

**PENGARUH PAPARAN SUBKRONIK PEPTIDA POLISAKARIDA (PsP)
GANODERMA LUCIDUM TERHADAP KADAR ASPARTAT
AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN
ALKALI FOSFATASE (ALP) PADA TIKUS WISTAR**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

Ahmad Izzuddin Ardi

NIM: 125070100111084

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2015**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH PAPARAN SUBKRONIK PEPTIDA POLISAKARIDA (PsP)
GANODERMA LUCIDUM TERHADAP KADAR ASPARTAT
AMINOTRANSFERASE (AST), ALANIN AMINOTRANSFERASE (ALT) DAN
ALKALI FOSFATASE (ALP) PADA TIKUS WISTAR**

Oleh:

Ahmad Izzuddin Ardi

NIM. 125070100111084

Telah diuji pada

Hari : Jumat

Tanggal : 20 November 2015

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Dr. dr. Tinny Endang H., Sp.PK (K)

NIP. 195212251980022001

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes

NIP. 197702262003122001

dr. Novi Khila Firani, M.Kes, Sp.PK

NIP. 197611022003122001

Mengetahui:

Ketua Program Studi

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardiono, DTM&H, M.Sc, Sp.Par.K.

NIP. 195204101980021001

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena dengan rahmat, taufiq dan hidayahNya penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Pengaruh Paparan Subkronik Peptida Polisakarida (Psp) *Ganoderma Lucidum* Terhadap Kadar Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) dan Alkali Fosfatase (ALP) Pada Tikus Wistar” ini dengan lancar. Tugas akhir ini disusun untuk memenuhi persyaratan menyelesaikan studi di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* memiliki bioaktivitas yang luas seperti modulasi kekebalan tubuh, aksi anti-tumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, anti-penuaan serta antioksidan yang poten. Akan tetapi PsP *Ganoderma lucidum* belum teruji keamanan dalam pengonsumsiannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan subkronik Peptida Polisakarida (Psp) *Ganoderma Lucidum* terhadap Kadar Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) dan Alkali Fosfatase (ALP).

Selama penyelesaian tugas akhir ini penulis dibantu oleh berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes, sebagai pembimbing pertama yang telah dengan sabar membimbing dalam melaksanakan penelitian, pengarahan serta motivasi sehingga tugas Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.

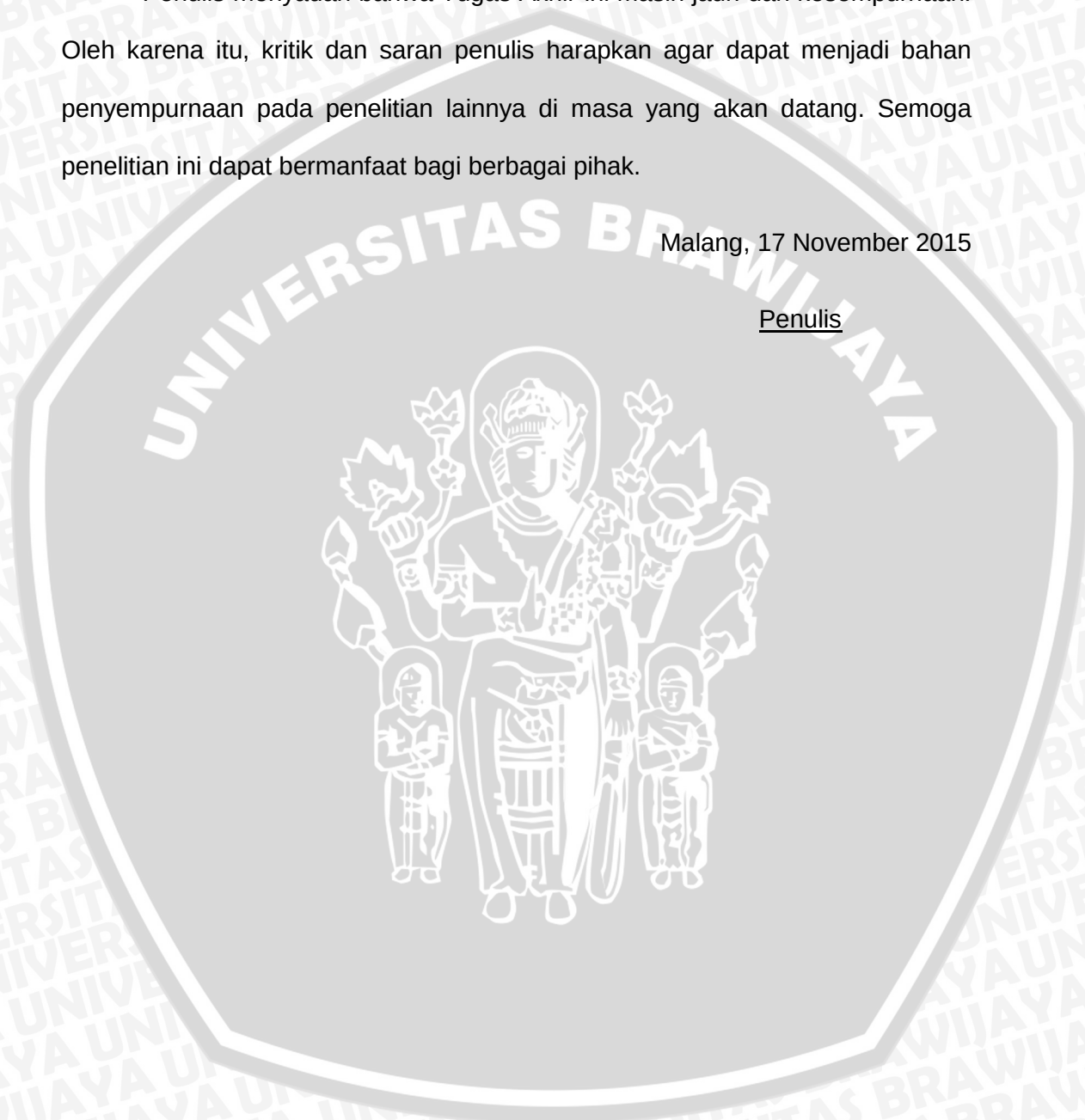
3. dr. Novi Khila Firani, M.Kes, Sp.PK, selaku dosen pembimbing kedua yang selalu memberikan masukan dan bimbingan sehingga tugas Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.
4. Dr. dr. Tinny Endang H., Sp.PK (K) selaku dosen penguji satu atas segala saran dan kritik sehingga Tugas Akhir ini dapat menjadi lebih baik.
5. Prof. Dr. dr. H.Djangan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP (K), FIHA, FACC, FCAPC, selaku ketua tim penelitian yang telah memberikan kesempatan, semangat dan motivasi selama mengerjakan penelitian ini.
6. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, dr. Soemardini, M.Pd dan Dra. Sri Winarsih, Apt. M.Si yang telah memberikan banyak informasi, bantuan dan dukungan.
7. Bapak, Mohammad Abbas, B.A. dan Ibu, Umaiyyah, B.A., kakak-kakakku Evi fauziyah, A.Md.Gz., dr. Sayyidah Mirfat, Dzurriyyatun Ni'mah, S.S, M.Pd., dr. Muhammad Hamada Arif, kakak iparku Ahmad Toyib, S.Si., keponakan-keponakanku Diva dan Keyla, atas segala dukungan, doa, perhatian dan semangat yang tidak pernah berhenti dalam bentuk moril maupun materi sehingga Tugas Akhir ini berjalan lancar.
8. Seluruh staf Laboratorium Farmakologi FKUB terutama Bu Fer dan mas memed yang telah membantu dalam pelaksanaan peneltian Tugas akhir.
9. Teman-teman penelitian "BTM" Daniwing, Sabrina, Danu, Keke dan Vita yang telah bekerja sama dalam melaksanakan penelitian Tugas Akhir ini.
10. Teman-teman "carog" Itak, Wiwiw, Surya, Sabar, Philot, Deka, teman seperjuangan Lintang dan Andrian atas dukungan dan bantuannya selama pengerjaan Tugas Akhir ini.

11. Semua teman dan pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan selama pengerjaan Tugas Akhir ini.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran penulis harapkan agar dapat menjadi bahan penyempurnaan pada penelitian lainnya di masa yang akan datang. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi berbagai pihak.

Malang, 17 November 2015

Penulis



ABSTRAK

Ardi, Ahmad Izzuddin. 2015. *Pengaruh Paparan Subkronik Peptida Polisakarida (Psp) Ganoderma Lucidum Terhadap Kadar Aspartat Aminotransferase (Ast), Alanin Aminotransferase (Alt) Dan Alkali Fosfatase (Alp) Pada Tikus Wistar*. Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes. (2) dr. Novi Khila Firani, M.Kes, Sp. PK.

Peptida Polisakarida (PsP) merupakan salah satu obat alternatif yang bisa didapatkan dari ekstrak jamur *Ganoderma lucidum*. PsP memiliki bioaktivitas yang luas, seperti sebagai modulasi kekebalan tubuh, dan memiliki aksi antitumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, serta anti-penuaan. PsP juga memiliki aktivitas antioksidan yang potent. Namun, PsP belum teruji secara klinis dalam hal toksisitasnya. Penelitian ini menilai pengaruh paparan subkronik dari Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* terhadap kadar AST, ALT dan ALP pada tikus *Rattus norvegicus* strain wistar. 80 ekor tikus dibagi secara acak menjadi empat kelompok jantan dan empat kelompok betina (10 ekor tikus per kelompok): tiga kelompok perlakuan PsP: 300, 600, 1200 mg/KgBB, dan satu kelompok kontrol normal. Kadar Aspartat aminotransferase (AST), Alanin aminotransferase (ALT) dan Alkali fosfat (ALP) diukur setelah paparan selama 90 hari. Hasil dari penelitian yang diuji dengan menggunakan *oneway ANOVA* menunjukkan bahwa kadar AST, ALT dan ALP dari kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p>0.05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol normal. Data ini menyimpulkan bahwa PsP *Ganoderma lucidum* dari ketiga dosis tersebut tidak menyebabkan efek yang membahayakan yaitu meningkatkan kadar AST, ALT dan ALP.

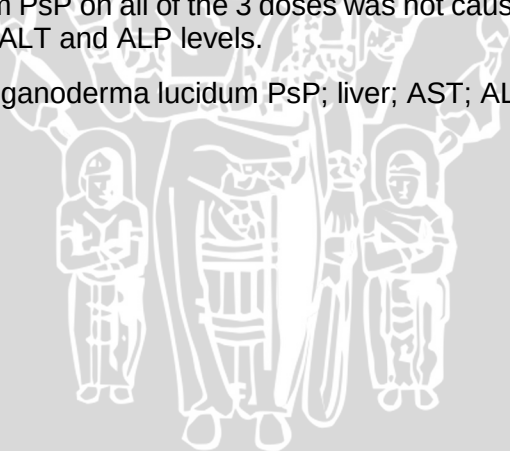
Kata kunci: subkronik; PsP *Ganoderma lucidum*; liver; AST; ALT; ALP;

ABSTRACT

Ardi, Ahmad Izzuddin. 2015. *Subchronic Effects of Ganoderma Lucidum Polysaccharide Peptide on Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT) and Alkaline Phosphatase (ALP) Levels of Wistar Rats*. Final Assignment, Medical Program, Medical Faculty of Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes. (2) dr. Novi Khila Firani, M.Kes, Sp. PK.

Polysaccharide Peptide (PsP) is one of the alternative medicine which can be obtain from *Ganoderma lucidum* extract. PsP has large bioactivity, such as modulation of immunity, antitumor, anti-atherosclerosis, anti-diabetes and anti-aging. PsP has a potent antioxidant activity too. However, PsP has not yet been proven scientifically in it toxicity. The current study evaluated the effect of subchronic toxicity of *Ganoderma lucidum* Polysacchaides peptide (PsP) to AST, ALT and ALP levels in rats. The 80 rats were randomly divided into four groups male and four groups female (10 rats per group): Three PsP treated group: 300, 600, 1200 mg/KgBW, and one normal control group. Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) and Alkaline phosphatase (ALP) levels of rats were measured after 90 days of treatment. The results was calculate by oneway ANOVA showed that AST, ALT and ALP levels of the PsP treated group was not significantly different ($p > 0.05$) than the control group. These data suggest that *Ganoderma lucidum* PsP on all of the 3 doses was not causes any harm effect which is increase AST, ALT and ALP levels.

Keywords: Subchronic; *ganoderma lucidum* PsP; liver; AST; ALT; ALP;



DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Peptida Polisakarida (PSP) dari Jamur <i>Ganoderma lucidum</i>	6
2.1.1. Jamur <i>Ganoderma lucidum</i>	6
2.1.1.1. Nomenklatur <i>Ganoderma lucidum</i>	7
2.1.1.2. Morfologi <i>Ganoderma lucidum</i>	8
2.1.2. Peptida Polisakarida (PSP)	10
2.2. Uji Toksisitas.....	12
2.2.1. Uji Toksisitas Akut	13
2.2.2. Uji Toksisitas Sub Akut / Sub Kronik.....	13
2.2.3. Uji Toksisitas Kronik	15
2.2.4. Pemilihan Hewan Uji	16
2.3. Liver.....	18
2.3.1. Peranan liver	20

2.3.2. Etiologi dan pathogenesis.....	22
2.3.3. Tes fungsi liver	23
2.3.3.1. AST dan ALT	23
2.3.3.2. Alkali Fosfatase (ALP)	28
2.3.4. Metabolisme liver terhadap toksikan.....	30
2.3.5. Mekanisme kerusakan liver akibat obat.....	31

BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep	36
3.2. Hipotesis Penelitian.....	37

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian / Desain.....	38
4.2. Sampel Penelitian	38
4.2.1. Sampel.....	38
4.3. Variabel.....	39
4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian	39
4.5. Alat dan Bahan	40
4.6. Definisi Operasional.....	41
4.7. Prosedur Penelitian.....	42
4.8. Pengukuran.....	44
4.9. Analisis Data	45
4.10. Alur Penelitian.....	46

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1. Statistik Deskriptif.....	47
5.1.1. Kadar AST.....	47
5.1.2. Kadar ALT	49
5.1.3. Kadar ALP	50
5.2. Analisis Faktorial.....	51

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Kadar AST, ALT dan ALP pada Kelompok Tikus Normal	56
6.2. Kadar AST, ALT dan ALP pada Kelompok Perlakuan	58
6.2.1. Kadar AST pada kelompok perlakuan	58

6.2.2. Kadar ALT pada kelompok perlakuan.....	60
6.2.3. Kadar ALP pada kelompok perlakuan	61
6.3. Analisis Perbedaan Kadar AST, ALT dan ALP Antar Kelompok Perlakuan terhadap Kelompok Normal.....	62
6.4. Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran.....	66
6.5. Keterbatasan Penelitian	67

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan	68
7.2. Saran	68

DAFTAR PUSTAKA.....	69
----------------------------	-----------

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	75
--	-----------

LAMPIRAN.....	76
----------------------	-----------



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Jamur <i>Ganoderma lucidum</i>	7
Gambar 2.2 Struktur (1,3)- β -D-glucan.....	11
Gambar 5.1 Hasil Pengukuran Kadar AST.....	48
Gambar 5.2 Hasil Pengukuran Kadar ALT	49
Gambar 5.3 Hasil Pengukuran Kadar ALP	50



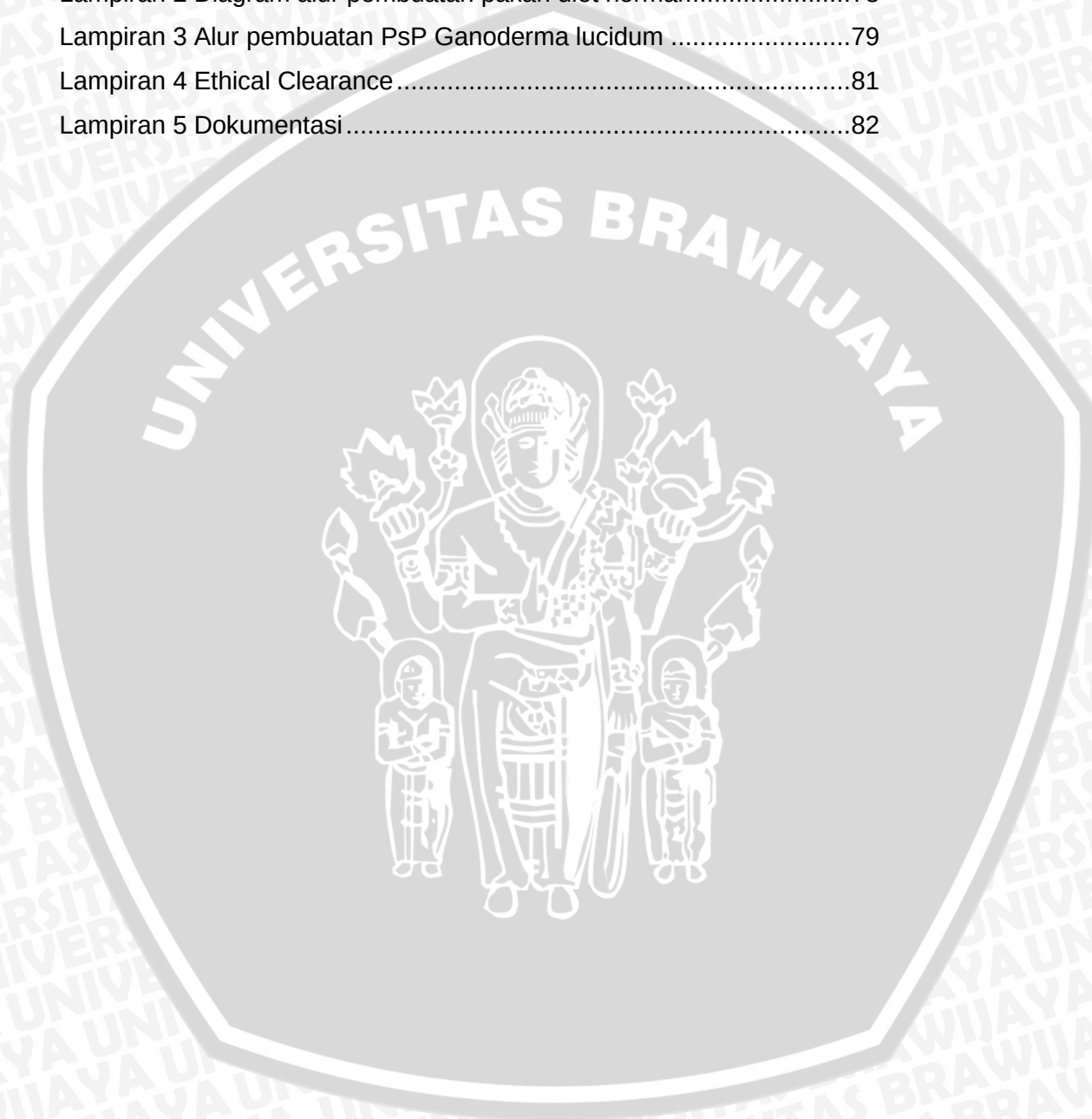
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Hasil Pengukuran Kadar AST	48
Tabel 5.2 Hasil Pengukuran Kadar ALT	49
Tabel 5.3 Hasil Pengukuran Kadar ALP	50
Tabel 5.4 Uji Normalitas Kelompok Perlakuan Jantan	51
Tabel 5.5 Uji Homogenitas Kelompok Perlakuan Jantan.....	52
Tabel 5.6 Uji ANOVA Kelompok Perlakuan Jantan	52
Tabel 5.7 Uji Normalitas Kelompok Perlakuan Betina	53
Tabel 5.8 Uji Homogenitas Kelompok Perlakuan Betina	54
Tabel 5.9 Uji ANOVA Kelompok Perlakuan Betina.....	54



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Hasil pengukuran kadar AST, ALT dan ALP.....	76
Lampiran 2 Diagram alur pembuatan pakan diet normal.....	78
Lampiran 3 Alur pembuatan PsP Ganoderma lucidum	79
Lampiran 4 Ethical Clearance	81
Lampiran 5 Dokumentasi	82



DAFTAR SINGKATAN

ALP	= Alkali Fosfat
ALT	= Alanin Aminotransferase
AST	= Aspartat Aminotransferase
BPOM	= Badan Pengawas Obat dan Makanan
GGT	= Gamma Glutamyl Transferase
GI	= Ganoderma lucidum
IFN- γ	= Interferon gamma
INH	= Isoniazid
INR	= International Normalised Ratio
LD	= Lactate Dehydrogenase
LD50	= Lethal Dose 50
OCT	= Ornithine Carbamoyltransferase
PsP	= Peptida Polisakarida
PT	= Prothrombin Time
ROS	= Reaktif Oksigen Spesies
SDH	= Sorbitol Dehydrogenase
SGOT	= Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	= Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
TNF- α	= Tumor Necrosis Factor alpha



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obat-obatan yang beredar di masyarakat seperti suplemen-suplemen, antioksidan, maupun obat-obatan tradisional banyak beredar secara bebas di masyarakat dan banyak dikonsumsi tanpa adanya pengawasan. Dilaporkan bahwa obat tradisional merupakan penyebab utama perawatan di rumah sakit di beberapa negara di Afrika (Taqwireyi, 2002). Berdasarkan data kasus keracunan nasional 2013 yang dikeluarkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (POM) menyebutkan bahwa ada 2 kasus keracunan akibat suplemen, 30 kasus keracunan akibat obat tradisional dan 788 kasus keracunan akibat obat-obatan. Dari data tersebut dapat kita ketahui bahwa tingkat keracunan akibat obat tradisional walaupun nilai insidennya kecil, tetapi tetap harus kita waspadai. Karena pemikiran masyarakat yang menganggap bahwa obat tradisional atau obat herbal tidak memiliki efek samping dapat menyebabkan pengonsumsi obat-obatan tersebut tanpa batasan. Salah satu contohnya adalah vitamin C, kebanyakan masyarakat menganggap bahwa vitamin C diminum sebanyak apapun tidak akan menimbulkan efek yang membahayakan, padahal jika mengonsumsi vitamin C terlalu banyak dapat menimbulkan efek toksik (Nierenberg, 2014).

Belum semua obat herbal yang telah teruji secara klinis perihal toksisitasnya. Salah satu obat herbal yang belum teruji toksisitasnya adalah Peptida Polisakarida (PsP). PsP merupakan salah satu obat alternatif yang bisa didapatkan dari ekstrak jamur *Ganoderma lucidum*.

PsP memiliki bioaktivitas yang luas, seperti sebagai modulasi kekebalan tubuh, dan memiliki aksi antitumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, serta anti-penuaan (Yu-Hong dan Zhi-Bin, 2002). PsP juga memiliki aktivitas antioksidan yang potent. Terdapat beberapa substansi bioaktif yang dapat diidentifikasi dan diisolasi dari jamur *Ganoderma lucidum* seperti triterpenoid, polysakarida, nukleosida, sterol, dan alkaloid. Untuk mengetahui keamanan pengonsumsi PSP, maka perlu dilakukan uji toksisitas yang dilihat pengaruhnya terhadap organ dan darah, salah satunya adalah terhadap organ liver (Wachtel-Galor et al., 2011).

Liver merupakan organ yang sangat penting dalam pengaturan homeostasis tubuh, meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan dan imunologi. Sel-sel liver (hepatosit) mempunyai kemampuan regenerasi yang cepat. Oleh karena itu sampai batas tertentu, liver dapat mempertahankan fungsinya bila terjadi gangguan ringan. Pada gangguan yang lebih berat, dapat terjadi gangguan fungsi yang serius dan berakibat fatal (DEPKES RI, 2007).

Penyebab penyakit liver bervariasi, sebagian besar disebabkan oleh virus yang menular secara fekal-oral, parenteral, seksual, perinatal dan sebagainya. Penyebab lain dari toksisitas liver adalah akibat efek toksik dari obat-obatan, alkohol, racun, jamur dan lain-lain. Disamping itu juga terdapat beberapa penyakit liver yang belum diketahui pasti penyebabnya (DEPKES RI, 2007).

Tes fungsi liver adalah salah satu tes darah yang paling sering dilakukan untuk menilai fungsi liver atau cedera yang terjadi pada liver. Untuk menilai fungsi liver dapat dilakukan dengan dengan menilai kadar

enzim aminotransferase dan alkali fosfat. Dua aminotransferase yang diperiksa adalah alanin aminotransferase (ALT atau SGPT) dan aspartat aminotransferase (AST atau SGOT). Enzim liver ini merupakan unsur utama dari sel-sel liver, dimana kedua enzim ini digunakan untuk menilai integritas sel hepatosit pada liver. Saat sel-sel liver rusak atau terluka, enzim ini terserap ke dalam aliran darah, dan meningkat dalam kadar darah. Dengan meningkatnya kadar AST dan ALT dalam darah menandakan penyakit liver atau cedera. Selain pengukuran AST dan ALT, enzim liver yang berperan penting yang lain adalah Alkali fosfatase (ALP) (Pincus, 2011).

Alkali fosfatase (ALP) adalah enzim yang dapat ditemukan terutama di duktus empedu dan tulang, juga terdapat dalam jumlah kecil dihasilkan oleh lapisan sel usus, dalam plasenta, dan ginjal. Apa yang diukur dalam darah adalah jumlah alkali fosfatase dilepaskan dari jaringan tersebut ke dalam darah. Seperti namanya, enzim ini bekerja paling baik pada sebuah pH basa (pH 10), dan dengan demikian enzim itu sendiri tidak aktif di dalam darah. Fungsi utama pengukuran alkali fosfatase adalah untuk memeriksa kemungkinan penyakit tulang atau penyakit liver (Kaslow, 2013).

Uji toksisitas subkronik dilaksanakan untuk mengetahui pengaruh senyawa uji terhadap organ sasaran yang dipengaruhi (Donatus, 2001), serta pemilihan subkronik karena lebih memungkinkan dibandingkan subkronik yang membutuhkan paparan selama masa hidup hewan coba. Uji toksisitas subkronik dilaksanakan dengan pemberian senyawa uji tiap harinya selama 90 hari (10% umur hewan), dengan hewan

uji menggunakan tikus jantan dan betina pada tiap kelompok. Dosis pemberian setara dengan dosis penggunaan yang lazim pada manusia, dengan dosis lain dengan faktor perkalian tetap (BPOM, 2014).

Penggunaan PSP yang mempunyai manfaat sebagai modulasi kekebalan tubuh, antitumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, anti-penuaan, serta antioksidan yang potent, maka untuk menguji keamanan penggunaan PSP dalam jangka waktu lama, dilakukan penelitian untuk menguji paparan subkronik PSP terhadap kadar AST, ALT, dan Alkali fosfatase (ALP) pada tikus wistar.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam tugas akhir ini antara lain:

1.2.1 Bagaimanakah pengaruh paparan subkronik Peptida Polisakarida (PsP) jamur *Ganoderma Lucidum* terhadap kadar AST, ALT dan ALP dari tikus jenis wistar?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penulisan tugas akhir ini adalah:

1.3.1.1 Mengetahui efek paparan subkronik Peptida Polisakarida (PsP) jamur *Ganoderma Lucidum* terhadap kadar AST, ALT dan ALP dari tikus jenis wistar

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mengembangkan teori dan konsep yang ada mengenai efek paparan subkronik Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma Lucidum* terutama terhadap kadar AST, ALT dan ALP.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan informasi mengenai keamanan penggunaan bahan herbal yaitu Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* yang memiliki banyak manfaat bagi kesehatan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* terhadap kadar AST, ALT, dan Alkali fosfatase pada tikus wistar, sehingga nantinya dapat diketahui keamanan pemakaian PsP *Ganoderma lucidum* dalam jangka waktu lama. Oleh karena itu, pada bab tinjauan pustaka ini akan dijelaskan mengenai Peptida polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum*, uji toksisitas, dan fungsi liver yaitu AST, ALT, dan Alkali fosfatase.

2.1. Peptida Polisakarida (PSP) dari Jamur *Ganoderma lucidum*

Peptida Polisakarida (PsP) merupakan salah satu obat alternatif yang salah satunya bisa didapatkan dari ekstrak jamur *Ganoderma lucidum*. PsP memiliki bioaktivitas yang luas, seperti sebagai modulasi kekebalan tubuh, dan memiliki aksi antitumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, serta anti-penuaan (Yu-Hong, 2002). PsP juga memiliki aktivitas antioksidan yang potent. Terdapat beberapa substansi bioaktif yang dapat diidentifikasi dan diisolasi dari jamur *Ganoderma lucidum* seperti triterpenoid, polisakarida, nukleosida, sterol, dan alkaloid (Wachtel-Galor et al., 2011).

2.1.1. Jamur *Ganoderma lucidum*

Ganoderma lucidum (GL) (Leyss, ex Fr) telah digunakan secara luas sebagai obat untuk menunjang kesehatan di Cina selama ribuan tahun. *Ganoderma lucidum* dan komponennya dilaporkan efektif dalam pengobatan hepatopathy kronik, hipertensi, hiperglikemi dan neoplasia dalam penelitian farmakologi modern terbaru dalam 30 tahun. Namun, yang paling menarik dari manfaat GL adalah efek anti-tumor, yang

ditunjukkan berhubungan dengan kandungan polisakaridanya(Cao et al., 2003).

2.1.1.1. Nomenklatur *Ganoderma lucidum*

Nama *Ganoderma* berasal dari bahasa Yunani: *ganos* yang berarti "cahaya bersinar " dan *dermal* yang berarti "kulit". Istilah Cina *Lingzhi* pertama kali di Dinasti Han Timur (25-220 CE). Pada tahun 1881, Petter Adolf Karsten menamakan genus tersebut *Ganoderma*. *Ganoderma lucidum* dapat diklasifikasikan berdasarkan taksonomi seperti di bawah ini

Kingdom	: <i>Fungi</i>
Phylum	: <i>Basidiomycota</i>
Class	: <i>Basidiomycetes</i>
Order	: <i>Polyporales</i>
Family	: <i>Ganodermataceae</i>
Genus	: <i>Ganoderma</i>
Species	: <i>Ganoderma lucidum</i> P. Karst



Gambar 2.1. Jamur *Ganoderma lucidum* (www.reishi.com)

2.1.1.2. Morfologi *Ganoderma lucidum*

Ganoderma lucidum adalah anggota dari family fungi yang secara alami tumbuh pada pohon yang jatuh dan batang kayu lain dari daun pohon yang luas. Jamur ini berbentuk ginjal dengan pori pada bagian bawah. Permukaan bagian atas mengkilap dan berwarna merah gelap. Ketika masih muda jamur ini berwarna kuning dan tepi putih serta permukaan atas yang relatif halus. Ketika dewasa, seluruh permukaan bagian atas berwarna merah kecoklatan (Ganopedia, 2011).

Sebagian besar jamur terdiri dari sekitar 90 % air . Sisa 10 % terdiri dari 10-40 % protein, 2-8 % lemak, 3-28% karbohidrat, 3-32 % fiber, 8-10 % abu, dan beberapa vitamin dan mineral, dengan kalium, kalsium, fosfor, magnesium, selenium, besi, seng, dan tembaga untuk sebagian besar dari kandungan mineral (Borchers et al., 1999). Dalam studi tentang nonvolatil komponen *G. lucidum*, ditemukan bahwa jamur berisi 1,8 % abu, 26 -28 % karbohidrat, 3-5 % lemak minyak mentah, 59% minyak mentah fiber, dan 7-8 % minyak mentah protein (Mau et al., 2001).

Di samping itu, jamur berisi berbagai bioactive molekul, seperti terpenoids, steroid, phenols, nukleotida dan derivatnya, glikoprotein, dan *Polisakarida*. Protein jamur berisi semua asam amino esensial dan khususnya kaya dalam Lisin dan leusin. (Chang dan Buswell, 1996; Borchers et al., 1999; Sanodiya et al., 2009).

Polisakarida, peptidoglikan, dan triterpen adalah tiga konten fisiologis aktif di *Ganoderma lucidum*. Namun, jumlah dan persentase dari setiap komponen dapat sangat beragam di alam dan produk

komersial. Variasi tersebut dapat terjadi karena beberapa alasan, termasuk perbedaan dalam spesies atau bagian jamur yang digunakan dan perbedaan dalam metode produksi (Boh et al., 2007; Zhou et al., 2007).

Jamur dikenal dengan berbagai berat molekul tinggi dari struktur polisakarida yang mereka hasilkan, dan bioaktif *polyglycans* yang ditemukan di dalam semua bahagian jamur. Polisakarida mewakili secara struktural keragaman biologi makromolekul dengan beragam properti *physiochemical* (Zhou et al., 2007). Berbagai polisakarida telah diekstrak dari tubuh buah, spora, dan mycelia dari *lingzhi*; mereka dihasilkan oleh jamur mycelia yang dikultur dalam fermenters dan dapat berbeda dalam gula dan komposisi peptida dan berat molekulnya (misalnya, ganoderans A, B, dan C). Peptida Polisakarida *Ganoderma lucidum* (PsP-GI) dilaporkan memiliki berbagai bioaktifitas, termasuk anti-inflamasi, hipoglikemic, antiulcer, antitumorigenic, dan efek immunostimulating (Miyazaki dan Nishijima, 1981; Hikino et al., 1985; Tomoda et al., 1986; Bao et al., 2001; Wachtel-Galor et al., 2004). Polisakarida biasanya diperoleh dari jamur oleh ekstraksi dengan air panas diikuti dengan presipitasi dengan ethanol atau metanol, tetapi mereka juga dapat diekstrak dengan air dan alkali. Analisis Struktural dari PsP-GI menunjukkan bahwa glukosa adalah komponen gula utama mereka (Bao et al., 2001; Wang et al., 2002). Namun, PsP-GI bersifat *heteropolymers* dan juga dapat berisi *xylose*, *mannose*, *galactose*, dan *fucose* di berbagai konformasi, termasuk 1-3, 1-4, dan 1-6-linked β dan α -D (atau L) -substitusi (Lee et al., 1999; Bao et al., 2002). Konformasi

cabang dan karakteristik solubilitas dikatakan dapat mempengaruhi susunan antitumorigenic dari Polisakarida (Bao et al., 2001 ; Zhang et al., 2001). Jamur juga terdiri dari matriks tersusun dari polisakarida kitin, yang sebagian besar dapat larut dalam tubuh manusia dan sebagian berperan dalam kerasnya tubuh dari jamur (Upton, 2000).

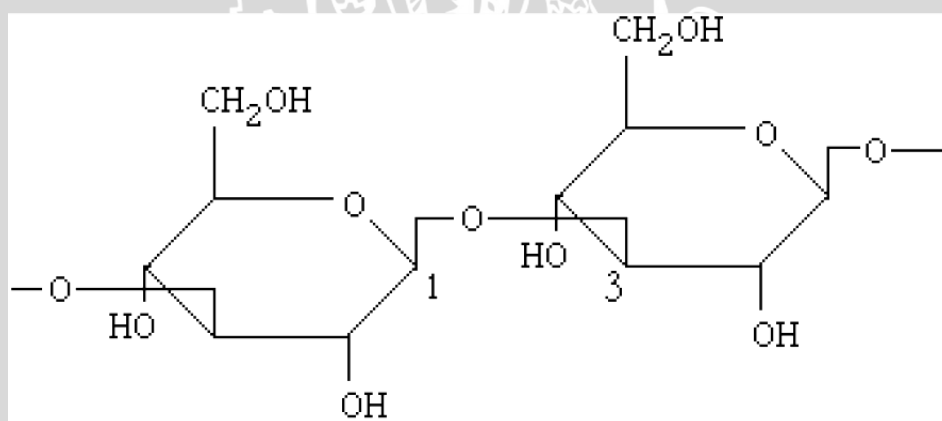
Berbagai bioactive Peptidoglycans juga telah diisolasi dari *G. lucidum*, termasuk *G. lucidum* proteoglycan (GLPG; dengan aktivitas antiviral, Li, Liu dan Zhao 2005), zat *G. lucidum* immunomodulating (GLIS; Ji et al., 2007), PGY (*water soluble glycopeptide fractionated* dan dimurnikan dari ekstrak cair dari tubuh buah *G. lucidum*; Wu dan Wang, 2009), GL-PS ikatan peptida (GL-PP, Ho et al., 2007), dan F3 (fucose yang mengandung fraksi glikoprotein; Chien et al., 2004).

2.1.2. Peptida Polisakarida (PSP)

Ganoderma lucidum (GI) (Leyss, ex Fr) telah digunakan secara luas sebagai obat untuk menunjang kesehatan di Cina selama ribuan tahun. *Ganoderma lucidum* dan komponennya dilaporkan efektif dalam pengobatan hepatopathy kronik, hipertensi, hiperglikemi dan neoplasia dalam penelitian farmakologi modern terbaru dalam 30 tahun. Namun, yang paling menarik dari manfaat GI adalah efek anti-tumor, yang ditunjukkan berhubungan dengan kandungan polisakaridanya. Serangkaian percobaan telah menunjukkan bahwa Peptida Polisakarida *Ganoderma lucidum* (PsP-GI) dapat merangsang fungsi imun. Makrofag dan limfosit dapat mengeluarkan anti-tumor sitokin seperti TNF- α and interferon- γ (IFN- γ) untuk menghambat sel-sel tumor untuk berproliferasi.

Jadi, antitumor efek dari PsP-GI adalah hasil dari peningkatan fungsi imun (Cao et al., 2003).

Peptida Polisakarida merupakan salah satu zat bioaktif yang dapat diisolasi dan diidentifikasi dari jamur *Ganoderma lucidum* serta beberapa spesies jamur tekait lainnya (Xu et al., 2011). Secara aktif biologi polisakarida terutama berasal dari cabang (1→3)-β-D-glucans dan aktifitasnya melalui komponen reseptor tipe 3 (CR3 reseptor) yang berikatan dengan polisakarida (1→3)-β-D-glucans. β-D-glucans merupakan komponen mayor dari *Ganoderma mycelium* yang merupakan komponen minor dari spora *Ganoderma* (Silva, 2003).



Gambar 2.2 Struktur (1,3)-β-D-glucan (Toai et al., 2005)

Terdapat beberapa substansi bioaktif yang dapat diidentifikasi dan diisolasi dari jamur *Ganoderma lucidum* seperti triterpenoid, polisakarida, nukleosida, sterol, dan alkaloid yang menunjukkan fungsi dan peranan sebagai anti inflamasi, anti tumor antioksidan, imunomodulasi radioproteksi pada penelitian sebelumnya (Xu et al., 2011). Peptida polisakarida (PsP) dari jamur *Ganoderma lucidum* terutama berasal dari cabang (1→3)-β-D-

glucans dan aktifitasnya melalui komponen reseptor tipe 3 (CR3 receptor) yang berikatan dengan polisakarida (1→3)- β -D-glucans. β -D-glucans merupakan komponen utama dari miselium jamur *Ganoderma lucidum* (Sliva, 2003).

Peptida Polisakarida *Ganoderma lucidum* (PsP-GI) diekstrak dari *Ganoderma lucidum* (Leyss keluaran Fr) jenis Karst. Banyak bukti eksperimental dalam beberapa dekade terakhir, yang menyarankan bahwa bioaktifitas PsP-GI memiliki fungsi luas, seperti modulasi imun dan antitumor, anti-aterosklerosis, anti-diabetes, dan anti-aging activity, dll. Baru-baru ini, dilaporkan bahwa PsP-GI memiliki efek anti reaktif oksigen spesies (ROS). Mekanisme pathophysiological tumor, aterosklerosis, diabetes, dan aging ini berhubungan dengan ROS. Mitokondria adalah situs utama dari produksi ROS dan merupakan tempat utama terkena dampak oleh ROS. Fungsi dari mitokondria di dalam makrofag juga aktif (You et al., 2002).

2.2. Uji Toksisitas

Toksikologi adalah studi tentang sifat dan mekanisme yang mendasari efek toksik yang diberikan oleh zat-zat pada organisme hidup dan sistem biologis lainnya. Toksikologi Juga berhubungan dengan penilaian kuantitatif efek samping dari suatu zat dalam kaitannya dengan konsentrasi atau dosis, durasi, dan frekuensi paparan organisme (Lu dan Kacew, 2009).

Toksisitas didefinisikan sebagai segala hal yang memiliki efek berbahaya dari zat kimia atau obat pada organism target. Uji toksisitas terdiri atas dua jenis, yaitu toksisitas umum (akut, subakut / subkronis, kronis) dan toksisitas khusus (teratogenik, mutagenic dan karsinogenik) (Amiria, 2008).

2.2.1. Uji Toksisitas Akut

Uji toksisitas akut adalah pengujian yang dilakukan untuk mengetahui nilai LD50 dan dosis maksimal yang masih dapat ditoleransi hewan uji. Pemberian obat dalam dosis tunggal dan diberikan melalui 2 rute pemerian (misalnya oral dan intravena). Penentuan LD50 (uji 24 jam) yang masih hidup diikuti selama 7 hari dengan dua spesies (biasanya pada muncit dan tikus) dan dua jalur pemberian. Efek topikal pada kulit kelinci atau iritasi mata (bila jalur penggunaan dimaksud topikal; dievaluasi selama 24 jam dan pada 7 hari) hasil uji LD50 dan dosisnya akan ditransformasi (dikonversi) pada manusia. (LD50 adalah pemberian dosis obat yang menyebabkan 50 ekor dari total 100 ekor hewan uji mati oleh pemerian dosis tersebut) (Amiria, 2008).

2.2.2. Uji Toksisitas Sub Akut / Sub Kronik

Uji toksisitas subkronis adalah uji ketoksikan suatu senyawa yang diberikan dengan dosis berulang pada hewan uji tertentu, selama kurang dari tiga bulan. Uji ini ditujukan untuk mengungkapkan spectrum efek toksik senyawa uji serta untuk memperlihatkan apakah spectrum efek toksik itu berkaitan dengan takaran dosis (Donatus, 2001). Toksisitas kronis adalah konsekuensi dari disfungsi persisten atau progresif yang memburuk pada sel, organ atau beberapa sistem organ, akibat paparan jangka panjang dari bahan kimia. Penelitian untuk suatu zat yang sering digunakan adalah oral, dermal dan inhalasi subakut (28 hari) dan subkronis (90 hari) dosis berulang pada hewan pengerat (Prieto et al., 2005).

Uji toksisitas oral pada tikus yang paling sering digunakan adalah selama 28 hari atau 90 hari untuk penelitian uji toksisitas jangka panjang.

Dosis tertinggi diberikan untuk menyebabkan beberapa toksisitas, tetapi tidak mematikan (Prieto et al., 2005).

Pengamatan dan pemeriksaan yang dilakukan dari uji ketoksikan subkronis meliputi (Loomis, 1978):

1. Perubahan berat badan yang diperiksa paling tidak tujuh hari sekali.
2. Masukan makanan untuk masing-masing hewan atau kelompok hewan yang diukur paling tidak tujuh hari sekali.
3. Gejala kronis umum yang diamati setiap hari.
4. Pemeriksaan hematologi paling tidak diperiksa dua kali pada awal dan akhir uji coba.
5. Pemeriksaan kimia darah paling tidak dua kali pada awal dan akhir uji coba.
6. Analisis urin paling tidak sekali.
7. Pemeriksaan histopatologi organ pada akhir uji coba.

Hasil uji ketoksikan subkronis akan memberikan informasi yang bermanfaat tentang efek utama senyawa uji dan organ sasaran yang dipengaruhi. Selain itu juga dapat diperoleh info tentang perkembangan efek toksik yang lambat berkaitan dengan takaran yang tidak teramati pada uji toksisitas akut. Hubungan antar kadar senyawa pada darah dan jaringan terhadap perkembangan luka toksik dan keterbalikan efek toksik (Donatus, 2001). Tujuan utama dari uji ini adalah untuk mengungkapkan dosis tertinggi yang diberikan tanpa memberikan efek merugikan serta untuk mengetahui pengaruh senyawa kimia terhadap badan dalam pemberian berulang (Eatau dan Klaassen, 2001).

Pemilihan hewan uji, dapat digunakan rodent (tikus) dan nonrodent (anjing), sebaiknya dipilih hewan uji yang peka dan memiliki pola metabolisme terhadap senyawa uji yang mirip mungkin dengan manusia. Paling tidak satu jenis hewan uji dewasa, sehat, baik jantan maupun betina. Pengelompokan, minimal ada empat kelompok uji yaitu 3 kelompok dosis dan 1 kelompok kontrol negatif. Hal ini disebabkan karena untuk regresi minimal digunakan 3 data sehingga dapat dianalisis hubungan dosis dengan efek (Ridwan, 2013).

Evaluasi yang dilakukan adalah: data berat badan, asupan makanan dan minuman serta gejala-gejala klinis digunakan untuk mengevaluasi status kesehatan dan perkembangan patologi hewan uji akibat sediaan uji. Serta hematologi darah dan urin digunakan untuk mengevaluasi perubahan fungsional sistem organ sebagai perwujudan efek toksik (Ridwan, 2013).

2.2.3. Uji Toksisitas Kronik

Uji toksisitas kronik pada tujuannya sama dengan uji toksisitas sub akut, tapi zat uji diberikan selama sebagian besar masa hidup hewan uji, dengan durasi 2 - 7 tahun bergantung pada umur spesies. Spesies dipilih dari hasil uji subkronis sebelumnya, studi farmakodinamik atas beberapa spesies hewan, mungkin dapat juga pada manusia dengan dosis tunggal yang memungkinkan sebagai uji coba, jika tidak digunakan dua spesies. Pengujian minimum dilakukan pada dua peringkat dosis dengan jalur pemberian adalah jalur penggunaan yang dimaksud pada penggunaan dari bahan uji tersebut. Evaluasi yang dilakukan meliputi: seluruh hewan ditimbang seminggu sekali, pemeriksaan badan lengkap seminggu sekali,

uji kimia darah, analisis air kencing, pemeriksaan hematologi dan uji fungsi atas seluruh hewan pada interval 3 sampai 6 bulan dan atas seluruh hewan yang sakit atau abnormal. Seluruh hewan dapat mengalami bedah mayat lengkap yang menyangkut histologi dari seluruh organ. Uji toksisitas kronik meliputi juga: uji karsinogenitas, uji toksisitas reproduksi: menentukan efek atas kemampuan reproduksi hewan uji, dan teratogen ;uji toksisitas untuk menentukan efek atas janin (fetus) pada hewan bunting. Uji ini dilakukan apabila obat itu nantinya diproyeksikan akan digunakan dalam jangka waktu yang cukup panjang (Wirasuta dan Niruri, 2006).

2.2.4. Pemilihan Hewan Uji

Bahan uji (obat) yang ditujukan untuk penggunaan pada manusia, perlu diteliti dengan menyertakan subjek manusia sebagai *final test tube*. Relawan manusia secara etis boleh diikutsertakan jika bahan yang akan diuji telah lolos pengujian di laboratorium secara tuntas, dilanjutkan dengan menggunakan hewan percobaan untuk kelayakan dan keamanannya. Hewan percobaan adalah setiap hewan yang dipergunakan pada sebuah penelitian biologis dan biomedis yang dipilih berdasarkan syarat atau standar dasar yang diperlukandalam penelitian tersebut (Ridwan, 2013).

Dalam menggunakan hewan percobaan untuk penelitian diperlukan pengetahuan yang cukup mengenai berbagai aspek tentang sarana biologis, dalam hal penggunaan hewan percobaan laboratorium. Pengelolaan hewan percobaan diawali dengan pengadaan hewan, meliputi pemilihan dan seleksi jenis hewan yang cocok terhadap materi penelitian. Pengelolaan dilanjutkan dengan perawatan dan pemeliharaan hewan

selama penelitian berlangsung, pengumpulan data, sampai akhirnya dilakukan terminasi hewan percobaan dalam penelitian (Ridwan, 2013).

Penelitian yang memanfaatkan hewan coba, harus menggunakan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian. Hewan tersebut dikembangbiakkan dan dipelihara secara khusus dalam lingkungan yang diawasi dan dikontrol dengan ketat. Tujuannya adalah untuk mendapatkan *defined laboratory animals* sehingga sifat genotipe, fenotipe (efek maternal), dan sifat dramatipe (efek lingkungan terhadap fenotipe) menjadi konstan. Hal itu diperlukan agar penelitian bersifat *reproducible*, yaitu memberikan hasil yang sama apabila diulangi pada waktu lain, bahkan oleh peneliti lain (Ridwan, 2013).

Penggunaan hewan yang berkualitas dapat mencegah pemborosan waktu, kesempatan dan biaya. Berbagai hewan kecil memiliki karakteristik tertentu yang relatif serupa dengan manusia, sementara hewan lainnya mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Tikus putih sering digunakan dalam menilai mutu protein, toksisitas, karsinogenik, dan kandungan pestisida dari suatu produk bahan pangan hasil pertanian (Ridwan, 2013).

Saat ini, beberapa strain tikus digunakan dalam penelitian di laboratorium hewan coba di Indonesia, antarlain: Wistar; (asalnya dikembangkan di Institut Wistar), dan Sprague-Dawley; (tikus albino yang dihasilkan di tanah pertanian Sprague-Dawley). Hewan coba yang sering digunakan untuk penelitian adalah tikus jenis wistar karena beberapa keunggulannya seperti umurnya yang pendek sehingga dapat diamati dalam waktu singkat, harganya yang murah, karakteristik biologi dan

perilakunya sangat mirip manusia serta karena secara medis memiliki keidentikan secara genetic (Ridwan, 2013).

2.3. Liver

Liver merupakan organ yang sangat penting dalam pengaturan homeostasis tubuh, meliputi metabolisme, biotransformasi, sintesis, penyimpanan dan imunologi. Sel-sel liver (hepatosit) mempunyai kemampuan regenerasi yang cepat. Oleh karena itu sampai batas tertentu, liver dapat mempertahankan fungsinya bila terjadi gangguan ringan. Pada gangguan yang lebih berat, dapat terjadi gangguan fungsi yang serius dan berakibat fatal (DEPKES RI, 2007).

Liver, beratnya sekitar 1.2-1.6 kg, melakukan banyak fungsi yang diperlukan untuk tetap sehat. Liver terletak di sebelah kanan dari tubuh di bawah rusuk bawah dan terbagi menjadi empat bagian sama ukuran. Dua pembuluh darah besar membawa darah ke liver. Arteri liver datang dari jantung dan membawa darah yang kaya oksigen. Pembuluh darah yang membawa darah dari liver yang kaya nutrisi diserap dari usus kecil. Pembuluh darah ini terbagi dalam pembuluh kecil dan lebih kecil lagi, berakhir dalam pembuluh kapiler. Pembuluh kapiler ini berakhir pada ribuan lobus pada liver. Setiap lobus terdiri atas hepatosit, dan ketika darah melewati, mereka dapat memantau, menambahkan, dan memindahkan zat dari itu. Darah kemudian meninggalkan liver melalui pembuluh darah liver, kembali ke jantung, dan siap untuk dipompakan ke seluruh tubuh (DEPKES RI, 2007).

Himawan (1979) menyebutkan terdapat 3 jenis jaringan yang penting dalam organ liver yaitu sel parenkim liver, susunan pembuluh darah dan susunan saluran empedu. Histologi liver terdiri atas lobulus yaitu lobulus

anatomi dan lobulus fungsional. Lobulus fungsional terdiri atas segitiga Kiernan sebagai titik tengah dan vena sentralis sebagai batas luar. Lobulus anatomi terdiri atas vena sentralis sebagai titik tengah yang mengalirkan darah ke vena sublobularis dan kemudian ke vena hepatis; parenkim hati yang terdiri atas selapis sel liver dan kanal empedu kecil-kecil; sinusoid yang berlapiskan sel Kupffer (susunan retikuloendotel); ruang Disse yang terletak antara sel liver dan sinusoid; dan segitiga Kiernan atau daerah portal sebagai batas luar lobulus. Daerah portal ini terdiri atas jaringan ikat lanjutan simpai Glisson, cabang vena porta, cabang arteri hepatis, saluran empedu intrahepatik (duktus), pembuluh limfe, saraf dan lain-lain.

Menurut Bevelander (1979) dua macam sel utama yang perlu diamati pada liver adalah: (1) sel parenkim (hepatosit) yang membentuk plat-plat tipis atau lembaran-lembaran yang terpisah oleh sinusoid-sinusoid, dan (2) sel retikuloendotelial yang fagositosis, yang membentuk selaput-selaput sinusoid. Hepatosit terlibat dalam sintesis komponen-komponen sekresi empedu; dalam penyerapan dan penimbunan zat-zat makanan; pembuangan obat-obatan, zat-zat racun, dan senyawa-senyawa yang terbentuk secara alami seperti hormon; dan dalam sintesis dan pelepasan beberapa protein darah seperti albumin, pengangkutan globulin, dan protein-protein yang membekukan darah. Sel-sel fagosit terlibat dalam penyaringan darah sewaktu ia melalui sinusoid. Sel-sel ini mempunyai peranan penting dalam memelihara respon pertahanan tubuh yang normal terhadap infeksi.

2.3.1. Peranan liver

Peranan utama liver (Tzanakakis et al., 2000):

- Melepaskan dan membuang kotoran tubuh dan hormon serta obat-obatan dan substansi asing lainnya. Substansi ini telah memasuki pasokan darah melalui produksi dengan metabolisme di dalam tubuh atau dari luar dalam bentuk obat atau senyawa asing lainnya. Enzim di dalam liver mengubah beberapa racun sehingga mereka dapat lebih mudah dieksresikan di dalam urin.
- Mensintesis plasma protein, termasuk yang diperlukan untuk pembekuan darah. Sebagian besar dari 12 faktor pembekuan darah adalah plasma protein-protein yang diproduksi oleh liver. Jika liver rusak atau berpenyakit, hal ini dapat menyebabkan bertambah lamanya pembekuan darah. Plasma protein yang lain yang diproduksi oleh liver termasuk albumin yang mengikat banyak substansi tak larut air dan memberikan kontribusi terhadap tekanan osmotik, fibrogen yang merupakan kunci dalam proses pembekuan, dan beberapa globulins yang berperan dalam transport zat seperti kolesterol dan besi.
- Menghasilkan faktor kekebalan tubuh dan menghilangkan bakteri, membantu tubuh melawan infeksi. Fagosit di dalam liver menghasilkan fase akut protein di dalam respon terhadap mikroba. Protein-protein ini berhubungan dengan proses inflamasi, perbaikan jaringan, dan kegiatan sel imun.

Peranan lain meliputi (Tzanakakis et al., 2000):

- Memproduksi empedu untuk membantu pencernaan. Garam empedu membantu dalam pencernaan dan penyerapan lemak. Empedu terus

menerus dikeluarkan oleh liver dan disimpan dalam kantung empedu hingga makan siang, ketika empedu masuk ke awal usus kecil. Produksi empedu berkisar dari 250 mL untuk 1 L per hari tergantung dari jumlah makanan yang dimakan.

- Ekskresi bilirubin. Bilirubin adalah salah satu dari beberapa produk sisa yang dieksresikan di empedu. Makrofag di dalam liver membuang sel darah merah yang tua dari darah. Bilirubin kemudian terbentuk dari penghancuran hemoglobin dalam sel darah merah dan dieksresikan ke empedu oleh hepatosit. Jaundice terjadi ketika bilirubin tidak dapat dibuang dari darah cukup cepat karena batu empedu, penyakit liver, atau penghancuran yang berlebihan dari sel darah merah.
- Menyimpan vitamin, mineral, dan gula tertentu. Liver menyimpan sebagian glukosa dalam bentuk glycogen untuk kebutuhan energy yang bisa dipakai untuk sehari. Liver juga menyimpan lemak, besi, tembaga, dan beberapa vitamin termasuk vitamin A, D, K, dan B12.
- Pengolahan penyerapan nutrisi dari saluran cerna. Liver merubah glukosa ke dalam glycogen, bentuk tersimpan. Glycogen ini kemudian dapat diubah kembali menjadi glukosa jika tubuh membutuhkan energi. Asam lemak yang dihasilkan oleh pencernaan lemak digunakan untuk mensintesis kolesterol dan zat-zat yang lain. Liver juga memiliki kemampuan untuk mengubah beberapa asam amino ke dalam bentuk lain.

Walaupun berbagai fungsi dilakukan oleh liver, ada begitu sedikit spesialisasi di antara hepatosit (sel liver). Selain dari makrofag yang disebut sel Kupffer di dalam liver, hepatosit kelihatannya dapat melakukan berbagai macam tugas. Salah satu kemampuan yang paling menarik dari

liver adalah self-repair dan regenerasi jaringan yang rusak. Dalam membersihkan racun tubuh, liver terluka oleh paparan dari substansi berbahaya, menunjukkan mengapa kemampuan ini adalah penting (Tzanakakis et al., 2000).

2.3.2. Etiologi dan pathogenesis

Liver merupakan organ intestinal paling besar dalam tubuh manusia. Beratnya rata-rata 1,2-1,8 kg atau kira-kira 2,5% berat badan orang dewasa. Di dalamnya terjadi pengaturan metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks dan juga proses-proses penting lainnya bagi kehidupan, seperti penyimpanan energy, pembentukan protein dan asam empedu, pengaturan metabolisme kolesterol dan detoksifikasi racun atau obat yang masuk dalam tubuh (DEPKES RI, 2007).

Gangguan fungsi liver seringkali dihubungkan dengan beberapa penyakit liver tertentu. Beberapa pendapat membedakan penyakit liver menjadi penyakit liver akut dan kronis. Dikatakan akut apabila kelainan-kelainan yang terjadi berlangsung sampai dengan 6 bulan, sedangkan penyakit liver kronis berarti gangguan yang terjadi sudah berlangsung lebih dari 6 bulan. Ada satu bentuk penyakit liver akut yang fatal, yaitu kegagalan liver fulminan, yang berarti perkembangan mulai dari timbulnya penyakit liver hingga kegagalan liver yang berakibat kematian (fatal) terjadi dalam kurang dari 4 minggu (DEPKES RI, 2007).

Beberapa penyebab penyakit liver antara lain (DEPKES RI, 2007):

1. Infeksi virus hepatitis, dapat ditularkan melalui selaput mukosa, hubungan seksual atau darah (parenteral)
2. Zat-zat toksik, seperti alcohol atau obat-obat tertentu

3. Genetic atau keturunan, seperti hemochromatosis
4. Gangguan imunologis, seperti hepatitis autoimun, yang ditimbulkan karena adanya perlawanan system pertahanan tubuh terhadap jaringan tubuhnya sendiri.
5. Kanker, seperti Hepatocellular carcinoma, dapat disebabkan oleh senyawa karsinogenik antara lain aflatoksin, polivinil klorida (bahan pembuat plastic), virus, dan lain-lain. Hepatitis B dan C maupun sirosis liver juga dapat berkembang menjadi kanker liver.

2.3.3. Tes Fungsi Liver

Tes fungsi liver adalah salah satu tes darah yang paling sering dilakukan untuk menilai fungsi liver atau cedera pada liver. Kerusakan Liver dideteksi dengan melakukan tes darah yang sederhana yang menentukan kadar berbagai enzim liver yang ada di dalam darah. Pemeriksaan terhadap fungsi hati secara umum meliputi *Alanine aminotransferase* (ALT), *Aspartate aminotransferase* (AST), *Alkali fosfatase* (ALP), *Gamma glutamyl transferase* (GGT), Bilirubin, Albumin, Massa Prothrombin (PT), dan *International Normalised Ratio* (INR). Masing – masing pemeriksaan ini menjadi petunjuk atau indikator untuk mengetahui apakah ada masalah pada fungsi hati atau tidak (Pincus, 2011).

2.3.3.1. AST dan ALT

Dua *aminotransferase* yang sering diperiksa adalah *alanine aminotransferase* (ALT atau SGPT) dan *aspartate aminotransferase* (AST atau SGOT). Enzim liver ini membentuk sebuah unsur utama dari sel-sel liver. Konsentrasi enzim ini terkandung lebih sedikit di dalam sel-

sel otot. Saat sel-sel liver rusak atau terluka, enzim ini terserap ke dalam aliran darah, meningkatkan kadar darahnya. Dengan itu meningkatnya kadar darah AST dan ALT menandakan penyakit liver atau cedera (Pincus, 2011).

Aspartat aminotransferase (AST) mengkatalisis transfer reversibel dari kelompok α -amino antara aspartat dan glutamat, sehingga AST menjadi enzim penting dalam metabolisme asam amino. AST ditemukan dalam hati, jantung, otot rangka, ginjal, otak, dan sel-sel darah merah, serta umumnya diukur secara klinis sebagai penanda untuk kesehatan hati. AST berperan sebagai kofaktor untuk mentransfer gugus amino dari aspartat atau glutamat untuk yang sesuai asam keton. Enzim ini berperan sangat penting pada proses degradasi dan biosintesis asam amino. Dalam degradasi asam amino, setelah konversi α -ketoglutarat untuk glutamat, glutamat kemudian mengalami deaminasi oksidatif untuk membentuk amonium ion yang diekskresikan sebagai urea. Dalam reaksi balik, aspartat dapat disintesis dari oksaloasetat yang merupakan perantara kunci dalam siklus asam sitrat (Berg et al., 2006).

Pada manusia terdapat dua isoenzim AST, yaitu GOT 1/*Cast* merupakan isoenzim sitosol yang terutama berasal dari sel-sel darah merah dan jantung dan GOT 2/*Mast*, isoenzim mitokondria yang hadir terutama di hati. AST mirip dengan Alanin aminotransferas (ALT) dalam kedua enzim yang berhubungan dengan hati parenkim sel. Perbedaannya adalah bahwa ALT ditemukan terutama di hati, dengan jumlah klinis diabaikan ditemukan di ginjal, jantung, dan otot rangka,

sedangkan AST ditemukan dalam hati, jantung (otot jantung), otot rangka, ginjal, otak, dan sel-sel darah merah. Oleh karena itu, ALT adalah indikator yang lebih spesifik pada peradangan hati daripada AST. AST mungkin meningkat juga dalam penyakit yang mempengaruhi organ-organ lain, seperti infark miokard, pankreatitis akut, anemia hemolitik akut, luka bakar parah, penyakit ginjal akut, penyakit muskuloskeletal, dan trauma (Nyblom et al., 2004). AST didefinisikan sebagai penanda biokimia untuk diagnosis infark miokard akut pada tahun 1954. Namun, penggunaan AST untuk diagnosis seperti sekarang berlebihan dan telah digantikan oleh troponin jantung (Gaze, 2007).

Tingkat AST juga dapat meningkat setelah terjadi luka bakar, prosedur jantung, dan operasi. Namun perlu diperhatikan juga bahwa nilai AST dapat meningkat selama kehamilan dan setelah latihan. Obat-obat yang dapat meningkatkan nilai AST adalah antibiotik, narkotik, vitamin (asam folat, piridoksin, vitamin A), antihipertensi (metildopa [Aldoment], guanetidin), teofilin, golongan digitalis, kortison, flurazepam (Dalmane), indometasin (Indocin), isoniazid (INH), rifampisin, kontrasepsi oral, salisilat, injeksi intramuskular (IM) (Dugdale, 2013).

Kadar normal AST adalah di antara 5-40 unit per liter serum dan kadar normal ALT di antara 7-56 unit per liter serum. Kisaran normal dari AST dan ALT mungkin sedikit berbeda tergantung pada protokol dan teknik yang digunakan untuk mengukurnya oleh berbagai laboratorium. Di antara enzim AST dan ALT, enzim ALT dianggap lebih spesifik untuk kerusakan hati karena hadir terutama dalam sitosol hati

dan dalam konsentrasi rendah di tempat lain. Meskipun tingkat AST dan ALT bisa sangat tinggi (melebihi 2.000 U/l dalam kasus cedera dan nekrosis hepatosit yang berhubungan dengan obat-obatan, racun, iskemia, dan hepatitis), ketinggian kurang dari lima kali batas atas normal (sekitar 250 U/l ke bawah) jauh lebih umum terjadi. Pasien dengan nilai AST dan ALT yang normal dapat mempunyai arti bahwa terdapat penyakit hati yang signifikan dalam pengaturan cedera hepatosit kronis (misalnya, sirosis, hepatitis C). Konsentrasi AST yang rendah terdapat dalam darah, kecuali jika terjadi cedera selular, kemudian dalam jumlah yang banyak dilepaskan ke dalam sirkulasi. Pada penyakit hati, kadar AST dalam serum akan meningkat sepuluh kali atau lebih dan tetap demikian dalam jangka waktu yang lama. Pasien dengan penyakit hati alkoholik mempunyai tingkat-tingkat enzim yang tidak setinggi tingkat-tingkat yang dicapai dengan virus hepatitis akut dan AST cenderung berada di atas ALT. Pada penyakit hati alkoholik, AST biasanya berada dibawah 300 U/l, dimana ALT biasanya di bawah 100 U/l (Kee, 2007).

Bila otot jantung menderita kerusakan oleh iskemia, AST dalam serum akan meningkat setelah 6-8 jam, puncak kadar dicapai antara 24-48 jam, sedangkan pemulihan kepada kadar normal terjadi antara 72-96 jam. Peningkatan AST tidak dapat dipakai sebagai satu-satunya indikator enzimatis untuk adanya infark miokard karena AST meningkat juga pada kondisi-kondisi lain yang perlu ikut dipertimbangkan dalam diagnosis banding serangan jantung (Widmann, 2004).

Enzim ALT digunakan untuk membedakan antara penyebab kerusakan hati atau ikterik hemolitik. Pada ikterik, kadar ALT yang berasal dari hati nilainya lebih dari 300 U/l, sedangkan yang bukan berasal dari hati kadar ALT kurang dari 300 U/l. Kadar ALT serum biasanya meningkat sebelum tampak ikterik (Kee, 2007).

Kadar ALT seringkali dibandingkan dengan AST untuk tujuan diagnostik. Kadar ALT serum meningkat lebih khas daripada AST pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut. Kadar ALT ditemukan dalam kisaran normal atau sedikit meningkat pada kasus nekrosis miokardium. Pada kasus hati, kadar enzim ALT lebih lambat daripada enzim AST untuk kembali ke batas normal (Kee, 2007).

Enzim ALT terdapat di sitoplasma, enzim AST di sitoplasma (30%) dan di mitokondria (70%), enzim glutamat dehidrogenase (GLDH) di mitokondria, enzim LDH di sitoplasma, enzim ALP dan GGT di sekitar saluran empedu (Dufour DR, 2000; Dufour DR, 2006). Pada peradangan dan kerusakan hepatoselular awal terjadi kebocoran membran sel sehingga isi sitoplasma keluar. Di dalam darah didapatkan peningkatan aktivitas ALT lebih banyak daripada AST, dinyatakan dengan rasio DeRitis yaitu rasio $AST/ALT < 0.7$; tetapi bila proses terus berlangsung dan terjadi kerusakan mitokondria maka aktivitas AST akan melebihi ALT (rasio $AST/ALT > 0.7$). Bila rasio $AST/ALT > 2$ menunjukkan penyakit hati berat terutama kematian / nekrosis sel hati (Dufour DR, 2005; Dufour DR, 2006; Pncus MR, 2007; Fauci AS, 2008).

2.3.3.2. Alkali fosfatase (ALP)

Alkali fosfatase (ALP) adalah enzim yang dapat ditemukan terutama di duktus empedu dan tulang, juga terdapat dalam jumlah kecil dihasilkan oleh lapisan sel usus, dalam plasenta, dan ginjal. Apa yang diukur dalam darah adalah jumlah ALP yang dilepaskan dari jaringan tersebut ke dalam darah. Seperti namanya, enzim ini bekerja paling baik pada sebuah pH basa (pH 10), dan dengan demikian enzim itu sendiri tidak aktif di dalam darah. ALP bekerja dengan cara melepaskan fosfor (asam mineral) menciptakan sebuah pH alkali (Kaslow, 2013).

Fungsi utama pengukuran alkali fosfatase adalah untuk memeriksa kemungkinan adanya penyakit tulang atau penyakit liver. Karena sel mukosa pada system empedu dari liver merupakan sumber dari alkali fosfatase, aliran bebas empedu melalui liver dan turun ke saluran empedu dan kantung empedu bertanggungjawab untuk menjaga kadar normal enzim ini dalam darah. Ketika liver, saluran empedu atau kantung empedu tidak berfungsi dengan baik atau tersumbat, enzim ini tidak dieksresikan melalui empedu dan alkali fosfatase dilepaskan ke dalam aliran darah. Oleh karena itu kadar serum alkali fosfatase mengukur integritas system saluran empedu (hepatobiliaris) dan aliran empedu ke usus halus (Kaslow, 2013).

Kadar ALP meningkat pada keadaan gangguan hepatobilier terutama kasus obstruksi dan gangguan tulang yang disertai peningkatan aktivitas osteoblast. Pada obstruksi traktus bilier, ALP meningkat 3-10 kali. Peningkatan sintesis enzim ini terutama diinduksi oleh kolestasis. Berbeda dengan kelainan hepatoseluler lainnya,

seperti pada hepatitis dan sirosis hanya sedikit meningkat, biasanya kurang dari 3 kali (Bishop, 2010).

Peningkatan kadar ALP dapat diamati pada berbagai gangguan tulang. Tertinggi pada penyakit Paget. Gangguan tulang lainnya meliputi osteomalasia, rickets, hiperparatiroidism dan sarkoma osteogenik. Peningkatan kadar ALP juga dapat diamati saat penyembuhan tulang fraktur. Peningkatan fisiologis dapat di jumpai pada kehamilan dengan peningkatan 1 ½ kali dapat dideteksi saat usia kehamilan 16-20 hingga persalinan. Juga dijumpai peningkatan fisiologis pada usia kanak-kanak periode pertumbuhan dan dewasa > 50 tahun (Bishop, 2010).

Kadar optimal untuk alkali fosfatase tergantung pada usia. Remaja yang sedang tumbuh akan memiliki alkali fosfatase yang lebih tinggi daripada orang dewasa karena osteoblasts akan membentuk tulang sangat cepat. Untuk orang dewasa, 50-75 mg/dl dianggap sebagai kadar optimal. Peningkatan kadar serum alkali fosfatase bisa disebabkan oleh kepadatan atau obstruksi saluran empedu, yang mungkin terjadi dalam liver, saluran dari liver ke kantung empedu, atau saluran dari kantung empedu melalui pankreas yang kosong ke duodenum (usus halus). Semua organ ini (liver, kantung empedu, pankreas, atau duodenum) mungkin terlibat (Kaslow, 2013).

Peningkatan alkali fosfatase hampir selalu memerlukan tes lain untuk menentukan asal usul dari keadaan tersebut. Misalnya, tes enzim liver untuk memeriksa integritas liver, sinar x atau gambaran tulang lain jika kelainan terlihat jelas. Walaupun tidak sering digunakan, profil

isoenzyme alkali fosfatase dapat ditentukan untuk melihat jika peningkatan alkali fosfatase terutama dari liver, tulang, atau di tempat lain (Kaslow, 2013).

2.3.4. Metabolisme liver terhadap toksikan

Metabolisme liver sangat penting untuk melindungi tubuh dari zat-zat dari luar tubuh, yang disebut xenobiotik. Liver adalah lokasi yang paling penting bagi jalur metabolik yang menetralkan dan menghilangkan bahan kimia asing untuk biokimia sehat suatu organisme, seperti racun (Setiawati dkk., 2007).

Kebanyakan metabolisme obat juga terjadi di liver. Obat ditelan oleh pasien harus melalui liver sebelum mencapai aliran darah. Dalam beberapa kasus, metabolisme obat liver pada pasien dapat mencegah jumlah yang cukup obat memasuki aliran darah, fenomena yang disebut efek first-pass. Beberapa obat yang diberikan dengan cara lain, seperti inhalasi atau injeksi, untuk menghindari efek ini. Tujuan metabolisme obat adalah mengubah obat yang non-polar (larut lemak) menjadi polar (larut air) agar dapat diekskresi melalui ginjal atau empedu. Reaksi metabolisme terdiri dari reaksi fase I dan reaksi fase II. Reaksi fase I terdiri dari oksidasi, reduksi, dan hidrolisis, yang mengubah obat menjadi lebih polar, dengan akibat menjadi inaktif, lebih aktif atau kurang aktif. Sedangkan reaksi fase II merupakan reaksi konjugasi dengan substrat endogen seperti asam glukoronat, asam sulfat, asam asetat, atau asam amino, dan akibatnya hampir selalu menjadi tidak aktif. Obat dapat mengalami reaksi fase I saja, atau reaksi fase II saja, atau reaksi fase I diikuti reaksi fase II (Setiawati dkk., 2007).

Fungsi pertahanan tubuh ini terdiri dari fungsi detoksifikasi dan fungsi perlindungan. Liver berperan penting dalam mendetoksifikasi senyawa nitrogen beracun yang berasal dari usus serta berbagai obat dan bahan kimia (Chandrasoma dan Taylor, 1995).

Darah dari organ pencernaan melewati sirkulasi portal liver, sel-sel liver (hepatosit) memantau isi dari darah dan membuang zat-zat yang berpotensi toksik sebelum mencapai seluruh tubuh. Enzim dalam sel liver memetabolisme banyak zat-zat beracun tersebut seperti alkohol dan obat-obatan kedalam bentuk tidak aktif. Untuk menjaga tingkat hormon dalam batas homeostatis, liver juga memetabolisme dan membuang hormon-hormon yang diproduksi kelenjar tubuh sendiri dari sirkulasi (Taylor, 2013).

Menurut Stacey (2004), gangguan fungsi liver dapat dideteksi pada aktivitas alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transaminase (GGT), sorbitol dehydrogenase (SDH), ornithine carbamoyltransferase (OCT) dan lactate dehydrogenase (LD).

2.3.5. Mekanisme Kerusakan Liver Akibat Obat

Kerusakan liver karena zat toksik dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis zat kimia yang terlibat, dosis yang diberikan, dan lamanya paparan zat tersebut. Kerusakan liver dapat terjadi segera atau setelah beberapa minggu sampai beberapa bulan. Kerusakan dapat berbentuk nekrosis hepatosit, kolestasis, atau timbulnya disfungsi liver secara perlahan-lahan. Obat-obatan yang menyebabkan kerusakan liver pada umumnya diklasifikasikan sebagai hepatotoksik yang dapat diduga dan yang tak dapat diduga, tergantung dari mekanisme dengan cara mana

mereka menyebabkan kerusakan liver (Crawford, 2005). Kerusakan liver oleh obat yang dapat diduga, menyebabkan reaksi liver yang berulang-ulang. Kriterianya adalah setiap individu mengalami kerusakan liver bila diberikan dalam dosis tertentu, beratnya kerusakan liver bergantung dosis, kerusakan biasanya dapat diadakan pada hewan percobaan, lesi hepatik yang terjadi biasanya jelas, mempunyai interval waktu yang singkat antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Banyak reaksi obat yang toksik terjadi karena konversi oleh liver terhadap obat menjadi metabolit berupa kimia reaktif yang konvalen yang mengikat protein nukleofilik pada hepatosit hingga terjadi nekrosis (Robins, 1995). Selain itu, pada reaksi oksidasi sitokrom P450 juga dihasilkan metabolit dengan rantai bebas yang dapat terikat kovalen ke protein dan ke asam lemak tak jenuh membran sel, sehingga menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan membran dan akhirnya terjadi kematian hepatosit (Sherlock, 1990).

Kerusakan liver oleh obat yang tidak dapat diduga disebut juga idiosinkrasi. Meskipun jarang, kadang-kadang hal ini timbul karena reaksi hipersensitivitas yang disertai demam, bercak kulit, eosinofilia. Agaknya agen atau metabolitnya berlaku sebagai hapten untuk membentuk antigen yang sensitif. Beberapa tandanya adalah insidens yang sangat rendah (lebih kecil dari 1%) pada individu yang menggunakan obat, kerusakan tidak tergantung dari dosis, berminggu-minggu sampai berbulan-bulan berlalu antara pencernaan obat dan reaksi melawan. Lesi ini tidak dapat dibuat pada binatang percobaan sehingga lesi ini sering tidak dapat diketahui pada penelitian toksikologi dan percobaan klinik awal (Robins, 1995).

Perubahan struktur liver yang terjadi pada kerusakan liver dapat berupa:

1. Inflamasi (hepatitis), yaitu jejas pada liver karena masuknya sel radang akut atau kronik. Reaksi granuloma dapat dicetuskan oleh benda asing, organisme, atau obat-obatan (akibat langsung toksin) (Crawford, 2005)
2. Degenerasi dan penimbunan intraseluler. Cedera karena toksik dapat menyebabkan pembengkakan dan edema hepatosit. Pada degenerasi hidropik tampak sel-sel yang sitoplasmanya pucat, bengkak dan timbul vakuola-vakuola di dalam sitoplasma. Hal tersebut disebabkan oleh penimbunan cairan (Crawford, 2005)
3. Steatosis (Perlemakan). Hepatotoksik dan obat juga dapat menyebabkan penimbunan tetesan lipid. Perlemakan ditandai dengan adanya lipid pada liver dengan berat lebih dari 5%. Toksikan obat seperti tetrasiklin menyebabkan banyaknya butiran lemak kecil di dalam suatu sel. Sementara etanol menyebabkan terbentuknya butiran lemak kecil yang menggantikan inti. Sedangkan karbon tetraklorida menyebabkan perlemakan hati melalui penghambatan sintesis satuan protein dari lipoprotein dan penekanan konjugasi trigliserid dengan lipoprotein. Liver secara mikroskopis terlihat gambaran vakuol lemak kecil dalam sitoplasma di sekitar inti (mikrovesikular steatosis), yang dapat berlanjut membentuk vakuol besar yang mendesak inti ke tepi sel (makrovesikular steatosis). Dalam liver, penimbunan lemak ringan dapat tidak berpengaruh pada penampakan makro. Bila penimbunan progresif, liver membesar dan

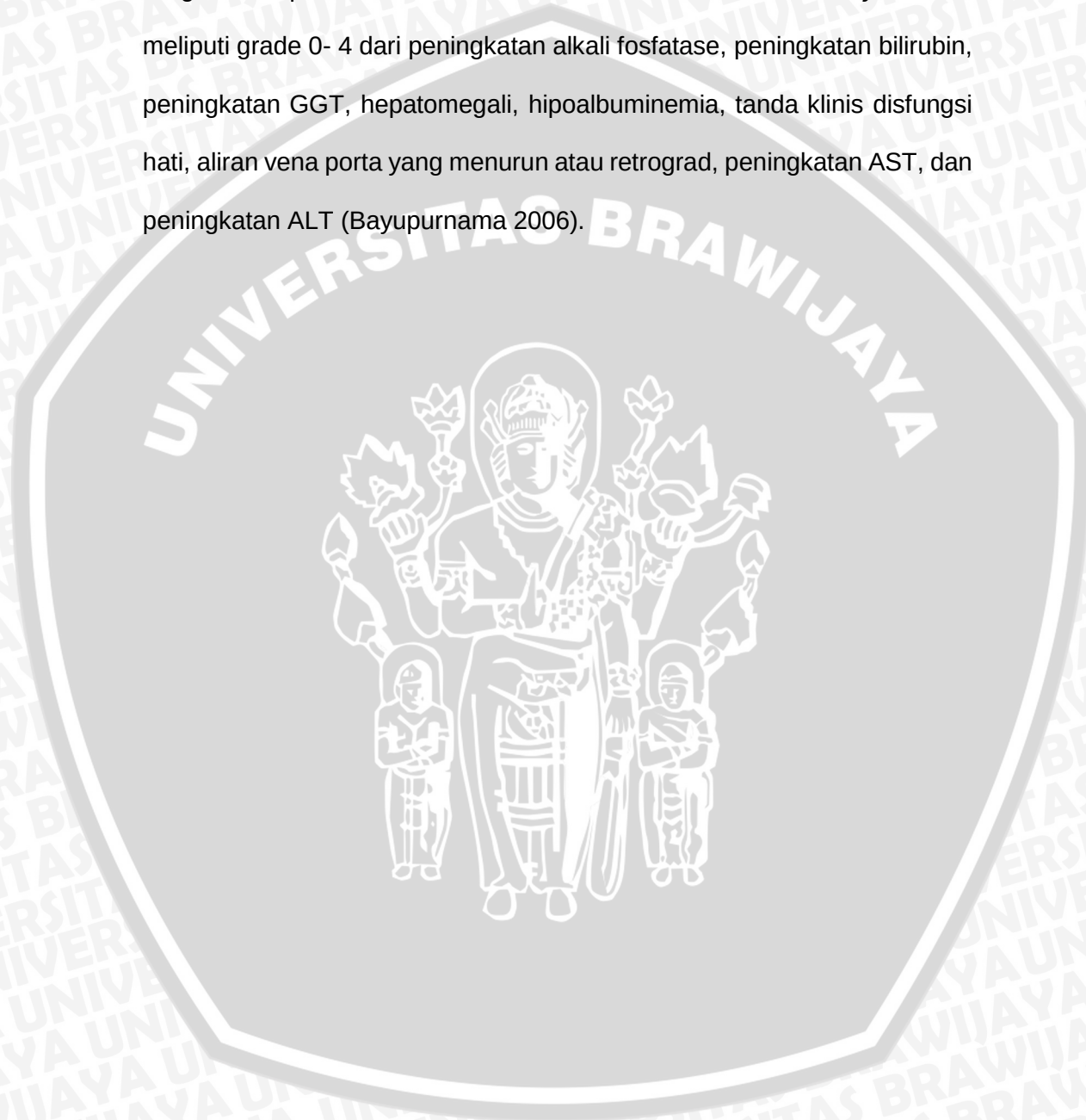
bertambah kuning, pada keadaan ekstrim, liver dapat seberat tiga sampai enam kg dan berubah menjadi liver yang kuning, lunak, dan berminyak (Robins, 1995).

4. Nekrosis adalah kematian sel atau jaringan pada organisme hidup. Inti menjadi lebih padat (piknotik) yang dapat hancur bersegmen-segmen (karioreksis) dan kemudian sel menjadi eosinofilik. Lesi mungkin bersifat (Crawford, 2005):

- a. Nekrosis fokal, adalah kematian sebuah sel atau kelompok kecil sel dalam satu lobus.
- b. Nekrosis zonal, adalah kerusakan sel liver pada satu lobus. Nekrosis zonal dapat dibedakan menjadi nekrosis sentral, midzonal, dan perifer.
- c. Nekrosis masif, yaitu nekrosis yang terjadi pada daerah yang luas.
- d. Nekrosis pembentukan jembatan (bridging necrosis), yaitu dengan jejas inflamasi yang lebih berat, nekrosis hepatosit dapat menjangkau lobus yang berdekatan dengan cara porta ke porta, porta ke central, atau central ke central

5. Fibrosis, terjadi sebagai respons terhadap radang atau akibat langsung toksin. Fibrosis yang berkepanjangan menyebabkan sirosis. Pada sirosis, morfologi liver tampak makronoduler, mikronoduler, atau campuran. Bila berlangsung progresif, liver menjadi berwarna coklat, tidak berlemak, mengecil, terkadang berat liver kurang dari satu kg (Robins 1995, Crawford 2005)

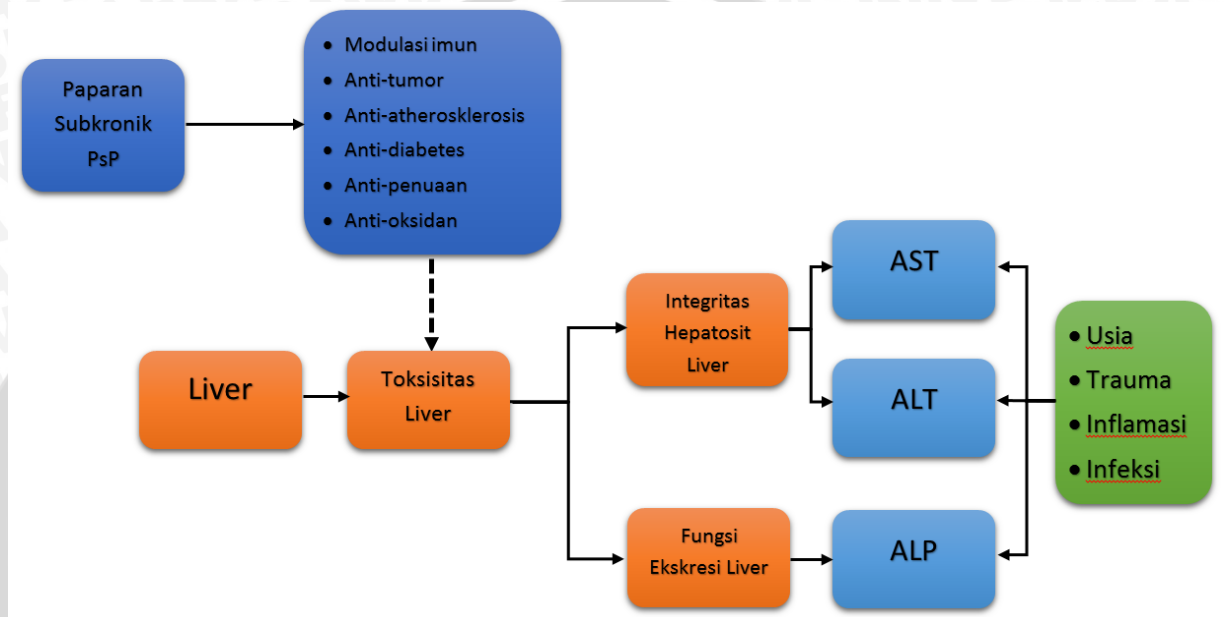
Gambaran klinis hepatotoksisitas imbas obat sulit dibedakan secara klinis dengan penyakit hepatitis atau kolestasis dengan etiologi lain. Diagnosis hepatotoksisitas imbas obat menurut *Common Toxicity Criteria*, meliputi grade 0- 4 dari peningkatan alkali fosfatase, peningkatan bilirubin, peningkatan GGT, hepatomegali, hipoalbuminemia, tanda klinis disfungsi hati, aliran vena porta yang menurun atau retrograd, peningkatan AST, dan peningkatan ALT (Bayupurnama 2006).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Keterangan:



PsP merupakan salah satu obat alternatif yang bisa didapatkan dari ekstrak jamur *Ganoderma lucidum*. PsP memiliki bioaktivitas yang luas, seperti sebagai modulasi kekebalan tubuh, dan memiliki aksi antitumor, anti-aterosclerosis, anti-diabetes, serta anti-penuaan. PsP juga memiliki aktivitas antioksidan yang potent (Yu-Hong dan Zhi-Bin, 2002).

Peptide Polisakarida (PSP) *Ganoderma lucidum* diberikan secara oral kepada tikus wistar selama 90 hari (subkronik) yang kemudian tikus dibedah dan diambil darahnya untuk pemeriksaan kimia darah terutama pada liver. Tes fungsi liver dapat dinilai dari integritas sel hepatosit liver dimana hal ini dinilai dari kadar Aspartat amiotransferase (AST) dan kadar Alanin aminotransferase (ALT), serta dari fungsi ekskresi liver yang dinilai dari kadar Alkali fosfatase (ALP). Toksisitas pada liver dapat disebabkan oleh berbagai zat toksik. PsP yang memiliki berbagai manfaat kesehatan dimungkinkan tidak akan menyebabkan toksisitas terhadap liver.

Pada penelitian ini ingin diketahui pengaruh paparan subkronik PsP terhadap kadar AST, ALT dan ALP. Kadar yang diukur yaitu AST, ALT dan ALP kemudian dibandingkan dengan kadar normal untuk melihat apakah paparan PSP subkronis ini memberikan efek toksik terhadap integritas hepatosit liver dan fungsi sekresi liver.

3.2. Hipotesis Penelitian

Paparan subkronik Peptida Polisakarida (PSP) *Ganoderma lucidum* tidak menimbulkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar AST, ALT, dan Alkali fosfatase (ALP) dibandingkan kelompok normal.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Jenis Penelitian/Desain

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan desain penelitian *Randomized Only Post Test Controlled Group Design* secara *in vivo* pada tikus subjek penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian payung dosen.

4.2. Sampel Penelitian

4.2.1. Sampel

Sampel yang digunakan adalah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Banyak tikus per kelompok ditentukan dengan rumus Federrer (Ridwan, 2013):

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Dengan perincian sebagai berikut:

t = jumlah perlakuan yang diterapkan pada penelitian (4)

r = jumlah dari sampel penelitian

Berdasarkan rumus tersebut di atas, jumlah pengulangan minimal untuk tiap kelompok perlakuan adalah:

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$r - 1 \geq 15/3$$

$$r \geq 6$$

Jumlah minimal tikus yang digunakan dalam tiap kelompok adalah 6 sesuai dengan rumus Federrer. Untuk berjaga-jaga bila ada tikus yang mati, maka jumlah tikus dijadikan 10 ekor tiap kelompok.

Empat kelompok perlakuan yang ada adalah sebagai berikut (masing-masing 10 ekor tikus):

1. Kelompok kontrol negatif jantan dan betina
2. Kelompok perlakuan dengan rincian sebagai berikut:
 1. Kelompok dengan pemberian PsP 300 mg/kgBB jantan dan betina
 2. Kelompok dengan pemberian PsP 600 mg/kgBB jantan dan betina
 3. Kelompok dengan pemberian PsP 1200 mg/kgBB jantan dan betina

Sehingga total dari seluruh sampel yang digunakan adalah 80 ekor tikus *Rattus Norvegicus Wistar Race* dengan masing-masing tikus berusia 6 minggu dan memiliki berat 100-150 gram.

4.3. Variabel

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini dapat dibedakan menjadi:

1. Variabel bebas: pemberian Peptida Polisakarida (PsP)
2. Variabel terikat: Kadar AST, ALT dan ALP setelah diberikan PsP.

4.4. Lokasi dan Waktu Penelitian

Lokasi penelitian ini adalah Laboratorium Farmakologi FKUB. Waktu dimulainya penelitian adalah 13 April 2014, yang mana adalah waktu kedatangan tikus di laboratorium dan juga dimulainya masa aklimatisasi tikus. Penelitian diakhiri pada 19 Juli 2014 yang merupakan periode analisis data hasil penelitian sesudah pengamatan hasil parameter penelitian.

4.5. Alat dan Bahan

Alat yang dibutuhkan dalam penelitian ini antara lain:

1. Kandang untuk tikus subjek penelitian (kandang standard dan kandang metabolik).
2. Neraca elektronik untuk menimbang pakan dan berat badan tikus.
3. Sonde untuk pemberian peptide polisakarida (PsP) pada tikus.
4. Spatula dan botol untuk melarutkan PsP dengan akuades.
5. Peralatan pembedahan (papan bedah, jarum pentul, gunting).
6. Spuit 10 cc untuk pengambilan sampel darah tikus.
7. Vacutainer tanpa zat additive untuk tempat sampel darah tikus.
8. Alat sentrifugasi untuk memisahkan serum darah tikus.

Sedangkan bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

1. Tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) berusia 6-8 minggu dengan berat 150-200 gram.
2. Pakan standard tikus (pakan ayam / ParS dengan kandungan air, protein, lemak, serat, abu, Ca, Phospor, antibiotika, coccidiostat 66.6% dan tepung terigu 33.4%).

3. Peptida polisakarida (PsP) dari jamur *Ganoderma lucidum* dengan komposisi ekstrak *Ganoderma lucidum* 250 mg yang setiap gramnya mengandung 200 mg (PsP) β -D-glucan.
4. Bahan anestesi untuk pembedahan.

4.6. Definisi Operasional

Definisi operasional dari penelitian ini dapat dijelaskan pada tabel berikut:

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur / Parameter	Hasil Ukur	Skala Ukur
Pemberian Psp	Pemberian PsP yang mengandung ekstrak <i>Ganoderma lucidum</i> 250 mg dengan berat setiap mg mengandung 200 mg β -D-glucan produksi PT. Sahabat Lingkungan Hidup Mitra Lab Surabaya	PsP diberikan dalam 3 dosis yang berbeda pada masing-masing kelompok perlakuan jantan dan betina: 300mg/KgBB, 600mg/KgBB dan 1200mg/KgBB	mg/KgBB	-
Integritas hepatosit liver dan fungsi sekresi liver	Hasil pengukuran kadar Aspartat aminotransferase (AST), Alanin	Pengukuran menggunakan alat Cobas 6000, dimana kadar AST,	U/L	Rasio

	aminotransferase (ALT) dan Alkali fosfatase (ALP) dari serum darah tikus	ALT dan ALP menggunakan metode fotometri		
Subkronik	Paparan selama 90 hari	-	hari	-

4.7. Prosedur Penelitian

Penelitian ini diawali dengan pengurusan etik (*ethical clearance*) yang meliputi proposal, formulir layak etik, dan penjelasan etik penelitian. Kami mendapatkan keterangan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Saiful Anwar dengan nomor 400/112/K.3/302/2014. Kemudian dilanjutkan dengan masa aklimatisasi pada tikus subjek penelitian di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama 1 minggu untuk seluruh tikus dengan pakan standard agar tikus mengalami adaptasi dengan lingkungannya. Pakan diberikan sekali dalam 24 jam yang kemudian diganti pada hari berikutnya. Pakan memiliki berat masing-masing 30 gram. Setelah dilakukan masa aklimatisasi terhadap tikus, dilanjutkan dengan proses pengacakan (*randomisasi*) terhadap tikus untuk dikelompokkan ke dalam masing-masing kelompok perlakuan.

Perlakuan pada tikus diawali dengan pembagian tikus menjadi kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan 1 (PsP dosis 300mg/KgBB), kelompok perlakuan 2 (PSP dosis 600mg/KgBB) dan kelompok perlakuan 3 (PsP dosis 1200mg/KgBB). Peptida Polisakarida (PsP) diberikan selama 90 hari dan diakhiri dengan pembedahan. PsP diberikan dengan dosis yang telah

ditentukan pada masing-masing kelompok perlakuan (300mg/KgBB, 600mg/KgBB, dan 1200mg/KgBB). Penyondean dilakukan pada tikus dengan PsP yang sudah dilarutkan sebelumnya dengan persyaratan sebagai berikut:

1. Larutan ekstrak PsP diberikan secara oral melalui penyondean pada tikus dengan volume pemberian masing-masing 1 mL.
2. PsP per kelompok perlakuan diberikan dengan perhitungan sebagai berikut (berat setiap tikus kurang lebih 200 gram/0,2 kg):

- a. Pada tikus dosis PsP 300mg : $300\text{mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg}$
= 60 mg

- b. Pada tikus dosis PsP 600mg : $600\text{mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg}$
= 120 mg

- c. Pada tikus dosis PsP 1200mg : $1200\text{mg/kgBB} \times 0,2 \text{ kg} = 240 \text{ mg}$

3. Kebutuhan PsP selama satu minggu untuk setiap kelompok perlakuan:

- a. Tikus dosis PsP 300 mg/kgBB:

Polisakarida : $60 \text{ mg} \times 10 \text{ tikus} \times 7 \text{ hari} = 4200 \text{ mg.}$

Air : $1 \text{ ml} \times 10 \text{ tikus} \times 7 \text{ hari} = 70 \text{ mL.}$

Keperluan untuk satu minggu dengan 100 mL air:

$100 \text{ ml}/70 \text{ ml} \times 4200\text{mg} = 6000 \text{ mg.}$

- b. Tikus dosis PsP 600 mg/kgBB:

Polisakarida : $120 \text{ mg} \times 10 \text{ tikus} \times 7 \text{ hari} = 8400 \text{ mg.}$

Air : $1 \text{ ml} \times 10 \text{ tikus} \times 7 \text{ hari} = 70 \text{ ml.}$

Keperluan untuk satu minggu dengan 100 mL air:

$100 \text{ ml}/70 \text{ ml} \times 8400 \text{ mg} = 12000 \text{ mg}$

c. Tikus dosis PsP 1200 mg/kgBB:

Polisakarida : 240 mg x 10 tikus x 7 hari = 16800 mg.

Air : 1 ml x 10 tikus x 7 hari = 70 ml.

Keperluan untuk satu minggu dengan 100 mL air:

$100 \text{ ml} / 70 \text{ ml} \times 16800 \text{ mg} = 24000 \text{ mg}$

4. Ekstrak dilarutkan dalam 100 mL aquades.
5. Ekstrak diaduk dengan spatula secara manual sampai larutan tercampur merata.
6. Larutan PsP yang telah selesai diaduk dimasukkan ke dalam spuit sonde untuk disondekan ke tikus.

Setelah pemberian PsP selama 90 hari penelitian dilanjutkan dengan pembedahan. Tikus terlebih dahulu dibius dalam tempat tertutup rapat, kemudian tikus diletakkan pada posisi terlentang pada alas pembedahan. Tikus kemudian dibedah untuk diambil organ-organnya dan pengambilan darah dari jantung tikus untuk kemudian digunakan untuk pemeriksaan kimia darah. Setelah selesai pembedahan, semua jasad tikus dikuburkan ditempat yang sesuai.

4.8. Pengukuran

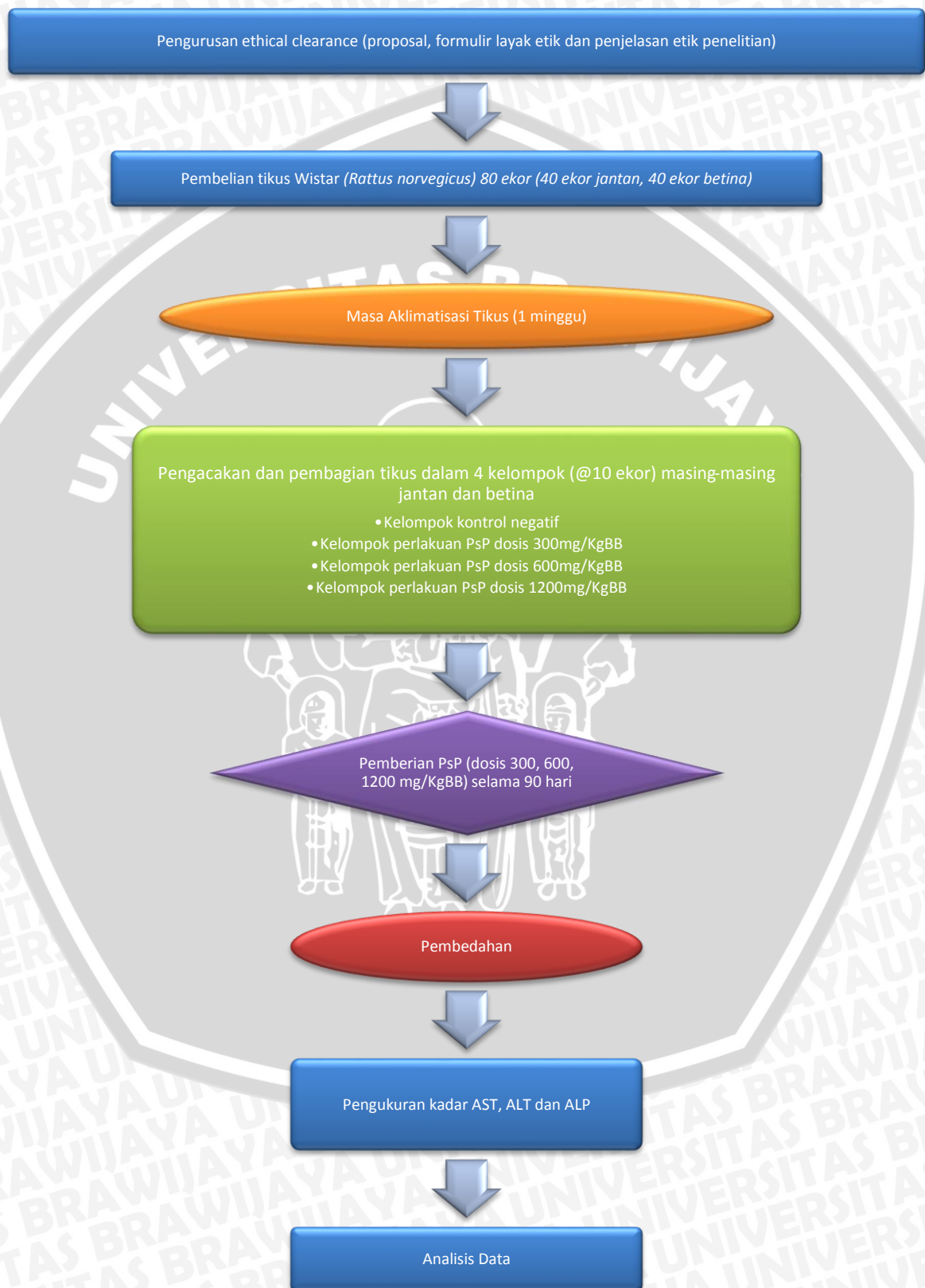
Pengukuran kadar AST, ALT dan ALP diukur dari seum darah yang diambil dari tikus. Pengukuran dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dengan menggunakan alat Cobas 6000. AST, ALT dan ALP diukur menggunakan metode fotometri.

4.9. Analisis Data

Analisis data diawali dengan dengan analisis deskriptif untuk menguji homogenitas dengan menggunakan uji Levene. Setelah diketahui homogenitas data penelitian ($p \geq 0,05$), maka dilanjutkan dengan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui data penelitian normal atau tidak (bisa dikatakan normal apabila $p \geq 0,05$). Kemudian baru dilakukan uji *Oneway* ANOVA untuk mengetahui adanya perbedaan kadar AST, ALT dan ALP yang signifikan antara kelompok perlakuan tikus yang menerima dosis PsP yang berbeda.



4.10. Alur Penelitian



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek paparan subkronik Peptida Polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* pada tikus wistar terhadap kadar AST, ALT dan Alkali fosfatase (ALP). Penelitian ini menggunakan studi *true experimental* yang terdiri dari kelompok normal jantan (kelompok negatif), kelompok normal betina (kelompok negatif), kelompok jantan yang dipapar PsP dengan dosis 300 mg/KgBB, kelompok betina yang dipapar PsP dengan dosis 300 mg/KgBB, kelompok jantan yang dipapar PsP dengan dosis 600 mg/KgBB, kelompok betina yang dipapar PsP dengan dosis 600 mg/KgBB, kelompok jantan yang dipapar PsP dengan dosis 1200 mg/KgBB dan kelompok betina yang dipapar PsP dengan dosis 1200 mg/KgBB. Setelah paparan selama 90 hari pada tikus perlakuan, setiap tikus dari masing-masing kelompok dimatikan dan dibedah serta diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan dan pengukuran kimia darah untuk dilihat kadar AST, ALT dan ALP.

6.1. Statistik Deskriptif

Penghitungan kadar AST, ALT dan ALP dilakukan setelah 90 hari perlakuan pada masing-masing tikus dari semua kelompok. Darah diambil dan disentrifuge untuk dipisahkan plasma darahnya. Plasma darah tersebut kemudian diperiksa di laboratorium dengan metode fotometri untuk diukur kadar AST, ALT dan ALP.

5.1.1. Kadar AST

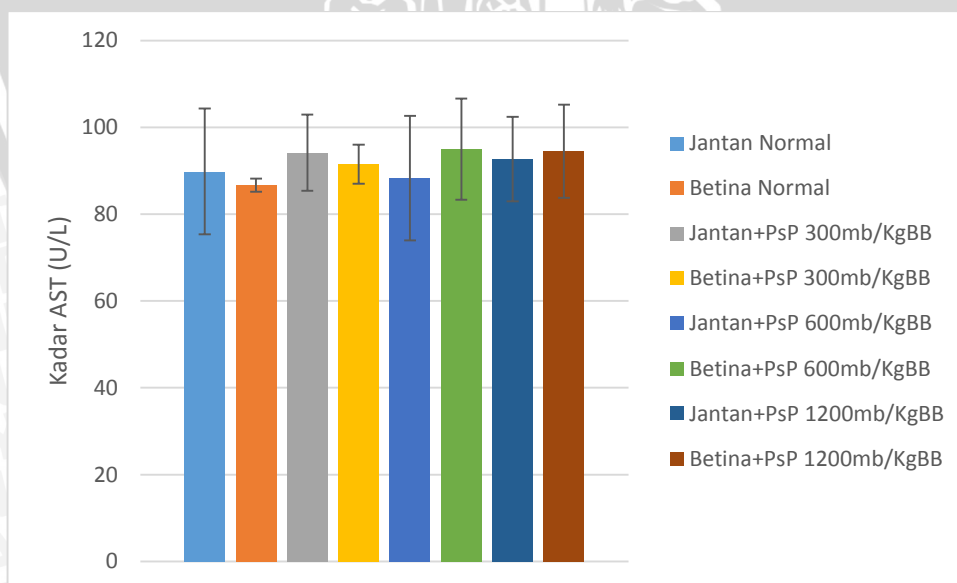
Hasil pengukuran AST dari plasma darah masing-masing tikus dari tiap kelompok dapat dilihat pada table 5.1.

Table 5.1. Hasil Pengukuran Kadar AST

Parameter	Kelompok							
	Jantan Normal	Betina Normal	Jantan + PsP 300mg/KgBB	Betina + PsP 300mg/KgBB	Jantan + PsP 600mg/KgBB	Betina + PsP 600mg/KgBB	Jantan + PsP 1200mg/KgBB	Betina + PsP 1200mg/KgBB
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
AST (U/L)	89.83 $\pm$ 14.49	86.67 $\pm$ 1.51	94.17 $\pm$ 8.79	91.5 $\pm$ 4.49	88.33 $\pm$ 14.35	95.0 $\pm$ 11.64	92.67 $\pm$ 9.73	94.5 $\pm$ 10.71

Berdasarkan table 5.1 tersebut dapat diketahui bahwa kadar rata-rata AST tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan betina dosis PsP 600mg/KgBB dengan kadar rata-rata AST sebesar 95.0 unit per liter. Sedangkan kadar rata-rata AST terendah ditemukan pada kelompok betina normal dengan kadar rata-rata AST sebesar 86.67 unit per liter. Untuk mengetahui perbandingan hasil pengukuran rata-rata kadar AST dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada grafik 5.1.

Gambar 5.1 Hasil Pengukuran Kadar AST



5.1.2. Kadar ALT

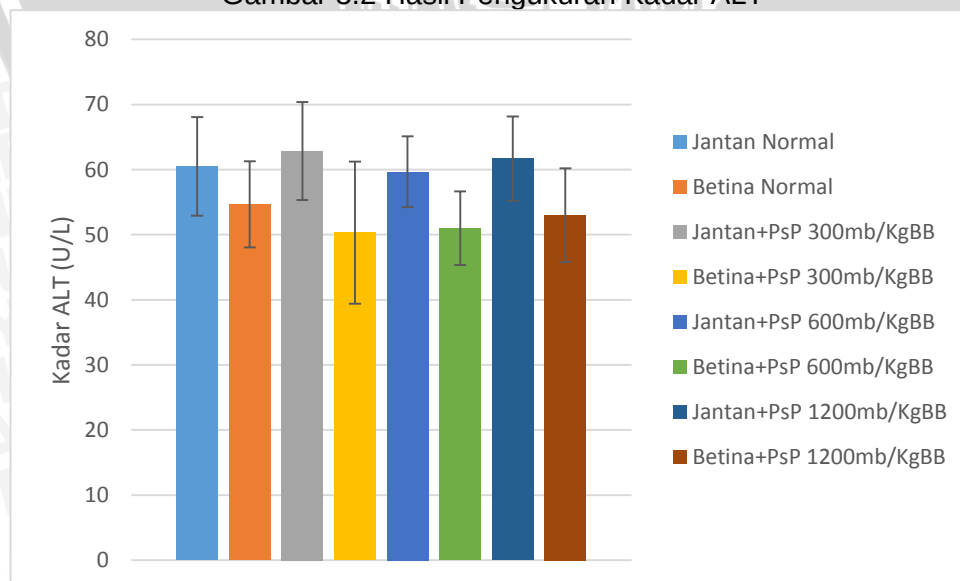
Hasil pengukuran ALT dari plasma darah masing-masing tikus dari tiap kelompok dapat dilihat pada table 5.2.

Table 5.2. Hasil Pengukuran Kadar ALT

Parameter	Kelompok							
	Jantan Normal	Betina Normal	Jantan + PsP 300mg/KgBB	Betina + PsP 300mg/KgBB	Jantan + PsP 600mg/KgBB	Betina + PsP 600mg/KgBB	Jantan + PsP 1200mg/KgBB	Betina + PsP 1200mg/KgBB
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
ALT (U/L)	60.5 $\pm$ 7.56	54.67 $\pm$ 6.62	62.83 $\pm$ 7.52	50.33 $\pm$ 10.91	59.67 $\pm$ 5.43	51.0 $\pm$ 5.65	61.67 $\pm$ 6.50	53.0 $\pm$ 7.19

Berdasarkan Table 5.2 tersebut dapat diketahui bahwa kadar rata-rata ALT tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan jantan dosis PsP 300mg/KgBB dengan kadar rata-rata ALT sebesar 62.83 unit per liter. Sedangkan kadar rata-rata ALT terendah ditemukan pada kelompok perlakuan betina dosis PsP 300mg/KgBB dengan kadar rata-rata ALT sebesar 50.33 unit per liter. Untuk mengetahui perbandingan hasil pengukuran rata-rata kadar ALT dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada grafik 5.2.

Gambar 5.2 Hasil Pengukuran Kadar ALT



5.1.3. Kadar ALP

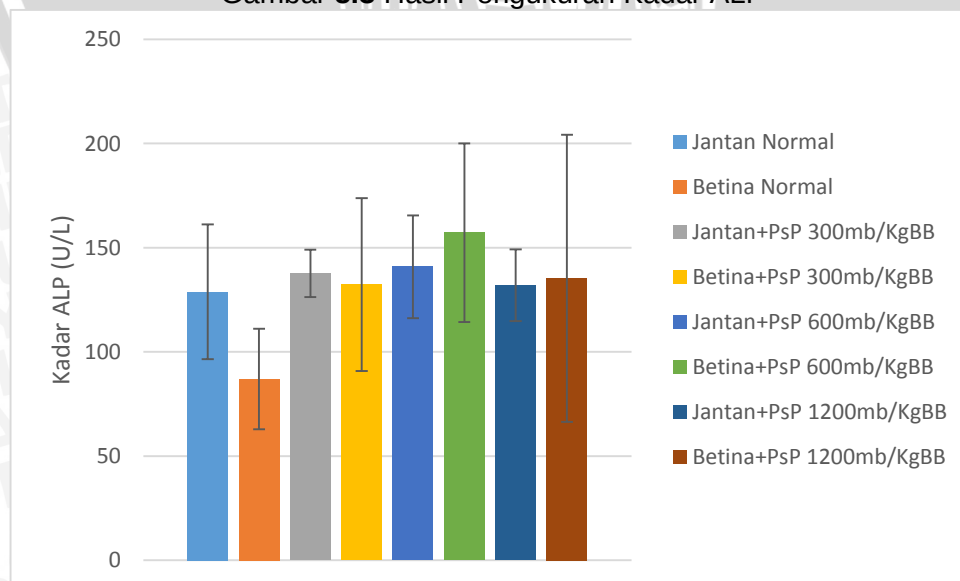
Hasil pengukuran Alkali fosfatase (ALP) dari plasma darah masing-masing tikus dari tiap kelompok dapat dilihat pada table 5.3.

Table 5.3. Hasil Pengukuran Kadar ALP

Parameter	Kelompok							
	Jantan Normal	Betina Normal	Jantan + PsP 300mg/KgBB	Betina + PsP 300mg/KgBB	Jantan + PsP 600mg/KgBB	Betina + PsP 600mg/KgBB	Jantan + PsP 1200mg/KgBB	Betina + PsP 1200mg/KgBB
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
ALP (U/L)	128.83 $\pm$ 32.28	87.0 $\pm$ 24.13	137.67 $\pm$ 11.31	132.33 $\pm$ 41.44	140.83 $\pm$ 24.67	157.17 $\pm$ 42.83	132.0 $\pm$ 17.23	135.33 $\pm$ 68.91

Berdasarkan grafik hasil pengukuran kadar ALP tersebut dapat diketahui bahwa kadar rata-rata ALP tertinggi ditemukan pada kelompok perlakuan betina dosis 600mg/KgBB dengan kadar rata-rata ALP sebesar 157.17 unit per liter. Sedangkan kadar rata-rata ALP terendah ditemukan pada kelompok betina normal dengan kadar rata-rata ALP sebesar 87.0 unit per liter. Untuk mengetahui perbandingan hasil pengukuran rata-rata kadar ALP dari masing-masing kelompok dapat dilihat pada grafik 5.3.

Gambar 5.3 Hasil Pengukuran Kadar ALP



5.2. Analisis Faktorial

Pada penelitian ini. Pemaparan PsP merupakan variable bebas. Sementara variable tergantung adalah kadar AST, ALT dan ALP. Data hasil penghitungan dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas terlebih dahulu. Setelah memenuhi persyaratan uji statistic dilakukan dengan menggunakan *One Way ANOVA* yang digunakan untuk menguji apakah semua kelompok perlakuan memiliki rerata yang sama. Berikut ini merupakan table uji normalitas kadar AST, ALT dan ALP pada keseluruhan kelompok perlakuan jantan.

Tabel 5.4. Uji Normalitas Kelompok Perlakuan Jantan

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AST (U/L)	J Normal	.293	6	.118	.760	6	.065
	J PSP1	.204	6	.200*	.923	6	.527
	J PSP2	.204	6	.200*	.922	6	.523
	J PSP3	.242	6	.200*	.836	6	.121
ALT (U/L)	J Normal	.296	6	.108	.909	6	.430
	J PSP1	.176	6	.200*	.984	6	.968
	J PSP2	.188	6	.200*	.971	6	.901
	J PSP3	.214	6	.200*	.905	6	.407
ALP (U/L)	J Normal	.187	6	.200*	.971	6	.897
	J PSP1	.316	6	.062	.870	6	.227
	J PSP2	.166	6	.200*	.929	6	.574
	J PSP3	.219	6	.200*	.959	6	.810

Dari hasil pengujian normalitas kelompok jantan dapat diketahui bahwa nilai kebermaknaan $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data tersebut menyebar normal.

Tabel 5.5. Uji Homogenitas Kelompok Perlakuan Jantan

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
AST (U/L)	2.161	3	20	.124
ALT (U/L)	.157	3	20	.924
ALP (U/L)	2.833	3	20	.064

Dari hasil pengujian homogenitas kelompok perlakuan jantan tersebut dapat diketahui bahwa nilai kebermaknaan kadar AST $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen. Nilai kebermaknaan kadar ALT $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen. Nilai kebermaknaan kadar ALP $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen.

Selanjutnya dilakukan uji *Oneway* ANOVA untuk melihat pengaruh pemaparan PsP terhadap kadar AST, ALT dan ALP. Berikut ini merupakan table data ANOVA pada kelompok perlakuan jantan.

Tabel 5.6. ANOVA Kelompok Perlakuan Jantan

		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
AST (U/L)	Between Groups	126.167	3	42.056	.286	.835
	Within Groups	2940.333	20	147.017		
	Total	3066.500	23			
ALT (U/L)	Between Groups	34.333	3	11.444	.247	.863
	Within Groups	927.000	20	46.350		
	Total	961.333	23			
ALP (U/L)	Between Groups	528.333	3	176.111	.339	.797
	Within Groups	10375.000	20	518.750		
	Total	10903.333	23			

Berdasarkan uji *OneWay* ANOVA tersebut dapat diketahui bahwa nilai signifikansi kadar AST kelompok perlakuan jantan $p > 0.05$ sehingga

menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan jantan. Nilai signifikansi kadar ALT kelompok perlakuan jantan $p > 0.05$ sehingga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan jantan. Nilai signifikansi kadar ALP kelompok perlakuan jantan $p > 0.05$ sehingga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan jantan.

Berikut ini merupakan table uji normalitas kadar AST, ALT dan ALP pada keseluruhan kelompok perlakuan betina.

Tabel 5.7. Uji Normalitas Kelompok Perlakuan Betina

	Kelompok Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
AST (U/L)	B Normal	.312	6	.069	.767	6	.059
	B PSP1	.175	6	.200*	.912	6	.452
	B PSP2	.167	6	.200*	.969	6	.884
	B PSP3	.228	6	.200*	.830	6	.107
ALT (U/L)	B Normal	.187	6	.200*	.944	6	.689
	B PSP1	.173	6	.200*	.973	6	.914
	B PSP2	.237	6	.200*	.926	6	.548
	B PSP3	.190	6	.200*	.966	6	.863
ALP (U/L)	B Normal	.312	6	.069	.803	6	.062
	B PSP1	.156	6	.200*	.977	6	.934
	B PSP2	.195	6	.200*	.964	6	.848
	B PSP3	.190	6	.200*	.910	6	.438

Dari hasil pengujian normalitas kelompok betina dapat diketahui bahwa nilai kebermaknaan $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data tersebut menyebar normal.

Tabel 5.8. Uji Homogenitas Kelompok Perlakuan Betina

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
AST (U/L)	2.971	3	20	.056
ALT (U/L)	.976	3	20	.424
ALP (U/L)	2.691	3	20	.074

Dari hasil pengujian homogenitas kelompok perlakuan betina tersebut dapat diketahui bahwa nilai kebermaknaan kadar AST $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen. Nilai kebermaknaan kadar ALT $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen. Nilai kebermaknaan kadar ALP $p > 0.05$ sehingga dapat dinyatakan data homogen.

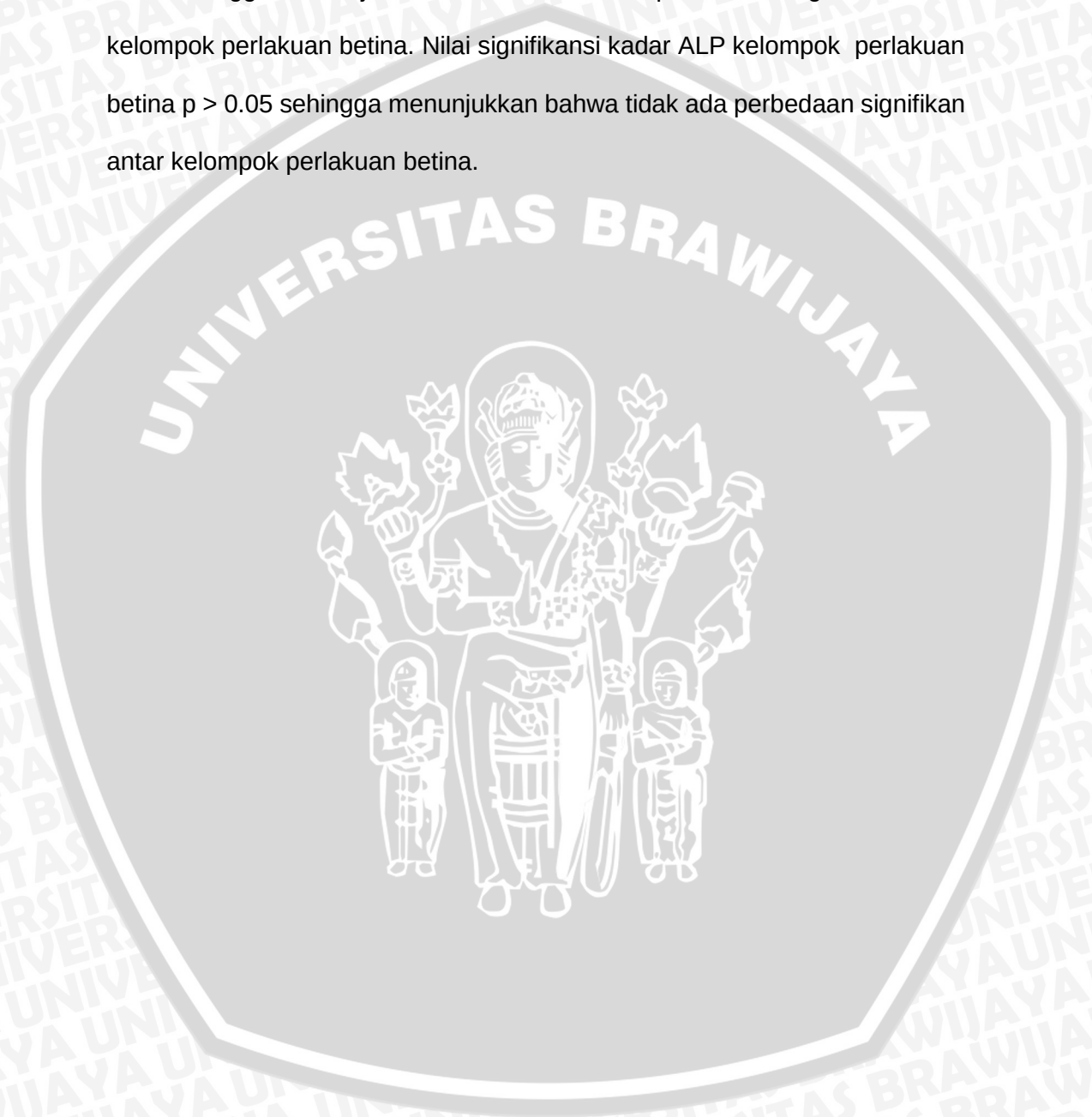
Selanjutnya dilakukan uji *Oneway* ANOVA untuk melihat pengaruh pemaparan PsP terhadap kadar AST, ALT dan ALP. Berikut ini merupakan table data ANOVA pada kelompok perlakuan betina.

Tabel 5.9. ANOVA Kelompok Perlakuan Betina

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AST (U/L)	Between Groups	263.500	3	87.833	1.288	.306
	Within Groups	1363.833	20	68.192		
	Total	1627.333	23			
ALT (U/L)	Between Groups	69.833	3	23.278	.415	.744
	Within Groups	1122.167	20	56.108		
	Total	1192.000	23			
ALP (U/L)	Between Groups	15625.458	3	5208.486	2.345	.103
	Within Groups	44413.500	20	2220.675		
	Total	60038.958	23			

Berdasarkan uji *OneWay* ANOVA tersebut dapat diketahui bahwa nilai signifikansi kadar AST kelompok perlakuan betina $p > 0.05$ sehingga

menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan betina. Nilai signifikansi kadar ALT kelompok perlakuan betina $p > 0.05$ sehingga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan betina. Nilai signifikansi kadar ALP kelompok perlakuan betina $p > 0.05$ sehingga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan betina.



BAB VI

PEMBAHASAN

Untuk mengetahui efek pemaparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kadar AST, ALT dan ALP, maka dilakukan pengukuran dari serum darah yang diambil dari setiap kelompok perlakuan dan kelompok kontrol normal.

6.1. Kadar AST, ALT dan ALP pada Kelompok Tikus Normal

Kadar AST dalam darah dipengaruhi oleh kondisi liver, otot, jantung, otak dan ginjal, karena AST terkandung pada organ-organ tersebut. Sehingga jika terjadi kerusakan atau inflamasi pada liver maka AST akan masuk ke peredaran darah dan menyebabkan kadar AST dalam darah meningkat. Kelompok yang tidak diberi perlakuan PsP pada penelitian ini merupakan kelompok kontrol negatif yang dijadikan patokan normal perhitungan kadar AST. Kelompok ini digunakan sebagai perbandingan terhadap kelompok perlakuan PsP.

Berdasarkan perhitungan kadar AST pada penelitian ini kadar rata-rata AST pada kelompok jantan normal sebesar 89.83 U/L, dengan kadar terendah sebesar 75 U/L dan kadar tertinggi sebesar 104 U/L. Sedangkan kadar rata-rata AST pada kelompok betina normal sebesar 86.67 U/L, dengan kadar terendah sebesar 85 U/L dan kadar tertinggi sebesar 88 U/L. Kadar AST rata-rata pada kelompok normal ini paling rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan PsP. Pada penelitian Babu (2012) didapatkan kadar AST rata-rata pada kelompok normal sebesar 99.73 U/L, kadar ini tidak jauh berbeda dengan kadar rata-rata AST kelompok normal pada penelitian ini.

Kadar ALT dalam darah dipengaruhi oleh kondisi jaringan liver, karena liver merupakan organ dengan kandungan ALT terbesar, dan terkandung dalam jumlah kecil di organ yang lain, sehingga ALT lebih spesifik terhadap liver. Jika terjadi kerusakan pada liver, maka ALT akan larut ke dalam aliran darah, yang menyebabkan meningkatkan kadar ALT dalam darah, dimana secara klinis jika terjadi peningkatan kadar ALT dalam darah dapat diindikasikan bahwa terjadi kerusakan pada liver. Kelompok yang tidak diberi perlakuan PsP pada penelitian ini merupakan kelompok kontrol negatif yang dijadikan patokan normal perhitungan kadar ALT. Kelompok ini digunakan sebagai perbandingan terhadap kelompok perlakuan PsP.

Berdasarkan perhitungan kadar ALT pada penelitian ini kadar rata-rata ALT pada kelompok jantan normal sebesar 60.5 U/L, dengan kadar terendah sebesar 51 U/L dan kadar tertinggi sebesar 73 U/L. Sedangkan kadar rata-rata ALT pada kelompok betina normal sebesar 54.67 U/L, dengan kadar terendah sebesar 46 U/L dan kadar tertinggi sebesar 63 U/L. Kadar ALT rata-rata pada kelompok normal ini paling rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan PsP. Pada penelitian Babu (2012) didapatkan kadar ALT rata-rata pada kelompok normal sebesar 51.61 U/L, kadar ini tidak jauh berbeda dengan kadar rata-rata ALT kelompok normal pada penelitian ini.

Alkalin fosfatase (ALP) merupakan enzim yang terkandung dalam sel yang berada pada saluran empedu dari liver. Peningkatan kadar ALP terjadi jika terdapat sumbatan saluran empedu, penyakit infiltrat pada liver atau kolestatis intrahepatik. Kadar ALP dalam darah dipengaruhi oleh

disfungsi hati, saluran empedu, atau kantung empedu. Jika terjadi kerusakan pada organ-organ tersebut akan menyebabkan meningkatnya kadar ALP dalam darah, karena sel mukosa pada system empedu dari hati merupakan sumber dari ALP. Kelompok yang tidak diberi perlakuan PSp pada penelitian ini merupakan kelompok kontrol negatif yang dijadikan patokan normal perhitungan kadar ALP. Kelompok ini digunakan sebagai perbandingan terhadap kelompok perlakuan PSp.

Berdasarkan perhitungan kadar ALP pada penelitian ini kadar rata-rata ALP pada kelompok jantan normal sebesar 128.83 U/L, dengan kadar terendah sebesar 84 U/L dan kadar tertinggi sebesar 159 U/L. Sedangkan kadar rata-rata ALP pada kelompok betina normal sebesar 87 U/L, dengan kadar terendah sebesar 63 U/L dan kadar tertinggi sebesar 118 U/L. Pada penelitian Babu (2012) didapatkan kadar ALP rata-rata pada kelompok normal sebesar 151.71 U/L, kadar ALP yang lebih tinggi ini kemungkinan dipengaruhi oleh usia tikus, dimana tikus pada penelitian Babu ini lebih muda karena hanya mengalami paparan selama tujuh hari kemudian dibedah. Hal ini sesuai dengan Kaslow (2013) yang menyebutkan bahwa pada usia muda akan memiliki kadar ALP yang lebih tinggi.

6.2. Kadar AST, ALT dan ALP pada Kelompok Perlakuan

6.2.1. Kadar AST pada Kelompok Perlakuan

Kadar rata-rata AST kelompok perlakuan jantan tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300mg/KgBB sebesar 94.17 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 600mg/KgBB sebesar 88.33 U/L. Sedangkan kadar rata-rata AST kelompok perlakuan betina tertinggi

didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 600mg/KgBB sebesar 95 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300mg/KgBB sebesar 91.5 U/L.

Bila dibandingkan dengan kelompok normal pada penelitian ini yang sebesar 89.83 U/L pada jantan dan 86.67 U/L pada betina, kadar AST pada kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Peningkatan kadar AST ini kemungkinan dipengaruhi oleh trauma ataupun inflamasi yang terjadi pada tikus. Hal ini sesuai dengan Nyblom et al. (2004) yang menyebutkan bahwa meningkatnya kadar AST juga bisa disebabkan karena trauma, inflamasi maupun infeksi.

Berdasarkan Grafik 5.1 dapat diketahui bahwa pada kelompok perlakuan jantan kadar AST rata-rata memiliki pola dimana tertinggi pada kelompok perlakuan PsP 300 mg/KgBB yang kemudian turun pada kelompok perlakuan PsP 600 mg/KgBB dan kembali naik lagi pada kelompok perlakuan 1200 mg/KgBB, tetapi perbedaan antar kelompok serta perbandingan dengan kelompok normal tidak jauh berbeda. Kadar rata-rata AST yang memiliki pola yang acak ini menunjukkan bahwa pemberian PsP ini tidak memberikan efek yang mampu menunjukkan pola suatu pengaruh yang jelas. Sedangkan pada kelompok perlakuan betina berdasarkan Grafik 5.1, kadar AST rata-rata memiliki pola dimana semakin meningkat pada kelompok perlakuan PsP 300 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB, tetapi pada kelompok perlakuan PsP 1200 mg/KgBB kadar rata-rata AST mengalami penurunan, tetapi perbedaan rata-rata kadar AST tersebut sangat tipis serta tidak berbeda jauh dibandingkan kelompok normal.

6.2.2. Kadar ALT pada Kelompok Perlakuan

Kadar rata-rata ALT kelompok perlakuan jantan tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300mg/KgBB sebesar 62.83 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 600mg/KgBB sebesar 59.67 U/L, sedangkan kadar rata-rata ALT kelompok perlakuan betina tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 1200mg/KgBB sebesar 53 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300mg/KgBB sebesar 50.33 U/L.

Bila dibandingkan dengan kelompok normal pada penelitian ini yang sebesar 60.5 U/L pada jantan dan 54.67 U/L pada betina, kadar ALT pada kelompok perlakuan sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Peningkatan kadar ALT ini kemungkinan dipengaruhi oleh trauma ataupun inflamasi yang terjadi pada tikus. Hal ini sesuai dengan Nyblom et al. (2004) yang menyebutkan bahwa meningkatnya kadar ALT juga bisa disebabkan karena trauma, inflamasi maupun infeksi.

Berdasarkan Grafik 5.2 dapat diketahui bahwa pada kelompok perlakuan jantan kadar ALT rata-rata memiliki pola dimana tertinggi pada kelompok perlakuan PsP 300 mg/KgBB yang kemudian turun pada kelompok perlakuan PsP 600 mg/KgBB dan kembali naik lagi pada kelompok perlakuan 1200 mg/KgBB, tetapi perbedaan antar kelompok serta perbandingan dengan kelompok normal tidak jauh berbeda. Kadar rata-rata ALT yang memiliki pola yang acak ini menunjukkan bahwa pemberian PsP ini tidak memberikan efek yang mampu menunjukkan pola suatu pengaruh yang jelas.

6.2.3. Kadar ALP pada Kelompok Perlakuan

Kadar rata-rata ALP kelompok perlakuan jantan tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 600mg/KgBB sebesar 140.83 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 1200mg/KgBB sebesar 132 U/L. Sedangkan kadar rata-rata ALP kelompok perlakuan betina tertinggi didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 600mg/KgBB sebesar 157.17 U/L, sedangkan kadar terendah didapatkan pada kelompok perlakuan dengan dosis 300mg/KgBB sebesar 132.33 U/L.

Bila dibandingkan dengan kelompok normal pada penelitian ini yang sebesar 128.83 U/L pada jantan dan 87 U/L pada betina, adanya kadar ALP pada kelompok perlakuan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan kelompok normal kemungkinan disebabkan oleh kealiran pada tulang atau trauma yang dialami tikus. Hal ini sesuai dengan Kaslow (2013) yang menyebutkan bahwa peningkatan kadar ALP bisa disebabkan oleh kelainan pada tulang.

Berdasarkan Grafik 5.3 dapat diketahui bahwa kadar rata-rata ALP semakin meningkat pada kelompok perlakuan PsP 300 mg/KgBB dan 600 mg/KgBB baik pada kelompok jantan maupun betina, tetapi pada kelompok perlakuan PsP 1200 mg/KgBB kadar rata-rata ALP mengalami penurunan. Tetapi perbedaan yang ditemukan antar kelompok perlakuan ini tidak signifikan.

6.3. Analisis Perbedaan Kadar AST, ALT dan ALP Antar Kelompok

Perlakuan terhadap Kelompok Normal

Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar AST, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar AST dari kelompok perlakuan jantan yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar AST, baik pada dosis 300mg/KgBB, 600mg/KgBB maupun 1200mg/KgBB. Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar AST, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar AST dari kelompok perlakuan betina yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar ALT, baik pada dosis 300mg/KgBB, 600mg/KgBB maupun 1200mg/KgBB.

Kadar AST dalam darah dipengaruhi oleh kondisi liver, otot, jantung, otak dan ginjal, karena AST terkandung pada organ-organ tersebut. Sehingga jika terjadi kerusakan atau inflamasi pada liver maka AST akan masuk ke peredaran darah dan menyebabkan kadar AST dalam darah meningkat. Berdasarkan pada penelitian yang telah dilakukan pada tikus wistar tersebut dapat diketahui bahwa baik pada kelompok perlakuan jantan maupun betina, pemberian paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* tidak memberikan efek yang berarti, yaitu dalam meningkatkan kadar AST dalam darah. Hal ini membuktikan bahwa paparan subkronik

PsP tidak memberikan efek toksik terhadap integritas sel hepatosit pada liver. Jika dibandingkan dengan penelitian lain oleh Zhou et al. (2007) yang menyebutkan bahwa *Ganoderma lucidum* meningkatkan hepatoproteksi terhadap penyebab kerusakan liver dan bisa digunakan untuk mengobati penyakit hepatitis kronis, serta didukung pula oleh penelitian He et al. (2008) dan Shia et al. (2007) yang menyebutkan bahwa peptida *Ganoderma lucidum* memberikan efek hepatoprotektif melawan *liver injury*, dimana mampu menurunkan kadar AST yang mulanya tinggi, maka hasil penelitian ini sesuai yaitu PsP *Ganoderma lucidum* tidak mempengaruhi kadar AST. Serta tidak adanya efek yang signifikan pada kedua kelompok, jantan dan betina, hal ini menunjukkan bahwa efek paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak dipengaruhi oleh hormon.

Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar ALT, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar ALT dari kelompok perlakuan jantan yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar ALT, baik pada dosis 300mg/KgBB, 600mg/KgBB maupun 1200mg/KgBB. Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar ALT, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar ALT dari kelompok perlakuan betina yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok

perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar AST, baik pada dosis 300mg/KgBB, 600mg/KgBB maupun 1200mg/KgBB.

Kadar ALT dalam darah dipengaruhi oleh kondisi jaringan liver, karena liver merupakan organ dengan kandungan ALT terbesar, dan terkandung dalam jumlah kecil di organ yang lain, sehingga ALT lebih spesifik terhadap liver. Jika terjadi kerusakan pada liver, maka ALT akan larut ke dalam aliran darah, yang menyebabkan meningkatkan kadar ALT dalam darah, dimana secara klinis jika terjadi peningkatan kadar ALT dalam darah dapat diindikasikan bahwa terjadi kerusakan pada liver.

Berdasarkan pada penelitian yang telah dilakukan pada tikus wistar tersebut dapat diketahui bahwa baik pada kelompok perlakuan jantan maupun betina, pemberian paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* tidak memberikan efek yang berarti, yaitu dalam meningkatkan kadar ALT dalam darah. Hal ini membuktikan bahwa paparan subkronik PsP tidak memberikan efek toksik terhadap integritas sel hepatosit pada liver. Jika dibandingkan dengan penelitian lain oleh Zhou et al. (2007) yang menyebutkan bahwa *Ganoderma lucidum* meningkatkan hepatoproteksi terhadap penyebab kerusakan liver dan bisa digunakan untuk mengobati penyakit hepatitis kronis, didukung pula oleh penelitian He et al. (2008) dan Shia et al. (2007) yang menyebutkan bahwa peptida *Ganoderma lucidum* memberika efek hepatoprotektif melawan *liver injury*, dimana mampu menurunkan kadar ALT yang mulanya tinggi, maka hasil penelitian ini sesuai yaitu PsP *Ganoderma lucidum* tidak mempengaruhi kadar ALT. Serta tidak adanya efek yang signifikan pada kedua kelompok, jantan dan

betina, hal ini menunjukkan bahwa efek paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak dipengaruhi oleh hormon.

Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar ALP, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar ALP dari kelompok perlakuan jantan yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar ALP. Berdasarkan hasil penelitian mengenai kadar ALP, didapatkan dari hasil pengukuran bahwa kadar ALP dari kelompok perlakuan betina yang diberikan paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menunjukkan bahwa paparan subkronik PsP *Ganoderma lucidum* terhadap kelompok perlakuan tidak memberikan efek yang berarti terhadap kadar ALP, baik pada dosis 300mg/KgBB, 600mg/KgBB maupun 1200mg/KgBB.

Alkalin fosfatase (ALP) merupakan enzim yang terkandung dalam sel yang berada pada saluran empedu dari liver. Peningkatan kadar ALP terjadi jika terdapat sumbatan saluran empedu, penyakit infiltrat pada liver atau kolestatis intrahepatik. Kadar ALP dalam darah dipengaruhi oleh disfungsi hati, saluran empedu, atau kantung empedu. Jika terjadi kerusakan pada organ-organ tersebut akan menyebabkan meningkatnya kadar ALP dalam darah, karena sel mukosa pada system empedu dari hati merupakan sumber dari ALP. Berdasarkan pada penelitian yang telah dilakukan pada tikus wistar tersebut dapat diketahui bahwa baik pada kelompok perlakuan jantan maupun betina, pemberian paparan subkronik

PsP *Ganoderma lucidum* tidak memberikan efek yang berarti, yaitu dalam meningkatkan kadar ALP dalam darah. Hal ini membuktikan bahwa paparan subkronik PsP tidak memberikan efek toksik terhadap fungsi sekresi pada liver. Jika dibandingkan dengan penelitian lain oleh Zhou et al. (2007) yang menyebutkan bahwa *Ganoderma lucidum* meningkatkan hepatoproteksi terhadap penyebab kerusakan liver dan bisa digunakan untuk mengobati penyakit hepatitis kronis, maka hasil penelitian ini sesuai yaitu PsP *Ganoderma lucidum* tidak mempengaruhi kadar ALP. Serta tidak adanya efek yang signifikan pada kedua kelompok, jantan dan betina, hal ini menunjukkan bahwa efek paparan PsP *Ganoderma lucidum* tidak dipengaruhi oleh hormon.

6.4. Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran

Potensi atau manfaat dari peptida polisakarida (PsP) dari jamur *Ganoderma lucidum* terhadap integritas hepatosit liver dan fungsi ekskresi liver dapat dibuktikan dengan hasil penelitian mengenai kadar AST, ALT dan ALP tersebut. Dari analisis data tidak didapatkan suatu efek yang bermakna terhadap kadar AST, ALT dan ALP dari perbedaan pemberian dosis PsP, maka dapat ditarik kesimpulan bahwa PsP tidak berpengaruh terhadap liver. Dengan demikian, berdasarkan Sargowo (2013) PsP dapat digunakan dalam bidang kesehatan, diantaranya dapat diikutsertakan dalam terapi suatu penyakit khususnya pada penyakit kardiovaskular sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat menghambat dan memperlambat proses atherosclerosis. Pemanfaatan Jamur *Ganoderma lucidum* sebagai obat yang dapat diberikan dengan mudah pada penderita penyakit kardiovaskular dalam terapinya juga dapat memberi manfaat

terhadap proses prevensi, promotif maupun rehabilitatif pada penyakit kardiovaskular.

6.5. Keterbatasan Penelitian

Terdapat beberapa faktor yang menjadi keterbatasan peneliti dalam melaksanakan penelitian mengenai uji toksisitas subkronik Peptida Polisakarida Ganoderma lucidum terhadap kadar AST, ALT dan ALP pada tikus wistar. Pengendalian kandang tikus dimana satu kandang diisi beberapa tikus dapat menyebabkan terjadinya trauma, inflamasi maupaun infeksi pada tikus, serta tidak dilakukannya pengamatan secara histopatologi menyebabkan peneliti tidak dapat mengamati pengaruhnya terhadap sel-sel liver secara langsung.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai uji toksisitas subkronik Peptida polisakarida (PsP) *Ganoderma lucidum* terhadap integritas sel hepatosit dan fungsi ekskresi liver pada tikus wistar, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian PsP *Ganoderma lucidum* secara subkronik pada tikus wistar tidak mempengaruhi kadar AST, ALT dan ALP.

7.2 Saran

Beberapa hal yang perlu dilakukan sebagai tindak lanjut penelitian ini:

1. Perlu adanya penelitian lanjutan dengan metode pemberian PsP yang lain.
2. Perlu dilakukan penelitian dengan pengamatan terhadap histopatologi liver.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan pada tahap *clinical trial* agar PsP dapat dikonsumsi oleh masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Amiria FD. 2008. *Uji toksisitas akut bahan obat herbal "X" ditinjau dari nilai LD50 serta fungsi hati dan ginjal pada mencit putih*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Babu AVL, Arunachalam G, Jayaveera KN, Madhavan V, Banu S. Hepatoprotective Activity of Methanolic Extract of *Ecbolium Viride* (Forssk.) Alston Roots Against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity. *IRJP*, 2012; 3(8): 251-253.
- Badan POM. 2013. *Data Kasus Keracunan Nasional 2013*. Badan POM RI. Jakarta.
- Badan POM. 2014. *Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No.7 tahun 2014: Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. BPOM RI. Jakarta.
- Bao X, Liu C, Fang J, Li X. Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Carbohydr Res*, 2001;332: 67–74.
- Bao X, Wang X, Dong Q, Fang J, Li X. Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 2002; 59: 175–81.
- Bayupurnama P. Hepatotoksisitas imbas obat. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. 4th ed*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen ilmu Penyakit dalam FK UI; 2006. 471-2.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 2006. *Biochemistry*. WH Freeman: 656-660. ISBN 978-0-7167-8724-2.
- Bishop, Michael LF, Edward P, Schoeff LE. 2010. *Clinical Chemistry, Techniques, Principles, Correlations 6th Edition*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Boh B, Berovic M, Zhang J, Zhi-Bin L. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds. *Biotechnol Annu Rev*, 2007;13: 265–301.
- Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Minireview: Mushrooms, tumors and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999; 221: 281–93.
- Cao QZ, Lin ZB. 2003. Antitumor and anti-angiogenic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25(6): 833-838.

Chandrasoma P, Taylor CR. 1995. *Concise Pathology*, 2nd Ed., Appleton & Lange, East Norwalk, CT.

Chang ST, Buswell JA. Mushroom nutraceuticals. *World J Microbiol Biotechnol*, 1996; 12: 473–6.

Chien CM, Cheng JL, Chang WT. Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56+ NK-cell cytotoxicity in cord blood. *Bioorg Med Chem*, 2004; 12: 5603–9.

Crawford JM. Liver and biliary tract. In: *Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. 880-1,903.

DEPKES RI. 2007. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hati*. DEPKES RI. Jakarta.

Donatus IA. 2001. *Toksikologi Dasar, Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi*. Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.

Dong Y, Kwan CY, Chen ZN, Yang MM. Antitumor effects of a refined polysaccharide peptide fraction isolated from *Coriolus versicolor*: in vitro and in vivo studies. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1996; 92(2): 140-8.

Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. 2000. *Laboratory Medicine Practice Guidelines*. Laboratory guidelines for screening, diagnosis and monitoring hepatic injury. The National Academy of Clinical Biochemistry.

Dufour DR. Assessment of liver fibrosis: Can serum become the sample of choice? *Clinical Chemistry*, 2005; 51/10: 1763-4.

Dufour DR. Liver disease. Dalam: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostocs*. 4th ed, St Louis: Elsevier Saunders, 2006 p:[1777-827](#).

Dugdale DC. 2013. AST. University of Washington School of Medicine. (Online). (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003472.htm> diakses 6 Mei 2014)

Eatau DL, Klaassen CD. 2001. *Principle of Toxicology*, In Klaassen C.D. (Ed).

Fauci AS, Kasper DL Longo DS, Braunwald E, Hauser SL, JL Jameson, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. e-Book New York: McGraw-Hill, 2008. Chapter 296-296.

Ganopedia. 2011. *Ganoderma lucidum – Morphology, Taxonomy and Life cycle*. (Online). (<http://ganopedia.com/2011/08/ganoderma-lucidum-%E2%80%93-morphology-taxonomy-and-life-cycle>, diakses tanggal 1 September 2014)

- Gaze DC. 2007. Peran biomarker jantung yang ada dan baru untuk cardioprotection. *Opini Lancar Investigational Obat*, 2007; 8 (9): 711 PMID 17729182.
- He H, He JP, Sui YJ, Zhou SQ, Wang J. The Hepatoprotective Effects of Ganoderma Lucidum Peptides Against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of Food Biochemistry*, 2008; 32: 628-641.
- Hikino H, Konno C, Mirin Y, Hayashi T. Isolation and hypoglycemic activity of ganoderans A and B, glycans of Ganoderma lucidum fruit bodies. *Planata Med*, 1985; 4: 339-40.
- Ho YW, Yeung JS, Chiu PK, Tang WM, Lin ZB, Man RY, Lau CS. Ganoderma lucidum polysaccharide peptide reduced the production of proinflammatory cytokines in activated rheumatoid synovial fibroblast. *Mol Cell Biochem*, 2007; 301: 173-9.
- Ji Z, Tang Q, Zhang J, Yang Y, Jia W, Pan Y. Immunomodulation of RAW264.7 macrophages by GLIS, a proteopolysaccharide from Ganoderma lucidum. *J Ethnopharmacol*, 2007; 112: 445-50.
- Kaslow JE. 2013. *Alkaline Phosphatase. Board Certified Internal Medicine*. (Online). (http://www.drkaslow.com/html/alkaline_phosphatase.html, diakses tanggal 26 Agustus 2014)
- Kee JL. 2007. *Pedoman Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnostik Ed. 6 : 15-16*. Jakarta: EGC.
- Lee KM, Lee SY, Lee HY. Bistage control of pH for improving exopolysaccharide production from mycelia of Ganoderma lucidum in an air-lift fermentor. *J Biosci Bioeng*, 1999; 88: 646-50.
- Li Z, Liu J, Zhao Y. Possible mechanism underlying the antiherpetic activity of a proteoglycan isolated from the mycelia of Ganoderma lucidum in vitro. *J Biochem Mol Biol*, 2005; 38(1): 34-40.
- Loomis TA. 1978. *Toksikologi Dasar*, diterjemahkan oleh Imono Argo Donatos, Edisi III, IKIP Semarang Press, Semarang.
- Lu FC, Kacew S. 2009. Toxicity of metals, Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs, and Risk Assessment. Informa Healthcare, USA.
- Mau JL, Lin HC, Chen CC. Non-volatile components of several medicinal mushrooms. *Food Res Int*, 2001; 34: 521-6.
- Miyazaki T, Nishijima M. Studies on fungal polysaccharides. XXVII. Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharide of Ganoderma lucidum. *Chem Pharm Bull*, 1981; 29: 3611-16.

Nierenberg. 2014. *Getting too much of vitamins and minerals*. WebMD. (Online). (<http://www.webmd.com/food-recipes/features/effects-of-taking-too-many-vitamins>, diakses tanggal 8 Agustus 2014)

Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. 2004. High AST/ALT Ratio May Indicate Advanced Alcoholic Liver Disease than Heavy Drinking. *Alcohol*. 39(4): 336-339.

Pincus MR, Tierno P, Fenelus M, Bowne WB, Bluth MH. Evaluation of liver function. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 21.

Pincus MR, Tierno P, Dufour DR. Evaluation of liver function. Dalam: McPherson RA, Pincus MR. (eds). *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21th ed, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007 p 263-76.

Prieto P, Clemenson C, Meneguz A, Pfaller W, Sauer UG, Westmoreland C. 2005. Subacute and Subchronic Toxicity. *Altern Lab Anim* 2005 Jul; 33 Suppl 1:109-16.

Ridwan E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc*, 2013; 63: 112-6.

Robins SL, Kumar V. *Buku ajar patologi II*. 4th ed. Jakarta: EGC; 1995. 318.

Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK, Prasad GB, Bisen PS. *Ganoderma lucidum*: A potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009; 10(8): 717-42.

Sargowo D, Widodo A, Wihastuti TA. 2013. Pengembangan Potensi Peptida Polisakarida (*Ganoderma lucidum*) sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi: Upaya Penanganan Komprehensif Penyakit Kardiovaskuler. Universitas Brawijaya, Malang.

Setiawati A, Suryatna FD, Gan S. 2007. Pengantar Farmakologi dalam *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Gunawan, Sulistia Gan (editor)., Departemen Farmakologik dan Terapeutik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.

Sherlock S. 1990. Penyakit hati dan sistem saluran empedu. Jakarta: Widya Medika; 1990. 384-7.

Shia Y, Sunb J, Hea H, Guoa H, Zhanga S. Hepatoprotective Effects of *Ganoderma lucidum* Peptides Againsts D-Galactosamine-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007. 117(3): 415-419.

Silva D. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment. *Integr Cancer Ther*, 2003; 2(4): 358-64.

- Stacey NH. Occupational Toxicology 2nd Edition. CRC Press, 2004. USA.
- Toai T, Ban V, Tu L, Hanh N. Study on polysaccharide (1,3)- β -D-glucan from *Ganoderma Lucidum*. *Journal of Chemistry*, 2005; 43: 258-262.
- Taqwireyi D, Ball DE, Nhachi CF. Traditional medicine poisoning in Zimbabwe: clinical presentation and management in adult. *Hum Exp Toxicol*, 2002 Nov; 21(11): 579-86.
- Taylor R. 2013. Type 2 Diabetes: Etiology and Reversibility. *Diabetes Care* 36: April 2013: 1047-1055.
- Tomoda M, Gonda R, Kasahara Y, Hikino H. Glycan structures of ganoderans B and C, hypoglycemic glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Phytochemistry*, 1986; 25: 2817-20.
- Tzanakakis et al. "Liver Assist Devices." Annual Review of Biomedical Engineering, 2000, 02:p.607-632.
- Upton R. 2000. American Herbal Pharmacopeia and Therapeutic Compendium: Reishi Mushroom, *Ganoderma lucidum*. Standards of Analysis, Quality Control, and Therapeutics. U.S.A. Canada: Santa Cruz.
- Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. Herbal Medicine, 2nd Edition: *Ganoderma Lucidum* (Lingzhi or Reishi). CRC Press; 2011. ISBN-13: 978-1-4398-0713-2.
- Wachtel-Galor S, Buswell JA, Tomlinson B, Benzie IFF. Lingzhi polyphorous fungus. In: Herbal and Traditional Medicine: Molecular Aspects of Health. New York: Marcel Dekker Inc; 2004. pp. 179-228.
- Wang YY, Khoo KH, Chen ST, Lin CC, Wong CH, Lin CH. Studies on the immunomodulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: Functional and proteomic analyses of a fucose-containing glycoprotein fraction responsible for the activities. *Bioorg Med Chem*, 2002; 10: 1057-62.
- Widmann FK. 2004. *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium Ed. 11 (Clinical Interpretation of Laboratory Tests)*: 303-305. Jakarta: EGC. ISBN 979-448-075-4.
- Wirasuta IMAG, Niruri R. 2006. *Buku Ajar Toksikologi Umum*. Jurusan Farmakologi, UNUD.
- Wu Y, Wang D. A new class of natural glycopeptides with sugar moiety-dependent antioxidant activities derived from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies. *J Proteome Res*, 2009; 8: 436-42.
- Xu Z, Chen X, Zhong Z, Chen L, Wang Y. 2011. *Ganoderma lucidum* polysaccharides : immunomodulation and potential anti-tumor activities. *Am J Chin Med*, 2011; 39(1): 15-27.

You YH, Lin ZB. 2002. Protective effects of Ganoderma lucidum polysaccharides peptide on injury of macrophages induced by reactive oxygen species. *Acta Pharmacol Sin*, 2002 Sep; 23 (9): 787-791.

Zhang L, Zhang M, Chen J. Solution properties of antitumor carboxymethylated derivatives of α -(1 $\rightarrow$ 3)-D-Glucan from Ganoderma lucidum. *Chin J Polym Sci*, 2001; 19: 283-9.

Zhou X, Lin J, Yin Y, Zhao J, Sun X, Tang K. Ganodermataceae: Natural products and their related pharmacological functions. *Am J Chin Med*, 2007; 35: 559-74.



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang tersebut di bawah ini

Nama : Ahmad Izzuddin Ardi

NIM : 125070100111084

Judul Skripsi/Tugas Akhir : Pengaruh Paparan Subkronik Peptida Polisakarida (Psp) *Ganoderma Lucidum* Terhadap Kadar Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) Dan Alkali Fosfatase (ALP) Pada Tikus Wistar.

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atas pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan tugas akhir ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 17 November 2015

Yang membuat pernyataan,

Ahmad Izzuddin Ardi

NIM. 125070100111084

LAMPIRAN

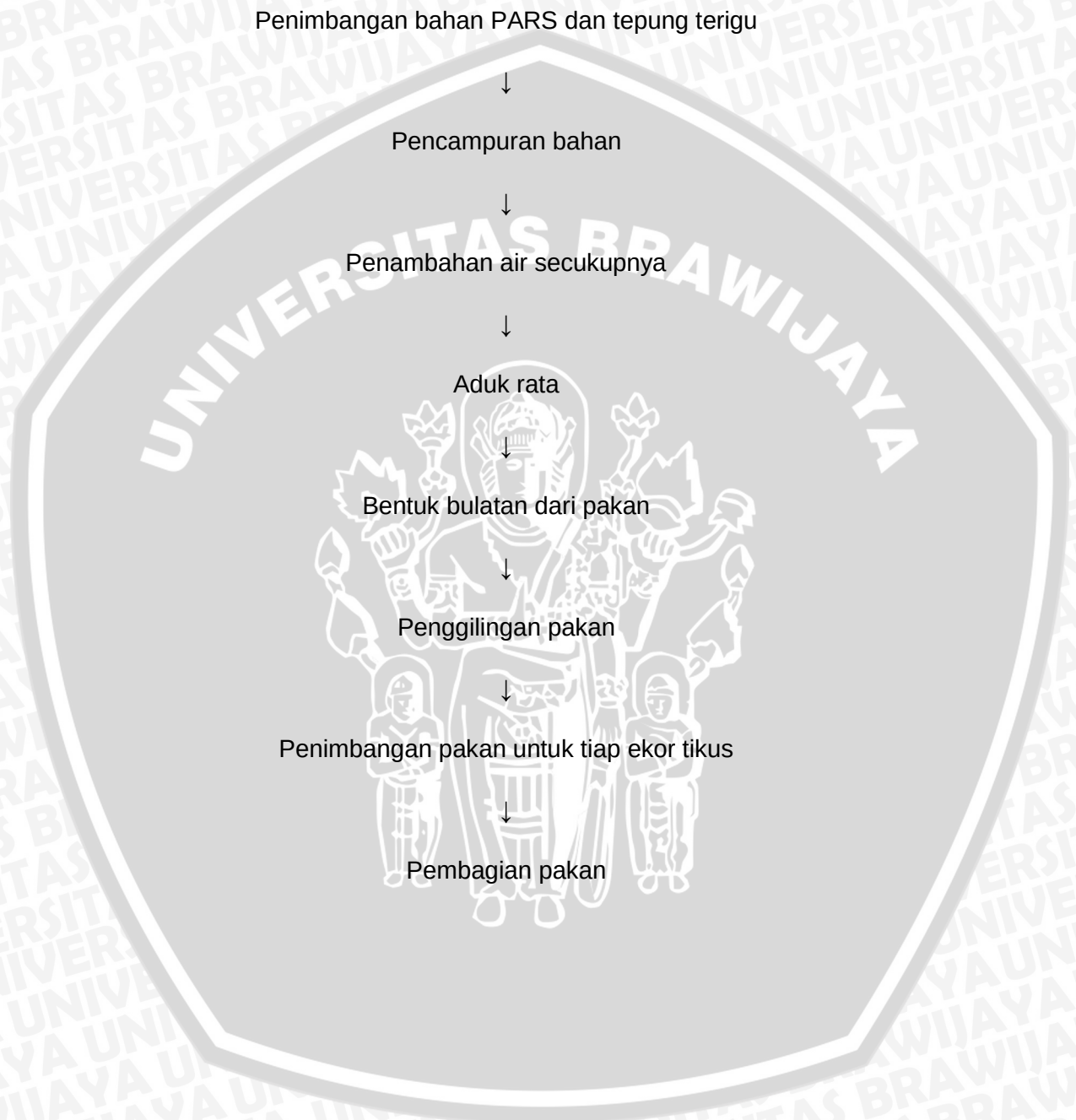
Lampiran 1 Hasil pengukuran kadar AST, ALT dan ALP

Kelompok	Nomor	AST	ALT	ALP
Jantan Kontrol Normal	1	104.0	58.0	158.0
	2	77.0	58.0	177.0
	3	78.0	65.0	154.0
	4	101.0	51.0	132.0
	5	75.0	58.0	169.0
	6	104.0	73.0	151.0
Betina Kontrol Normal	1	88.0	46.0	117.0
	2	85.0	56.0	72.0
	3	88.0	48.0	74.0
	4	86.0	55.0	78.0
	5	88.0	63.0	118.0
	6	85.0	60.0	63.0
Jantan PsP 300mg/KgBB	1	97.0	57.0	144.0
	2	88.0	52.0	149.0
	3	95.0	73.0	142.0
	4	102.0	63.0	129.0
	5	103.0	64.0	119.0
	6	80.0	68.0	143.0
Betina PsP 300mg/KgBB	1	91.5	59.0	193.0
	2	87.0	42.0	149.0
	3	96.0	35.0	111.0
	4	91.5	50.5	152.0
	5	97.0	50.5	116.0
	6	86.0	65.0	73.0
Jantan PsP 600mg/KgBB	1	104.0	53.0	133.0
	2	86.0	57.0	117.0
	3	87.0	63.0	142.0
	4	106.0	56.0	180.0
	5	70.0	68.0	116.0
	6	77.0	61.0	157.0
Betina PsP 600mg/KgBB	1	105.0	60.0	179.0
	2	110.0	50.0	152.0
	3	78.0	46.0	211.0
	4	95.0	55.0	96.0
	5	87.0	50.0	184.0
	6	95.0	45.0	121.0
Jantan PsP 1200mg/KgBB	1	102.0	66.0	121.0
	2	99.0	64.0	111.0
	3	103.0	62.0	122.0
	4	82.0	54.0	137.0

Betina PsP 1200mg/KgBB	5	83.0	70.0	143.0
	6	87.0	87.0	158.0
	1	96.0	46.0	116.0
	2	90.0	62.0	149.0
	3	103.0	51.0	223.0
	4	102.0	50.0	60.0
	5	75.0	54.0	62.0
	6	101.0	55.0	202.0



Lampiran 2 Diagram Alur Pembuatan Pakan Diet Normal



Lampiran 3 Alur Pembuatan PsP *Ganoderma lucidum*

Proses up stream

Pemilihan badan buah jamur *Ganoderma lucidum*



Inokulasi pada media PDA



Miselia tumbuh pada media PDA

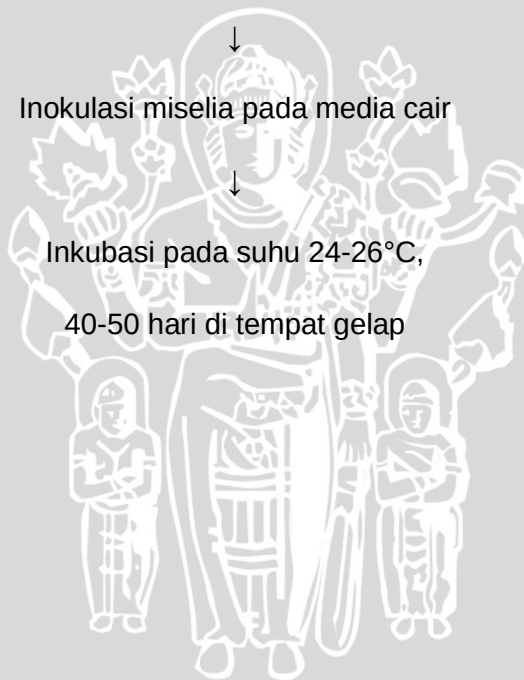


Inokulasi miselia pada media cair



Inkubasi pada suhu 24-26°C,

40-50 hari di tempat gelap



Proses down stream

Pemanenan miselia *Ganoderma lucidum*

Homogenisasi

Ekstraksi

Sentrifugasi

Presipitasi

Evaporasi

Liofilisasi

Ekstrak padat kering

Pengukuran kadar β -1,3/1,6-D-Glukan

Lampiran 4 Ethical Clearance



**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
Dr SAIFUL ANWAR**
Jl. Jaksa agung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/112/K.3/302 /2014

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Pengembangan Potensi Peptida polisakarida (Ganoderma Lucidium) Sebagai Antioksidan dan Antiinflamasi : Upaya Penanganan Komprehensif Penyakit Kardiovaskuler

PENELITI UTAMA: Prof. Dr. dr. H. Djanggan Sargowo, Sp.PD, Sp.JP (K), FIHA, FACC, FESC, FCAPC, FASCC

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

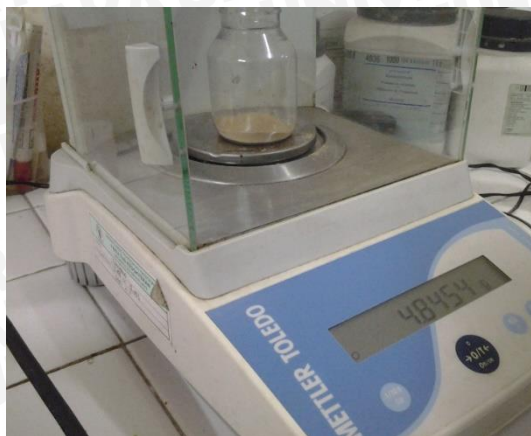
MALANG,

11 OCT 2014

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN

Dr.dr Pudji Rahaju, Sp THT-KL (K)

Lampiran 5 Dokumentasi



Penimbangan Dosis PsP



Pembuatan dan penimbangan pakan tikus



Persiapan bahan untuk pemberian PsP tiap dosis



Menakar air 50 mL sebelum dicampurkan dengan PsP



Mencampurkan air dengan PsP



Mengaduk larutan PsP hingga larut



Penyondean PsP ke semua tikus kelompok perlakuan



Penyondean PsP ke semua tikus kelompok perlakuan



Pembiusan tikus sebelum dibedah



Pembedahan dan pengambilan darah tikus



Memasukkan darah tikus ke dalam vacutainer



Sentrifuge darah sebelum dilakukan pemeriksaan kimia darah