

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang Masalah

Jamur memiliki biodiversitas yang cukup besar, yaitu mencapai 140.000 spesies dan sekitar 10% (14.000) yang diketahui dan diberi nama (Wasser, 2002). Indonesia memiliki potensi besar terhadap keanekaragaman jamur, baik *edible* (dapat dimakan) maupun *non-edible* (tidak dapat dimakan). Potensi keanekaragaman jamur yang besar telah banyak dikembangkan untuk memproduksi produk berbasis nutrisi dan keperluan medis (Aryantha, 2005).

Ratusan tahun silam pemanfaatan jamur sebagai obat telah digunakan oleh masyarakat di negara Korea, China, Jepang dan Russia bagian timur. Kandungan jamur yang berperan sebagai obat adalah polisakarida yang banyak terkandung pada bagian badan buah, kultur miselium dan kultur medium (Wasser, 2002). Kandungan tersebut diantaranya adalah *lectin*, *phenolic* dan *polyphenolic*, *terpenoids*, *ergosterol*, serta *volatile* dari komponen organik. Senyawa tersebut memiliki peranan sebagai imunomodulator, antitumor/antikanker, antibakteri/antiviral, antioksidan dan anti-hipoglikemik. Polisakarida merupakan salah satu substansi yang dimiliki oleh jamur dengan aktivitas sebagai imunomodulator.

*Coriolus versicolor* berasal dari golongan homobasidiomycetes dan merupakan kelompok makro fungi dengan struktur badan buah yang terbentuk dari miselium. *Coriolus versicolor* ini merupakan salah satu jenis jamur yang

telah dimanfaatkan sebagai obat dalam klinik modern maupun klinik tradisional di Asia (Enshasy *et al.*, 2013). *Coriolus versicolor* digunakan dalam pengobatan *Traditional Chinese Medicin* (TCM) untuk menurunkan demam, menghilangkan toksin, meningkatkan energi dan sistem imun tubuh (Szeto, 2013).

*Coriolus versicolor* memiliki salah satu komponen utama yang digunakan sebagai obat, yaitu polisakarida. Jenis polisakarida yang didapatkan dari ekstrak *Coriolus versicolor* adalah polisakarida krestin (PSK) dan polisakarida peptida (PSP). Senyawa PSK dan PSP memiliki aktivitas psikologi yang sejenis dan struktur yang mirip, yaitu struktur  $\beta$ -glukan. Perbedaan PSP dan PSK adalah kandungan pokok monosakarida pada PSK adalah *fucose* sedangkan PSP adalah *arabinose* dan *rhamnose* (Cui dan Chisti, 2008).

$\beta$ -D-Glukan atau biasa disebut  $\beta$ -glukan merupakan struktur molekul yang dapat ditemukan pada dinding bakteri maupun dinding miselia fungi yang dapat menginisiasi anti-mikrobia pada sistem imun.  $\beta$ -Glukan bereaksi dengan reseptor sistem imun tubuh melalui reseptor *Dectin-1*, *Complement Receptor* (CR-3) dan *Toll Like Receptor* (TLR)-2/6. Reseptor tersebut dapat ditemukan pada sel imunokompeten seperti makrofag, neutrofil, monosit, *natural killer sel* (NK sel) dan sel dendritik yang bertugas untuk fagositosis (Chan *et al.*, 2009).

$\beta$ -Glukan dapat meningkatkan proliferasi limfosit, fagositosis dan aktivitas anti-mikrobia yang meliputi produksi dari *reactive oxygen* dan nitrogen intermediet (Akramiene *et al.*, 2007). Proliferasi sel leukosit yang terjadi di *bone marrow* dan timus merupakan bentuk pertahanan karena adanya patogen atau antigen. Melalui ikatan reseptor dengan sel imunokompeten (leukosit), maka

patogen atau antigen akan difagositosis dan dihancurkan didalam sel imunokompeten. Penghancuran patogen dan antigen terjadi dengan disekresikannya *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase* oleh sel imunokompeten (Cui dan Chisti, 2008). Selain itu aktivitasnya juga dapat memodulasi pelepasan pro-inflamatori mediator (*nitric oxide* atau NO dan *hydrogen peroxide* atau H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) dan sitokin (Akramiene *et al.*, 2007). Peran β-glukan dalam struktur PSK yang dapat memicu peningkatan sistem imun inilah yang dimanfaatkan sebagai obat. Berdasarkan mekanisme tersebut, salah satu parameter dalam penelitian ini adalah jumlah leukosit.

Reseptor polisakarida krestin (PSK) dapat ditemukan di saluran pencernaan, *bone marrow*, kelenjar ludah, timus, kelenjar adrenal, otak, hati, limpa, pankreas dan jaringan tumor pada tikus yang mengalami sarkoma (Szeto, 2007). Peran PSK sebagi imunomodulator berpengaruh pada sel dan jaringan yang berperan dalam sistem imun, yaitu leukosit, *bone marrow*, timus dan limpa (Chan *et al.*, 2009). Pada penelitian ini yang diamati adalah histologis organ limpa.

Limpa sebagai jaringan limfoid sekunder berperan dalam pengenalan sel B dan sel T pada antigen. Limpa juga merupakan organ untuk penghancuran dan degradasi eritrosit dan daur ulang besi, penangkapan dan penghancuran patogen serta induksi respon imun adaptif (Mebius dan Kraal, 2005). Berdasarkan penjelasan diatas telah diketahui bahwa sistem imun dapat merespon β-glukan. Menurut penelitian yang dilakukan Rand *et al* (2009), struktur tripel heliks pada (1,3)-β-D glukan dapat menyebabkan inflamasi atau peradangan alveolus pada sistem pernafasan. β-Glukan dalam jumlah banyak dapat dianggap sebagai

antigen. Paparan antigen dalam waktu yang cukup lama dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat dari hipersensitivitas (Campbell *et al.*, 2004).

Pemanfaatan bahan alami sebagai obat tentu memiliki banyak kelebihan dan kekurangan. Kekurangan yang dapat terjadi adalah potensi toksik zat atau senyawa yang diekstrak atau zat yang diekstrak menginduksi sel lain sehingga menyebabkan toksik. Jika suatu senyawa telah diketahui potensi toksisitasnya, maka senyawa tersebut dapat dimungkinkan untuk digunakan sebagai obat dengan dosis yang tidak menyebabkan toksik. Oleh karena itu perlu diketahui keamanan penggunaan obat yang digunakan dalam jangka waktu panjang.

Studi mengenai lama waktu paparan yang dibutuhkan untuk uji toksisitas kronis sampai saat ini belum ada batasan yang jelas mengenai standar waktu yang harus dilakukan. Uji toksisitas kronis, biasanya dilakukan dengan memakan waktu sebagian besar masa hidup dari hewan coba yang digunakan. Pada beberapa penelitian mengenai uji toksisitas kronis dilakukan selama enam bulan (Chivapat *et al.*, 2011). Pada penelitian yang lain mengenai toksisitas kronis dilakukan selama 21 hari dan toksisitas akut dilakukan selama 48 jam (Seeland *et al.*, 2012). Menurut Halpiani (2010), percobaan terhadap toksisitas kronis biasanya dilakukan 3-6 bulan. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini mengambil rentang antara waktu 3-6 bulan, yaitu 4 bulan untuk perlakuan toksisitas kronis PSK dari *Coriolus versicolor*.

Penelitian ini didasari pada penelitian sebelumnya, yaitu toksisitas akut dan toksisitas subkronis PSK dari *Coriolus versicolor*. Pada toksisitas akut PSK,

parameter yang digunakan adalah LD<sub>50</sub>. Senyawa PSK dari *Coriolus versicolor* menimbulkan LD<sub>50</sub> terhadap sel makrofag sebesar 7.678,9 µg/ml, terhadap limfosit sebesar 703,3 µg/ml. Potensi ketoksikan (LD<sub>50</sub>) pada mencit betina Balb/C sebesar 4.635,9 µg/µl atau 231,8 mg/kg BB (Wahyuningsih, 2010). Pada penelitian toksisitas subkronis dosis yang menyebabkan toksik adalah 6 mg/kg bb (Wahyuningsih, 2012). Oleh karena itu digunakan dosis diantara rentan dosis 1,5 mg/kg bb dan 3 mg/kg bb (Wahyuningsih, 2012) sebagai acuan untuk uji toksisitas kronis. Dosis dalam penelitian ini dosis yang digunakan adalah 0,5 mg/kg bb; 1 mg/kg bb; 2 mg/kg bb dan 4 mg/kg bb.

## 1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang diatas, maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian konsentrasi PSK yang berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap jumlah leukosit *Mus musculus*?
2. Apakah ada pengaruh pemberian konsentrasi PSK yang berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap gambaran histologis organ limpa *Mus musculus*?
3. Apakah ada pengaruh pemberian konsentrasi PSK yang berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap berat organ limpa dan berat badan *Mus musculus*?

### 1.3. Asumsi Penelitian

*Coriolus versicolor* mengandung bahan aktif polisakarida krestin (PSK) dengan struktur  $\beta$ -glukan yang dapat berikatan dengan reseptor sel imunokompeten. Ikatan tersebut memicu proliferasi leukosit di *bone marrow* dan timus, sehingga terjadi peningkatan jumlah leukosit. Peningkatan jumlah leukosit ini menandakan terjadinya peningkatan sistem imun dan terjadinya aktivitas fagositosis antigen atau benda asing oleh makrofag. Antigen yang difagosit tersebut kemudian dicerna dan dihancurkan dengan mensekresikan radikal bebas seperti *superoxide dismutase* (SOD dan *nitric oxide* (NO). Radikal bebas yang disekresikan dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Jika dipaparkan dalam jangka waktu panjang dapat terjadi kerusakan organ limpa, penurunan berat organ dan penurunan berat *Mus musculus*.

### 1.4. Hipotesis Penelitian

#### 1.4.1. Hipotesis kerja

Pemberian PSK dari ekstrak *Coriolus versicolor* dalam jangka waktu panjang dan pada konsentrasi yang berbeda dapat memberikan efek toksik. Salah satu efek toksik yang diberikan adalah adanya kerusakan pada organ limpa yang dapat dilihat dari adanya perubahan gambaran histologis yang diamati dari mencit kontrol hingga mencit dengan perlakuan, serta adanya peningkatan jumlah leukosit yang teramati.

### 1.4.2. Hipotesis statistik

$H_{0(1)}$  = Tidak ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter jumlah leukosit *Mus musculus*.

$H_{a(1)}$  = Ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter jumlah leukosit *Mus musculus*.

$H_{0(2)}$  = Tidak ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter gambaran histologis organ limpa *Mus musculus*.

$H_{a(2)}$  = Ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter gambaran histologis organ limpa *Mus musculus*.

$H_{0(3)}$  = Tidak ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter berat organ limpa dan berat badan *Mus musculus*.

$H_{a(3)}$  = Ada pengaruh pemberian PSK pada konsentrasi berbeda dari ekstrak *Coriolus versicolor* dengan parameter berat organ limpa dan berat badan *Mus musculus*.

### 1.5. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui potensi toksisitas kronis pemberian berbagai konsentrasi PSK dari ekstrak *Coriolus versicolor* pada mencit (*Mus musculus*) sehat dengan parameter jumlah leukosit.
2. Mengetahui potensi toksisitas kronis pemberian berbagai konsentrasi PSK dari ekstrak *Criolus versicolor* pada mencit (*Mus musculus*) sehat dengan parameter gambaran histologis organ limpa.
3. Mengetahui potensi toksisitas kronis pemberian berbagai konsentrasi PSK dari ekstrak *Criolus versicolor* pada mencit (*Mus musculus*) sehat dengan parameter berat organ limpa dan berat badan *Mus musculus*.

### 1.6. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi potensi toksik polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang digunakan sebagai obat terhadap organ limpa dan jumlah leukosit. Sehingga dari penelitin ini juga dapat memberikan informasi penggunaan dosis yang aman untuk digunakan sebagai obat.