



**UJI BANDING EFEKTIFITAS *GANODERMA LUCIDUM*
DENGAN ASPIRIN TERHADAP PENURUNAN AGREGASI
TROMBOSIT MENCIT BALB/c**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

Oleh

**Henry Dominica
G2A 003 090**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui, artikel penelitian karya tulis dari :

Nama : Henry Dominica
NIM : G2A003090
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Universitas Diponegoro Semarang
Bagian : Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang
Judul : Uji Banding Efektifitas *Ganoderma lucidum* dengan Aspirin
Terhadap Penurunan Agregasi Trombosit pada Mencit BALB/c.
Pembimbing : dr. Parno Wijoyo, Sp. FK
Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Semarang, 1 Agustus 2007

Penguji

Pembimbing

Drs. Suhardjono, Apt, Msi

NIP : 130 037 451

dr. Parno Wijoyo, Sp.FK

NIP : 130 354 873

Ketua Penguji

Prof. dr. M. Sidhartani Z, M.Sc, Sp.AK

NIP : 130 420 788

Uji Banding Efektifitas *Ganoderma lucidum* Dengan Aspirin Terhadap Penurunan Agregasi Trombosit Mencit BALB/c.

Henry Dominica¹, Parno Wijoyo²
ABSTRAK

Latar belakang : Penelitian *in vitro* membuktikan bahwa kandungan *Ganoderma lucidum* (*Ganodermic Acid S* / GAS) mempunyai efek anti agregasi trombosit. Aspirin merupakan obat anti agregasi trombosit dengan tempat kerja yang sama dengan GAS, sehingga perlu diadakan uji banding efektifitas *G.lucidum* dengan aspirin dalam rangka mencari terapi pilihan anti trombosit.

Tujuan : Mengetahui efektifitas *Ganoderma lucidum* dibandingkan dengan aspirin dalam menurunkan agregasi trombosit pada mencit BALB/c.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized controlled trial* pada hewan coba mencit BALB/c jantan, yang terdiri dari 35 ekor mencit terbagi dalam 3 kelompok. K (kelompok kontrol) dengan sampel sebanyak 5 ekor. A (Kelompok aspirin) dan B (kelompok *G.lucidum*) masing-masing sebanyak 15 ekor mencit yang dibagi menjadi 3 sub-kelompok. Kelompok A diberi aspirin dosis bertingkat (0,0224 mg/ekor/hari; 0,224 mg/ekor/hari; 2,24 mg/ekor/hari) periode 3 hari dan kelompok B diberi *G. lucidum* dosis bertingkat (0,0163 mg/ekor/hari; 0,163 mg/ekor/hari; 1,63 mg/ekor/hari) periode 3 hari. Data diperoleh dari pengukuran agregasi trombosit tiap kelompok dengan sediaan apus darah tepi. Analisis data dengan uji *ANOVA* dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* (*Tukey HSD*).

Hasil : Aspirin dengan dosis 0,0224 mg/ekor/hari; 0,224 mg/ekor/hari; dan 2,24 mg/ekor/hari mampu menurunkan agregasi trombosit secara bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan *G.lucidum* dengan dosis 0,0163 mg/ekor/hari.

Kesimpulan : Aspirin dengan dosis 0,0224 mg/hari mampu menurunkan agregasi trombosit secara bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan *G.lucidum* dengan dosis 0,0163 mg/hari.

Kata kunci : *G.lucidum*, anti agregasi trombosit, *Ganodermic Acid S* (GAS), tromboxan A₂, aspirin.

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

²Staf Pengajar Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang.

The Comparison of Effectiveness of Ganoderma lucidum with Aspirin in Decreasing Trombocyte Agregation on BALB/c Mice.

Henry Dominica¹, Parno Wijoyo²

ABSTRACT

Background : The *in vitro* research proved that content of *Ganoderma lucidum* (*Ganodermic Acid S / GAS*) has inhibitory effect on trombocyte agregation. Aspirin is widely used as an anti trombocyte agregation with action equal to *GAS*, that an effectivity comparison test with *G.Lucidum* is needed to define an alternative anti trombocyte therapy.

Objective : To study the effectivity of *Ganoderma lucidum* compared to aspirin in decreasing trombocyte agregation on BALB/c mice.

Method : This study was a randomized controlled trial in 35 male BALB/c mice divided into 3 groups. K (control group) consist of 5 mice. A (group of aspirin) and B (group of *G.Lucidum*), each consist of 15 mice, were divided into 3 sub groups. Group A was given a low to high doses of aspirin (0,0224 mg/mice/day; 0,224 mg/mice/day; 2,24 mg/mice/day) for 3 days and group B was given a low to high doses of *G.Lucidum* (0,0163 mg/mice/day; 0,163 mg/mice/day; 1,63 mg/mice/day) for 3 days. Data was obtained by measuring the trombocyte agregation with blood smear. Data was analyzed with ANOVA test continued with Post Hoc test (Tukey HSD).

Result : Aspirin with doses of 0,0224 mg/mice/day; 0,224 mg/mice/day; and 2,24 mg/mice/day can decrease trombocyte agregation significantly ($p < 0,05$) compared to *G.Lucidum* with a dose of 0,0163 mg/mice/day.

Conclusion : Aspirin with a dose of 0,0224 mg/day can decrease trombocyte agregation significantly ($p < 0,05$) compared to *G.Lucidum* with a dose of 0,0163 mg/day.

Keyword : *G.Lucidum*, anti trombocyte agregation, *Ganodermic Acid S (GAS)*, tromboxan A₂, aspirin.

¹Student of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

²Pharmacolgy Department of Medical Faculty, Diponegoro University, Semarang

PENDAHULUAN

Mekanisme hemostasis meliputi aktivitas vaskuler, fungsi trombosit dan pembekuan.¹ Respon hemostasis segera dari suatu pembuluh darah yang rusak berupa vasospasme, kemudian dalam beberapa detik trombosit akan menempel pada endotel yang rusak (adhesi trombosit) dan menempel satu sama lain (agregasi trombosit) membentuk sumbat yang diperkuat oleh fibrin.^{1,2} Kolagen jaringan dan trombin yang dihasilkan pada tempat luka menyebabkan trombosit yang menempel melepaskan isi granulnya yang mencakup ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, dan faktor penetralisasi heparin.³ Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit menuju pembentukan tromboxan A₂ yang memperkuat reaksi pelepasan trombosit, agregasi trombosit, dan juga aktivitas vasospasme.

Ganoderma lucidum yang mempunyai nama lain jamur ling zhi, reishi atau di Indonesia dikenal sebagai jamur kayu telah digunakan sebagai obat tradisional sejak ribuan tahun yang lalu, terutama di negara Cina⁴. Dari penelitian *in vitro* telah dibuktikan bahwa *Ganoderma lucidum* mempunyai efek anti agregasi trombosit. Hasil studi memperlihatkan bahwa kandungan jamur ini yang disebut *Ganodermic Acid S* (GAS) [lanosta-7,9 (11), 24-triene-3 beta, 15 alpha-diacetoxy-26-oic acid], merupakan zat yang dapat menghambat respon trombosit terhadap tromboxan A₂.⁵⁻⁷ Prostaglandin tromboxan A₂ adalah suatu produk arakidonat yang menyebabkan trombosit berubah bentuk, melepas granulnya, dan beragregasi.^{2,8} Mekanisme ini merupakan salah satu dari serangkaian proses yang menyusun hemostasis.

Aspirin merupakan obat yang mampu menghambat sintesis tromboxan A₂ sehingga mengganggu agregasi trombosit *in vitro* dan memperpanjang waktu

perdarahan *in vivo* dengan cara kerja mengasetilasi secara ireversibel enzim siklooksigenase (COX), enzim yang memproduksi prekursor siklus endopoksida dari tromboxan A₂.²

Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa aspirin dan GAS memiliki efek yang sama terhadap trombosit. Berdasarkan informasi tersebut, peneliti ingin membuktikan apakah efektifitas *Ganoderma lucidum* sama dengan aspirin dalam menghambat agregasi trombosit mencit BALB/c.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut tentang efek *Ganoderma lucidum* yang lain. Diharapkan *Ganoderma lucidum* juga dapat digunakan dalam pengobatan penyakit akibat sumbatan darah oleh trombosit seperti aspirin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat eksperimental terhadap mencit jantan strain BALB/c dengan desain penelitian *randomized controlled trial*. Populasi penelitian ini meliputi mencit jantan strain BALB/c yang diperoleh dari Pusat Antar Universitas (PAU) UGM Yogyakarta. Sampel penelitian diambil dari populasi dengan kriteria inklusi sebagai berikut : mencit jantan strain BALB/c, umur 8-12 minggu, berat 20 gram, sehat, tidak ada kelainan anatomis dan telah menjalani adaptasi selama 1 minggu. Kriteria eksklusi sebagai berikut : Mencit tampak sakit dan atau tampak abnormalitas anatomis. Droup out bila tikus mati selama perlakuan.

Besar sampel ditentukan menurut *rumus Federer* dan dilakukan koreksi besar sampel dengan penambahan sampel untuk mengantisipasi *drop out*

didapatkan 35 ekor mencit dibagi dalam 7 kelompok sehingga terdapat 5 ekor mencit pada masing-masing kelompok.

Pembagian kelompok perlakuan dengan randomisasi :

- K : Kelompok kontrol tidak mendapat ekstrak *Ganoderma Lucidum* (GL) dan tidak mendapat aspirin.
- A(1) : Kelompok mencit mendapat aspirin sebanyak 0,0224 mg/hari.
- A(2) : Kelompok mencit mendapat aspirin sebanyak 0,224 mg/hari.
- A(3) : Kelompok mencit mendapat aspirin sebanyak 2,24 mg/hari.
- B(1) : Kelompok mencit mendapat GL sebanyak 0,0163 mg/hari.
- B(2) : Kelompok mencit mendapat GL sebanyak 0,163 mg/hari.
- B(3) : Kelompok mencit mendapat GL sebanyak 1,63 mg/hari.

Besar dosis ekstrak *Ganoderma lucidum* ditentukan berdasarkan dosis yang lazim digunakan pada manusia kemudian dikonversikan kepada mencit.

Sebelumnya dilakukan *pilot study* untuk mengetahui saat terjadinya penurunan agregasi trombosit dengan prosedur sebagai berikut : 7 ekor mencit sebagai kontrol hanya diberi pakan standar dan minum *ad libitum* selama 7 hari, 7 ekor mencit diberi pakan standar dan aspirin 0,024 mg/hari selama 7 hari, 7 ekor mencit diberi pakan standar dan ekstrak *Ganoderma lucidum* 0,163 mg/hari selama 7 hari. Setiap hari 1 ekor mencit dari tiap kelompok diperiksa trombositnya. Mencit yang sudah diperiksa, tidak diperiksa lagi keesokan harinya. *Pilot study* dilakukan sampai ditemukan hari pertama saat terjadinya agregasi trombosit.

Tiga puluh lima ekor mencit jantan strain BALB/c diadaptasi dalam kandang selama 1 minggu dengan diberi makan dan minum secukupnya, kemudian dibagi menjadi 7 kelompok masing-masing 5 ekor. Pada kelompok perlakuan pertama diberikan aspirin secara oral dengan dosis bertingkat, sedangkan pada kelompok perlakuan kedua diberikan ekstrak *Ganoderma lucidum* secara oral dengan dosis bertingkat.

Perlakuan diberikan selama 3 hari sesuai data yang diperoleh pada *pilot study*, kemudian hari berikutnya dilakukan tes agregasi trombosit metode sediaan apus darah tepi. Data yang diperoleh berupa nilai agregasi trombosit yang didapat melalui rumus *Velaskar*⁹ sebagai berikut :

$$\text{Agregasi dengan koreksi} = \frac{(\text{persentase agregasi menit ke 3} - \text{menit ke 0}) \times 100}{100 - \text{persentase agregasi menit ke 0}}$$

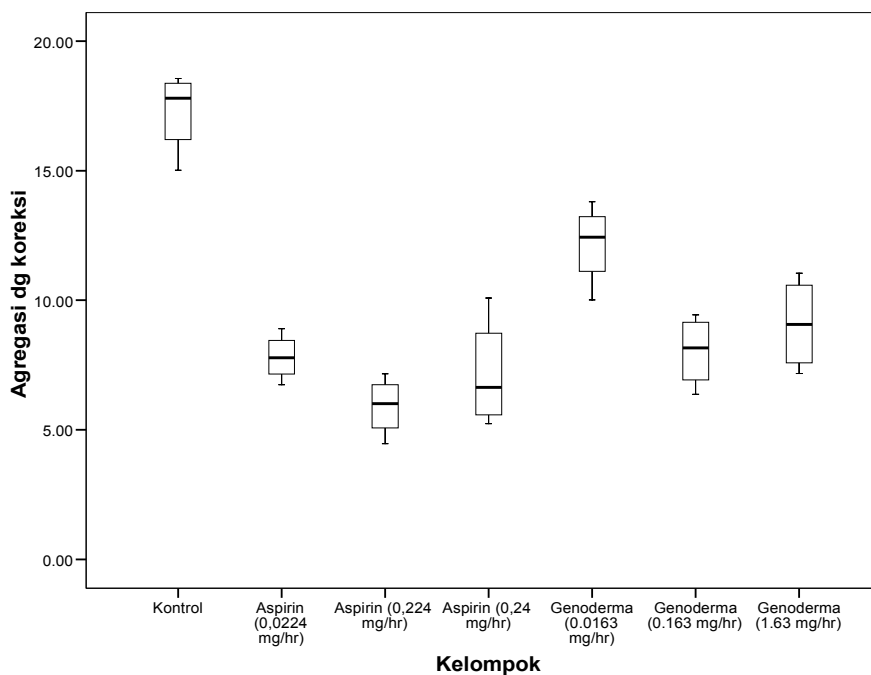
Data yang diperoleh dari 7 kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 15 *for Windows*. Data diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro-Wilk*, bila kurva distribusinya normal, data diuji beda dengan menggunakan *ANOVA*, kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc (Tukey HSD)*. Bila kurva distribusi data tidak normal, diuji beda dengan metode statistik non parametrik *Kruskal Wallis*.

HASIL

Setelah 3 hari perlakuan kelompok kontrol memiliki rerata nilai agregasi terbesar ($17,2950 \pm 1,59226$). Dari kelompok perlakuan aspirin (kelompok A), kelompok A(2) memiliki rerata nilai agregasi terkecil ($5,9100 \pm 1,13511$) dan kelompok A(1) memiliki nilai rerata agregasi terbesar ($7,8025 \pm 0,90098$). Dari kelompok GL (kelompok B), kelompok B(2) memiliki rerata nilai agregasi terkecil ($8,0350 \pm 1,38054$), sedangkan kelompok B(1) memiliki rerata nilai agregasi terbesar ($12,1725 \pm 1,58243$). Berikut hasil dari pembacaan preparat

Tabel 1. Hasil Tes Agregasi Trombosit pada kelompok perlakuan

		PERLAKUAN	AGREGASI DGN KOREKSI	
KONTROL (C)			MENCI	15,02
			MENCI	18,20
			MENCI	18,56
			MENCI	17,40
PERLAKUAN ASPIRIN (A)	DOSIS	0,0224	MENCI	8,01
			MENCI	6,74
	MG/HARI		MENCI	8,90
			MENCI	7,56
PERLAKUAN GANODERM A LUCIDUM (B)	DOSIS	0,224	MENCI	7,16
			MENCI	4,47
	MG/HARI		MENCI	5,68
			MENCI	6,33
PERLAKUAN GANODERM A LUCIDUM (B)	DOSIS	2,24	MENCI	5,91
			MENCI	10,09
	MG/HARI		MENCI	7,36
			MENCI	5,24
PERLAKUAN GANODERM A LUCIDUM (B)	DOSIS	0,0163	MENCI	12,22
			MENCI	10,02
	MG/ HARI		MENCI	12,65
			MENCI	13,80
PERLAKUAN GANODERM A LUCIDUM (B)	DOSIS	0,163 MG	MENCI	7,48
			MENCI	6,37
	/ HARI		MENCI	8,85
			MENCI	9,44
PERLAKUAN GANODERM A LUCIDUM (B)	DOSIS	1,63 MG /	MENCI	8,01
			MENCI	11,05
	HARI		MENCI	10,12
			MENCI	7,17



Grafik 1. Grafik *Box Plot* nilai agregasi trombosit pada kelompok perlakuan

Dari data tersebut kemudian dilanjutkan dengan uji distribusi data dengan menggunakan *Saphiro-Wilk* dan didapatkan hasil distribusi data yang normal. Kemudian dilakukan uji beda *One Way ANOVA* dan ditemukan adanya perbedaan nilai agregasi trombosit yang bermakna ($P = 0.000$). Untuk mengetahui letak perbedaan bermakna tersebut dilanjutkan dengan uji *Post Hoc (Tukey HSD)*. Pada tabel 2 berikut ditampilkan hasil uji *Post Hoc (Tukey HSD)*.

Tabel 2. Hasil uji *Post Hoc (Tukey HSD)* pada berbagai kelompok perlakuan.

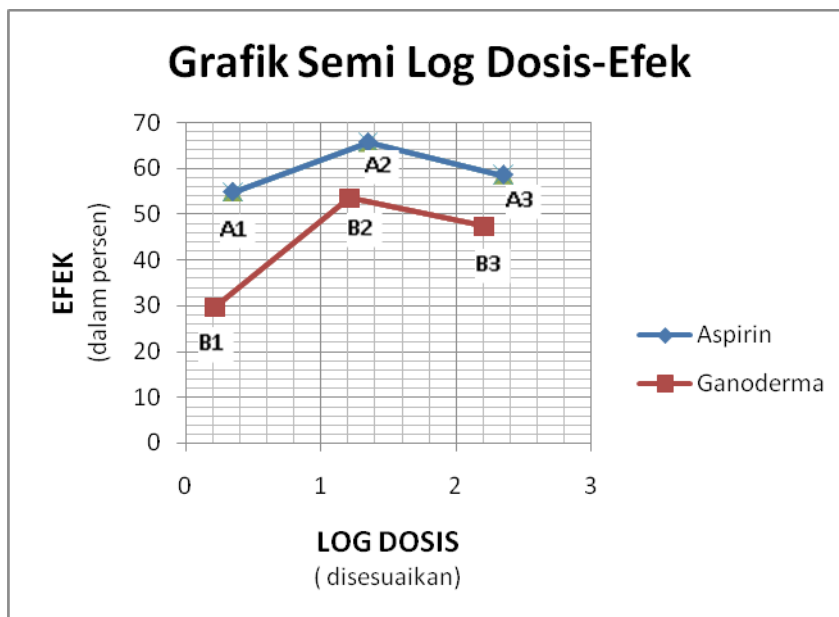
	K	A (1)	A (2)	A (3)	B (1)	B (2)	B (3)
K	-						
A (1)	0,000*	-					
A (2)	0,000*	0,610	-				
A (3)	0,000*	0,996	0,912	-			
B (1)	0,002*	0,010*	0,000*	0,003*	-		
B (2)	0,000*	1,000	0,482	0,982	0,017*	-	
B (3)	0,000*	0,898	0,103	0,585	0,121	0,958	-

(*) menunjukkan perbedaan yang bermakna

Dari tabel 2 didapatkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok K-A(1) ($p = 0,000$), kelompok K-A(2) ($p = 0,000$), kelompok K-A(3) ($p = 0,000$), kelompok K-B(1) ($p = 0,002$), kelompok K-B(2) ($p = 0,000$), kelompok K-B(3) ($p = 0,000$), kelompok A(1)-B(1) ($p = 0,010$), kelompok A(2)-B(1) ($p = 0,000$), kelompok A(3)-B(1) ($p = 0,003$), dan kelompok B(1)-B(2) ($p = 0,017$).

PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian ini, pemberian aspirin dan *Ganoderma lucidum* pada berbagai tingkat dosis selama 3 hari mampu menurunkan agregasi trombosit mencit BALB/c secara nyata. Pada grafik 2 digambarkan grafik semi log dosis-efek aspirin dan *Ganoderma lucidum*. Pada sumbu ordinat dalam grafik ini, efek 100 % didasarkan atas nilai agregasi sama dengan nol, sedangkan efek terendah didasarkan pada rerata nilai agregasi pada kelompok kontrol. Pada sumbu aksis, nilai log dosis kelompok perlakuan disesuaikan agar grafik terletak pada sumbu positif untuk memudahkan interpretasi.



Grafik 2. Grafik Semi Log Dosis-Efek aspirin dan *G.lucidum*.

Pada perbandingan dosis A1 dan B1, tampak efek yang ditimbulkan oleh A1 lebih besar dibandingkan dengan B1 dimana secara statistik ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,010$). Sedangkan pada perbandingan dosis A2 dan B2, tampak efek yang ditimbulkan oleh A2 lebih besar dibandingkan dengan B2, namun secara statistik tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,482$). Demikian pula halnya dengan perbandingan dosis A3 dan B3, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ($p=0,585$).

Dengan demikian dapat dikatakan bahwa perbedaan efektifitas aspirin dan *Ganoderma lucidum* hanya dijumpai pada dosis rendah (1/10 dosis normal) dimana aspirin dosis 0,0224 mg/hari mampu menurunkan agregasi trombosit lebih efektif dibandingkan *Ganoderma lucidum* dosis 0,0163 mg/hari.

Terjadinya penurunan agregasi trombosit mencit BALB/c setelah pemberian *Ganoderma lucidum* membuktikan penelitian sebelumnya bahwa kandungan jamur ini yang disebut *Ganodermic Acid S* (GAS) [*lanosta-7,9 (11), 24-triene-3 beta, 15 alpha-diacetoxy-26-oic acid*], merupakan zat yang dapat menghambat respon trombosit terhadap tromboxan A_2 , suatu produk arakidonat yang menyebabkan trombosit berubah bentuk, melepas granulnya, dan beragregasi.

Aspirin mampu menurunkan agregasi trombosit disebabkan oleh kemampuannya menghambat enzim siklooksigenase (COX) secara ireversibel. Enzim tersebut dibutuhkan untuk mengubah prostaglandin yang dihasilkan trombosit menjadi tromboxan A_2 , zat yang berperan penting pada proses agregasi trombosit. Aspirin dengan mekanisme yang sama juga mampu menghambat pembentukan prostasiklin pada sel-sel endotel, suatu zat dengan potensi

penghambat agregasi trombosit yang kuat. Namun daya hambatnya terhadap enzim trombosit lebih cepat dan kuat daripada terhadap enzim sel endotel, sehingga efek anti agregasi trombosit aspirin lebih dominan.¹ Hal ini yang mungkin menyebabkan aspirin mampu menurunkan agregasi trombosit lebih efektif dibandingkan *Ganoderma lucidum*.

KESIMPULAN

1. Aspirin dan *Ganoderma lucidum* terbukti mampu menurunkan agregasi trombosit mencit BALB/c.
2. Aspirin dosis 0,0224 mg/hari mampu menurunkan agregasi trombosit lebih efektif dibandingkan *Ganoderma lucidum* dosis 0,0163 mg/hari (P=0,010).

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar dan metode pemeriksaan menggunakan spektrofotometer.
2. Perlu dilakukan uji banding *Ganoderma lucidum* dengan obat anti agregasi trombosit lainnya.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang efek-efek *Ganoderma lucidum* lainnya dan uji banding dengan obat-obat yang berefek sama.

UCAPAN TERIMA KASIH

1. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD yang telah memberikan saran dalam penyusunan laporan penelitian ini.
2. Kepala Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Seluruh staf Bagian Farmakologi dan laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
4. Semua pihak yang turut membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Widmann FK. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium ed.9. Jakarta : EGC, 1995.
2. O'Reilly R. Obat yang digunakan untuk gangguan koagulasi. In : Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik ed.6. Jakarta : EGC, 1998.
3. Hoffbrand AV. Kapita selekta haematology ed.2. Jakarta : EGC, 1996.
4. Susanto A. Sifat-sifat biokomawi dan fabrikasi ganoderma jamur patogen tahunan. Jurnal perlindungan tanaman Indonesia. 1998, 4 : 83-91.
5. Su CY, Shiao MS, Wang CT. Differential effects of ganodermic acid S on the thromboxaneA2-signaling pathways in human platelets. (cited 2007 Januari 20). Available from URL :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10413295&query_hl=2&itool=pubmed_docsum.
6. Su C, Shiao M, Wang C. Potentiation of ganodermic acid S on prostaglandin E(1)-0induced cyclic AMP elevation in human platelets. (cited 2007 Januari 20). Available from URL :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10946087&itool=iconabstr&query_hl=5&itool=pubmed_docsum.
7. Su CY, Shiao MS, Wang CT. Predominant inhibition of ganodermic acid S on the thromboxane A2-dependent pathway in human platelets response to collagen (cited 2007 Januari 20). Available From URL :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=10064905.
8. Paul BZ, Jin J, Kunapuli SP. Molecular mechanism of thromboxane A(2)-induced platelet aggregation. Essential role for p2t(ac) and alpha(2a) receptors (cited 2007 Januari 20). Available from URL :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=10506165.
9. Sotianingsih. Uji diagnostik tes agregasi trombosit metode sediaan apus darah tepi. Semarang : Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2005.
10. Bourne HR, Robert JW. Reseptor-reseptor obat dan farmakodinamik. In : Katzung BG. Farmakologi dasar dan klinik ed.6. Jakarta : EGC, 1998.