

PENGARUH PEMBERIAN SUBKRONIK INFUSA ROSELLA TERHADAP GAMBARAN MAKROSKOPIK ORGAN LAMBUNG DAN HEPAR TIKUS PUTIH

Julianri Sari Lebang, Olvie Syenni Datu, Gerald Edward Rundengan

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Sam Ratulangi

julianrilebang@unsrat.ac.id

ABSTRACT

Hibiscus sabdarifa had many benefits and requires more studies to prove its safety when used. This study aims to determine the effect of subchronic administration of rosella flower petal infusion on the gastric and liver of white rats. Rosella was extracted using infusion method with 3 different concentrations. The infusion was given to rats for 28 days. The observation parameters were the presence or absence of animals death, body weight loss, organ index values and organ abnormalities that observed macroscopically. The results of the research showed that there were no toxic symptoms or animal deaths, there was an increase of animal body weight, and no changes in the color and consistency of the gastric and liver organs in animals of three groups given the infusion. However, the liver organ index values in groups given infusion concentrations of 12.5% and 25% showed significant differences compared with the control group. It can be concluded that subchronic administration of rosella infusion did not cause abnormalities in the gastric and liver organs in rats, but at concentrations of 12.5% and 25% there was a decrease in the liver organ index.

Keywords: *Hibiscus infusion, subchronic, gastric, liver*

ABSTRAK

Rosella (*Hibiscus sabdarifa*) merupakan tanaman obat yang memiliki banyak manfaat dan perlu diteliti data keamanan penggunaannya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian subkronik infusa kelopak bunga rosella terhadap lambung dan hepar tikus putih. Rosella diekstraksi menggunakan metode infus dengan 3 konsentrasi berbeda. Infusa selanjutnya diberikan kepada tikus selama 28 hari. Parameter pengamatan yaitu ada tidaknya kematian hewan, penurunan berat badan, nilai indeks organ dan abnormalitas organ yang diamati secara makroskopik. Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan gejala toksik dan kematian hewan, peningkatan berat badan hewan pada setiap waktu pengukuran, tidak terjadi perubahan warna dan konsistensi organ lambung dan hepar pada ketiga kelompok hewan yang diberi infusa. Tetapi nilai indeks organ hepar pada pemberian infusa konsentrasi 12,5% dan 25% menunjukkan perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol. Dapat disimpulkan bahwa Pemberian subkronik infusa rosella tidak menimbulkan abnormalitas organ lambung dan hepar tikus, tetapi pada konsentrasi 12,5% dan 25% terjadi penurunan indeks organ hepar.

Kata kunci: infusa rosella, subkronik, lambung, hepar

Pendahuluan

Obat herbal dari bahan alam telah lama digunakan di berbagai negara, dan telah menjadi cikal bakal penemuan kandidat obat sebelum adanya pengembangan obat sintetis. Bahan alam baik berupa bagian tumbuhan maupun hewan telah digunakan selama beberapa decade untuk pengobatan berbagai penyakit maupun untuk menjaga kesehatan. Pengembangan kandidat obat dari bahan alam meliputi pengujian aktivitas farmakologi dan uji keamanan penggunaan.

Uji toksisitas merupakan salah satu cara untuk mengetahui keamanan dan efek samping penggunaan suatu bahan baku obat dan sediaan obat. Data keamanan yang diperoleh dari pengujian toksisitas dapat digunakan sebagai data pendukung untuk mendaftarkan obat dari bahan alam sebagai Obat Herbal Terstandar (OHT), data pendahuluan sebelum dilakukan uji klinik, sebagai data keamanan untuk bahan baku obat yang baru yang belum diketahui keamanannya, data keamanan untuk kombinasi obat baru yang memiliki potensi terapi yang diinginkan (BPOM, 2022). Pengujian keamanan dapat dikategorikan berdasarkan lama pemberian bahan uji yaitu akut, subkronik dan kronik (BPOM RI, 2022).

Tanaman Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terutama bagian kelopak bunga (*calyx*), telah diketahui memiliki manfaat untuk pengobatan beberapa penyakit. Al-Snafi (2018) pada reviewnya menyatakan kelopak bunga Rosella memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antifungi, antioksidan, menurunkan lemak darah, antiabetes, antiinflamasi, analgetik, antipiretik dan beberapa gangguan kardiovaskular (Al-Snafi, 2018). Ekstrak kelopak rosella memiliki aktivitas hepatoprotektor dengan indikator penurunan AST, ALT dan LDH yang merupakan *marker* untuk menentukan fungsi hati (Liem and Levita, 2017). Ekstrak rosella juga menunjukkan pengaruh terhadap komponen sistem kekebalan pada tikus putih. Studi oleh Akuba (2022) menunjukkan ekstrak etanol rosella dapat meningkatkan aktivitas fagositosis dari makrofag tikus putih (Akuba, 2022).

Uji menggunakan subjek manusia dengan hipertensi menunjukkan penggunaan seduhan rosella efektif menjaga tekanan darah pasien hipertensi stage 1 dengan modikasi diet dan gaya hidup (Jalalyazdi *et al.*, 2019). Aktivitas analgetik seduhan kelopak bunga Rosella telah diujikan pada manusia dalam penelitian (Ramli, dkk., 2017). Responden yang diberikan seduhan bunga rosella sebanyak 4 kuntum/200 ml air menunjukkan penurunan sensasi nyeri haid (*dismenorrhoe*) (Ramli and Santy, 2017).

Penelitian-penelitian yang diuraikan di atas menunjukkan bahwa ekstrak kelopak bunga rosella memiliki potensi besar untuk dikembangkan menjadi obat herbal, tetapi data keamanan penggunaannya masih perlu kajian lebih lanjut mengenai data keamanan penggunaan berbagai jenis ekstrak rosella termasuk dalam bentuk infusa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian infusa rosella selama 28 hari terhadap gambaran makroskopik organ lambung dan hepar tikus putih.

Metode Penelitian

a. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmasi Lanjutan, Fakultas MIPA, Universitas Sam Ratulangi. Penelitian dilaksanakan bulan Mei-Agustus 2024.

b. Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat gelas laboratorium, timbangan sampel, timbangan analitik, panci infusa, alat pemanas, siringe 3 ml, sonde tikus, alat pemotong organ, pinset, penggaris.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kelopak bunga rosella merah, akuades, buffer netral formalin 10%, pot sampel.

c. Cara Kerja

Penyiapan Infusa Kelopak Bunga Rosella Merah

Simplisia ditimbang sebanyak 6,25; 12,5 dan 25 gram, masing-masing untuk membuat konsentrasi infusa 6,25; 12,5 dan 25%. Sampel dimasukkan ke dalam panci infusa dan ditambahkan dengan 100 ml akuades kemudian dipanaskan pada suhu 90°C selama 15 menit. Sampel disaring dalam keadaan panas, kemudian ditambahkan air panas secukupnya hingga 100 ml (Badan POM RI, 2012).

Pengujian Pada Hewan Uji

Hewan uji tikus yang telah memiliki berat 180-200 gram diadaptasi selama 1 minggu dan diberi makan dan minum standar. Hewan uji kemudian dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok 1 diberikan akuades sebagai kontrol, kelompok 2,3 dan 4 masing-masing diberikan infusa konsentrasi 6,25%, 12,5% dan 25% sebanyak 2 ml/200 gram. Infusa diberikan selama 30 hari sebelum pemberian pakan standar. Selama pemberian bahan uji, dilakukan pengamatan perubahan ciri-ciri fisik hewan, perubahan berat badan, ada atau tidaknya kematian hewan coba. Satu hari setelah hari terakhir pemberian bahan uji, hewan dikorbankan lalu dilakukan pengambilan organ (BPOM RI, 2022). Seluruh prosedur pengujian pada hewan telah mendapatkan Layak Etik Penelitian Kesehatan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Manado dengan No. KEPK.01/07/152/2024.

Penanganan Organ Tikus

Organ yang telah dikeluarkan dari tubuh tikus ditimbang dan dibilas menggunakan larutan saline (NaCl 0,9%). Khusus untuk organ lambung, dilakukan pembersihan isi lambung sebelum penimbangan. Pembilasan dengan NaCl 0,9% dilakukan hingga organ bersih dari darah. Selanjutnya dicatat ukuran, warna, konsistensi, dan abnormalitas lain pada organ. Organ kemudian difiksasi menggunakan larutan NBF 10% (Wardani *et al.*, 2024).

Analisis Data

Data berupa jumlah kematian hewan coba, perubahan bobot badan, bobot organ, warna, konsistensi dan makroskopik organ disajikan dalam bentuk tabel dan deskriptif berupa gambar. Data berat organ dan berat badan digunakan untuk menghitung nilai indeks organ.

Hasil dan Pembahasan

Pengujian toksisitas subkronik dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan penggunaan berulang suatu ekstrak dalam jangka waktu 28-90 hari. Berdasarkan pedoman dari BPOM, lama pemberian bahan uji selama 28 hari dilakukan untuk obat atau kandidat obat yang penggunaan klinisnya kurang dari satu minggu (BPOM RI, 2022). Pemberian sediaan uji dilakukan selama 28 hari mengacu pada kajian aktivitas farmakologi dari infusa rosella sebagai antiinflamasi dan analgesik (Ali *et al.*, 2011; Al-Snafi, 2018).

Pengamatan selama 28 hari menunjukkan tidak ada hewan uji yang mengalami kematian pada kelompok hewan kontrol dan kelompok yang diberi infusa dengan tiga konsentrasi yang berbeda

(tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis infusa rosella tidak menyebabkan kematian hewan coba.

Tabel 1. Pengamatan Kematian Hewan

Kelompok	Jumlah Hewan	Jumlah Kematian
Akuades (Kontrol negatif)	5	0
Infusa 6,25%	5	0
Infusa 12,5%	5	0
Infusa 25%	5	0

Selain kematian hewan uji, perubahan berat badan hewan dapat menjadi indikator efek toksik. Berat badan sering diasosiasikan dengan status kesehatan dari hewan coba. Kondisi toksik dapat ditandai dengan penurunan berat badan yang drastis. Penurunan berat badan yang drastis pada uji toksisitas akut dan kronik dapat disebabkan oleh penurunan nafsu makan dan minum dan atau gangguan pada organ lambung, usus, dan hepar sebagai organ yang terlibat dalam proses pencernaan makanan (Rocha *et al.*, 2022). Pada tabel 2 terlihat bahwa berat badan tikus mengalami peningkatan pada setiap sesi penimbangan yaitu pada hari ke-7, 14 dan 21 hari dengan nilai persentase yang berbeda-beda. Peningkatan berat badan hewan ini menunjukkan tidak ada efek toksik dari pemberian infusa rosella.

Tabel 2. Rata-rata Berat Badan Tikus

Kelompok	Rata-Rata Berat Badan Hari ke- (gram)				% Perubahan Berat Badan		
	H0	H7	H14	H21	H-7	H-14	H-21
Akuades	153±30	156,7±32	156,7±32	156,0±30	+2,3	+2,3	+2,0
Infusa 6,25%	145±28	153±27	153,7±27	162,3±29	+5,9	+6,2	+12,1
Infusa 12,5%	147±29	153±25	154,7±25	162,3±26	+4,5	+5,7	+11,0
Infusa 25%	150±14	152,0±13	153,3±14	156,7±11	+1,1	+2,0	+4,3

Ket : Tanda (+) menunjukkan kenaikan berat badan

Efek toksisitas pada organ dapat dievaluasi dengan mengamati warna, konsistensi atau perubahan abnormal organ pada pengamatan makroskopik. Organ lambung merupakan organ yang dapat terpengaruh oleh adanya makanan atau minuman yang memiliki pH asam. Ekstrak air rosella diketahui memiliki pH asam pada rentang 2,29-2,35 (Mardiah *et al.*, 2015). Organ hepar merupakan organ utama dalam proses metabolisme obat atau senyawa lain yang terkandung dalam makanan minuman. Obat yang diberikan melalui pemberian oral akan mengalami metabolisme oleh sitokrom P450 menghasilkan metabolit. Hasil metabolisme ini dapat berupa molekul radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan hepatosit (Alamri, 2018). Karena fungsinya dalam proses biotransformasi ini, hepar menjadi salah satu organ yang rentan menjadi target toksisitas dari obat.

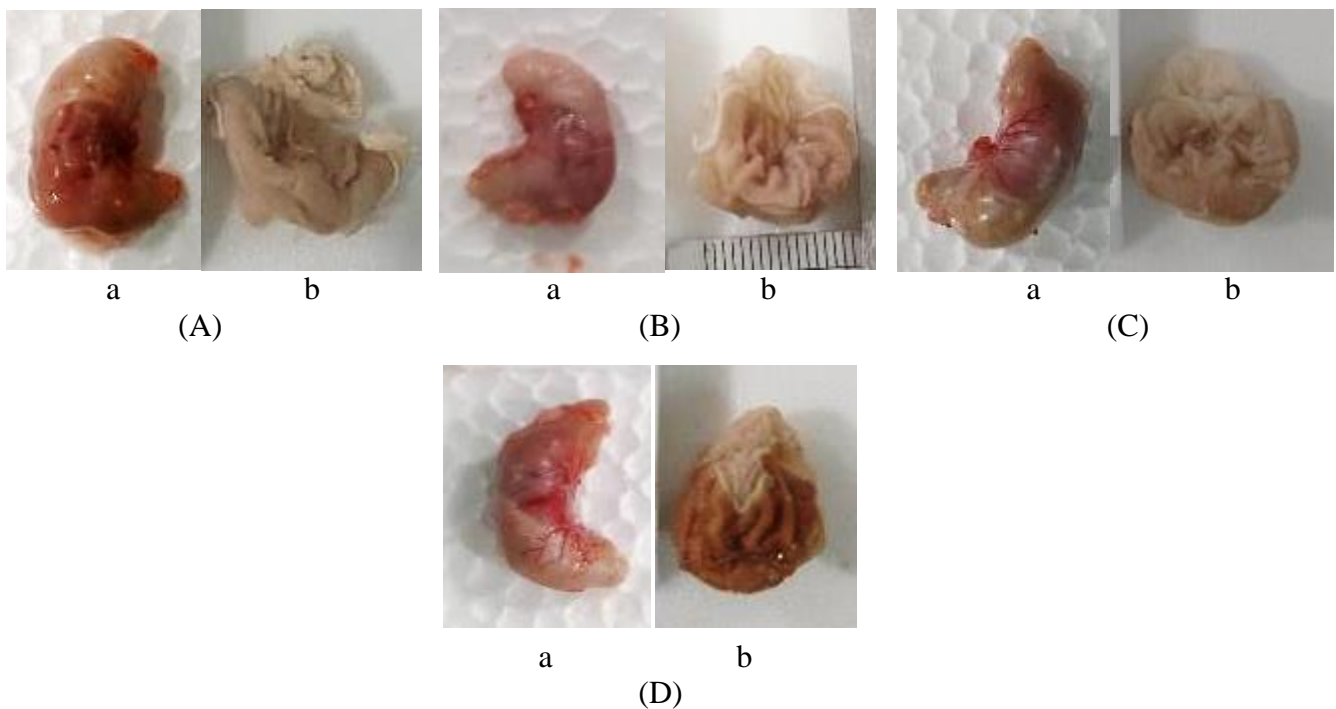
Tabel 3. Hasil Pengamatan Warna dan Konsistensi Organ Lambung dan Hepar Tikus Putih

Kelompok	Lambung			Hepar	
	Warna		Konsistensi	Warna	Konsistensi
	Serosa	Lumen			
Akuades	Krem	Krem kecokelatan	Kenyal agak keras	Cokelat pucat - cokelat	Lunak
Infusa	Krem	Krem	Kenyal agak	Cokelat pucat -	Lunak

6,25%		kecokelatan	keras	cokelat tua	
Infusa 12,5%	Krem	Krem kecokelatan	Kenyal agak keras	Cokelat pucat - cokelat	Lunak
Infusa 25%	Krem	Krem kecokelatan	Kenyal agak keras	Cokelat pucat - cokelat	Lunak

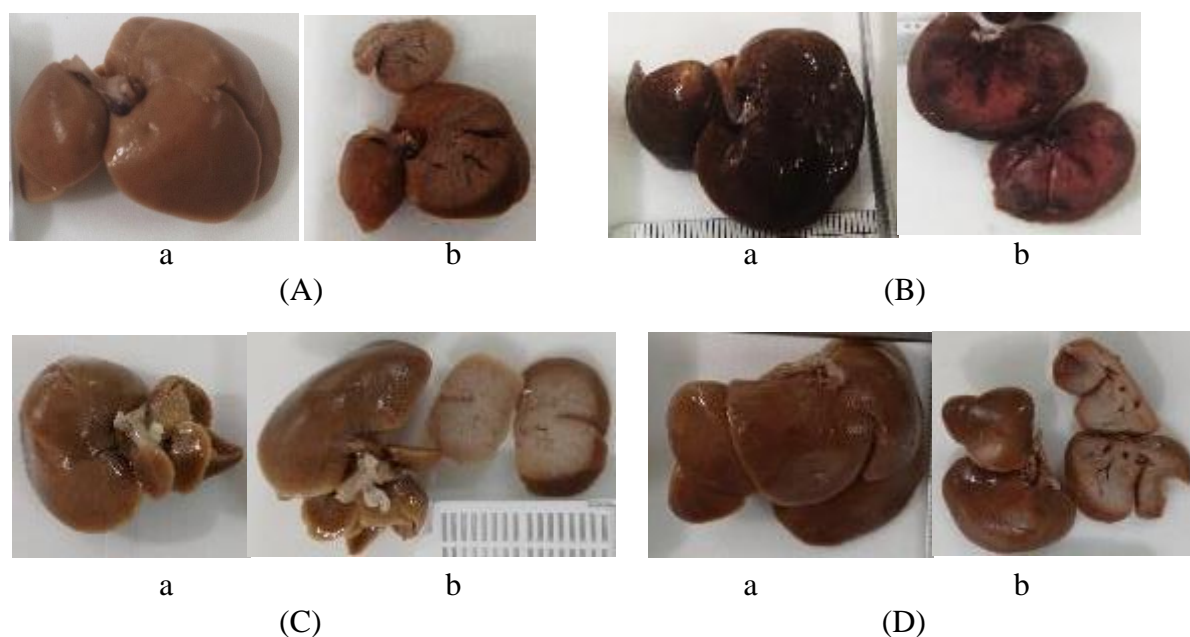
Ket : Warna organ setelah difiksasi dengan BNF 10%

Pada tabel 3 terlihat warna organ lambung pada kelompok yang diberi infusa rosella tidak berbeda dengan lambung hewan uji kelompok yang diberi akuades sebagai kontrol negatif. Hal ini juga dapat terlihat pada gambar 1 yang menunjukkan tidak ada perbedaan warna organ antarkelompok perlakuan, baik pada pengamatan bagian serosa maupun pengamatan bagian lumen lambung setelah organ dipotong. Pada bagian lumen lambung, tidak ditemukan adanya bintik perdarahan atau tukak yang merupakan parameter iritasi lambung (Nuari, 2019). Hal ini menunjukkan penggunaan oral infusa rosella selama 28 hari tidak menyebabkan kerusakan pada lambung.



Gambar 1. Gambaran Makroskopik organ lambung tikus setelah diberikan infusa rosella
Ket : (A) Akuades; (B) Infusa 6,25%; (C) Infusa 12,5%; (D) Infusa 25%. Gambar (a) bagian serosa lambung; Gambar (b) Lumen lambung.

Demikian juga hasil pengamatan pada organ hepar tidak menunjukkan perbedaan warna dengan kelompok kontrol yaitu berwarna coklat pucat hingga coklat tua.



Gambar 2. Gambaran makroskopik organ hepar tikus setelah diberikan infusa rosella Ket : (A) Akuades; (B) Infusa 6,25%; (C) Infusa 12,5%; (D) Infusa 25%. Gambar (a) Hepar utuh; Gambar (b) Potongan melintang hepar.

Tabel 4. Indeks Organ Lambung dan Hepar

Kelompok	Organ	
	Lambung	Hepar
Akuades	0,68±0,03	3,80 ±0,20
Infusa 6,25%	0,54±0,05	3,92±0,30
Infusa 12,5%	0,58±0,07	3,20±0,24*
Infusa 25%	0,60±0,09	3,33±0,02*

Ket : *) berbeda signifikan dengan kelompok akuades pada nilai $p < 0,05$

Indeks organ merupakan nilai perbandingan antara bobot organ dengan berat badan hewan. Hasil uji statistik terhadap nilai indeks organ lambung hewan menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan nilai indeks organ lambung hewan kelompok yang diberi akuadest dengan kelompok yang diberikan infusa rosella. Sedangkan nilai indeks organ hepar kelompok yang diberi infusa konsentrasi 12,5% dan 25% menunjukkan terdapat perbedaan signifikan dengan kelompok yang diberi akuades. Perubahan nilai indeks organ merupakan salah satu tanda gejala toksik, terutama nilai indeks organ yang meningkat (Putra *et al.*, 2023). Tetapi nilai indeks organ tidak dapat dijadikan parameter mutlak toksisitas karena terdapat hubungan antara berat organ dan berat badan hewan dan faktor fisiologis lainnya. Oleh karena itu, penetapan toksisitas membutuhkan data histopatologi organ dan parameter biokimia darah yang terkait dengan organ yang diamati (Wardani *et al.*, 2024).

Beberapa penelitian terkait keamanan penggunaan rosella menunjukkan rosella relatif aman digunakan dalam jangka waktu 28-30 hari. Penggunaan ekstrak etanol rosella tidak menyebabkan perubahan signifikan pada nilai SGOT dan SGPT yang merupakan parameter fungsi hati (Nurkhasanah, Bachri and Azis, 2016). Sedangkan penggunaan akut ekstrak rosella pada dosis lebih dari 800 mg/kg BB dapat menyebabkan perubahan struktur jaringan hati tanpa perubahan signifikan nilai SGOT dan SGPT (Sari, Nurkhasanah and Bachri, 2016).

Kesimpulan

Pemberian subkronik infusa rosella tidak menimbulkan abnormalitas organ lambung dan hepar tikus, tetapi pada konsentrasi 12,5% dan 25% terjadi penurunan nilai indeks organ hepar tikus.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih kami tujuikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Sam Ratulangi yang telah membiayai penelitian ini.

Daftar Pustaka

Akuba, J. (2022) 'Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) Terhadap Aktivitas Fagositosis Makrofag Tikus (*Sprague Dawley*)', *Jambura Journal*, 4(3), p. 697. Available at: <http://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jjhsr/index>.

Al-Snafi, A.E. (2018) 'Pharmacological and therapeutic importance of hibiscus sabdariffa-A review', *International Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), pp. 451–475. Available at: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2018.10.03.001>.

Alamri, Z.Z. (2018) 'The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis', *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(11), p. 2271. Available at: <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184211>.

Ali, M.K. *et al.* (2011) 'Antinociceptive, anti-inflammatory and antidiarrheal activities of ethanolic calyx extract of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Malvaceae) in mice', *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 9(6), pp. 626–631. Available at: <https://doi.org/10.3736/jcim20110608>.

Badan POM RI (2012) 'Acuan Sediaan Herbal Vol.7 Edisi I', *Acuan Sediaan Herbal Vol.7 Edisi I*, 7, pp. 1–94.

BPOM (2022) 'Panduan penyusunan protokol uji praklinik uji toksisitas akut', *Direktural Registrasi Obat Tradisional, Suplemen Kesehatan dan Kosmetik BPOM*, pp. 1–23.

BPOM RI (2022) 'Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Nomor 10 Tahun 2022 Tentang Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo', *Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia*, pp. 1–220.

Jalalyazdi, M. *et al.* (2019) 'Effect of hibiscus sabdariffa on blood pressure in patients with stage 1 hypertension', *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 10(3), pp. 107–111. Available at: https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_402_18.

Liem, S. and Levita, J. (2017) 'Review Hepatoprotektor Rosela (*Hibiscus sabdariffa*): Aktivitas, Mekanisme Aksi dan Toksisitas', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 3(2), pp. 103–117. Available at: <https://doi.org/10.22487/j24428744.0.v0.i0.8610>.

Mardiah *et al.* (2015) 'PERUBAHAN KANDUNGAN KIMIA SARI ROSELA MERAH DAN UNGU (*Hibiscus sabdariffa* L.) HASIL PENDINGINAN MENGGUNAKAN CABINET DRYER DAN FLUIDIZED BED DRYER', *Jurnal Teknologi Industri Pertanian*, 25(1), pp. 1–7.

Nuari, D.A. (2019) 'Anti Peptic Ulcer Activity of *Abelmoschus manihot* (L) medical In Rats', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 10(1), p. 19.

Nurkhasanah, N., Bachri, M.S. and Azis, N.R. (2016) ‘Pengaruh Pemberian Subkronik Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus Sabdariffa* L.) terhadap Kadar SGPT SGOT dan ALP’, *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 13(02), pp. 90–96. Available at: <https://doi.org/10.24071/jpsc.2016.130207>.

Putra, H.M. *et al.* (2023) ‘Penetapan Toksisitas Akut dan Subkronis pada Ekstrak Etanol Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L). Merr)’, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 27(3), pp. 125–128. Available at: <https://doi.org/10.20956/mff.v27i3.26462>.

Ramli, N. and Santy, P. (2017) ‘Efektifitas Pemberian Ramuan Jahe (*Zingibers officinale*) dan Teh Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) terhadap Perubahan Intensitas Nyeri Haid’, *Action: Aceh Nutrition Journal*, 2(1), p. 61. Available at: <https://doi.org/10.30867/action.v2i1.38>.

Rocha, J.M.V. *et al.* (2022) ‘In vitro and in vivo acute toxicity of a novel citrate-coated magnetite nanoparticle’, *PLoS ONE*, 17(11 November), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277396>.

Sari, F., Nurkhasanah and Bachri, M.S. (2016) ‘Acute toxicity test of rosella (*Hibiscus sabdariffa* l.) Calyx ethanolic extract on Sprague dawley rats’, *Traditional Medicine Journal*, 21(April), pp. 12–18.

Wardani, Y. *et al.* (2024) ‘Subchronic Toxicity Test of Purple Leaves Ethanol Extract (PLEE) on the Histopathological Picture of the Pancreas of Wistar Rats’, 10(6), pp. 3325–3333. Available at: <https://doi.org/10.29303/jppipa.v10i6.8069>.