

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Indonesia sebagai negara tropis memiliki keanekaragaman hayati yang tinggi, di antaranya adalah tumbuhan yang dapat digunakan untuk obat (Soedibyo, 1998). Sampai saat ini pemanfaatan jamur sebagai obat tradisional telah banyak dilakukan oleh masyarakat Indonesia. Jamur merupakan salah satu sumber bahan terbesar di bidang farmasi. Lebih dari itu, jamur memiliki peranan yang sangat penting dalam pengobatan (fitofarmaka) di zaman modern ini, jamur memiliki komponen utama yaitu polisakarida sebagai antitumor dan imunostimulan (Wasser, 2002).

Menurut Wahyuningsih (2014), fitofarmaka atau lebih dikenal dengan tanaman obat, sangat berpotensi dalam pengembangan industri obat tradisional dan kosmetika Indonesia. Menurut Ho *et al.* (2006), jamur yang dalam bahasa Cina lebih terkenal dengan nama *Yunzhi* ini adalah jamur yang tergolong dalam subkelas Homobasidiomycetes dan famili Polyporaceae.

Salah satu jamur yang banyak digunakan untuk pengobatan adalah jamur *Coriolus versicolor* yang mempunyai kandungan utama polisakarida krestin (PSK) dan polisakarida peptida (PSP) (Cui dan Chisti, 2003). Dalam pengobatan tradisional Cina (*Traditional Chinese Medicine / TCM*), *Coriolus versicolor* dianggap

berguna untuk menghilangkan panas, menghilangkan racun, memperkuat tubuh, meningkatkan energi dan semangat dan meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (Szeto, 2008 dalam Sook *et al.*, 2011). Menurut Cui dan Chisti (2003), polisakarida krestin mempunyai efek fisiologis yaitu meningkatkan respon imun dengan menginduksi produksi interleukin-6, interferon, Ig G, makrofag, dan limfosit T serta menekan efek samping dari kemoterapi dan radioterapi dan menghambat proliferasi sel kanker dengan memproduksi *superoxide dismutase* (SOD) dan *gluthationin peroxidase*.

Komponen utama PSK adalah fukosa dan bahan aktif dari PSK adalah  $\beta$ -*glucan*. Menurut Kusmiati *et al.* (2007),  $\beta$ -*glucan* bermanfaat sebagai antiseptik, antioksidan, *antiaging*, aktivator sistem kekebalan tubuh, proteksi terhadap radiasi, antiinflamasi, antikolesterol, dan antidiabetes.

Dengan adanya pemaparan berbagai fakta dan uraian tersebut di atas maka manfaat PSK dari jamur *Coriolus versicolor* sudah tidak dapat diragukan lagi. Walaupun demikian, bukan berarti PSK dari jamur *Coriolus versicolor* tidak mempunyai kemungkinan memiliki efek samping yang merugikan jika digunakan dalam jangka waktu lama. Pada dasarnya menurut Murtini dkk. (2010), semua zat yang masuk dalam tubuh berpotensi menjadi racun tergantung dari dosis yang dikonsumsi serta lama jangka waktu pemakaian. Pada kenyataannya beberapa produk herbal yang dianggap aman dikonsumsi, dapat memberikan pengaruh buruk dan bersifat toksik dalam tubuh (Hidayatulloh dan Susilaningih, 2010). Menurut Wahyuningsih dan Darmanto (2010), PSK dari ekstrak *C. versicolor* cukup toksik dengan nilai LD<sub>50</sub> pada mencit betina sebesar 231,8 mg/kg BB. Agar penggunaannya

optimal, perlu diketahui informasi yang memadai tentang kelebihan dan kelemahan serta kemungkinan kesalahan penggunaan PSK yang diisolasi dari jamur *Coriolus versicolor*. Sehingga untuk keperluan tersebut sangat diperlukan uji keamanan seperti toksisitas kronis, subkronis dan akut. Toksisitas kronis adalah efek toksik yang ditimbulkan karena penggunaan bahan-bahan yang bersifat toksik selama beberapa bulan atau tahun (Murtini *et al.*, 2007). Menurut Mukono (2005), uji toksisitas kronis merupakan uji toksisitas dengan paparan > 3 bulan.

Pemakaian dalam jangka panjang dapat menyebabkan penumpukan senyawa metabolit dalam organ-organ penting (Hidayatulloh dan Susilaningsih, 2010). Menurut Donatus (2001), suatu bahan toksik jika masuk kedalam tubuh akan masuk peredaran darah, dan terabsorpsi pada organ penting seperti ginjal. Ginjal merupakan organ yang rentan terhadap pengaruh zat kimia. Kerentanan itu didasarkan pada posisi dan sirkulasi cairan tubuh. Ginjal berperan dalam mengatur keseimbangan tubuh, mempertahankan cairan tubuh, dan mengatur pembuangan sisa metabolisme dan zat-zat yang bersifat toksik seperti urea, asam urat, amoniak, kreatinin, garam anorganik, dan juga senyawa obat-obatan yang tidak diperlukan oleh tubuh (Campbell *et al.*, 2003).

Menurut Cui dan Chisti (2003),  $\beta$ -glukan yang merupakan senyawa aktif dari PSK dapat menginduksi makrofag untuk meningkatkan aktivitasnya dalam fagositosis benda-benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Senyawa  $\beta$ -glukan dapat meningkatkan aktivitas sel-sel Kupffer namun pada dosis yang terlalu tinggi maka akan dapat menyebabkan sel-sel Kupffer mengoksidasikan sitokrom P-450 oksidase

yang berlebihan pula. Menurut Wresdati dkk. (2006), oksidasi sitokrom P-450 oksidase yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas yang berlebihan. Radikal bebas yang berlebihan ini dapat menimbulkan stress oksidatif. Hal yang sama akan terjadi pada organ ginjal. Menurut Michael (2013), salah satu penyebab meningkatnya kadar ureum dan kreatinin adalah radikal bebas. Radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) menginduksi stress oksidatif dalam ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan menyebabkan terjadinya degenerasi sel. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pada struktur sel ginjal yang akan mempengaruhi fungsi ginjal. Kerusakan struktur sel akan menyebabkan disfungsi mitokondria, sehingga glisin amidinotransferase menurun yang menyebabkan perubahan glisin menjadi guanidoasetat juga mengalami penurunan. Hal tersebut akan menyebabkan kerusakan pembuluh darah sehingga membran glomerulus rusak dan filtrasi terganggu, yang pada akhirnya kreatinin akan kembali ke sirkulasi darah dan menumpuk dalam plasma darah sehingga kadar kreatinin serum akan meningkat (Guyton, 1983). Kreatinin merupakan salah satu hasil buangan dari ginjal yang difiltrasi oleh glomerulus didalam ginjal, 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).

Peningkatan radikal bebas dan ROS dapat menyebabkan terjadinya degenerasi sel epitel tubulus, yang dapat berupa degenerasi bengkak keruh, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis (Himawan, 1996). Menurut Schnellmann (2001) dalam Manggarwati *et al.*(2010) tubulus merupakan bagian ginjal yang paling banyak

dan paling mudah mengalami kerusakan pada kasus nefrotoksik. Hal ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik dan karakter tubulus yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Nisa' (2012) dinyatakan bahwa pemberian polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* pada uji toksisitas subkronis menunjukkan adanya pembengkakan, nekrosis sel tubuli ginjal dan meningkatkan kadar kreatinin serum *Mus musculus* terutama pada pada dosis 3,0 dan 6,0 mg/kg BB, sehingga kurang baik untuk digunakan sebagai dosis terapi. Pemberian polisakarida krestin pada dosis 1,5 mg/kg BB juga menunjukkan adanya jumlah pembengkakan dan nekrosis sel tubuli <20%. Berdasarkan penelitian tersebut maka penggunaan polisakarida krestin pada dosis <1,5 mg/kg BB dapat digunakan sebagai obat terapi yang baik, akan tetapi lebih baik jika dilakukan penelitian uji toksisitas kronis dengan dosis kurang dari 1,5 mg/kg BB untuk mengetahui tingkat keamanan dari polisakarida krestin ekstrak *Coriolus versicolor*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang tertera di atas maka dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut, yaitu :

1. Apakah pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* secara kronis berpengaruh terhadap histologi ginjal *Mus musculus*?



2. Apakah pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* secara kronis berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum *Mus musculus*?

### 1.3 Asumsi Penelitian

*Coriolus versicolor* mempunyai kandungan utama polisakarida krestin (PSK). Pemakaian dalam waktu panjang dapat menyebabkan bahan-bahan terakumulasi dan mengalami penumpukan, sehingga akan masuk ke dalam tubuh melalui peredaran darah dan terabsorpsi pada organ penting seperti ginjal. Senyawa  $\beta$ -Glukan pada PSK dapat meningkatkan aktivitas oksidasi sitokrom P-450 oksidase yang berlebihan, oksidasi sitokrom P-450 oksidase yang berlebihan akan menghasilkan radikal bebas yang berlebihan. Radikal bebas yang berlebihan ini dapat menimbulkan stress oksidatif dalam ginjal. Peningkatan radikal bebas dan ROS akan menyebabkan terjadinya degenerasi sel pada membran glomerulus. Hal ini akan menyebabkan terganggunya proses filtrasi pada glomerulus yang mengakibatkan kreatinin akan kembali ke sirkulasi darah dan menumpuk dalam plasma darah sehingga kadar kreatinin serum akan meningkat. Peningkatan radikal bebas dan ROS juga akan menyebabkan terjadinya degenerasi sel pada sel epitel tubulus yang dapat berupa degenerasi bengkak keruh, degenerasi hidropik, degenerasi lemak dan nekrosis..

## 1.4 Hipotesis Penelitian

### 1.4.1 Hipotesis kerja

Jika polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak jamur *Coriolus versicolor* diberikan secara kronis dengan berbagai dosis dapat menimbulkan adanya sifat toksik, maka pemberian polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* secara kronis dengan berbagai dosis pada *Mus musculus* dapat memberi perbedaan pengaruh terhadap histologi ginjal (pembengkakan dan nekrosis sel tubuli ginjal) dan kadar kreatinin serum *Mus musculus*.

### 1.4.2 Hipotesis statistik

H<sub>01</sub> : Tidak ada pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* terhadap pembengkakan dan nekrosis sel tubuli ginjal *Mus musculus*.

H<sub>a1</sub> : Ada pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* terhadap pembengkakan dan nekrosis sel tubuli ginjal *Mus musculus*.

H<sub>02</sub> : Tidak ada pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* terhadap kadar kreatinin serum *Mus musculus*.

H<sub>a2</sub> : Ada pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* terhadap kadar kreatinin serum *Mus musculus*.

## 1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* secara kronis terhadap histologi ginjal *Mus musculus*.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* pada pemberian kronis terhadap kadar kreatinin serum *Mus musculus*.

## 1.6 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk:

1. Mengetahui dosis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* yang tepat untuk obat terapi di bidang farmasi.
2. Pengetahuan tentang ketoksikan kronis polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *Coriolus versicolor* terhadap gambaran histologi ginjal dan kadar kreatinin serum.