

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jamur memiliki peranan yang penting dalam kehidupan manusia, baik yang menguntungkan maupun yang merugikan. Beberapa jenis jamur sangat berkaitan dengan kehidupan manusia, terutama yang memiliki khasiat obat dan baik bagi kesehatan (Alexopoulos, 1996). Beberapa jenis jamur dapat digunakan sebagai bahan obat tradisional seperti jamu maupun obat modern (Widyastuti, 2009). Pemanfaatan jamur sebagai obat tradisional telah banyak terdapat di berbagai negara, khususnya di negara-negara Asia. Salah satu jenis jamur yang sudah banyak digunakan untuk pengobatan dan memiliki banyak khasiat, terutama untuk pengobatan terapi kanker adalah jamur *Coriolus versicolor*.

Jamur *Coriolus versicolor* yang dalam bahasa Cina dikenal sebagai *Yunzhi* ini adalah jamur yang tergolong dalam subkelas Homobasidiomycetes dan famili Polyporaceae (Ho *et al.*, 2006). *Coriolus versicolor* juga termasuk dalam kelas Basidiomycetes. Ekstrak dari jamur *Coriolus versicolor* mengandung zat polisakarida krestin atau sering disebut juga dengan PSK yang diperoleh dari miselium jamur tersebut. Polisakarida krestin memiliki fungsi penting sebagai imunomodulator dan anti kanker. Polisakarida krestin merupakan *adjuvant* (komponen tambahan yang memberikan potensi respon imun terhadap antigen dan/atau memodulasi ke arah respon imun yang diinginkan) dalam *treatment* kanker lambung, esophagus, usus besar, payudara, dan paru-paru (Fisher dan

Yang, 2002). Dalam penelitian Ho *et al.* (2006) melaporkan bahwa PSK dapat menghambat leukemia, limfoma, dan hepatoma pada *in vitro*. Selain itu menurut Wahyuningsih dkk. (2009), pemberian PSK mampu meningkatkan jumlah sel-sel imunokompeten, serta meningkatkan respon imun non-spesifik dan spesifik akibat infeksi *M. tuberculosis*. Polisakarida krestin memiliki aktivitas farmakologi, termasuk imunopotensial, imunosepresif, peningkatan nafsu makan, peningkatan fungsi hati, menenangkan sistem saraf dan peningkatan ambang nyeri atau ketahanan terhadap rasa nyeri (Zhang *et al.*, 2001).

Peranan polisakarida krestin yang telah diuraikan diatas, menunjukkan bahwa manfaat dari polisakarida krestin tidak perlu diragukan lagi. PSK meskipun memiliki banyak manfaat, belum tentu tidak memiliki efek samping yang dapat merugikan. Polisakarida krestin dapat menjadi toksik dalam tubuh hewan coba apabila dikonsumsi dalam dosis yang tidak terkontrol, yaitu dari dosis sub lethal hingga dosis lethal dan terus menerus dalam jangka waktu lama misal pada uji toksisitas subkronik dilakukan selama 3 bulan. 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.

Menurut Wahyuningsih dan Darmanto (2010), polisakarida krestin dari ekstrak *Coriolus versicolor* cukup toksik dengan nilai LD₅₀ pada mencit betina sebesar 4.635,9 µg/µl atau 231,8 mg/Kg BB. Pada PSK dosis ≥ 4.000 µg/µl menimbulkan gejala-gejala toksik berupa aktivitas lokomotor turun, perilaku mengumpul, tremor, pupil mengecil, nafsu makan turun, dan kematian. Pada dosis ≥ 4.000 µg/µl menimbulkan kerusakan organ terutama lambung dan usus bengkak

serta limpa rusak. Menurut Hor *et al* (2011), nilai LD₅₀ dari PSK untuk tikus jantan dan betina lebih dari 5000 mg/kg BB.

Selain pada dosis LD₅₀, pada penelitian toksisitas subkronis PSK menggunakan dosis 1,5 mg/kg BB, 3 mg/kg BB dan 6 mg/kg BB, pemberian PSK menyebabkan toksik pada dosis 6 mg/kg BB yang ditandai dengan mengecilnya organ dan adanya kerusakan pada sel tubuli ginjal berupa nekrosis dan pembengkakan sel yang persentasenya hampir 36,5 % hingga menaikkan kadar kreatinin (Wahyuningsih, 2012). Adanya efek toksik pada dosis subkronik tersebut, tidak menutup kemungkinan jika PSK dengan dosis aman yang dikonsumsi oleh induk mencit berembrio akan mengganggu dari perkembangan embrio serta implantasi pada saat kebuntingan.

Pada induk, masa kebuntingan sangat rentan terhadap pemberian senyawa aktif, begitu juga pada betina masa produktif. Pemberian bahan aktif pada hewan betina dapat mengganggu proses ovulasi, implantasi dan menurunkan jumlah anak (Adnan, 1992). Hal lain yang dapat menurunkan kemampuan sel telur berkembang sampai tahap blastosis secara *in vivo* pada mencit karena bahan alami yang juga berfungsi sebagai antikanker atau menghambat perkembangan sel. Selanjutnya bahwa zat antikanker dapat mengganggu aktivitas mikrotubula. Gangguan pada gelendong mikrotubula dapat mengganggu aktivitas sel yang sedang membelah. Pada ekstrak buah merah yang telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dan antitumor, dapat mengganggu terbentuknya gelendong mikrotubula yang kemungkinan berperan terhadap penurunan kemampuan sel telur berkembang sampai tahap blastosis (Said dkk., 2011).

Penggunaan obat-obatan pada induk bunting tidak hanya memberikan efek samping pada sang ibu, tetapi lebih dari itu ada pengaruh buruk pada janin, yang berupa cacat-cacat bawaan. Sebagian besar obat yang digunakan oleh wanita hamil dapat menembus plasenta, sehingga embrio dan janin dalam masa perkembangan terpapar terhadap efek farmakologis dan teratogenik agen tersebut. Faktor-faktor kritis yang mempengaruhi transfer obat menembus plasenta dan efek obat terhadap janin termasuk hal-hal sebagai berikut: (1) sifat fisikokimiawi; (2) kecepatan menembus plasenta dan jumlah yang mencapai janin; (3) durasi paparan; (4) sifat distribusi pada jaringan janin yang berbeda; (5) tahap perkembangan janin dan plasenta pada saat pemaparan; dan (6) efek obat yang digunakan secara kombinasi (Katzung, 2004).

Periode preimplantasi hingga implantasi pada perkembangan embrio saat kebuntingan, pengaruh luar suatu teratogen biasanya bersifat letal, sehingga kelainan berakhir dengan abortus (Harbison, 1980). Pada periode ini, pemberian obat/zat kimia lebih bersifat embriotoksik (janin dalam masa embriotik). Periode preimplantasi berlangsung pada hari ke 1-3 kebuntingan. Efek gangguan agen toksik pada tahap pre-implantasi tidak menyebabkan kelainan perkembangan (Hutahean, 2002). Fase implantasi, yaitu pada hari ke 4-5 kebuntingan terjadi periode gametogenesis dan blastogenesis yang masih rawan dari pengaruh luar seperti pemberian obat-obatan. Blastosit yang tidak tahan terhadap senyawa aktif dari pemberian obat-obatan akan hancur atau keguguran, tetapi apabila hanya beberapa sel yang rusak dapat segera berdiferensiasi dan diganti dengan sel baru sehingga tidak berubah bentuk (Mutiatikum dkk., 1999). Periode berikutnya

adalah organogenesis mulai dari hari ke-13 sampai hari ke-60 (pada manusia), sedangkan pada tikus mulai hari ke-7 sampai hari ke-17 kebuntingan. Pada periode ini terjadi diferensiasi sel-sel untuk membentuk kelompok khusus yang mempunyai kesamaan fungsi yang disebut organ (Widiyani dan Sagi, 2001). Setiap gangguan dalam diferensiasi pada periode ini bila tidak mengakibatkan kematian selalu menghasilkan kelainan bawaan yang berat. Menurut Kang dan Mansong (1989), penurunan berat badan pada fetus merupakan gambaran terjadinya kelainan perkembangan atau malformasi. Hal tersebut kemungkinan disebabkan fetus yang terpapar senyawa kimia aktif dapat mempengaruhi proliferasi sel. Wujud gangguan perkembangan embrio terdapat 4 kelompok, yaitu kematian, kecacatan, hambatan pertumbuhan, dan gangguan fungsi (Hutahean, 2002).

Uji toksisitas perlu dilakukan untuk mengetahui keamanan terhadap efek samping suatu obat. Uji toksisitas merupakan uji yang dilakukan untuk mengetahui perubahan berupa akumulasi, toleransi, metabolisme dan kelainan khusus di organ atau sistem organ (Murtini dkk., 2010). Penelitian tentang toksisitas khusus perlu dilakukan guna melihat dosis yang tepat untuk dikonsumsi dan toksisitas yang spesifik, misalnya pada perkembangan embrio. Menurut Lu (1995), parameter efek toksik dapat dilihat dari mortalitas, penambahan berat badan, berat relatif hati dan ginjal pada fetus. Berkurangnya berat badan dan panjang fetus adalah indikasi adanya hambatan pertumbuhan fetus. Hambatan pertumbuhan terjadi bila agen mempengaruhi proliferasi sel, interaksi sel, dan

pengurangan laju biosintesis berkaitan dengan hambatan asam nukleat, protein, atau mukopolisakarida (Wilson, 1973).

Polisakarida krestin memiliki komponen utama berupa β -glukan dengan rantai utama β -1,4 serta rantai samping β -1,3 dan β -1,6 yang terikat pada protein membran (Cui dan Christi, 2003). β -Glukan akan efektif apabila digunakan pada dosis yang tepat dan jangka waktu pemakaian yang pendek. Polisakarida krestin dari *Coriolus versicolor* yang digunakan sebagai *adjuvant* sistem imun dan imunopotensial dapat meningkatkan produksi sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, IL-7 dan IL-8 (Noguchi *et al.*, 1995). Sitokin IL-1, IL-2, dan IL-6 memberikan sinyal kepada otak untuk mengaktifkan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis. Diaktifkannya HPA axis, berakibat pada tersekresinya *adrenocorticotropic hormone* (ACTH). Selanjutnya ACTH akan menstimuli sekresi glukokortikoid. Peningkatan glukokortikoid akan menekan *hypothalamus-pituitary-gonad* (HPG) axis pada tingkat *suprapituitary* (Kirby *et al.*, 2009), sehingga akan menekan *gonadotropin-releasing-hormone* (GnRH). Pada sistem reproduksi betina, penekanan GnRH akan berpengaruh terhadap sekresi hormon reproduksi, yaitu *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Penekanan GnRH akan mengakibatkan penurunan FSH dan LH, dimana FSH berfungsi dalam pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium untuk memulai proses ovulasi. LH dibutuhkan untuk mendorong terjadinya ovulasi, pematangan ovum, dan pembentukan korpus luteum (Turner dan Bagnara, 1976).

Berdasarkan latar belakang tersebut dan masih terbatasnya informasi mengenai pengaruh polisakarida krestin (PSK) terhadap gangguan dari

perkembangan embrio, maka penelitian ini perlu dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap perkembangan embrio mencit (*Mus musculus*). Penelitian ini menggunakan 3 dosis untuk mengetahui dosis PSK yang tepat dikonsumsi selama kebuntingan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diambil berdasarkan latar belakang yang ada adalah sebagai berikut :

1. Apakah berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* berpengaruh terhadap jumlah implantasi, fetus hidup, fetus mati, dan embrio terabsorpsi?
2. Apakah berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* berpengaruh terhadap persentase kehilangan embrio preimplantasi?
3. Apakah berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* berpengaruh terhadap berat dan panjang fetus mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Asumsi Penelitian

Pada penelitian Said dkk. (2011), bahan alami yang terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker dan antitumor dapat mengganggu terbentuknya gelendong mikrotubula yang kemungkinan berperan terhadap penurunan

kemampuan sel telur berkembang sampai tahap blastosis. Gangguan pada gelendong mikrotubula dapat mengganggu aktivitas sel yang sedang membelah. Hal ini dapat menyebabkan perkembangan embrio tidak dapat mencapai tahap implantasi. Pemberian obat/zat kimia pada periode pre-implantasi hingga implantasi lebih bersifat embriotoksik. Bahan alami yang memiliki aktivitas sebagai antikanker salah satunya adalah polisakarida krestin.

Polisakarida krestin selain pada dosis LD₅₀ juga diketahui dapat memberikan efek toksik pada mencit. Pada penelitian Wahyuningsih (2013), uji toksisitas subkronik dengan dosis sublethal dapat menyebabkan efek toksik pada mencit. Efek toksik tersebut ditandai dengan mengecilnya organ dan adanya kerusakan pada sel tubuli ginjal berupa nekrosis dan pembengkakan sel yang persentasenya hampir 36,5 % hingga menaikkan kadar kreatinin. Maka dapat diasumsikan, polisakarida krestin jika dikonsumsi pada induk mencit yang sedang bunting dapat mengganggu perkembangan embrio dan implantasi pada saat kebuntingan.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

Pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak jamur *Coriolus versicolor* berpengaruh terhadap persentase kehilangan embrio pre-implantasi, jumlah implantasi, jumlah fetus hidup, fetus mati, embrio terabsorpsi, berat, dan panjang fetus mencit (*Mus musculus*).

1.4.2 Hipotesis statistik

Penelitian ini memiliki hipotesis statistik sebagai berikut :

- H₀1 : Tidak ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap jumlah implantasi, fetus hidup, fetus mati, dan embrio terabsorpsi.
- H_a1 : Ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap jumlah implantasi, fetus hidup, fetus mati, dan embrio terabsorpsi.
- H₀2 : Tidak ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap persentase kehilangan embrio pre-implantasi.
- H_a2 : Ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap persentase kehilangan embrio pre-implantasi.
- H₀3 : Tidak ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap berat dan panjang fetus.

H_{a3} : Ada pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan selama masa kebuntingan mencit (*Mus musculus*) terhadap berat dan panjang fetus.

1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan yaitu untuk:

1. Mengetahui pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap jumlah implantasi, fetus hidup, fetus mati, dan embrio terabsorpsi.
2. Mengetahui pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap persentase kehilangan embrio pre-implantasi.
3. Mengetahui pengaruh berbagai dosis pemberian polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap berat dan panjang fetus mencit (*Mus musculus*).

1.6 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan mengenai pengaruh pemberian berbagai dosis polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *Coriolus versicolor* terhadap persentase kehilangan embrio pre-implantasi, jumlah implantasi, jumlah fetus hidup, fetus mati, embrio terabsorpsi, berat, dan panjang fetus mencit (*Mus musculus*) sehingga dapat digunakan rujukan dan dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya.