

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Jamur *Coriolus versicolor* atau lebih dikenal sebagai jamur Yunzhi, sejak jaman dahulu telah digunakan sebagai bahan obat-obatan. Chu *et al.* (2002) mengatakan bahwa jamur *Coriolus versicolor* telah digunakan secara luas untuk pencegahan dan pengobatan kanker, serta infeksi di China. Dan sekarang ini, studi klinis dan preklinis menunjukkan bahwa ekstrak *Coriolus versicolor* menunjukkan berbagai aktivitas biologis, termasuk efek stimulasi pada sel imun yang berbeda dan penghambatan pertumbuhan kanker. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Eliza *et al.* (2012), menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Coriolus versicolor* pada penderita kanker mampu meningkatkan harapan hidup yang signifikan jika dibandingkan dengan pengobatan anti-kanker konvensional. menurut Fisher and Yang (2002), jamur *Coriolus versicolor* merupakan salah satu jamur yang ekstraknya dapat digunakan sebagai alternatif anti kanker, karena mengandung bahan aktif Polisakarida-Krestin (PSK), merupakan protein-terikat polisakarida yang unik, yang telah digunakan sebagai agen *chemoimmunotherapy* dalam pengobatan kanker di Asia selama lebih dari 30 tahun. Derivat jamur berupa polisakarida telah menunjukkan efek obat termasuk menurunkan tingkat tekanan darah dan kolesterol, serta perlindungan hepar dan anti fibrotik, anti-inflamasi, anti-diabetes, dan aktifitas anti-virus (Cui *et al.*, 2007; Gern *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2008). Dalam hubungannya dengan kemoterapi, Kobayashi *et al.*,

(1995) mengatakan polisakarida-krestin (PSK) telah meningkatkan waktu kelangsungan hidup pasien kanker dalam studi acak, kontrol, dengan kanker perut (meta-analisis dari 8009 pasien). Polisakarida krestin (PSK) yang memiliki bahan aktif  $\beta$ -glukan juga telah terbukti dapat menghambat proliferasi sel tumor secara *in vitro* (Jimenez *et al.*, 2008), dan dapat berfungsi sebagai imunomodulator (Cheng dan Leung, 2008). Penelitian Petravac-Tominac *et al.* (2010) telah membuktikan bahwa konsumsi per-oral  $\beta$ -glukan efektif dalam meningkatkan sistem imun. Meskipun PSK memiliki banyak manfaat di bidang kesehatan, bukan tidak mungkin PSK dapat menjadi toksik bagi tubuh apabila dikonsumsi terus menerus, karena menurut Murtini dkk. (2010) semua zat yang masuk dalam tubuh berpotensi menjadi racun tergantung dari dosis yang dikonsumsi serta lama jangka waktu pemakaian.

Oleh karena itu perlu dilakukan kajian untuk mengetahui efek penggunaan PSK dari ekstrak *Coriolus versicolor* dalam jangka waktu lama dengan dosis yang biasa digunakan sehari-hari, diantaranya adalah uji toksisitas kronis. Menurut OECD (2008) toksisitas kronis adalah penggunaan dosis berulang suatu bahan kimia selama 28 dan / atau 90 hari sebagai bagian dari penilaian keseluruhan efek kesehatan negatif dari bahan kimia tertentu. Menurut Donatus (2001) Uji toksisitas kronis perlu dilakukan karena penggunaan suatu bahan obat yang sama dalam jangka waktu panjang (kronis) dapat menyebabkan penumpukan metabolit dalam hepar yang bersifat toksik terhadap hepatosit.

Hepar (hati) adalah organ terbesar dan mempunyai fungsi metabolisme paling kompleks di dalam tubuh. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat

makanan serta sebagian besar metabolisme obat dan toksikan (Junqueira, 2005). Apabila proses metabolisme tidak berjalan dengan normal, maka akan menimbulkan berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit yang terjadi di hepar. Sel-sel yang terdapat di hepar akan terdeposit sehingga akan mengalami perubahan (Jayanti, 2011). Selain itu, hepar juga mempunyai kemampuan untuk mengeluarkan toksikan dengan kapasitasnya yang lebih tinggi dalam proses biotransformasi toksikan. Apabila fungsi metabolisme ini terganggu, maka sel hepar dapat mengalami kerusakan. Kerusakan hepar dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, timbulnya disfungsi hepar secara perlahan-lahan (Amalina, 2009), degenerasi lemak, *cloudy swelling* (Rippey, 1994), sinusoid melebar, *polymorphonuclear cell* di dalam vena sentralis (Lazuardi, 2008). Selain itu kerusakan hepar juga dapat diamati dengan pengukuran kadar enzim transaminase yaitu *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT) (Singh *et al.*, 2011).

Enzim transaminase (aminotransferase) adalah enzim yang diproduksi oleh hati yang mengkatalisis transfer asam amino. Tingkat aminotransferase yang abnormal, kadarnya tinggi di dalam darah menunjukkan kerusakan hati (Hidayati dan Retnowati, 2010). Pemeriksaan SGPT adalah indikator yang lebih sensitif terhadap kerusakan hepar dibanding SGOT. Hal ini dikarenakan enzim SGOT sumber utamanya di hepar, sedangkan enzim SGPT banyak terdapat pada jaringan terutama jantung, otot rangka, ginjal dan otak (Cahyono, 2009). Adanya peningkatan enzim hepar tersebut dapat mencerminkan tingkat kerusakan sel-sel

hepar. Makin tinggi peningkatan kadar enzim SGOT dan SGPT, semakin tinggi tingkat kerusakan sel-sel hepar. Namun bukan berarti bahwa peningkatan enzim tersebut sudah pasti mencerminkan kelainan hepar. Karena enzim SGOT dan SGPT juga diproduksi oleh organ lain seperti sel jantung, otot, ginjal, dan limpa. Namun demikian, kebanyakan penyebab peningkatan enzim SGOT dan SGPT adalah karena gangguan sel-sel hepar (Cahyono, 2009). Menurut Sardini (2007), salah satu fungsi dari enzim SGOT adalah sebagai bahan diagnosa dan evaluasi penyakit hepar dan penyakit jantung serta memantau efek obat yang bersifat hepatotoksik dan nefrotoksik. Sedangkan fungsi enzim SGPT adalah sebagai indikator kerusakan sel hepar, memantau efek obat yang hepatotoksik, membedakan ikterus hemolitik dengan ikterus karena penyakit hepar.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wahyuningsih dan Darmanto (2010) menunjukkan ketoksikan akut PSK (LD50) pada mencit betina Balb/C sebesar 4.635,9  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  atau 231,8 mg/kg BB dengan kategori cukup toksik. Pada PSK dosis  $\geq 4.000$   $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  menimbulkan gejala-gejala toksik berupa aktivitas lokomotor turun, perilaku mengumpul, tremor, pupil mengecil, nafsu makan turun, dan kematian. Sehingga pada penelitian kali ini peneliti menggunakan PSK dengan dosis rendah sebesar 0,5; 1,0; 2,0; dan 4,0 mg/kgBB dalam jangka waktu yang cukup lama yaitu selama 4 bulan untuk mengetahui efek toksik dari PSK apabila diberikan dalam dosis rendah dan jangka waktu yang cukup lama.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan pada kerusakan histologis hepar *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan?
2. Apakah ada perbedaan pada kadar SGOT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan?
3. Apakah ada perbedaan pada kadar SGPT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan?

## 1.3 Asumsi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan asumsi bahwa PSK merupakan bahan kimia yang akan dimetabolisme oleh hepar melalui proses biotransformasi. Proses biotransformasi ini berlangsung dalam 3 tahap, proses pada tahap ke-1 menghasilkan senyawa yang sangat toksik sehingga apabila jumlah senyawa ini di dalam hepar meningkat akan menimbulkan kerusakan pada sel-sel hepar, sedangkan proses perpindahan metabolisme dari tahap I ke tahap II memerlukan waktu. Sehingga penggunaan PSK dalam jangka waktu panjang dapat menghambat proses metabolisme ini dan dapat menimbulkan kerusakan hepar yang diamati dengan hidropik hepatosit, pembengkakan sel hepatosit, nekrosis hepatosit, peningkatan kadar SGOT dan peningkatan kadar SGPT.

## 1.4 Hipotesis Penelitian

### 1.4.1. Hipotesis kerja

Apabila PSK dari ekstrak *Coriolus versicolor* yang diberikan secara per-oral dalam dosis rendah dan jangka waktu 4 bulan berpengaruh terhadap proses metabolisme di dalam hepar, maka akan menimbulkan kerusakan hepar yang dapat diamati dengan adanya kerusakan sel hepatosit serta meningkatnya enzim SGOT dan SGPT dalam serum darah *Mus musculus*.

### 1.4.2. Hipotesis statistik

1.  $H_{0(1)}$  : Tidak ada perbedaan kerusakan antara hepatosit *Mus musculus* pada kelompok kontrol dengan perlakuan.

$H_{a(1)}$  : Ada perbedaan kerusakan antara hepatosit *Mus musculus* pada kelompok kontrol dan perlakuan.

2.  $H_{0(2)}$  : Tidak ada perbedaan kadar enzim SGOT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

$H_{a(2)}$  : Ada perbedaan kadar enzim SGOT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

3.  $H_{0(3)}$  : Tidak ada perbedaan kadar enzim SGPT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

$H_{a(3)}$  : Ada perbedaan kadar enzim SGPT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan.

### 1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui perbedaan kerusakan histologis hepar *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan.
2. Mengetahui perbedaan kadar SGOT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan.
3. Mengetahui perbedaan kadar SGPT *Mus musculus* antara kelompok kontrol dengan perlakuan setelah pemberian PSK dalam jangka waktu 4 bulan.

### 1.6 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek kerusakan pada hepar dengan parameter kerusakan sel hepatosit dan kadar SGOT dan SGPT akibat konsumsi PSK dari ekstrak *Coriolus versicolor* dalam dosis rendah dan jangka waktu yang berkepanjangan.