



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jamur merupakan sumber terbesar dari produk baru dalam bidang farmasi. Lebih dari itu, jamur memiliki peranan penting dalam pengobatan modern, itu menunjukkan sumber yang tak terbatas pada komponen utamanya yaitu polisakarida yang mempunyai efektivitas sebagai antitumor dan imunostimulan (Wasser, 2002). Polisakarida mempunyai kemampuan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh melalui regulasi imunomodulator sitokin, mengaktivasi sistem komplemen dan Sel NK (Ohwada *et al.*, 2006 dalam Cheng dan Leung, 2008).

Dalam tiga dekade terakhir, banyak polisakarida dan kompleks protein yang mengikat polisakarida diisolasi dari jamur dan digunakan sebagai adjuvant dalam penyembuhan kanker (Ooi dan Liu, 2000). Salah satu jamur yang banyak digunakan adalah *Coriolus versicolor* yang mempunyai kandungan utama yaitu polisakarida krestin (PSK) dan polisakarida peptida (PSP) (Cui dan Chisti, 2003).

Komposisi produk polisakarida peptida menunjukkan adanya ketergantungan pada sumber bahan (substrat) dan metode yang digunakan untuk mendapatkannya (Cui dan Chisti, 2003). Penelitian Mahantickta *et al.*, (2011) menunjukkan bahwa jenis substrat yang berbeda mempengaruhi konsentrasi polisakarida krestin dan biomassa miselium kering. Sedangkan pada penelitian Sofiyani *et al.*, (2011) menunjukkan perbedaan konsentrasi glukosa yang ditambahkan pada media tanam dapat mempengaruhi kadar PSK dan produksi biomassa miselium dari *C. versicolor*.

Polisakarida krestin (PSK) dan polisakarida peptida (PSP) merupakan serbuk coklat terang atau gelap yang larut dan stabil dalam air panas. Keduanya memiliki bentuk fisiologi yang mirip tetapi berbeda secara struktural. Polisakarida krestin (PSK) dan polisakarida peptida (PSP) mempunyai komponen yang berbeda yaitu fukosa pada PSK sedangkan rhamnosa dan arabinosa pada PSP (Cheng dan Leung, 2008).

Salah satu fungsi yang paling penting dari PSK adalah sebagai imunomodulator dan anti kanker. Sampai saat ini PSK ekstrak jamur *C. versicolor* banyak digunakan oleh masyarakat Jepang sebagai obat anti kanker hati, kanker lambung, kanker serviks, kanker prostat, mengurangi metastasis kanker dan kambuh, penyakit kuning, dan antibiotik (Walker, 1998).

Pada hewan coba, jalur pemberian PSK dapat melalui oral, intravena, dan intraperitoneal (Yang *et al.*, 1992). Sedangkan pemberian PSK pada manusia diberikan secara oral. Polisakarida krestin (PSK) yang diberikan pada penderita kanker menunjukkan adanya pengaruh yang positif yaitu meningkatkan keberlangsungan hidup pasien dan meningkatkan sistem imunnya dalam melawan perlakuan atau terapi seperti radioterapi dan kemoterapi (Kidd, 2000).

Polisakarida tersusun atas β -glukan yang mempunyai manfaat sebagai antiseptik, antioksidan, antiaging, aktivator sistem kekebalan tubuh, proteksi terhadap radiasi, antiinflamasi, antikolesterol, dan antidiabetes (Kusmiati *et al.*, 2007). Senyawa ini juga memiliki efek antitumor dan berpotensi sebagai antioksidan yang melindungi makrofag darah dari serangan radikal bebas, serta mampu menyembuhkan luka (Kusmiati, *et al.*, 2006).

β -Glukan sebagai imunomodulator akan melibatkan imunitas bawaan dan adaptif. β -Glukan yang diberikan secara oral pada hewan coba dapat meningkatkan aktivitas antibodi monoklonal antitumor. β -Glukan juga dapat menginduksi proliferasi sel pada pembuluh darah perifer manusia dan meningkatkan fagositosis opsonik dan non opsonik (Chan *et al.*, 2009).

Polisakarida krestin ekstrak *C. versicolor* dapat meningkatkan jumlah leukosit, makrofag, dan berat limpa tikus putih setelah induksi 2-ME (Wahyuningsih dan Darmanto, 2006). Penelitian Wahyuningsih dan Darmanto (2009) menunjukkan pemberian PSK ekstrak *C. versicolor* mampu meningkatkan jumlah sel-sel imuno kompeten, serta peningkatan respon imun nonspesifik dan spesifik tikus putih akibat infeksi *M. tuberculosis*.

Menurut Hidayatulloh dan Susilaningsih (2010) Obat herbal sering dipromosikan sebagai produk alami dan aman untuk dikonsumsi, namun uji toksisitas membuktikan bahwa beberapa produk herbal dapat memberikan pengaruh buruk dan bersifat toksik dalam tubuh. Pemakaian obat dalam jangka waktu yang lama bisa menyebabkan penumpukan senyawa metabolit di dalam organ-organ penting tubuh, misalnya di hati, saluran pencernaan ataupun ginjal. Organ-organ tubuh akan bekerja keras untuk menyaring dan membuang senyawa-senyawa yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Hal ini akan menyebabkan reaksi komplikasi pada organ-organ tersebut.

Uji toksisitas merupakan salah satu uji yang digunakan untuk mengetahui keamanan suatu obat yang akan dijadikan produk. Uji toksisitas dibagi menjadi 3 yaitu toksisitas akut, subkronik dan kronik. Uji toksisitas subkronik adalah uji

yang digunakan untuk mengetahui toksisitas suatu senyawa yang dilakukan pada hewan coba dengan sedikitnya tiga tingkat dosis, umumnya dalam jangka waktu 90 hari. Pengukuran toksisitas dapat dilakukan secara *in vivo* yang menggunakan hewan coba. Meskipun penerapan hasil uji dari hewan coba ke manusia sulit dilakukan namun penggunaan hewan coba mempunyai beberapa keuntungan antara lain mudah, murah dan dapat dikontrol (dosis dan lama percobaan), serta pengamatan lebih detail terhadap semua jaringan (Murtini *et al.*, 2007).

Penelitian Wahyuningsih dan Darmanto (2010) menunjukkan polisakarida krestin (PSK) dari ekstrak *C. versicolor* yang diberikan pada mencit betina secara akut menunjukkan hasil yang cukup toksik dengan nilai LD₅₀ pada pemberian PSK dosis sebesar 231,8 mg/kg BB. Sedangkan penelitian tentang toksisitas subkronik polisakarida peptida telah dilakukan oleh Jian *et al.*, (1999) dalam Cheng dan Leung (2008) dengan pemberian dosis (0, 1,5, 3, dan 6 mg/kg BB) menunjukkan tidak ada gejala toksik atau kematian pada hewan coba dan tidak ada ketoksikan yang mempengaruhi perubahan pada darah dan biokimia serum.

Hati dan ginjal merupakan organ yang rentan terhadap pengaruh zat kimia. Kerentanan itu didasarkan pada posisi dan sirkulasi cairan tubuh. Hati dapat berhubungan melalui vena portae dengan zat yang diserap dari lambung, usus, dan ginjal karena fungsi ekskresinya berhubungan erat dengan darah dan zat yang ada di dalamnya (Koeman, 1987). Suatu bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh akan mengikuti sirkulasi darah, tereliminasi dan tereabsorpsi pada organ tersebut (Donatus, 2001).

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 (Campbel *et al.*, 2003).

Beberapa obat atau zat kimia yang beredar dalam sirkulasi sistemik akan dibawa ke ginjal dalam kadar yang cukup tinggi. Sebagai akibatnya akan terjadi proses perubahan struktur dari ginjal itu sendiri, terutama di tubulus ginjal karena di sinilah terjadi proses reabsorpsi dan eksresi dari zat-zat toksik tersebut. Adanya kerusakan dalam tubulus ginjal akibat zat nefrotoksik dilihat dengan adanya: penyempitan tubulus kontortus proksimal, nekrosis sel epitel tubulus kontortus proksimal, adanya *hyalin cast* di tubulus distal (Schnellmann, 2001 dalam Manggarwati dan Susilaningih, 2010).

Kreatinin merupakan salah satu hasil buangan dari ginjal yang difiltrasi oleh glomerulus di dalam ginjal dan 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). Kreatinin dikeluarkan oleh tubuh melalui ginjal. Oleh karena itu jika kadar kreatinin di dalam darah dapat menjadi indikasi menurunnya fungsi ginjal. Jika ada kerusakan pada nefron 50% atau lebih maka kadar kreatinin dalam darah akan meningkat (Doloksaribu, 2008).

Penelitian ini dilakukan secara *in vivo*, menggunakan hewan coba mencit jantan dengan pemberian dosis bertingkat. Berdasarkan latar belakang di atas

penelitian ini bertujuan untuk mengetahui histologi ginjal, dan kadar kreatinin serum mencit setelah pemberian PSK ekstrak jamur *C. versicolor* yang tumbuh di hutan Indonesia. Biomassa dan produktivitas kayu yang ada di daerah tropis lebih banyak dibanding daerah subtropis. Adanya perbedaan substrat yang digunakan untuk tumbuh jamur pada kedua daerah tersebut, sehingga biomassa, kadar, dan komposisi polisakarida krestin jamur *C. versicolor* yang tumbuh di atasnya akan berbeda.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah pemberian polisakarida krestin (PSK) ekstrak *C. versicolor* pada uji toksisitas subkronik berpengaruh terhadap gambaran histologi ginjal mencit?
2. Apakah pemberian polisakarida krestin (PSK) ekstrak *C. versicolor* pada uji toksisitas subkronik berpengaruh terhadap kadar kreatinin serum mencit?

1.3 Asumsi penelitian

Pemakaian suatu obat dengan jangka waktu yang pendek akan bekerja efektif sesuai dengan fungsinya, tetapi pemakaian obat dalam jangka waktu yang lama akan mengakibatkan toksik pada organ tubuh, salah satunya yaitu ginjal. Bahan-bahan toksik akan terakumulasi dalam ginjal sehingga dapat menyebabkan

penurunan fungsi pada ginjal. Hal ini dapat mempengaruhi histologi ginjal dan kadar kreatinin dalam serum.

Ekstrak jamur *C. versicolor* mempunyai kandungan polisakarida krestin yang tersusun atas β -glukan. Senyawa β -glukan mempunyai kemampuan untuk meningkatkan sistem imun, sebagai imunomodulator. Polisakarida krestin banyak digunakan dalam pengobatan kanker di Asia Timur seperti China, Korea dan Jepang.

Penelitian tentang uji toksisitas akut telah dilakukan dan menunjukkan hasil bahwa pemberian polisakarida krestin pada dosis 200 mg/kg BB terdapat perubahan histologi ginjal berupa penempelan glomerulus, pendarahan intertubuler, dan apoptosis. Penelitian ini didasarkan asumsi bahwa pemberian polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *C. versicolor* selama uji toksisitas subkronik akan mengakibatkan penurunan fungsi ginjal dengan berubahnya histologi ginjal berupa adanya perubahan pada tubulus berupa pembengkakan dan nekrosis sel epitel tubulus dan peningkatan kadar kreatinin serum mencit.

Penurunan fungsi ginjal dapat disebabkan adanya obat atau zat kimia sehingga mengakibatkan adanya perubahan struktur ginjal terutama dalam tubulus yang merupakan tempat reabsorpsi dan sekresi zat toksik. Kerusakan pada tubulus berupa pembengkakan, nekrosis sel dan menurunnya fungsi ginjal dalam mengeliminasi hasil metabolisme tubuh. Salah satu indikasinya yaitu meningkatnya kadar kreatinin dalam serum.

1.4 Hipotesis Penelitian

1.4.1 Hipotesis kerja

Jika pemberian polisakarida krestin (PSK) ekstrak jamur *C. versicolor* dalam waktu yang lama menimbulkan sifat toksik, maka polisakarida krestin (PSK) ekstrak *C. versicolor* yang diberikan pada mencit dapat mempengaruhi histologi ginjal dan kadar kreatinin serum.

1.4.2 Hipotesis Statistik

H₀₁ : Tidak ada pengaruh pemberian PSK ekstrak jamur *C. versicolor* terhadap gambaran histologi ginjal mencit.

H_{a1} : Ada pengaruh pemberian PSK ekstrak jamur *C. versicolor* terhadap gambaran histologi ginjal mencit.

H₀₂ : Tidak ada pengaruh pemberian PSK ekstrak jamur *C. versicolor* terhadap kadar kreatinin mencit.

H_{a2} : Ada pengaruh pemberian PSK ekstrak jamur *C. versicolor* terhadap kadar kreatinin mencit.

1.5 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui histologi ginjal setelah pemberian PSK *C. versicolor* pada uji toksisitas subkronik.
2. Mengukur kadar kreatinin serum mencit setelah pemberian PSK *C. versicolor* pada uji toksisitas subkronik.

1.6 Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi ilmiah mengenai toksisitas subkronik PSK ekstrak jamur *C. versicolor* terhadap gambaran histologi ginjal dan kadar kreatinin serum pada mencit (*Mus musculus*), dan sebagai informasi klinikal dalam penggunaan PSK ekstrak jamur *C. versicolor* sebagai obat terapi.