

## Efek Hepatoprotektif *Rosella (Hibiscus sabdariffa L.)* pada Tikus Model Hepatitis

Ike Rostikawati Husen, Herri S. Sastramihardja

Departemen Farmakologi & Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

### Abstrak

Hepatitis disebabkan oleh polutan yang menimbulkan stres oksidatif. Secara tradisional *rosella (Hibiscus sabdariffa L.)* mengandung flavonoid, suatu antioksidan yang digunakan untuk mengobati penyakit hati. Penelitian bertujuan menentukan efek hepatoprotektif ekstrak etanol bunga *rosella* segar (EEBRS) terhadap kadar malondialdehid (MDA) hati, *serum glutamic piruvic transaminase* (SGPT), dan kerusakan morfologi hepatosit tikus model hepatitis dibandingkan dengan efek vitamin E. Telah dilakukan penelitian ekperimental laboratorik di Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Agustus 2009 dengan menggunakan 25 ekor tikus Wistar jantan dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok 1/kontrol negatif, kelompok 2/kontrol positif (model hepatitis-karbon tetraklorida/ $CCl_4$ ), kelompok 3 dan 4 merupakan model hepatitis yang selama 8 hari sebelumnya mendapat EEBRS 125 mg/kgBB/hr (kelompok 3) dan vitamin E 2,7 IU/hari per oral (kelompok 4), sedangkan kelompok 5 mendapat EEBRS. Pengamatan dilakukan 48 jam setelah induksi dengan  $CCl_4$ . Analisis statistik menggunakan uji *analysis of varian* (ANOVA) dan uji Tukey. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EEBRS mencegah kenaikan kadar MDA hati dan SGPT, berbeda secara bermakna dibandingkan dengan kontrol positif (MDA  $p=0,00$ ; SGPT  $p=0,041$ ) dan tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok 4 (MDA  $p=1,00$ ; SGPT  $p=0,192$ ). Gambaran histopatologi hati kelompok 3 berupa vakuolisasi makrovesikular, pada tikus model hepatitis berupa vakuolisasi mikrovesikular, sedangkan vitamin E menghambat kerusakan morfologi. Simpulan, EEBRS memiliki efek hepatoprotektif sebagai antioksidan pada tikus model hepatitis namun efeknya tidak lebih baik dibandingkan dengan vitamin E. [MKB. 2012;44(2):83–9].

**Kata kunci:** Hepatosit, MDA, *rosella*, SGPT

## The Hepatoprotective Effect of *Rosella (Hibiscus sabdariffa L.)* on Hepatitis Model Rats

### Abstract

Hepatitis is initiated by pollutant which caused oxidative stress. *Rosella (Hibiscus sabdariffa L.)* contain flavonoid, an antioxidant which has been used traditionally in treating liver disease. The study aims to define the hepatoprotective effects of fresh *rosella* calyx ethanol extract (FRCEE) on hepatitis model rats with liver malondialdehyde (MDA) and serum glutamic piruvic transaminase (SGPT) level and hepatocyte morphology damage compared to vitamin E's effects. The laboratory experimental study has been conducted on August 2009 at Department Pharmacology and Therapy Faculty of Medicine Padjadjaran University/Dr. Hasan Sadikin Hospital in 25 male Wistar rats, divided into 5 groups. Group 1 was negative control, group 2 was positive control (carbon tetrachloride/ $CCl_4$ -hepatitis model rats), group 3 and 4 were hepatitis model rats that subsequently given 125 mg/kgBW of FRCEE (group 3) and 2.7 IU of vitamin E (group 4) for 8 days; group 5 was given FRCEE. Observations were done 48 hours after  $CCl_4$  induction. The results were analyzed by analysis of varian (ANOVA) and Tukey. The result showed that FRCEE inhibited increasing of liver MDA and SGPT level significantly different compared to positive control (MDA  $p=0.00$ , SGPT  $p=0.041$ ) but not significantly different to group 4 (MDA  $p=1.00$ , SGPT  $p=0.192$ ). Histological features showed macrovesicular on group 3, microvesicular vacuole on group 2; whereas vitamin E inhibited morphological damage. In conclusion, FRCEE has hepatoprotective effect on hepatitis model rats as antioxidant, but not superior compared to vitamin E. [MKB. 2012;44(2):83–9].

**Key words:** Hepatocyte, MDA, *rosella*, SGPT

---

**Korespondensi:** Ike Rostikawati Husen, dr., M.Kes, Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, jalan Raya Bandung-Sumedang KM 21 Jatinangor, telepon (022) 7794583, mobile 0811232063, e-mail ikehusen@yahoo.com

## Pendahuluan

Fungsi paling utama hati untuk mempertahankan homeostasis metabolisme tubuh, fungsi detoksikasi, dan ekskresi produk sisa beserta polutan ke dalam empedu.<sup>1</sup> Perubahan morfologi hepatosit akan berdampak pada perubahan fungsi dan dapat muncul sebagai manifestasi klinisnya, termasuk kenaikan serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan *serum glutamic piruvic transaminase* (SGPT). Perubahan morfologi hepatosit diawali dengan stres oksidatif yang mengakibatkan peroksidasi lipid dan malondialdehid (MDA) sebagai produk akhir.<sup>2</sup>

Stres oksidatif terjadi bila prooksidan yang diperantarai oksigen reaktif bersifat dominan terhadap antioksidan (antioksidan enzimatis atau nonenzimatis).<sup>3</sup>

Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian mengakibatkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit.<sup>2</sup> Bila hepatosit mengalami kematian, apoptosis hepatosit tidak memicu reaksi inflamasi secara langsung, namun makrofag (sel kupfer dan monosit) akan menelan fragmen sel yang mengalami apoptosis dalam beberapa jam, menimbulkan kelompok-kelompok sel inflamasi.<sup>2</sup> Terdapatnya apoptosis merupakan gambaran utama pada penyakit hati akut dan kronik.<sup>4</sup>

Intoksikasi karbon tetraklorida ( $CCl_4$ ) terhadap model hewan coba menyerupai stres oksidatif pada beberapa kondisi patofisiologis.<sup>5</sup> Toksisitas yang tinggi disebabkan pembentukan radikal yang toksik. Kerusakan hebat membran hepatosit dan organel lain menimbulkan kerusakan hepatosit yang masif dan difus dengan steatosis dan nekrosis, yang kemudian berakibat menurunnya fungsi hati, terutama homeostasis.<sup>6</sup> Studi histopatologi menunjukkan  $CCl_4$  dapat meningkatkan degenerasi perlemakan, pembengkakan hepatosit, tertekannya sinusoid dan vakuolisasi sitoplasma, nekrosis, serta infiltrasi sel radang. Perubahan histologi spesifik akibat  $CCl_4$  berupa nekrosis sentrilobular, perlemakan, apoptosis sel, dan vakuolisasi. Reaksi ini akan disertai peningkatan kadar SGOT dan SGPT plasma.<sup>5</sup>

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang berpotensi sebagai sumber alam dalam pengembangan tanaman obat, baik sebagai obat tradisional ataupun menjadi sumber pendapatan nasional yang pernah mencapai nilai ekspor yang tinggi pada tahun 2000, yaitu sebesar 7,4 juta dolar Amerika.<sup>7</sup>

Salah satu tanaman yang memiliki potensi yaitu *rosella* (*Hibiscus sabdariffa*) yang juga dikenal sebagai teh mesir merupakan salah satu tanaman obat yang mudah didapat dan tumbuh di Indonesia. *Rosella* telah dikenal sebagai antioksidan karena

mengandung flavonoid. Zat lain yang dikandung yaitu vitamin C dengan kadar 9 kali lebih tinggi dibandingkan dengan jeruk.<sup>8</sup> Manfaat bunga *rosella* sejak lama dikenal di berbagai negara baik sebagai makanan maupun tanaman obat, termasuk sebagai pelindung sel hati.<sup>3</sup>

Penelitian ini bertujuan menilai efek ekstrak etanol bunga *rosella* segar terhadap tikus model hepatitis menggunakan  $CCl_4$  sebagai polutannya, dengan parameter penelitian SGPT, MDA, dan histopatologi hati tikus serta perbandingannya dengan vitamin E.

## Metode

Subjek penelitian berupa tikus jantan galur Wistar (umur 12 minggu) dengan bobot sekitar 150–200 gram yang diperoleh dari Laboratorium Ilmu Hayati Pusat Antar Universitas (PAU) Institut Teknologi Bandung, dan penelitian dilakukan di Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Agustus 2009. Subjek penelitian terdiri atas lima kelompok, dipilih tikus yang sehat, tidak mengalami penurunan bobot >10%, dan tidak tampak sakit atau menunjukkan perilaku berbeda dari kelompoknya selama masa adaptasi. Penentuan jumlah sampel tiap kelompok sebanyak 5 ekor didasarkan pada rumus Snedecor dan Cochran.

Penelitian ekperimental laboratorik dengan rancangan acak lengkap, menggunakan hewan coba tikus jantan galur Wistar tikus model hepatitis. Variabel bebas berupa dosis ekstrak etanol bunga *rosella* segar (EEBRS) dan dosis vitamin E, sedangkan variabel dependen yaitu kadar SGPT, kadar MDA hati, dan gambaran histopatologi.

Analisis statistik menggunakan metode uji statistik *analysis of varian* (ANOVA). Bila analisis varians berbeda secara bermakna, maka dilanjutkan dengan uji Tukey dengan derajat kepercayaan 95%. Hipotesis dianggap bermakna bila  $p \leq 0,05$ . Analisis dengan program *SPSS for Windows* versi 13.

Ekstrak etanol bunga *rosella* segar dibuat dari bunga *rosella* yang berasal dari Desa Ngingas Kecamatan Campur Darat, Tulungagung, Jawa Timur. Berdasarkan konversi dosis dan penelitian pendahuluan ditentukan dosis uji *rosella* sebesar 125 mg/kgBB/hari dan dosis vitamin E 2,7 IU/hari (dosis manusia: 150 IU/hari).

Pengukuran kadar SGPT dilakukan dengan metode enzimatis tanpa antipembeku, sedangkan pengukuran kadar MDA hati guna menentukan tingkat peroksidasi lipid pada jaringan menggunakan metode Wilbur. Pengamatan gambaran histologi hepatosit didapat pada preparat jaringan hati menggunakan pewarnaan hematoxilin-eosin (HE),

dengan menentukan terdapatnya jaringan yang mengalami degenerasi perlemakan dan vakuolisasi sitoplasma sebagai indikatornya.

### Hasil

Hasil pemeriksaan kadar MDA hati tikus hari ke-10, dapat diketahui efek ekstrak etanol bunga *rosella* segar terhadap tikus model hepatitis pada penelitian ini sebagai berikut:

Kelompok 1, 3, dan 4 berada pada subset 1, berarti tidak terdapat perbedaan bermakna di antara ketiga kelompok tersebut, berarti *rosella* dan vitamin E dapat menghambat stres oksidatif yang ditimbulkan CCl<sub>4</sub>, sedangkan kelompok 2 berada pada subset 3 dengan kadar MDA hati paling besar, yang menunjukkan terjadinya stres oksidatif (Tabel 2).

Kelompok 1, 4, dan 5 berada pada subset 1 yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik, sementara kelompok 2 dan 3 terdapat pada subset 2 yang artinya persentase rata-rata terjadinya vakuolisasi lebih berat (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa CCl<sub>4</sub> menyebabkan timbulnya vakuolisasi seperti terlihat pada kelompok 2 dan 3, dari pengamatan ini tampak *rosella* tidak dapat menghambat perubahan morfologi, sedangkan vitamin E dapat menghambat timbulnya vakuolisasi seperti yang terlihat pada kelompok 4.

Kerusakan morfologi pada kelompok 2 berupa vakuolisasi mikrovessikular, sedangkan vakuolisasi makrovessikular terjadi pada kelompok 3 dan 4 dengan sitoplasma dan inti terdorong ke pinggir. Tidak ditemukan nekrosis hati pada semua kelompok (Gambar).

Kerusakan morfologi pada kelompok 4 lebih kecil bila dibandingkan dengan kelompok 3.

Untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol bunga *rosella* segar terhadap tikus model hepatitis dilakukan pemeriksaan kadar SGPT.

Kelompok 5, kelompok 1, dan 4 berada pada subset 1, berarti tidak berbeda secara bermakna. Kelompok 4 dan 3 berada pada subset 2 dan kelompok 2 berada pada subset 3, yang berarti rata-

**Tabel 2 Analisis Tukey Kadar MDA Hati Rata-rata antar Kelompok**

Kelompok	n	Subset for alpha=0,05		
		1	2	3
4	5	984,4		
3	5	989,8		
1	5	1.080,4		
5	5		1207,0	
2	5			1.332,6
Sig.		0,168	1,000	1,000

Keterangan: Kelompok 1=mendapat vehikulum  
Kelompok 2=mendapat CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 3=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar + CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 4=mendapat vitamin E + CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 5=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar

rata selisih kadar SGPT kelompok 2 paling tinggi. Hal ini membuktikan bahwa CCl<sub>4</sub> menyebabkan kenaikan kadar SGPT seperti yang terlihat pada kelompok 2, kenaikan kadar SGPT dapat dicegah oleh *rosella* dan vitamin E pada kelompok 3 dan 4, namun efek hambatan vitamin E yang besar.

**Tabel 3 Analisis Tukey terhadap Persentase Kerusakan Morfologi Hati antar Kelompok**

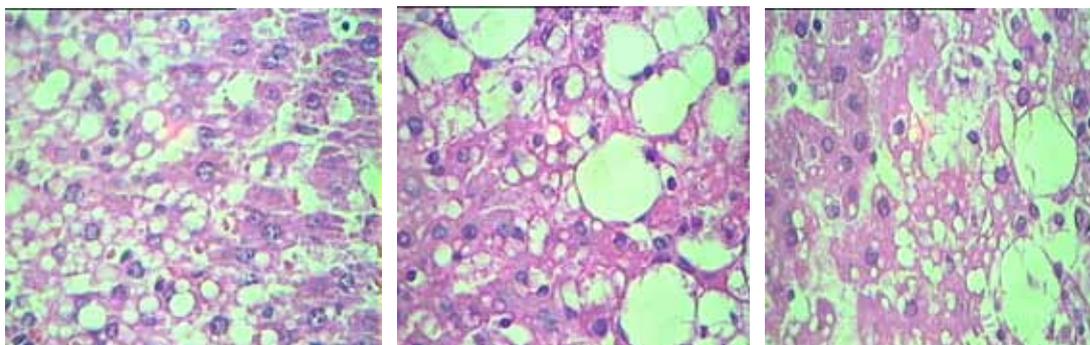
Kelompok	n	Subset for alpha=0,05	
		1	2
1	5	0,0	
5	5	0,0	
4	5	9,6	
2	5		52,0
3	5		61,2
Sig		0,604	0,640

Keterangan: Kelompok 1=mendapat vehikulum  
Kelompok 2=mendapat CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 3=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar + CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 4=mendapat vitamin E + CCl<sub>4</sub>  
Kelompok 5=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar

**Tabel 1 Kadar MDA Hati, Persentase Vakuolisasi, dan Kadar SGPT**

Kelompok	MDA Hati	Vakuolisasi	SGPT
	Rata-rata (pg/mL)	Rata-rata (%)	Rata-rata (µg/dL)
1	1.080,84 (37,33)	0	19,60 (22,05)
2	1.332,60 (71,60)	52 (20,5)	112,60 (24,64)
3	989,80 (85,77)	61,2 (9,49)	68,40 (33,68)
4	984,40 (48,52)	9,6 (5,94)	35,80 (8,80)
5	1.207,00 (67,04)	0	9,80 (15,72)

Keterangan: Kelompok 1=mendapat vehikulum, Kelompok 2=mendapat CCl<sub>4</sub>, Kelompok 3=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar + CCl<sub>4</sub>, Kelompok 4=mendapat vitamin E + CCl<sub>4</sub>, Kelompok 5=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar



Gambar Histologi Hati Tikus pada Kelompok 2, 3, dan 4 (HE-400x)

### Pembahasan

Hasil uji statistik menunjukkan bahwa ekstrak etanol bunga *rosella* segar dapat menghambat peningkatan kadar MDA hati dan peningkatan kadar SGPT pada tikus model hepatitis akibat induksi  $CCl_4$  namun tidak terlihat menghambat vakuolisasi hepatosit dan juga tidak jelas efeknya terhadap hambatan terjadinya nekrosis hati.

Karbon tetraklorida akan menghasilkan karbon triklorida ( $CCL_3$ ) klorida (Cl), dan kloroform ( $CHCl_3$ ) yang berperan sebagai radikal bebas sehingga prooksidan (diperantarai *reactive oxygen species*/ROS) lebih dominan terhadap antioksidan (antioksidan enzimatik atau nonenzimatik), kondisi ini merupakan keadaan stres oksidatif.<sup>3,5,9</sup> Stres oksidatif menginduksi terganggunya homeostasis kalsium yang pada akhirnya memengaruhi proses metabolisme selular. Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang mengakibatkan kerusakan membran sel. Perubahan morfologi dan biokimia kemudian diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit.<sup>2</sup>

Terjadinya stres oksidatif pada kelompok 2 yang

mendapat  $CCl_4$  dibuktikan dengan tingginya kadar MDA hati yang berbeda secara bermakna karena berada pada subset yang berbeda (subset 3) dengan kelompok 1 sebagai kelompok kontrol (subset 1).

Uji statistik kadar MDA hati pada kelompok 3 dan 4 tidak berbeda secara bermakna dengan kelompok 1 (subset 1), artinya pada kelompok 3 dan 4 stres oksidatif akibat induksi  $CCl_4$  dapat dihambat oleh antioksidan berupa antosianin dan vitamin C pada kelompok 3 serta vitamin E pada kelompok 4. Antioksidan dapat berperan sebagai penangkap radikal bebas, mengurangi agen, dan aktivator sistem enzim pertahanan antioksidatif guna menekan kerusakan akibat radikal pada sistem biologi.<sup>9</sup> Sama halnya dengan vitamin E, antosianin diduga mempunyai efek antioksidan, terutama dengan cara mengikat radikal oksigen.<sup>10</sup> Pada penelitian *rosella* terhadap tikus dengan hiperamonemik yang diinduksi amonium klorida, terbukti bahwa *rosella* dengan dosis 250 mg/kgBB berefek antihiperamonemik dan antioksidan pada otak tikus.<sup>11</sup>

Perbandingan efek *rosella* dengan vitamin E dalam menghambat stres oksidatif pada hati tikus ditunjukkan dengan kadar MDA hati yang hasilnya tidak berbeda secara bermakna (uji Tukey), sehingga dapat disimpulkan efek ekstrak etanol bunga *rosella* segar tidak lebih baik dibandingkan dengan efek vitamin E dalam menghambat kenaikan kadar MDA hati tikus model hepatitis. *Rosella* mengandung antosianin yang terbukti mempunyai efek antioksidan,<sup>11</sup> selain itu mengandung vitamin C yang berefek antioksidan seperti vitamin E.<sup>12</sup>

Karbon tetraklorid membentuk radikal bebas yang menimbulkan stres oksidatif dengan akibat terjadi peroksidasi lipid diikuti kerusakan membran hepatosit. Kerusakan atau peningkatan permeabilitas membran sel mengakibatkan edema sel, destruksi mitokondria, retikulum endoplasmik, inaktivasi enzim, dan denaturasi protein.<sup>9</sup> Studi histopatologi menunjukkan bahwa  $CCl_4$  meningkatkan degenerasi perlemakan, pembengkakan hepatosit, tertekannya sinusoid, serta vakuolisasi sitoplasma, nekrosis,

Tabel 4 Analisis Tukey terhadap Perbandingan Kadar SGPT antar Kelompok

Kelompok	n	Subset for alpha = 0,05		
		1	2	3
5	5	9,8		
1	5	19,6		
4	5	35,8	35,8	
3	5		68,4	
2	5			112,6
Sig		0,391	0,192	1,00

Keterangan: Kelompok 1=mendapat vehikulum  
 Kelompok 2=mendapat  $CCl_4$   
 Kelompok 3=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar +  $CCl_4$   
 Kelompok 4=mendapat vitamin E +  $CCl_4$   
 Kelompok 5=mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar

dan infiltrasi sel-sel radang. Perubahan histologi spesifik akibat  $\text{CCl}_4$  berupa nekrosis sentrilobular, perlemakan, apoptosis sel, dan vakuolisasi.<sup>5</sup>

Pada penelitian ini tampak efek *rosella* dalam menghambat terjadinya nekrosis hati tidak dapat disimpulkan, karena tidak tampak tanda nekrosis seperti ruptur membran ataupun inti yang piknotik, kerusakan morfologi pada semua kelompok, yang tampak hanya berupa vakuolisasi. Perbandingan persentase terjadinya vakuolisasi yang berbeda secara bermakna pada kelompok 3 tidak sesuai dengan hambatannya terhadap kenaikan kadar MDA hati. Hal ini mungkin karena mekanisme terjadinya perubahan morfologi hepatosit tidak hanya melalui stres oksidatif, namun juga melalui rangkaian ekstrinsik sehingga terjadi apoptosis atau vakuolisasi makrovesikular sebagai proses adaptasi fisiologik.<sup>13</sup> Vakuolisasi yang terjadi pada kelompok 2 berbeda dengan yang terjadi pada kelompok 3, yaitu pada kelompok 2 tampak vakuolisasi tidak sebesar pada kelompok 3. Kondisi ini mungkin disebabkan tipe vakuolisasi mikrovesikular dengan vakuola kecil di sekeliling inti disebut degenerasi lemak, sedangkan pada kelompok 3 tipe vakuolisasi makrovesikular dengan tanda sitoplasma dan inti terdorong ke pinggir. Hal ini merupakan proses adaptasi fisiologik terhadap ketidakseimbangan kadar lipid dengan sekresi lipoprotein oleh hepatosit yang tidak disertai kerusakan mitokondria.<sup>13</sup>

Kemungkinan lain karena dosis yang digunakan lebih kecil daripada dosis efektif untuk indikasi lain, maka dosis ini kurang optimal. Pada dosis ini efek antioksidan *rosella* tidak mampu menghambat dominasi prooksidan, bahkan mungkin dapat terjadi interaksi zat kimia lain pada *rosella* dengan  $\text{CCl}_4$  yang dapat meningkatkan toksisitas. Oleh karena peningkatan SGPT tidak seperti pada kelompok 2, maka dapat disimpulkan bahwa vakuolisasi yang terjadi pada kelompok 3 merupakan vakuolisasi makrovesikular, hal ini sebagai respons adaptif tanpa disertai disintegrasi hepatosit.

Stres oksidatif memicu peroksidasi lipid dengan akibat kerusakan membran plasma. Kerusakan atau peningkatan permeabilitas membran hepatosit akan mengakibatkan destruksi mitokondria, retikulum endoplasmik, inaktivasi enzim, denaturasi protein,<sup>9</sup> serta masuknya enzim aminotransaminase termasuk SGPT.<sup>2,6</sup> Bila terjadi nekrosis sel yang menyebabkan destruksi mitokondria dan retikulum endoplasmik tempat enzim tersebut, maka enzim tersebut akan masuk ke dalam sirkulasi darah sehingga kadar dalam darah meningkat.<sup>2</sup> Dibandingkan dengan kadar SGOT, pada fungsi hati kadar SGPT lebih representatif.<sup>14</sup>

Kondisi ini sesuai dengan hasil pada kelompok 2. Kadar SGPT pada kelompok 2 menunjukkan peningkatan yang sangat menonjol dan berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok 1

sebagai kelompok kontrol ( $p=0,005$ ), berarti pada kelompok 2 terjadi stres oksidatif akibat  $\text{CCl}_4$  yang menyebabkan kerusakan hepatosit.

Kadar SGPT pada kelompok 3 dan 4 tidak berbeda bermakna ( $p=0,067$  dan  $p=0,208$ ) bila dibandingkan dengan kelompok 1 yang merupakan kelompok kontrol negatif, namun berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok 2 ( $p=0,006$ ). Keadaan ini kemungkinan karena antosianin dan vitamin C yang dikandung *rosella* yang diberikan kepada kelompok 3 dan vitamin E yang diberikan kepada kelompok 4 berperan sebagai antioksidan. Antioksidan mengikat radikal bebas yang dihasilkan  $\text{CCl}_4$  sehingga prooksidan tidak dominan terhadap antioksidan, sehingga menghambat terjadinya stres oksidatif dengan akibat hambatan peroksidasi lipid membran dan peningkatan kadar SGPT.<sup>14</sup> Pada penelitian ini ketidaksesuaian persentase terjadinya vakuolisasi dengan peningkatan kadar SGPT pada kelompok 3 yang mendapat *rosella* kemungkinan diakibatkan tipe vakuolisasi makrovesikular. Hal ini dapat dijelaskan bahwa secara mikroskopik perlemakan terdiri atas 2 tipe, yaitu mikro dan makrovesikular. Pada tipe mikrovesikular terdapat banyak vesikel kecil berisi lipid (vakuolisasi), dapat juga berupa gumpalan besar yang tidak terwarnai oleh pewarnaan HE, kondisi ini sering disertai gangguan fungsi hepatosit. Pada tipe makrovesikular terlihat beberapa vesikel besar di dalam sitoplasma hepatosit yang menekan sitoplasma dan inti sel ke satu sisi, fungsi hepatosit biasanya tidak terlalu terganggu. Kemungkinan lain perubahan morfologi ini merupakan apoptosis fase premitokondria.<sup>13</sup> Pada perlemakan umumnya tidak disertai reaksi inflamasi, kecuali terjadi ruptur sel lemak.<sup>1</sup>

Berdasarkan hasil histopatologi yang tidak dapat menggambarkan nekrosis hepatosit, maka dapat diduga luasnya nekrosis hati sejalan dengan peningkatan kadar SGPT, karena kadar SGPT merupakan refleksi integritas hepatosit. Selain itu, apoptosis berfungsi sebagai homeostasis, disertai aktivasi fagositosis, sehingga penyingkiran sel mati tidak disertai kerusakan sel hidup yang sehat dengan akibat repopulasi yang melibatkan aktivitas sel kupfer dan sel stelat dalam proses regenerasi ini.<sup>13</sup>

Berdasarkan uraian di atas dan perbandingannya dapat disimpulkan bahwa *rosella* yang mengandung antosianin/vitamin C sebagai antioksidan berpotensi hepatoprotektif terhadap hati tikus model hepatitis. Efek hepatoprotektif *rosella* tidak lebih baik bila dibandingkan dengan efek hepatoprotektif vitamin E. Penelitian ini menghasilkan simpulan tambahan yaitu efek *rosella* terhadap gambaran histopatologi hati tikus model hepatitis 48 jam setelah induksi  $\text{CCl}_4$  (kelompok 3) berupa vakuolisasi makrovesikular tanpa disertai disintegrasi hepatosit atau gangguan fungsi hati. Hal ini berdasarkan bahwa vakuol besar yang tidak terwarnai dengan pewarnaan HE

mendesak sitoplasma serta inti hepatosit ke pinggir sel dan tidak terjadi peningkatan kadar SGPT setinggi pada tikus model hepatitis (kelompok 2) dengan perbedaan bermakna ( $p=0,041$ ) dan kadar SGPT kelompok 3 tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p=0,391$ ).

Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian seperti yang dinyatakan peneliti dari *University of Southern California* yang melakukan penelitian terhadap kandungan zat kimia tanaman-tanaman dari Cina, melaporkan 274 spesies tanaman dengan 100 macam zat aktifnya menunjukkan efek proteksi terhadap hati. Zat aktif tersebut antara lain flavonoid yang dikandung *rosella* berupa antosianin dan pada penelitian ini dilakukan kalkulasi dengan parameter molekuler. Hasilnya menunjukkan bahwa efek hepatoprotektif zat aktif utama dapat timbul karena efek antioksidan, antiinflamasi, dan atau imunomodulator.<sup>15</sup> Flavonoid dapat mencegah jejas akibat radikal bebas dalam beberapa cara. Salah satu caranya dengan membersihkan radikal bebas secara langsung. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal, sehingga menjadikan radikal lebih stabil dan kurang reaktif. Dengan kata lain, flavonoid menstabilkan ROS dan bereaksi dengan senyawa radikal yang reaktif. Flavonoid tertentu dapat secara langsung membersihkan superoksida, sedangkan flavonoid lainnya dapat membersihkan oksigen radikal bebas yang sangat reaktif yang disebut peroksinitrit.<sup>15</sup>

Flavonoid sebagai antioksidan utama berperan sebagai pengikat radikal atau berinteraksi dengan berbagai sistem enzim, dapat juga melalui kedua mekanisme tersebut.<sup>9</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan antioksidan sebagai hepatoprotektif, yaitu pada penelitian ekstrak air daun *V. amygdalina* yang mengandung flavonoid. Pada penelitian ini daun tersebut mengurangi dan memulihkan kerusakan sel hepar tikus yang diinduksi  $CCl_4$ ,<sup>5</sup> hal yang sama dibuktikan pada penelitian yang menyatakan bahwa ekstrak *C. intybus* memiliki efek hepatoprotektif yang kemungkinan melalui aktivitas antioksidannya dengan efek stabilisasi membran hepatosit.<sup>16</sup>

*Rosella* berpotensi hepatoprotektif yang tidak lebih baik dibandingkan dengan vitamin E dan perubahan morfologi pada tikus model hepatitis yang mendapat ekstrak etanol bunga *rosella* segar, 48 jam setelah induksi dengan  $CCl_4$  berupa vakuolisasi makrovesikular tanpa disertai disintegrasi hepatosit atau gangguan fungsi hepatosit seperti yang terjadi pada kelompok yang tidak mendapat *rosella*.

Untuk mendapatkan manfaat yang lebih besar penulis menyarankan dilakukan penelitian untuk menentukan dosis optimal efek hepatoprotektif ekstrak *rosella* dengan waktu penelitian yang lebih lama, juga ditambahkan parameter *hepatocyte growth factor* (HGF) dan interleukin-6 untuk melihat regenerasi; serta penelitian preklinik untuk

mengetahui efek samping penggunaan *rosella* jangka lama, terutama terhadap ginjal.

Simpulan, ekstrak etanol bunga *rosella* segar memiliki efek hepatoprotektif sebagai antioksidan pada tikus model hepatitis, namun efeknya tidak lebih baik dibandingkan dengan vitamin E.

## Daftar Pustaka

1. Crawford J. Liver and biliary tract. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, penyunting. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. hlm. 877–82.
2. Kuntz E, Kuntz H-D. Clinical and morphological principles. Dalam: Kuntz E, Kuntz H-D, penyunting. Hepatology, principles and practice. Edisi ke-2. Wetzlar: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006. hlm. 392–412.
3. Baron S, Fons M, Albrecht T. Medical microbiology. 2007 [diunduh 19 Mei 2009]. Tersedia dari: <http://gsbs.utmb.edu/microbook/ch001a.htm>.
4. Gores GJ, Malhi H. Mechanisms of liver injury. Dalam: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, penyunting. Diseases of the liver. Edisi ke-10. Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. hlm. 471–84.
5. Arhoghro EM, Ekpo KE, Anosike EO, Ibeh GO. Effect of aqueous extract of bitter leaf (*Vernonia amygdalina* Del) on carbon tetrachloride ( $CCl_4$ ) induced liver damage in albino Wistar rats. Eur J. 2009;26(1):122–30.
6. Kuntz E, Kuntz H-D. Hepatology, principles and practice. Edisi ke-2. Wetzlar: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
7. Kintoko. Prospek pengembangan tanaman obat. Prosiding persidangan antara bangsa pembangunan Aceh. 26–27 Desember 2006, UKM Bangi.
8. Maryati H, Kristiana L. Khasiat & manfaat rosela. Dalam: Astuti, Purwa, penyunting. Edisi ke-2. Jakarta: PT Agromedia Pustaka; 2008. hlm. 25.
9. Kumar V, Fausto N. Cellular adaptations, cell injury, and cell death. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, penyunting. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. hlm. 5–21.
10. Usuh, Akpan EJ, Etim EO, Farombi EO. Antioxidant actions of dried flower extracts of *Hibiscus sabdariffa* L. on sodium arsenite - induced oxidative stress in rats. Pakistan J Nutr. 2005;4(3):135–41.
11. Essa MM, Subramanian P. *Hibiscus sabdariffa*

- affects ammonium chloride-induced hyperammonemic rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007;4(3):321–5 [diunduh 17 Jan 2011]. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1978237>.
12. WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Dietary antioxidant. Edisi ke-2. Geneva Switzerland: WHO; 2004.
  13. Zekry A, Mchutchison JG. The hepatitis viruses. Dalam: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, penyunting. *Diseases of the liver.* Edisi ke-10. Chennai, India: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. hlm. 1097–142.
  14. Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory test. Dalam: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, penyunting. *Diseases of the liver.* Edisi ke-10. Chennai, India: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. hlm. 19–56.
  15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Tissue renewal and repair: regeneration, healing, and fibrosis. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, penyunting. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease.* Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. hlm. 87–115.
  16. Heibatollah S, Reza NM, Izadpanah G, Sohailla S. Hepatoprotective effect of *Cichorium intybus* on CCl<sub>4</sub>-induced liver damage in rats. *Afr J Biochem Res.* 2008 June;2(6):141–4.