



ARTIKEL ILMIAH

TOKSISITAS EKSTRAK *Ganoderma lucidum* TERHADAP HEPAR DENGAN MELIHAT KADAR BILIRUBIN SERUM TIKUS *WISTAR*

KARYA TULIS ILMIAH

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

Disusun oleh:

RIGINA NILANDRANI

NIM G2A 002 144

UNIVERSITAS DIPONEGORO

FAKULTAS KEDOKTERAN

SEMARANG

2006

HALAMAN PENGESAHAN

Artikel Karya Tulis Ilmiah

Toksisitas Ekstrak *Ganoderma lucidum* terhadap Hepar dengan Melihat

Kadar Bilirubin Serum Tikus *Wistar*

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji KTI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 25 Juli 2006 dan telah dilakukan perbaikan sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

Semarang, Agustus 2006

Penguji

Pembimbing

dr. Kis Djamiatun, MSc.
NIP : 131 916 041

dr. M. Masjhoer, MS, Sp. FK
NIP : 131 281 553

Ketua Penguji

dr. Udadi Sadhana, Mkes.
NIP : 131 967 650

The Toxicity of Ganoderma lucidum Extract to Liver by Observing Bilirubin Rate in The Serum of Wistar Rat

Rigina Nilandrani^{a)}, M. Masjhoer^{b)}

ABSTRACT

Background: Former researches result in fat degeneracy in Wistar rat's liver after giving of *Ganoderma lucidum* extract in 3 months. This research aimed to prove that giving of extract *G. lucidum* by subchronic research could raise bilirubin rate in Wistar rat's serum and to find the cause by using fenobarbital as liver metabolism inducer and cimetidine as liver metabolism inhibitor.

Methods: This research was an experimental study with the post test only control group design. The samples consist of 40 male Wistar rats which randomly divided into four groups: the first group (K) was given standard food, the second group (P1) was given *G. lucidum* extract, the third group (P2) was given *G. lucidum* extract and fenobarbital, the fourth group (P3) was given *G. lucidum* extract and cimetidine. The doses of *G. lucidum* extract, fenobarbital, and cimetidine were 2,97 mg; 1,35 mg; 2,7 mg /rat/day. By the end of the fourth and the eighth week, retroorbital blood samples were taken from five rats in each group. Then the blood samples were sent to the laboratory for the inspection of conjugated, unconjugated, and total bilirubin serum rate.

Results: The rate of total and conjugated bilitubin in all groups were elevated significantly ($p < 0,01$). The highest rate of total and unconjugated bilirubin is P1: 11,56 (SD 0,31) and 8,11 (SD 0,30), followed by P2, then P3.

Conclusions: Giving *G. lucidum* extract continuesly in two months is altered the rate of total and conjugated bilirubin. This elevation is more caused by the form substance then the metabolit of *G. lucidum*.

Keywords: *Ganoderma lucidum*, bilirubin, toxicity.

a) Student of Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

b) Lecture Staff of Pharmacology Department Medical Faculty of Diponegoro University Semarang

Toksisitas Ekstrak *Ganoderma lucidum* terhadap Hepar dengan Melihat Kadar Bilirubin Serum Tikus Wistar

Rigina Nilandrani^{a)}, M. Masjhoer^{b)}

ABSTRAK

Latar Belakang: Hasil penelitian terdahulu didapatkan gambaran degenerasi lemak pada hepar tikus *Wistar* yang diberi ekstrak *G. lucidum* selama 3 bulan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* secara subkronis dapat meningkatkan kadar bilirubin serum tikus *Wistar* dan untuk mengetahui penyebab peningkatannya digunakan obat antara fenobarbital sebagai induser metabolisme hepar dan cimetidine sebagai inhibitor metabolisme hepar.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan *experimental post test only control grup design*. Sampel terdiri dari 40 ekor tikus *Wistar*, secara random dibagi menjadi empat kelompok: kelompok K diberi pakan standar, kelompok P1 diberi ekstrak *G. lucidum*, kelompok P2 diberi ekstrak *G. lucidum* dan fenobarbital, kelompok P3 diberi ekstrak *G. lucidum* dan cimetidine. Dosis ekstrak *G. lucidum*, fenobarbital, dan cimetidine yang dipakai adalah 2,97 mg; 1,35 mg; 2,7 mg /ekor/hari. Pada akhir minggu keempat dan minggu kedelapan, diambil sampel darah retroorbitalis dari lima ekor tikus per kelompok. Darah dikirim ke laboratorium untuk pemeriksaan kadar bilirubin total, terkonjugasi, dan tak terkonjugasi.

Hasil: Terjadi peningkatan kadar bilirubin total dan terkonjugasi pada seluruh kelompok perlakuan ($p < 0,01$). Peningkatan kadar bilirubin total dan terkonjugasi tertinggi terdapat pada kelompok P1: 11,56 (SD 0,31) dan 8,11 (SD 0,30), diikuti kelompok P2 lalu P3.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak *G. lucidum* meningkatkan kadar bilirubin total dan terkonjugasi. Peningkatan ini lebih disebabkan oleh substansi asal dibandingkan dengan metabolit aktif *G. lucidum*.

Kata Kunci: *Ganoderma lucidum*, bilirubin, toksisitas.

a) Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang

b) Staf pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang

PENDAHULUAN

Obat tradisional telah banyak digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu jenis pengobatan alternatif. Hal ini disebabkan banyak penyakit tidak dapat disembuhkan secara medis dan masyarakat menganggap bahwa pengobatan kembali ke alam merupakan pilihan paling aman untuk mengatasi keluhan penyakit-penyakit tersebut. Salah satu obat tradisional yang banyak digunakan untuk pengobatan penyakit saat ini adalah ekstrak jamur *Ganoderma lucidum*.

Ganoderma lucidum atau dikenal juga dengan nama Reishi (Jepang) atau Ling-zhi (Cina) telah lama diketahui memiliki aktivitas antitumor, dapat menurunkan kadar gula darah, serta dapat menghambat agregasi platelet, pelepasan histamin, dan absorpsi kolesterol^{1,2,3,4}. Dengan manfaatnya yang luas inilah ekstrak *G. lucidum* banyak digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi, bronkhitis, arthritis, neurasthenia, dan neoplasia juga banyak digunakan sebagai suplemen makanan untuk meningkatkan kesehatan tubuh^{1,2,3,4}. Penelitian mengenai efek terapi dari ekstrak jamur *G. lucidum* ini telah banyak dipublikasikan melalui media cetak maupun elektronik. Namun, hanya sedikit informasi yang dapat masyarakat peroleh tentang efek samping dari ekstrak jamur ini, antara lain pusing, mulut dan tenggorokan kering, dan sakit perut^{5,6}. Melihat ekstrak jamur ini banyak digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit kronis maka perlu dilakukan uji toksisitas subkronis dan kronis lebih lanjut terhadap ekstrak *G. lucidum*.

Pada penelitian sebelumnya telah dilaksanakan uji toksisitas subkronis ekstrak *G. lucidum* pada mencit *Balb/c*^{7,8}. Pada hasil penelitian ini dilaporkan bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* pada mencit *Balb/C* dapat menyebabkan terjadinya degenerasi lemak pada sel hepar secara luas⁷ serta menyebabkan nekrosis tubular akut pada ginjal – menyebabkan kerusakan tubulus proksimal ginjal⁸. Hal ini juga didukung dengan banyak ditemukannya kasus yang belum terdokumentasikan mengenai timbulnya toksisitas akibat pengonsumsi ekstrak jamur *G. lucidum* di masyarakat. Namun, sampai saat ini belum banyak yang melakukan penelitian secara klinis mengenai kasus tersebut di atas. Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan penelitian pre-klinis pada tikus *Wistar* – sebagai lanjutan dari penelitian sebelumnya pada mencit *Balb/c* – untuk mengetahui lebih lanjut apakah benar bahwa ekstrak jamur *G. lucidum* memiliki efek toksik terhadap fungsi hepar.

Salah satu dari fungsi hepar adalah memetabolisme dan mengekskresikan pigmen empedu bilirubin ke dalam kandung empedu. Bilirubin merupakan zat yang memberikan warna merah pada eritrosit. Eritrosit yang sudah tua akan mengalami pemecahan di dalam limpa. Hasil pemecahan eritrosit yang berupa hemoglobin akan mengalami proses pemecahan lebih lanjut menjadi ferritin dan porfirin. Ferritin akan digunakan kembali oleh sumsum tulang untuk membuat sel darah merah yang baru dan sebagian disimpan sebagai deposit besi di hepar. Porfirin akan mengalami katabolisme lebih lanjut di dalam hepar menjadi bilirubin. Bilirubin ini akan dilepaskan ke dalam darah lalu diekskresikan oleh hepar masuk ke dalam empedu. Diketahui juga, bilirubin merupakan suatu alat yang sangat bernilai bagi para dokter dalam mendiagnosis penyakit darah hemolitik dan berbagai tipe penyakit hepar. Hal ini dibedakan dengan adanya peningkatan pada kadar bilirubin tidak terkonjugasi atau pada kadar bilirubin terkonjugasi. Peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi dalam darah menggambarkan bahwa telah terjadi kerusakan pada sistem hepatobilier, dimana mungkin terjadi kerusakan pada sel-sel hepar atau kanalikulis biliaris akibat obstruksi. Oleh karena itu peningkatan kadar bilirubin darah dapat digunakan sebagai indikator untuk mengetahui derajat kerusakan hepar^{9,10}.

Dari uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut : apakah ekstrak *G. lucidum* meningkatkan kadar bilirubin tikus *Wistar* dan apakah peningkatan kadar bilirubin disebabkan oleh metabolit *G. lucidum*. Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan apakah pemberian ekstrak *G. lucidum* secara subkronis dapat meningkatkan kadar bilirubin serum tikus *Wistar*.

Hasil penelitian ini dapat menjadi informasi mengenai adanya efek samping penggunaan *G. lucidum* secara subkronis dan sebagai dasar penelitian lebih lanjut pada manusia mengenai efek samping *G. lucidum* terhadap jaringan.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *the post test only control group design*. Penelitian dilaksanakan pada bulan April – Juni 2006 di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang dan Laboratorium PAU UGM Jogjakarta.

Pengambilan sampel menurut WHO yaitu minimal lima untuk tiap kelompok perlakuan¹¹. Sampel yang digunakan adalah 40 ekor tikus *Wistar* yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu : tikus jantan, umur dua bulan, sehat dan tidak ada abnormalitas anatomi yang tampak. Empat puluh ekor tikus tersebut kemudian ditimbang berat badannya dan dikelompokkan secara random menjadi empat kelompok, yaitu: satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan yang masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor tikus. Tikus tersebut menjalani masa adaptasi selama satu minggu dengan pakan standar *ad libitum*. Kelompok kontrol (K) hanya diberi pakan standar *ad libitum* selama dua bulan. Kelompok perlakuan 1 (P1) diberi pakan standar *ad libitum* dan 2,97 mg ekstrak *G. lucidum*/ekor/hari selama dua bulan. Kelompok perlakuan 2 (P2) diberi pakan standar *ad libitum*, 2,97 mg ekstrak *G. lucidum* /ekor/hari, dan 1,35 mg fenobarbital/ekor/hari selama dua bulan. Kelompok perlakuan 3 (P3) diberi pakan standar *ad libitum*, 2,97 mg ekstrak *G. lucidum*/ekor/hari, dan 2,7 mg cimetidine/ekor/hari selama dua bulan. Pada akhir minggu keempat dan kedelapan, diambil lima ekor tikus dari masing-masing kelompok untuk dilakukan pengambilan darah dari plexus retroorbitalis.

Ekstrak *G. Lucidum* yang digunakan adalah produk DXN di pasaran dalam bentuk bubuk dalam kapsul dengan dosis 220 mg/kapsul. Ekstrak *G. lucidum* ini dilarutkan dengan aquades. Larutan *G. Lucidum* diberikan dengan sonde melalui rongga mulut. Semua tikus kelompok P1, P2, dan P3 mendapatkan dosis yang sesuai dengan berat badannya (2,97 mg/ekor/hari).

Fenobarbital digunakan untuk tujuan memacu proses metabolisme hepar untuk meningkatkan kadar metabolit di dalam darah tikus^{12,13}. Fenobarbital yang digunakan dilarutkan dengan aquades. Larutan fenobarbital diberikan dengan sonde melalui rongga mulut. Semua tikus kelompok P2 mendapatkan dosis yang sesuai dengan berat badannya (1,35 mg /ekor/hari).

Cimetidine digunakan untuk tujuan menghambat proses metabolisme hepar sehingga meningkatkan kadar obat di dalam darah tikus^{12,13}. Cimetidine yang digunakan dilarutkan dengan aquades. Larutan cimetidine diberikan dengan sonde melalui rongga mulut. Semua tikus kelompok P3 mendapatkan dosis yang sesuai dengan berat badannya (2,7 mg/ekor/hari).

Darah yang akan diperiksa diambil dari plexus retroorbitalis¹⁴. Pengambilan darah tersebut dilakukan dengan menusukkan pipa kapiler langsung ke plexus retroorbitalis tikus *Wistar*. Sampel darah yang diambil kemudian dimasukkan ke dalam tabung sentrifuge yang telah diberi kode dan dikirim ke Laboratorium PAU UGM Jogjakarta untuk pemeriksaan kadar bilirubin terkonjugasi, tak terkonjugasi, dan total.

Data yang didapat adalah data primer berskala rasio. Seluruh pengolahan data menggunakan program SpSS 13,00 *for Windows*. Analisis data secara deskriptif dan statistik menggunakan uji normalitas *Saphiro-Wilk* untuk menilai normalitas data, uji statistik parametrik *ANOVA* untuk mengetahui apakah ada perbedaan antar-kelompok dan *Post-Hoc Test (Bonferroni)* untuk mengetahui antara kelompok mana yang berbeda bermakna¹⁵.

HASIL PENELITIAN

A. Bulan Pertama

1. Kadar Bilirubin Terkonjugasi

Tabel 1. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Terkonjugasi Bulan I (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Terkonjugasi Bulan I Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	1,89	1,13	1,32	1,70	1,89	1,58 (SD 0,35)
P1	8,11	7,74	7,92	8,49	8,30	8,11 (SD 0,30)
P2	6,04	5,85	6,23	6,42	5,85	6,08 (SD 0,25)
P3	4,72	4,91	4,53	4,53	4,34	4,61 (SD 0,22)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) didapatkan perbedaan bermakna antar tiap kelompok ($p < 0,01$).

2. Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi

Tabel 2. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi Bulan I (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi Bulan I Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	2,18	2,76	2,38	2,74	2,00	2,41 (SD 0,34)
P1	3,56	3,74	4,12	2,81	3,00	3,45 (SD 0,54)
P2	2,29	2,67	1,73	1,73	2,48	2,18 (SD 0,43)
P3	1,95	1,57	2,69	1,58	1,96	1,95 (SD 0,46)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) hanya didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K dan P1 ($p < 0,01$).

3. Kadar Bilirubin Total

Tabel 3. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total Bulan I (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Total Bulan I Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	4,07	3,89	3,70	4,44	3,89	4,00 (SD 0,28)
P1	11,67	11,48	12,04	11,30	11,30	11,56 (SD 0,31)
P2	8,33	8,52	7,96	8,15	8,33	8,26 (SD 0,21)
P3	6,67	6,48	7,22	6,11	6,30	6,56 (SD 0,43)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) didapatkan perbedaan bermakna antar tiap kelompok ($p < 0,01$).

B. Bulan Kedua

1. Kadar Bilirubin Terkonjugasi

Tabel 4. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Terkonjugasi Bulan II (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Terkonjugasi Bulan II Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	1,92	1,73	1,92	1,54	1,73	1,77 (SD 0,16)
P1	9,81	10,19	9,62	9,42	10,00	9,81 (SD 0,30)
P2	7,12	7,31	6,92	7,50	7,69	7,31 (SD 0,30)
P3	5,58	5,77	5,96	6,15	5,38	5,77 (SD 0,30)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) didapatkan perbedaan bermakna antar tiap kelompok ($p < 0,01$).

2. Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi

Tabel 5. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi Bulan II (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi Bulan II Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	2,34	1,97	1,23	3,27	2,71	2,30 (SD 0,77)
P1	4,45	4,07	5,57	4,65	5,93	4,93 (SD 0,78)
P2	2,69	2,13	4,01	1,57	3,05	2,69 (SD 0,93)
P3	2,38	2,93	2,19	2,18	1,84	2,30 (SD 0,40)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) hanya didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K dan P1 ($p < 0,01$).

3. Kadar Bilirubin Total

Tabel 6. Hasil Pengukuran Kadar Bilirubin Total Bulan II (mg/dl)

Kelompok	Kadar Bilirubin Total Bulan II Tikus ke-					Mean (SD)
	1	2	3	4	5	
K	4,26	3,70	3,15	4,81	4,44	4,07 (SD 0,65)
P1	14,26	14,26	15,19	14,07	15,93	14,74 (SD 0,80)
P2	9,81	9,44	10,93	9,07	10,74	10,00 (SD 0,81)
P3	7,96	8,70	8,15	8,33	7,22	8,07 (SD 0,55)

Dengan uji Saphiro Wilk didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji parametrik ANOVA didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan ($p < 0,01$) dan dilanjutkan dengan *Post-Hoc Test* (Bonferroni) didapatkan perbedaan bermakna antar tiap kelompok ($p < 0,01$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil berupa peningkatan kadar bilirubin total dan terkonjugasi yang bermakna ($p < 0,01$) dan tidak terdapat peningkatan yang bermakna pada kadar bilirubin tak terkonjugasi ($p > 0,01$). Peningkatan ini sudah timbul pada hasil pengukuran kadar bilirubin akhir bulan pertama dan meningkat sedikit pada akhir bulan kedua. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* selama 2 bulan dapat meningkatkan kadar bilirubin tikus *Wistar*. Dari grafik 1-6 dapat dilihat bahwa peningkatan kadar bilirubin tertinggi terdapat pada kelompok P1, diikuti dengan kelompok P2, dan P3. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *G. lucidum* tanpa induser dan inhibitor sudah dapat meningkatkan kadar bilirubin total dan terkonjugasi tikus *Wistar*. Pada kelompok P2 yang diberi fenobarbital juga mengalami peningkatan kadar bilirubin. Penggunaan fenobarbital pada kelompok P2 bertujuan untuk memacu metabolisme hepar yang diharapkan akan terjadi akumulasi metabolit aktif di dalam darah tikus tersebut^{12,13}. Peningkatan kadar bilirubin akibat akumulasi metabolit di dalam darah ini cukup tinggi namun tidak setinggi peningkatan kadar bilirubin kelompok P1. Pada kelompok P3 yang diberi cimetidine, kadar bilirubin tikus *Wistar* pada kelompok ini juga meningkat dibandingkan dengan kadar bilirubin kelompok K. Pemberian cimetidine bertujuan untuk menghambat metabolisme hepar yang mengakibatkan meningkatnya kadar substansi asal ekstrak *G. lucidum* di dalam darah^{12,13}. Peningkatan pada kelompok P3 ini menunjukkan bahwa walaupun metabolisme hepar dihambat, namun tetap menimbulkan peningkatan kadar bilirubin tikus *Wistar*. Seluruh data di atas menunjukkan bahwa peningkatan kadar bilirubin tikus *Wistar* lebih disebabkan oleh substansi asal yang terkandung dalam ekstrak *G. lucidum* dari metabolit aktifnya.

KESIMPULAN

1. Pemberian ekstrak *G. lucidum* secara subkronis terbukti meningkatkan kadar bilirubin terkonjugasi dan total tikus *Wistar*.
2. Peningkatan kadar bilirubin terkonjugasi dan tak terkonjugasi tersebut lebih disebabkan oleh substansi asal ekstrak *G. lucidum*.

SARAN

Perlu dilaksanakan penelitian lanjutan dengan memeriksa kadar bilirubin dalam urin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT, atas karunia-Nyalah penelitian ini dapat terlaksana dengan baik dan lancar. Salam serta shalawat tak lupa kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabatnya.

Saya mengucapkan terima kasih kepada dr. M. Masjhoer, MS, SpFK selaku pembimbing karya ilmiah saya, kepada dr. Udadi Sadhana dan dr. Kis Djamiatun selaku penguji karya tulis ilmiah saya. Juga kepada Pak Dukut dan Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran UNDIP yang sangat berperan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan lancar, serta Bapak Suwidjiyo Pramono dari Fakultas Farmasi UGM dan Staff Laboratorium PAU Universitas Gajah Mada Jogjakarta. Juga kepada Mas Mul, Veteran 18.

Dan tak lupa, saya menyampaikan terima kasih terutama kepada kedua orang tua dan adik saya, karena tanpa dukungan dan doa mereka penelitian ini tidak akan bisa berlangsung dengan baik. Juga kepada Rahmad Rizal B. W., teman seperjuangan yang selalu setia menemani dalam suka dan duka. Dan terakhir saya kepada seluruh teman-teman seangkatan, terutama kepada Wiwid, Vika, Arif, dan Willy selaku teman

satu tim atas kerja samanya yang solid, semoga kita semua bisa melewati tugas akhir ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ho CT, Osawa T, Huang MT, Rosen RT. Food Phytochemicals for Cancer Prevention II in Tea, Spices, Herbs. Wahington DC: American Chemical Society; 1994.
2. Mizuno T. Studies on Bioactive substance and Medical Effect of Reishi, (*Ganoderma lucidum*). 2005 (Diakses pada 17 Agustus 2005). Diakses dari: <http://www.AMATO.com>.
3. Tingji J Med Univ. Experimental and clinically studies on inhibitory effect of *Ganoderma lucidum* on platelet agregartion. 1990 (Diakses pada 21 Juli 2006). Diakses dari: <http://www.Entrez PubMed.com>.
4. Leyss. Mechanisms of the Anticancer Action of *Ganoderma lucidum* from Journal of Integrative Plant Biology Volume 47 Issue 2 Page 29. 2005 (Diakses pada 21 Juli 2006). Diakses dari: <http://www.blackwellpublishing.com>.
5. NN. Ganoderma Negative Reactione – Ganoderma Side Effect. 2006 (Diakses pada 20 Juli 2006). Diakses dari: <http://www.ganoderma.com>
6. NN. Benefit and Side Effects. 2006 (Diakses pada 21 Juli 2006). Diakses dari: <http://www.Zhion.com>.
7. Ria DM. Toksisitas *Ganoderma lucidum* terhadap Hepar Mencit *Balb/c*. Semarang : FK UNDIP; 2002.
8. Sugianto YFR. Gambaran histologis ginjal mencit *Balb/c* setelah pemberian *Ganoderma lucidum*. Semarang: FK UNDIP; 2002.
9. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Biokimia Harper. Edisi 25. Jakarta: EGC; 2003: 349-55.
10. Berkow R, Fletcher AJ. The Merck Manual. Edisi 16. Jilid 2. Jakarta: Binarupa Aksara; 1999.
11. World Health Organization. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Effifacy of Herbal Medicine. Manilla : Regional Office for the Western Pacific; 1993.
12. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi 6. Jakarta: EGC; 1998: 55-8.
13. Ganiswara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwastyastuti. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 2003: 8-9.
14. Marianti A, Christijanti W, Susanti R. Petunjuk Praktikum Fisiologi Hewan. Semarang: Fakultas MIPA UNES; 2004.
15. Dahlan S, Susalit E, Wangge G, Setiawan H. Statistika untuk Kedokteran dan Kesehatan – Uji Hipotesis dengan Menggunakan SpSS Program 12 Jam. Jakarta: Bina Mitra Press; 2004.

Hasil Analisis Data Statistik Kadar Bilirubin Terkonjugasi Bulan I dan II

Tabel 7. Tes Homogenitas Varian *Lavenne*

Test of Homogeneity of Variances

K	448,	3	10	004,
T	307,	3	10	404,

Tabel 8. Uji Parametrik *One-Way ANOVA*

ANOVA

K	E	111	3	37,701	774	000,
T	V	1203	10	070,		
	T	111	10			
K	E	121	3	20,785	725	000,
T	V	1203	10	070,		
	T	121	10			

Multiple Comparisons

			Mean				
K	K	F	-0,2	177,	000,	-7,000	-2,001
		F	-4,4	177,	000,	-2,020	-3,021
		F	-3,0	177,	000,	-3,224	-2,482
		F	0,250	177,	000,	2,004	7,000
		F	5,03	177,	000,	1,400	5,200
	F	F	3,201	177,	000,	5,074	4,040
		F	4,401	177,	000,	3,024	2,020
		F	-2,0	177,	000,	-2,200	-1,400
		F	1,471	177,	000,	4,034	5,000
		F	3,021	177,	000,	2,482	3,200
T	K	F	-1,4	177,	000,	-2,000	-0,374
		F	-8,0	173,	000,	-8,200	-7,270
		F	-2,2	173,	000,	-0,000	-2,170
		F	-4,0	173,	000,	-4,250	-3,770
		F	0,8	173,	000,	7,274	8,200
	F	F	5,201	173,	000,	1,074	3,020
		F	4,04	173,	000,	3,274	4,200
		F	2,474	173,	000,	2,174	2,000
		F	-2,2	173,	000,	-3,020	-1,270
		F	1,241	173,	000,	1,174	2,000
F	F	4,001	173,	000,	3,474	4,220	
	F	-4,0	173,	000,	-4,200	-3,270	
	F	-1,2	173,	000,	-2,000	-1,170	

Tabel 9. Uji *Post-Hoc (Bonferroni)*

Hasil Analisis Data Statistik Kadar Bilirubin Tak Terkonjugasi Bulan I dan II

Tabel 10. Tes Homogenitas Varian *Lavenne*

Test of Homogeneity of Variances

Group	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
K	422,000	3	140,667	2,700	,072
T	920,100	3	306,700	5,930	,004

Tabel 11. Uji Parametrik *One-Way ANOVA*

ANOVA

Group	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
K	832,000	3	277,333	5,400	,000
T	781,800	3	260,600	5,070	,000
K	972,000	3	324,000	6,270	,000
T	409,800	3	136,600	2,650	,053
T	828,000	3	276,000	5,340	,000

Multiple Comparisons

Group	Comparison	Mean	SE	DF	T-Value	P-Value	Lower CI	Upper CI
K	T	F	0,10	282	0,13	-1,883	-1,849	-1,917
		F	10320	282	000,1	-1,121	-1,081	-1,161
	F	F	10320	282	27	-381	-1,311	-1,351
		K	103	282	013	189	-1,831	-1,871
	F	F	129	282	002	419	-1,121	-1,161
		F	149	282	000	649	-1,081	-1,121
	F	K	-232	282	1000	-1081	-1,121	-1,161
		F	-12	282	002	-112	-1,161	-1,201
	F	F	10300	282	1000	-191	-1,311	-1,351
		K	-42	282	27	-131	-1,351	-1,391
K	T	F	-230	282	1000	-1029	-1,081	-1,121
		F	9	282	000	-409	-1,081	-1,121
	F	F	-389	282	1000	-1389	-1,419	-1,459
		F	1000	282	1000	-1419	-1,459	-1,499
	F	K	291	282	000	1210	-1,459	-1,499
		F	24	282	001	82	-1,499	-1,539
	F	F	291	282	000	1210	-1,499	-1,539
		K	10380	282	1000	-1033	-1,539	-1,579
	F	F	-22	282	001	-393	-1,579	-1,619
		F	10380	282	1000	-1033	-1,619	-1,659
F	K	1000	282	1000	-1419	-1,659	-1,699	
	F	9	282	000	-409	-1,699	-1,739	
F	F	-389	282	1000	-1389	-1,739	-1,779	

Tabel 12. Uji Post-Hoc (Bonferroni)

Hasil Analisis Data Statistik Kadar Bilirubin Total Bulan I dan II

Tabel 13. Tes Homogenitas Varian *Lavenne*

Test of Homogeneity of Variances

B	248,	3	18	992,
B	888,	3	18	074,

Tabel 14. Uji Parametrik *One-Way ANOVA*

ANOVA

B	E	121	3	2025,1	202	000,
	V	100,1	18	001,		
	T	121	18			
B	E	284	3	981,88	184	000,
	V	808,8	18	404,		
	T	302	18			

Multiple Comparisons

B	K	F	MeM	500	000	-8,1811	-8,9283
		F		500	000	-4,8811	-3,8283
		F		500	000	-3,1281	-1,1283
	F	K		500	000	8,9283	8,1811
		F		500	000	5,8883	3,8017
		F		500	000	4,4003	2,8037
	F	K		500	000	3,8283	4,8811
		F		500	000	-3,8011	-5,8883
		F		500	000	1,1003	5,3037
	F	K		500	000	1,8283	3,1281
		F		500	000	-2,8031	-4,4003
		F		500	000	-5,3031	-1,1003
B	K	F		444	000	-15,02	-8,3182
		F		444	000	-2,5283	-4,2722
		F		444	000	-2,3283	-5,4482
	F	K		444	000	8,3182	15,0202
		F		444	000	3,3832	8,0048
		F		444	000	2,3182	8,0508
	F	K		444	000	4,2722	15,2788
		F		444	000	-8,0844	-3,3832
		F		444	003	2,2722	3,2788
	F	K		444	000	5,4482	2,3288
		F		444	000	-8,0508	-2,3182
		F		444	003	-3,2788	-2,2722

Tabel 15. Uji *Post-Hoc (Bonferroni)*