



**ARTIKEL PENELITIAN**

**TOKSISITAS EKSTRAK GANODERMA LUCIDUM TERHADAP HEPAR  
DENGAN MELIHAT  
KADAR ALKALIN PHOSPHATASE  
TIKUS WISTAR**

Diajukan untuk memenuhi tugas dan  
melengkapi syarat dalam menempuh  
Program Pendidikan Sarjana  
Fakultas Kedokteran

**DISUSUN OLEH:**

**NOVIKA PRISTIWATI  
NIM: G2A002126**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2006**

## HALAMAN PENGESAHAN

Artikel Karya Tulis Ilmiah dengan judul **Toksisitas Ekstrak Ganoderma Lucidum Terhadap Hepar Dengan Melihat Kadar Alkalin Phosphatase Tikus Wistar** telah diuji dan dipertahankan didepan tim penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 28 Juli 2006 dan telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran saran yang diberikan.

Ketua Penguji

Penguji

dr. Endang Sri Lestari

dr. Udadi Sadhana, M Kes

NIP. 132 163 899

NIP. 131 967 650

Pembimbing

Dr. M. Masjhoer MS,SpFK  
NIP. 131 281 553

# Toksisitas Ekstrak *Ganoderma lucidum* Terhadap Hepar dengan Melihat Kadar Alkalin Phosphatase Tikus *Wistar*

Novika Pristiwati<sup>1</sup>, M. Masjhoer<sup>2</sup>

## Abstrak

**Latar belakang:** Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa *Ganoderma lucidum* menyebabkan toksisitas pada ginjal dan menimbulkan degenerasi lemak pada hepar. Alkalin phosphatase (ALP) merupakan indikator kerusakan hepar, maka dilakukan uji toksisitas terhadap hepar dengan melihat kadar ALP. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek toksik *G. lucidum* dengan melihat peningkatan kadar ALP tikus *Wistar* dan untuk mengetahui apakah peningkatan tersebut disebabkan oleh metabolitnya.

**Metode:** Jenis penelitian adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Jumlah sampel 40 ekor tikus *Wistar* dengan kriteria tertentu yang dibagi menjadi 4 kelompok secara acak: 1) kontrol tanpa perlakuan, 2) *G. lucidum*, 3) *G. lucidum* dan fenobarbital, 4) *G. lucidum* dan cimetidine. Pada akhir minggu ke-4, 5 tikus dari tiap kelompok diambil darahnya dan diperiksa kadar enzim ALP nya. Analisa data dilakukan dengan *Shapiro-Wilk* dan dilanjutkan dengan uji ANOVA.

**Hasil:** Terjadi peningkatan kadar ALP yang bermakna pada kelompok 2,3, dan 4 pada bulan pertama dan kedua ( $p < 0.01$ ). Peningkatan sudah terjadi sejak bulan pertama. Peningkatan tertinggi terdapat pada kelompok 2 sedangkan peningkatan terendah terdapat pada kelompok 4.

**Kesimpulan:** Pemberian *G. lucidum* menyebabkan peningkatan kadar ALP tikus *Wistar* yang bermakna dimana peningkatan ini disebabkan oleh substansi asal dan metabolit aktifnya.

**Kata kunci:** *Ganoderma lucidum*, toksisitas, alkalin phosphatase

<sup>1</sup>Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang

<sup>2</sup>Staff Pengajar bagian Farmakologi FK UNDIP Semarang

# ***Toxicity of Ganoderma lucidum Extract To The Liver by Observing Alkalin Phosphatase Level of Wistar Mice***

*Novika Pristiwati<sup>1</sup>, M Masjhoer<sup>2</sup>*

## ***Abstract***

***Background:*** There has been reported that *Ganoderma lucidum* was toxic to the kidney and make liver to the fat degeneration. Alkalin phosphatase (ALP) is indicator for liver's damage, so it needs toxicity test to the liver by observing ALP level. The objective of this study is to investigate the toxicity effect of *G. lucidum* by observing the increase of Wistar mice's ALP level and to investigate whether this increase is caused by its metabolit.

***Method:*** This study was an experimental research with the post test only control group design. A total of 40 mices with spesific criteria divided randomly into 4 groups: 1) the control group, 2) treated with *G. lucidum*, 3) treated with *G. lucidum* and fenobarbital, 4) treated with *G. lucidum* and cimetidine. In the end of 4<sup>th</sup> week, blood of 5 mices from each group were taken and were examined for their ALP level. The data was analized by Shapiro-Wilk and continued with ANOVA test.

***Result:*** There are significant ALP level increasing in the 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup>. on first and second month ( $p < 0,01$ ). The highest increasing is in the 2<sup>nd</sup> group and the lowest increase is in 4<sup>th</sup> group.

***Conclusion:*** The treatment of *G. lucidum* show toxicity to the liver by significant increasing of ALP level that caused by its substance and active metabolit.

***Keywords:*** *Ganoderma lucidum*, toxicity, alkalin phosphatase

<sup>1</sup> Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

<sup>2</sup> Pharmacology's Department of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

# **PENDAHULUAN**

Akhir akhir ini terjadi fenomena baru dalam dunia kesehatan, yaitu semakin maraknya penggunaan tanaman obat sebagai obat alternatif dalam menyembuhkan berbagai penyakit. Dari berbagai bahan alami yang banyak dipakai untuk mengatasi berbagai penyakit tersebut, satu diantaranya adalah *Ganoderma lucidum* yang dikenal sebagai *Reishi* dan *Mamentake* di Jepang dan *Ling Zhi* di Cina.<sup>1</sup>

*G. lucidum* digunakan antara lain sebagai obat analgesik, insomnia, asma bronkhial, keracunan, anti hipertensi, dan memiliki efek hipoglikemik. Penelitian terbaru membuktikan bahwa jamur ini mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dan agregasi platelet serta menghambat aktivitas HIV protease dan HIV-1 pada sel MT4 dan berperan sebagai imunomodulator terhadap sel T helper in vitro pada pasien yang terinfeksi HIV<sup>2,3,4,5</sup>.

Seperti yang telah diketahui bahwa suatu obat disamping memiliki efek terapi juga memiliki efek samping. Maka dengan cukup luasnya pemakaian *G. lucidum* dalam dunia kesehatan dikhawatirkan dapat menimbulkan kerusakan pada organ hepar dimana hepar merupakan organ yang berfungsi sebagai tempat metabolisme berbagai obat yang masuk ke dalam tubuh sampai terbentuknya metabolit pada manusia. Berdasarkan penelitian sebelumnya telah diketahui bahwa *G. lucidum* menyebabkan toksisitas pada ginjal serta menyebabkan toksisitas pada hepar yaitu degenerasi lemak<sup>6</sup>.

Untuk mengetahui ada tidaknya kerusakan pada hepar, beberapa enzim serum digunakan sebagai indikator karena pada kerusakan hepar enzim dilepaskan ke dalam darah dari sitosol dan organel subsel ( mitokondria, lisosom dan nukleus ). Satu dari enzim-enzim tersebut adalah alkalin phosphatase (ALP)<sup>7</sup>. Untuk itu dilakukan penelitian toksisitas ekstrak *G. lucidum* terhadap hepar dengan menilai peningkatan kadar alkalin phosphatase tikus *Wistar*.

Mengingat bahwa pemakaian *G. lucidum* di masyarakat sebagian besar adalah untuk penyakit-penyakit yang berjalan subkronik, maka penelitian yang dilakukan adalah untuk uji toksisitas subkronik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ekstrak *G. lucidum* meningkatkan kadar ALP tikus *Wistar* dan untuk mengetahui apakah peningkatan kadar alkalin phosphatase tikus *Wistar* disebabkan oleh metabolit *G. lucidum*

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi mengenai efek negatif *G. lucidum* terhadap hepar terutama dalam kaitannya dengan peningkatan kadar ALP tikus *Wistar* serta sebagai dasar bagi

penelitian lebih lanjut.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Sample penelitian terdiri dari 40 ekor tikus *Wistar* jantan, umur 2 bulan, berat badan 200-250 gram, tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak. Penelitian dilakukan di laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dan laboratorium PAU Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Tikus diadaptasikan selama 1 minggu, kemudian dibagi secara acak dalam 4 kelompok:

- Kelompok 1: tikus kontrol tanpa perlakuan, diberi pakan standar selama 2 bulan
- Kelompok 2: tikus diberi *G. lucidum* 2,97 mg/ hari + pakan standar selama 2 bulan
- Kelompok 3: tikus diberi *G. lucidum* 2,97 mg/ hari + fenobarbital 1,35 mg/ hari + pakan standar selama 2 bulan
- Kelompok 4: tikus diberi *G. lucidum* 2,97 mg/ hari + cimetidine 2,7 mg/ hari + pakan standar selama 2 bulan

Keterangan: Obat diberikan melalui sonde

Perlu diketahui penelitian ini menggunakan (produk dari DXN yang berbentuk bubuk dalam kapsul dan hanya berisi 1 komposisi) *G. lucidum* dengan dosis 220 mg/kapsul. Dosis ini apabila dikonversikan untuk tikus *Wistar* didapatkan dosis 2,97 mg/ekor. Ekstrak *G. lucidum* ini dilarutkan dengan aquades. Larutan ini diberikan dengan sonde melalui rongga mulut. Semua tikus kelompok II, III dan IV mendapatkan dosis yang sesuai dengan berat badannya (2,97 mg/ hari).

Fenobarbital dan cimetidine yang digunakan juga dilarutkan dengan aquades. Larutan fenobarbital diberikan dengan sonde melalui rongga mulut. Begitu juga dengan larutan cimetidine. Semua tikus kelompok III mendapatkan dosis fenobarbital yang sesuai dengan berat badannya (1,35 mg / hari) dan semua tikus kelompok IV mendapatkan dosis cimetidine yang sesuai dengan berat badannya (2,7 mg/ hari).

Percobaan ini dilakukan selama 2 bulan, setiap akhir minggu keempat 5 ekor tikus dari masing-masing kelompok diambil darahnya dengan pipa kapiler yang langsung ditusukkan ke vena retroorbita tikus *Wistar*. Sampel darah yang diambil kemudian dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge yang telah diberi kode dan

diperiksa di Laboratorium PAU UGM Yogyakarta untuk pemeriksaan kadar ALP.

Data yang dikumpulkan adalah data primer dari hasil penelitian, yang merupakan pembacaan hasil pemeriksaan laboratorium yaitu kadar enzim ALP tikus *Wistar*. Pada penelitian ini, variabel bebas adalah *G. lucidum*, variabel antaranya adalah fenobarbital dan cimetidin ( untuk mengetahui penyebab toksisitas yang timbul )<sup>8,9</sup>, variabel tergantungnya adalah kadar enzim ALP.

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer SPSS 13.00 *for windows* dan dilihat kurva distribusi datanya dengan *Shapiro-Wilk*. Bila kurva distribusi datanya normal, data diuji beda dengan menggunakan ANOVA dan dilanjutkan dengan *Post Hoc Test*. Bila kurva distribusi data tidak normal, diuji beda dengan metode statistik non parametrik *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann whitney*.

## HASIL

***Hasil uji ANOVA didapatkan  $p < 0,01$  dan dilanjutkan dengan Post-Hoc Test antara kelompok K vs P1; K vs P2; K vs P3; P2 vs P3 didapatkan hasil  $p < 0,0001$  membuktikan terdapat perbedaan bermakna antara kelompok- kelompok tersebut***

Tabel 1. Hasil pengukuran kadar alkalin phosphatase bulan I (mg/dl)

Kelompok	Kadar alkalin phosphatase Bulan I Tikus ke-					Rerata $\pm$ simpangan baku
	1	2	3	4	5	
I	73,15	72,42	71,59	73,70	74,62	73,096 $\pm$ 1,16
II	128,38	126,91	126,45	127,56	128,48	127,556 $\pm$ 0,89
III	111,02	111,93	113,31	110,74	109,82	111,364 $\pm$ 1,32
IV	105,04	104,12	106,14	103,76	104,40	104,692 $\pm$ 0,93

### ***Keterangan:***

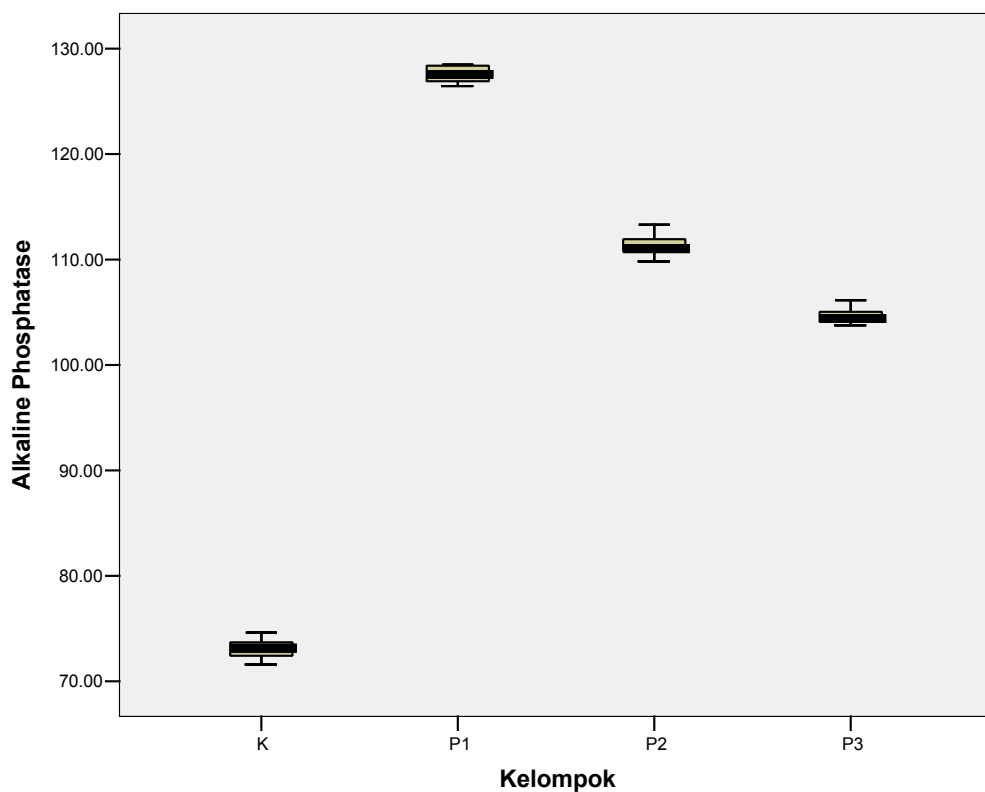
***K*** : ***Kelompok kontrol***

***P1*** : ***Kelompok perlakuan 1 (G.lucidum)***

***P2*** : ***Kelompok perlakuan 2 (G.lucidum dan fenobarbital)***

***P3*** : ***Kelompok perlakuan 3 (G.lucidum dan cimetidin)***

Gambaran perbedaan kadar alkalin phosphatase bulan I tiap kelompok dapat dilihat dengan grafik *Box-plot* (Gambar 1)



Pada bulan kedua hasil uji ANOVA didapatkan  $p < 0,01$  dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* antara kelompok K vs P1; K vs P2; K vs P3; P2 vs P3 membuktikan terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kelompok tersebut.

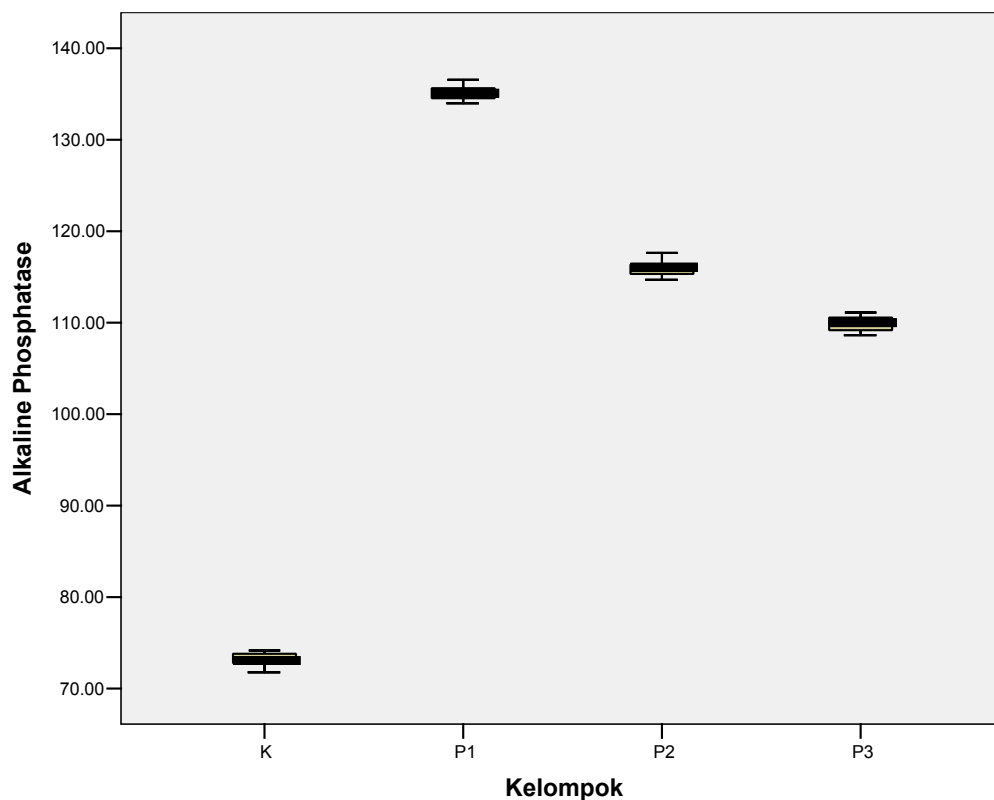
Tabel 2. Hasil pengukuran kadar alkalin phosphatase bulan II (mg/dl)

Kelompok	Kadar alkalin phosphatase bulan kedua tikus ke-					Rerata $\pm$ simpangan baku
	1	2	3	4	5	
I	74,16	73,06	71,77	72,78	73,80	73,114 $\pm$ 0,93



II	135,6 4	136,5 6	135,09	134,5 4	133,99	135,164 ± 0,99
III	116,0 7	117,6 3	115,33	116,3 5	114,69	116,014 ± 1,11
IV	109,1 8	110,0 0	110,56	111,1 1	108,63	109,896 ± 1,00

Gambaran perbedaan kadar alkalin phosphatase bulan II tiap kelompok dapat dilihat dengan grafik *Box-plot* (Gambar 2)



*Berdasar uji normalitas data dengan Shapiro-Wilk diketahui bahwa sebaran data normal. Lalu dilakukan uji beda ANOVA dan ditemukan perbedaan kadar alkalin phosphatase yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan karena  $p < 0,01$ . kemudian dilanjutkan dengan Post-Hoc Test.*

## **PEMBAHASAN**

Hasil uji statistik didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar ALP. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* memberikan pengaruh yang berarti pada peningkatan kadar ALP. Dengan demikian dapat diketahui bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* menyebabkan toksisitas pada hepar yang ditandai dengan peningkatan kadar ALP. Peningkatan ini sudah terjadi sejak pengambilan sampel pada bulan pertama.

Pada pemberian ekstrak *G. lucidum* bersama dengan inducer non spesifik, yaitu fenobarbital, didapatkan

juga peningkatan kadar ALP yang bermakna. Perlu diingat bahwa pemberian fenobarbital diharapkan dapat memacu metabolisme *G. lucidum* supaya metabolit yang terbentuk menjadi lebih cepat dan banyak<sup>10,11</sup>, sehingga apabila metabolitnya toksik maka peningkatan kadar ALP akan lebih tinggi. Tetapi jika dibandingkan dengan kelompok perlakuan pertama, peningkatan lebih tinggi pada kelompok pertama. Kondisi ini menunjukkan bahwa toksisitas *G. lucidum* disebabkan oleh substansi asalnya karena tanpa dipacu dengan inducer nonspesifik, peningkatan kadar ALP sudah sangat tinggi.

Pada pemberian ekstrak *G. lucidum* bersama dengan inhibitor non spesifik, yaitu cimetidine, kadar ALP juga mengalami peningkatan yang signifikan. Tetapi, dibandingkan dengan pemberian ekstrak *G. lucidum* saja peningkatan ini lebih rendah tetapi tidak sampai sama dengan kontrol. Kondisi ini disebabkan karena inhibisi metabolisme *G. lucidum* akan menghambat terbentuknya metabolit yang kemungkinan juga bersifat toksik terhadap hepar<sup>12</sup>.

## KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak *G. lucidum* meningkatkan kadar ALP tikus *Wistar* .
2. Peningkatan kadar alkali phosphatase tikus *Wistar* disebabkan oleh substansi asal dan metabolit aktif dari *G. lucidum*.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi substansi asal dan metabolit aktif *G. lucidum* yang bersifat toksik terhadap hepar.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Kasih, sumber segala hikmat dan pengetahuan. Penulis mengucapkan terima kasih kepada dr. M. Masjhoer, MS, Sp.FK selaku dosen pembimbing dalam penelitian ini serta kepada Bp. Suwijiwo Pramono dari fakultas Farmasi UGM Yogyakarta yang telah memberikan masukan dalam proses pengumpulan pustaka. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Bp Dukut selaku staf dari bagian Biokimia FK UNDIP serta kepada staf Laboratorium PAU UGM Yogyakarta yang telah membantu kelancaran penelitian ini dan kepada V18 atas bantuan dalam mengolah data.

Saya juga mengucapkan terima kasih kepada orang tua atas dukungannya baik moral maupun materiil. Dan kepada PMKK, PC Gergaji, PAL Titus, Mbak Harum, Vina serta Betsa atas dukungan doanya. Tak lupa penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Arif, Gina, Wiwit dan Wily selaku rekan satu tim atas kerjasama yang baik dalam mengerjakan penelitian ini. Dan tentunya kepada teman teman 82.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Anonymous. Reishi-ganoderma lucidum. Available from URL :<http://www.geocities.com/nutriflip/naturopathy/Reishi.html>.
2. Ganotherapy USA's Brief on ganoderma <http://www.reishi.com/ganolucd.html>.
3. Takashi M. Studies on bioactive substance and medicinal effect of reishi, ganoderma lucidum in japan. Kenson Electronic, 1997
4. Hattori M. Recent studies on bitter principle of ganoderma lucidum isolation of novel triterpenes, their biological activity and pharmacokinetics <http://www.reishi.com/ganolucd.html>.
5. Smith JE, Rowan NJ, Sullivan R. Reishi and cancer treatment support. Available from URL: <http://www.cancerresearchuk.org>
6. Ria DM, Masjhoer M. Toksisitas ganoderma lucidum pada hepar mencit balb/c. Semarang, 2003
7. Lu FC. Toksikologi dasar: azas, organ sasaran, dan penilaian risiko. Ed:2. Jakarta: Universitas Indonesia, 1995
8. Timbrel JA. Principles of biochemical toxicology. London: Taylor and Francis Ltd, 1987. hal: 177; 189-232
9. Snell K, Mullock B, editors. Biochemical toxicology a practical approach. Oxford, England : Information Printing Ltd, 1987. 183-215
10. Murray KR. Biokimia Harper. ed:24. Jakarta: EGC, 1997. 772-778
11. Setiawati A. Interaksi obat. Dalam buku : Ganiswara SG, editor. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta : Gaya Baru. 2000. 803-807.
12. Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik. ED:6. Jakarta: EGC, 1998.