang di Asia, Eropa dan Amerika Utara. Jamur ini memiliki banyak nama lain, diantaranya: Yun-Zhi (di Cina), Kawaratake (di Jepang) dan *turkey tull* (di Amerika Utara) (Cui dan Chisti, 2003).



Gambar 2.1 *Coriolus versicolor* (Koleksi pribadi)

### 2.2.3 Tinjauan polisakarida krestin (PSK)

Miselium *Coriolus versicolor* sebelum diekstrak mengandung komposisi: oksigen 47,5%, karbon 40,5%, hidrogen 6,2% dan nitrogen 5,2%. Sedangkan setelah diekstrak (berupa bubuk PSK) mengandung 34-35% karbohidrat (91-93  $\beta$ -glucan), 28-35% protein dan sisanya bebas gula dan asam amino (Cui dan Christi, 2003).

Beberapa pengaruh fisiologis dari penggunaan PSK yaitu memiliki pengaruh anti-tumor pada berbagai variasi sel kanker (Ho *et al.*, 2006). Menurut Darmanto dkk., (2004), PSK mampu mengurangi efek toksik 2-ME pada embrio berupa penurunan presentase kematian embrio, menurunkan jumlah kematian sel

syaraf, sehingga mengurangi angka insiden kelainan janin, dan meningkatkan kadar antioksidan darah. Selain itu, PSK mampu menghambat kematian sel yang diinduksi oleh iradiasi sinar gamma Cobalt 60 pada jaringan palatum janin mencit (Araby, 2007). Menurut Wahyuningsih (2006), ekstrak jamur *Coriolus versicolor* yang diberikan sebelum induksi 2-ME mampu memperkuat respon imun (imunostimulasi) terutama peningkatan total leukosit dan jumlah makrofag. Sedangkan ekstrak jamur *Coriolus versicolor* yang diberikan sebelum dan sesudah induksi 2-ME dapat memperkuat dan mengembalikan fungsi respon imun non-spesifik terutama total leukosit dan jumlah makrofag. Pemberian ekstrak jamur *Coriolus versicolor* sesudah induksi 2-ME lebih menguntungkan sebagai imunorestorasi.

Namun polisakarida krestin memiliki pengaruh toksik terhadap organ ekskresi. Mandasari (2011) menyebutkan bahwa jaringan hati mengalami degenerasi parenkimatosia pada pemberian dosis PSK 120 mg/kg BB dan 160 mg/kg BB. Pada dosis 200 mg/kg BB jaringan hati mengalami degenerasi hidropik dan nekrosis, sedangkan pada dosis 240 mg/kg BB jaringan hati mengalami nekrosis. Selain itu, kadar SGPT tidak mengalami kenaikan namun SGOT mengalami kenaikan menjadi  $151,62 \pm 26,62$  IU/L. Menurut Wati (2011), pemberian PSK pada dosis 160 mg/kg BB mengakibatkan perubahan perilaku pada hewan coba berupa aktivitas lokomotor menurun, tremor istirahat iritasi mata, diare, dan kematian. Hasil pengamatan gambaran histologis ginjal pada dosis 200 mg/kg BB menunjukkan adanya penempelan glomerulus, pelebaran lumen tubulus, pendarahan intertubuler serta apoptosis.

### 2.3 Tinjauan Umum tentang Hati

Hati merupakan kelenjar terbesar dari tubuh. Hati disebut kelenjar karena menghasilkan empedu (*exocrin*) dan juga mengeluarkan hasil produksi dari makanan (*endocrin*) (Wibowo dan Paryana, 2009).

Secara morfologis, hati tampak sebagai organ sederhana tetapi secara fungsional sangat kompleks. Hati diliputi jaringan ikat fibrosa tipis yang disebut *fibrosa perivascularis (Glisson)* yang tepat terletak tepat di lapisan dalam *peritoneum viscelare* dan akan membentuk septa jaringan ikat tipis yang masuk ke dalam hati di porta hepatis dan membagi-bagi hati dalam lobus dan lobulus (Sodikin, 2011; Wibowo dan Paryana, 2009).

Hati terdiri atas lobus yang dibagi-bagi lagi menjadi lobulus, tiap lobulus dibentuk dari kolom sel hati yang bercabang-cabang yang seringkali tidak terbatas jelas dan mirip jaringan tanpa dinding sel yang berbatas tegas. Hati memiliki beberapa macam lobulus, yaitu lobulus klasik (lobulus hati), lobulus portal dan asinus hati (unit fungsional) (Sodikin, 2011).

Lobulus hepar terbentuk mengelilingi sebuah vena sentralis yang mengalir ke vena hepatica dan kemudian ke vena cava. Lobulus hepar dibentuk terutama dari banyak lempeng sel hepar yang memencar secara sentrifugal dari vena sentralis seperti jeruji roda. Masing-masing lempeng hepar tebalnya 1-2 sel, dan di antara sel yang berdekatan terdapat kanalikuli biliaris kecil yang mengalir ke duktus biliaris di dalam septum fibrosa yang memisahkan lobulus hepar yang berdekatan (Guyton dan Hall, 1997).

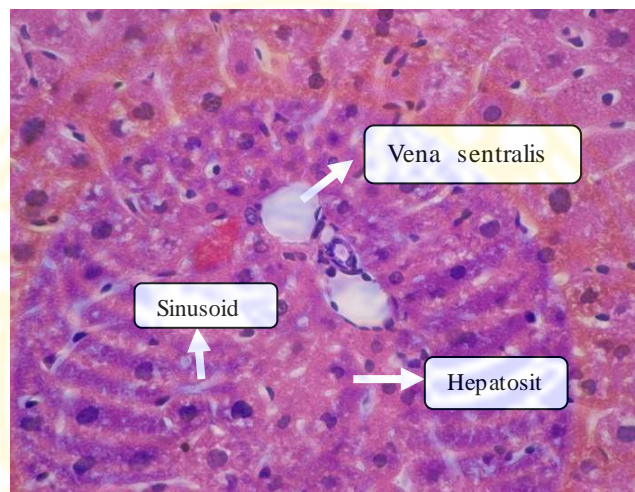
### 2.3.1 Histologis hati

Menurut Stacey (2004), pada tingkat seluler, hati terdiri atas empat sistem:

- Sistem hepatosit (sel hati)
- Sistem saluran empedu, termasuk produksi cairan empedu sebagai hasil perombakan hemoglobin dari sel-sel darah.
- Sistem sirkulasi darah. Ada dua pembuluh darah yang memasuki hati: arteri hepatica yang membawa darah yang kaya oksigen dari paru-paru melalui jantung dan aorta; dan vena portal hepatica yang membawa senyawa derivat makanan dari usus halus. Selain itu terdapat sistem pembuluh darah kapiler, yaitu kapiler darah, kapiler empedu dan kapiler limfe.
- Sistem *retikuloendotelial* yang terdiri atas sel Kupffer, liposit (tempat penimbunan lemak), limfosit dan sel *endothelial*.

Sel-sel parenkim hati (hepatosit) tersusun berupa lempengan saling berhubungan dan bercabang yang membentuk anyaman tiga dimensi, di antara lempeng-lempeng ada sinusoid darah yang mirip dengan kapiler darah. Hepatosit bertanggung jawab terhadap peran sentral hati dalam metabolisme. Sel-sel ini terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel Kupffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem *retikuloendotelial* tubuh, dan fungsi utamanya adalah memfagositosis bakteri dan benda-benda asing dalam darah. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica, dan disalurkan melalui vena sentral dan kemudian vena hepatica ke

dalam vena kava. Saluran empedu mulai sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hati yang lebih besar. Saluran hati utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum (Guyton dan Hall, 1997; Lu, 1995; Sodikin, 2011). Gambaran histologis hati dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Gambaran histopatologi hati mencit (Amalina, 2009).

### 2.3.2 Fungsi hati

Menurut Guyton dan Hall (1997), fungsi dasar hati dapat dibagi menjadi: fungsi vaskular untuk menyimpan dan menyaring darah, fungsi metabolisme yang berhubungan dengan sebagian besar sistem metabolisme tubuh, dan fungsi sekresi serta ekskresi yang berperan membentuk empedu. Beberapa fungsi lain hati antara lain:

1. Metabolisme karbohidrat

Dalam metabolisme karbohidrat, metabolisme melakukan fungsi spesifik, yaitu: menyimpan glikogen sebesar 5-8%, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa.

2. Metabolisme lemak

Fungsi utama hati dalam metabolisme lemak adalah untuk memecah asam lemak menjadi senyawa kecil yang dapat dipakai untuk energi, untuk mensintesis trigliserida, dan untuk mensintesis lipid lain dari asam lemak, terutama kolesterol dan fosfolipid.

3. Metabolisme protein

Dalam metabolisme protein, hati memiliki fungsi membentuk ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, deaminasi asam amino, dan pembentukan kira-kira 90% protein plasma.

4. Sebagai penyimpan vitamin

Hati mempunyai kecenderungan tertentu untuk menyimpan vitamin. Vitamin tunggal yang paling banyak disimpan dalam hati adalah vitamin A. Vitamin D dan B<sub>12</sub> juga disimpan di dalam hati secara normal.

5. Fungsi hati sehubungan dengan koagulasi darah

Hati membentuk sebagian besar zat-zat darah yang digunakan dalam proses koagulasi darah. Zat-zat tersebut adalah fibrinogen, protrombin, globulin akselerator, faktor VII, dan beberapa faktor koagulasi penting yang lain. Vitamin E dibutuhkan oleh proses metabolisme hati untuk membentuk protrombrin serta faktor VII, IX, X.



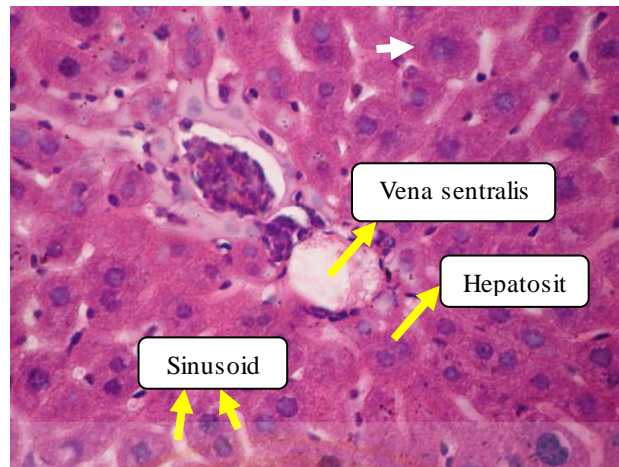
## 6. Fungsi detoksikasi

Hati adalah pusat detoksikasi tubuh. Berbagai obat dan zat-zat kimia dinonaktifkan oleh proses oksidasi, metilasi, dan konjugasi.

### 2.3.3 Kerusakan hati karena bahan toksik

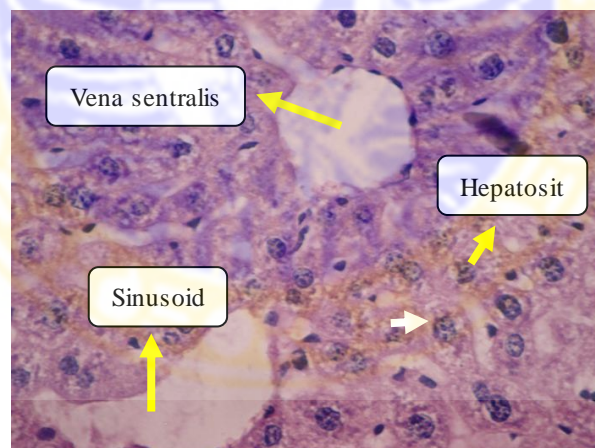
Derajat kesehatan hati dipengaruhi oleh berbagai kerusakan hati dan berbagai mekanisme yang menyebabkan kerusakan tersebut. Hati sering menjadi organ sasaran zat toksikan karena sebagian besar toksikan memasuki tubuh melalui sistem gastrointestinal dan setelah diserap toksikan dibawa oleh vena porta ke hati. Hati juga mempunyai kadar enzim yang tinggi untuk metabolisme (terutama *cytochrome* P-450) yang membuat sebagian besar toksikan menjadi kurang toksik dan lebih mudah larut dalam air sehingga mudah diekskresikan (Lu, 1995).

Kerusakan hati meliputi kerusakan struktur maupun gangguan fungsi hati (Susanto, 2006). Menurut Lu (1995), pemeriksaan histopatologis hati merupakan suatu pemeriksaan yang dapat membuktikan adanya kerusakan hati yang ditandai adanya perubahan struktur hati dari struktur normalnya. Kerusakan struktur hati meliputi degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis. Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi yang sangat ringan dan sangat reversibel. Sel-sel hati tidak dapat mengeliminasi air yang masuk ke dalam sel sehingga tertimbun di dalam sel, sehingga sel mengalami pembengkakan dengan sitoplasma yang tampak keruh dan terdapat granula-granula di dalamnya akibat endapan protein (Widyarini, 2010) (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Gambaran histopatologis hati mencit yang mengalami degenerasi parenkimatosa (tanda panah warna putih) (Amalina, 2009).

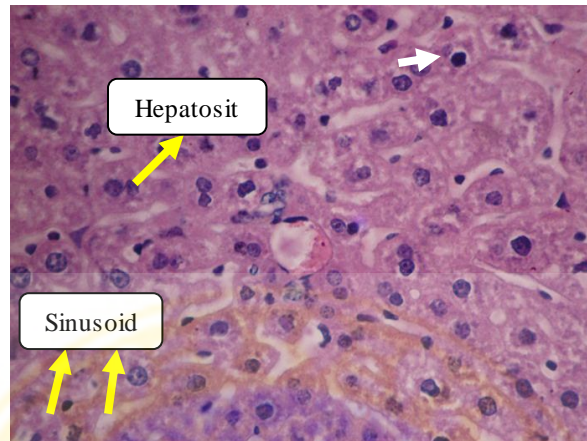
Jika kejadian ini terjadi berulang-ulang maka hepatosit akan nampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. Peristiwa ini disebut dengan degenerasi hidropik (Widyarini, 2010) (Gambar 2.4).



Gambar 2.4 Gambaran histopatologis hati mencit yang mengalami degenerasi hidropik (tanda panah warna putih) (Amalina, 2009).

Apabila kemudian terjadi robekan sitoplasma dan terjadi perubahan inti maka kerusakan hepatosit menjadi irreversibel dan sel mengalami kematian atau nekrosis. Initi menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-

segmen (karioreksis) dan kemudian hepatosit menjadi eosinofilik (Amalina, 2009; Widyarini, 2010) (Gambar 2.5).

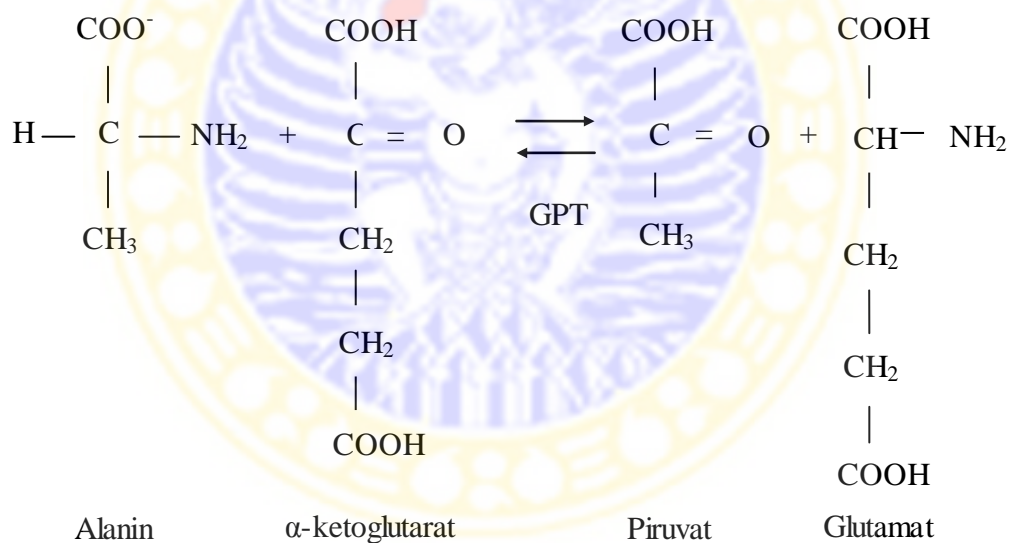


Gambar 2.5 Gambaran histopatologis hati mencit yang mengalami nekrosis (tanda panah warna putih) (Amalina, 2009).

Menurut Stacey (2004), gangguan fungsi hati dapat dideteksi pada aktivitas *serum glutamate piruvat transaminase* (SGPT), *serum glutamate oksaloasetat transaminase* (SGOT), *alkaline phosphatase* (AP),  *$\gamma$ -glutamyl transaminase* (GGT), *sorbitol dehydrogenase* (SDH), *ornithine carbamoyltransferase* (OCT) dan *lactate dehydrogenase* (LD). Salah satu enzim yang akan diuji pada penelitian ini adalah GPT. *Serum glutamate piruvat transaminase* atau yang memiliki nama lain *alanin aminotransferase* (ALT) merupakan enzim sitoplasma yang mengkatalisis alanin dan  $\alpha$ -ketoglutarate, yang membentuk piruvat dan glutamat. Persamaan reaksi dapat dilihat pada gambar 2.6 dan reaksi ini merupakan reaksi kimia reversibel (Stockham dan Scott, 2002).

Enzim GPT merupakan enzim sitosol yang sebagian besar terdapat di dalam hati, otot, jantung, ginjal dan otak. Enzim ini digunakan sebagai indikator kerusakan sel-sel hati (Murtini dkk., 2010). Kadar normal SGPT pada mencit

adalah 40,8-50 IU/L (Lenaerts *et al.*, 2005). Biasanya peningkatan GPT lebih tinggi daripada GOT pada kerusakan hati yang akut, mengingat GPT merupakan enzim yang hanya terdapat pada sitoplasma sel hati. Sebaliknya GOT yang terdapat baik dalam sitoplasma maupun mitokondria akan meningkat lebih tinggi dari GPT pada kerusakan hati menahun. Ketika sel hati rusak, maka kebocoran enzim ini akan masuk ke dalam darah. Peningkatan enzim transaminase merupakan petunjuk yang paling peka dari nekrosis sel-sel hati, karena peningkatannya terjadi paling awal dan paling akhir kembali ke kondisi normal dibandingkan tes yang lain. (Syahrizal, 2008).



Gambar 2.6 Reaksi katalis enzim *glutamic pyruvic transaminase* (GPT) (Norbert, 1987 dalam Mandasari, 2011).