

The Role Of Giving 40% Ethanol Extract of Mangosteen Rind (*Garcinia mangostana L.*) Against Rifampicin-Induced Hepar Histopathology Appearance in Male Rat

Clarinta U, Muhartono, Fiana DN
Faculty of Medicine Lampung University

Abstract

Mangosteen had been analyzed contains of high concentrate xanthone as natural antioxidant and anti-inflammatory which can be functioned as hepatoprotector. The aim of this research is to determine the influence of 40% ethanol extract of mangosteen rind (*Garcinia mangostana L.*) in male rat. In this study, 25 male rat were divided randomly into 5 groups and given treatment for 14 days. G1 (normal control which was only given aquadest), G2 (negative control which was only given rifampicin 100 mg/100 grBW), G3 (given extract of mangosteen rind 20 mg/100 grBW and rifampicin 100 mg/100 grBW), G4 (given extract of mangosteen rind 40 mg/100 grBW and rifampicin 100 mg/100 grBW), and G5 (given extract of mangosteen rind 80 mg/100 grBW and rifampicin 100 mg/100 grBW). Results showed that the total average of hepatocytes swelling in K1 was G1: $3 \pm 4,472$; G2: $92 \pm 7,583$; G3: $61 \pm 4,183$; G4: $42 \pm 9,083$; dan G5: $16 \pm 5,477$ (decreasing in comparison with G2 and as almost equal to G1). The conclusion of this research is that extract of mangosteen rind 20 mg/100 grBW, 40 mg/100 grBW, and 80 mg/100 grBW doses can decrease total of hepatocytes swelling on rifampicin-induced hepar in male rat.

Key words: *Garcinia mangostana L.*, hepar histopathology appearance, hepatocytes, rifampicin

Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 40% Kulit Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Gambaran Histopatologis Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Rifampisin

Abstrak

Kulit manggis telah diteliti memiliki kandungan xanton yang tinggi sebagai antioksidan dan anti-inflamasi yang dapat bersifat hepatoprotektor. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi rifampisin. Pada penelitian ini, 25 tikus jantan dibagi dalam 5 kelompok secara acak dan diberi perlakuan selama 14 hari. K1 (kontrol normal yang hanya diberi aquades), K2 (kontrol negatif yang hanya diberi rifampisin 100 mg/100gr BB), K3 (diberi ekstrak kulit manggis 20 mg/100gr BB dan rifampisin 100 mg/100gr BB), K4 (diberi ekstrak kulit manggis 40 mg/100gr BB dan rifampisin 100 mg/100g BB), dan K5 (diberi ekstrak kulit manggis 80 mg/100gr BB dan rifampisin 100 mg/100gr BB). Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata jumlah pembengkakan hepatosit pada K1: $3 \pm 4,472$; K2: $92 \pm 7,583$; K3: $61 \pm 4,183$; K4: $42 \pm 9,083$; dan K5: $16 \pm 5,477$ (mengalami penurunan signifikan jika dibandingkan dengan K2 dan hampir sama dengan K1). Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa ekstrak kulit manggis dosis 20 mg/100gr BB, 40 mg/100gr BB, dan 80 mg/100gr BB dapat menurunkan jumlah pembengkakan hepatosit pada hepar tikus jantan yang diinduksi oleh rifampisin.

Kata kunci: Gambaran histopatologi hepar, *Garcinia mangostana L.*, hepatosit, rifampisin

Pendahuluan

Hati adalah organ terbesar kedua di tubuh dan kelenjar terbesar, dengan berat sekitar 1,5 kg. Organ ini terletak dalam rongga perut di bawah diafragma (Junqueira, 2007). Hati merupakan organ sensitif. Salah satu fungsinya yang penting adalah melindungi tubuh terhadap terjadinya penumpukan zat berbahaya yang masuk dari luar, seperti obat tertentu. Sebagian besar obat masuk melalui saluran cerna, dan hati terletak diantara permukaan absorptif dari saluran cerna dan organ target obat dimana hati berperan sentral dalam metabolisme obat (Julita, 2012).

Obat-obatan merupakan bahan kimia yang sangat mungkin mempengaruhi fungsi organ dalam tubuh, terutama hati. Istilah yang digunakan untuk obat penyebab kerusakan hati disebut 'obat penginduksi kerusakan hati' (*drug induced liver injury*), sedangkan efeknya disebut hepatotoksik atau toksik ke hati (Julita, 2012).

Rifampisin adalah obat penginduksi enzim sitokrom P-450, yang berakibat pada terjadinya ikatan kovalen enzim-obat yang akan mengakibatkan proses inflamasi (Bayupurnama, 2009) dan mekanisme stress oksidatif yang menghasilkan radikal bebas (Mehta, 2010). Salah satu cara untuk mengatasi efek anti-inflamasi dan anti-oksidan yang terjadi dalam tubuh adalah dengan menggunakan pengobatan herbal. Khasiat antiinflamasi dan anti-oksidan kulit manggis ternyata telah dipraktikkan sejak dulu. (Nurchasanah, 2013).

Menurut Mardawati, dkk (2008), buah manggis merupakan spesies terbaik dari genus *Garcinia* dan mengandung gula sakarosa, dekstrosa dan levulosa. Buah manggis merupakan buah yang bermanfaat, selain buahnya, kulit buahnya lebih bermanfaat lagi karena di dalam kulit buah manggis ditemukan zat xanthon, dimana senyawa fotokima ini memiliki aktifitas sebagai antioksidan, antibakteri, dan antiinflamasi (Nurchasanah, 2013).

Untuk membuktikan hal ini maka akan dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana L*) terhadap gambaran histopatologis hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague dawley* yang diinduksi Rifampisin. Parameter yang digunakan dalam

penelitian ini adalah gambaran histopatologiskerusakan hepar dan yang diinduksi oleh obat Rifampisin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pola *post test-only control group design*. Subyek penelitian adalah 25 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur *Sprague dawley* berumur 10-16 minggu yang dipilih secara acak dan dibagi menjadi 5 kelompok, dengan pengulangan sebanyak 5 kali. Bahan penelitian yang digunakan ada dua yaitu rifampisin dengan dosis 100mg/100g dan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan dosis 200 mg/kg BB, 400 mg/kg BB, 800 mg/kg BB (Wijaya, 2011).

Proses pembuatan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* L.) dalam penelitian ini menggunakan etanol sebagai pelarut. Penelitian ini menggunakan pelarut etanol 40 %.

Menurut Sulistianto dkk., (2004), ekstraksi dimulai dari penimbangan buah manggis (*Garcinia mangostana* L.). Selanjutnya dikeringkan dalam almari pengering, dibuat serbuk dengan menggunakan *blender* atau mesin penyerbuk. Etanol dengan kadar 40% ditambahkan untuk melakukan ekstraksi dari serbuk ini selama kurang lebih 2 (dua) jam kemudian dilanjutkan maserasi selama 24 jam. Setelah masuk ke tahap filtrasi, akan diperoleh filtrat dan residu. Filtrat yang didapatkan akan diteruskan ke tahap evaporasi dengan *Rotary evaporator* pada suhu 40 °C sehingga akhirnya diperoleh ekstrak kering.

Pada saat perlakuan tikus sebagai hewan coba dibagi dalam 5 kelompok. Kelompok I sebagai kontrol normal, hanya yang diberi aquades. Kelompok II sebagai kontrol patologis, diberikan rifampisin dengan dosis 100 mg/100g BB. Kelompok III, IV dan V diberikan induksi rifampisin sebesar 100mg/g BB. Kemudian, selang 2 jam kemudian, kelompok III dilakukan pemberian dosis kulit manggis dengan dosis 20 mg/100g BB, kelompok IV dengan dosis kulit manggis sebanyak 40 mg/100g BB, dan kelompok V dengan dosis kulit manggis sebanyak 80 /kg BB. Masing-masing diberikan secara peroral selama 14 hari. Selanjutnya tikus dinarkose, dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hepar, dan dilakukan pembuatan preparat.

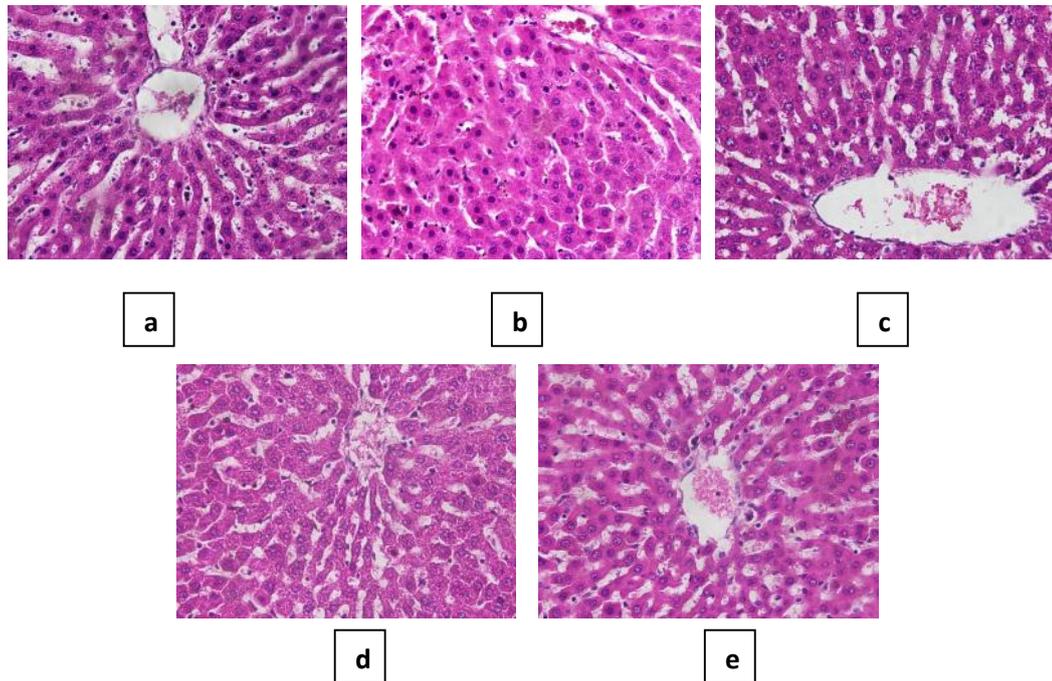
Pengamatan terhadap adanya kerusakan hepar dilakukan secara histopatologis. Gambaran histopatologi hepar diamati di bawah mikroskop dengan pembesaran 400x. Kerusakan yang dinilai adalah hepatosit yang mengalami pembengkakan sel berdasarkan kriteria Kawasaki dkk. (2009) seperti disajikan pada tabel 1. Data yang diperoleh dibandingkan antara kelompok kontrol normal, kelompok kontrol negatif, dan ketiga kelompok perlakuan ekstrak.

Tabel 1. Kriteria penilaian menurut Kawasaki dkk. (2009)

Skor	Gambaran Histopatologis
0	tidak ada hepatosit yang mengalami pembengkakan sel
1	<10% hepatosit yang mengalami pembengkakan sel
2	10% - 33% hepatosit yang mengalami pembengkakan sel
3	34% - 66% hepatosit yang mengalami pembengkakan sel
4	67% - 100% hepatosit yang mengalami pembengkakan sel

Hasil

Pada kelompok kontrol negatif baik pada penelitian yang menggunakan ekstrak kulit manggis terlihat hepatosit tersusun radier, yaitu dari perifer lobulus ke vena sentralis sebagai pusatnya. Bentuk vena sentralis tampak normal. Sinusoid tampak normal dengan pola radier ke pusat lobulus membentuk vena sentralis dan tidak tampak degenerasi bengkak keruh pada hepatosit. Gambaran histopatologi hepar kelompok III, IV, dan V tidak jauh berbeda dibanding kelompok II menunjukkan hepatosit mengalami pembengkakan sel yang menandakan adanya degenerasi bengkak keruh akan tetapi dalam persentase kerusakan yang lebih sedikit. Sinusoid hepar mengalami penyempitan. Bentuk vena sentralis normal tetapi terjadi kongesti.



Gambar 1. Histopatologi hepar tikus pewarnaan H.E. (pembesaran 400x). Keterangan : a. Kelompok I b. Kelompok II c. Kelompok III d. Kelompok IV e. Kelompok V

Analisis gambaran histopatologi hepar tikus pada setiap kelompok perlakuan tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil rata-rata gambaran mikroskopis hepatosit bengkak keruh pada kelompok uji ekstrak kulit manggis

Kelompok Uji	Rata-rata Gambaran Bengkak Keruh ($X \pm SD$)
KI	3% \pm 4,472
KII	92 % \pm 7,583
KIII	61% \pm 4,183
KIV	42% \pm 9,083
KV	16% \pm 5,477

Sel hepatosit yang mengalami pembengkakan sel diuji normalitasnya dengan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan 4 kelompok memiliki nilai $p > 0,05$ yang berarti data berdistribusi normal, namun data pada kelompok 1 menunjukkan hasil distribusi tidak normal ($p < 0,05$). Maka dilakukan transformasi data untuk data

pada kelompok 1 sehingga didapatkan hasil distribusi normal ($p < 0,05$). Hasil dari analisis *Saphiro-Wilk* tampak pada Tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Analisis *Saphiro-Wilk* gambaran pembengkakan sel hepatosit pada ekstrak kulit manggis

Kelompok	<i>Saphiro-Wilk</i>		
	Statistik	df	Sig.
1	0,771	5	0,046
2	0,914	5	0,492
3	0,881	5	0,314
4	0,963	5	0,826
5	0,828	5	0,135

Tabel 4. Hasil analisis *Saphiro-Wilk* setelah dilakukan transformasi data pada kelompok 1

Kelompok	<i>Saphiro-Wilk</i>		
	Statistik	df	Sig.
1	0,300	5	0,325
2	0,914	5	0,492
3	0,881	5	0,314
4	0,963	5	0,826
5	0,828	5	0,135

Setelah didapatkan data yang berdistribusi normal pada semua kelompok, juga dilakukan uji homogenitas dari data untuk mengetahui apakah data homogen atau tidak. Dari hasil uji homogenitas didapatkan hasil $p = 0,597$. Hal ini menunjukkan bahwa data homogen.

Oleh karena data yang digunakan berdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) maka dalam pengujian hipotesis berikutnya akan digunakan statistik parametrik (*one way annova*).

Pada uji statistik *One way annova*, diperoleh nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$) yang artinya terdapat perbedaan jumlah pembengkakan sel hepatosit yang bermakna antar kelompok. Analisis data dilanjutkan menggunakan analisis *Post Hoc LSD* untuk menilai perbedaan masing-masing kelompok dan diperoleh hasil sebagai berikut, tampak pada Tabel 5.

Tabel 5. Hasil uji statistik jumlah pembengkakan sel hepatosit perbandingan antar kelompok (*Post Hoc* LSD)

Kelompok	I	II	III	IV	V
I	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,005
II	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
III	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IV	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
V	0,005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Keterangan: Hasil analisis *Post Hoc* LSD bermakna jika $p < 0,05$

Berdasarkan analisis *Post Hoc* LSD untuk jumlah pembengkakan sel hepatosit pada tabel 8, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna antar tiap kelompok, yaitu $p < 0,001$.

Pembahasan

Struktur hepar yang normal pada kelompok I disebabkan karena kelompok ini hanya diberikan akuades dan makanan *ad libitum* yang bukan merupakan zat oksidan yang dapat merusak hepar. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bhara (2009), penelitian ini menunjukkan pada kelompok I yang hanya diberikan akuades dan makanan *ad libitum* mempunyai rata-rata kerusakan hepar yang paling rendah. Kelompok II yang hanya diinduksi oleh zat toksik berupa rifampisin menunjukkan kerusakan hepar yang paling parah sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Aprilia (2010) dan Larasati (2011) yang menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif dengan hanya diberikan induktor perusak hepatosit memperlihatkan gambaran hepatosit yang abnormal.

Berdasarkan uraian hasil penelitian di atas, kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak kulit manggis yaitu kelompok III, IV, dan V mempunyai gambaran histopatologi dengan derajat kerusakan yang berbeda-beda tetapi lebih ringan dibandingkan dengan kelompok II. Nilai ini berarti menunjukkan bahwa tikus yang diberikan ekstrak kulit manggis (dosis 20mg/100gr BB; 40mg/100gr BB; dan 80mg/100gr BB) mampu memberikan efek protektif terhadap hepar yang diinduksi oleh rifampisin, hal ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya tentang ekstrak kulit manggis. Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh

Sie (2013) yang membuktikan bahwa ekstrak etanol hasil ekstraksi dengan metode pengadukan dan metode reflux dari kulit buah manggis memiliki efek antioksidan.

Mardawati dkk., (2008), melakukan penelitian tentang kajian aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis dan didapatkan hasil bahwa ekstrak kulit manggis memiliki antioksidan sangat kuat, hal ini dibuktikan pada semua fraksi pelarut baik methanol, etanol dan etil asetat memiliki EC 50% kurang dari 50 dan aktivitasnya lebih besar.

Reanmogkol et al., (2008), juga melakukan penelitian tentang efek antiinflamasi ekstrak kulit manggis. Berdasarkan hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa ekstrak etanol kulit manggis menghambat mekanisme dari aktifitas inflamasi dengan menghambat proses siklo-oksigenase (COX). Begitu juga dengan hasil penelitian yang dilakukan Agni (2013), tentang respons antiinflamasi ekstrak kulit buah manggis. Hasil dari penelitiannya adalah bahwa ekstrak kulit manggis mengandung senyawa xanton, tannin, dan *catechins* yang memiliki efek antiinflamasi. Xanton dapat menghambat jalur siklooksigenase dan lipoksigenase.

Kandungan utama kulit manggis yang memiliki efek hepatoprotektor adalah xanthon. Xanthon merupakan senyawa ketin siklik polifenol dengan rumus molekul $C_{15}H_{10}O_2$ yang memiliki aktifitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Nurchasanah, 2013).

Simpulan

1. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol 40% kulit manggis terhadap gambaran pembengkakan sel hepatosit pada hepar tikus putih yang diinduksi rifampisin;
2. Ada pengaruh peningkatan dosis ekstrak etanol 40% kulit manggis terhadap gambaran pembengkakan sel hepatosit pada hepar tikus putih yang diinduksi rifampisin.

Daftar Pustaka

- Agni N. 2013. Respons antiinflamasi ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap jumlah limfosit pada gingiva tikus wistar jantan pasca diinduksi *Porphyromonas gingivalis*. Skripsi. Jember: FKG Universitas Jember.
- Aprilia L. 2010. Efek protektif ekstrak etanol mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl] terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) jantan galur BALB/C yang diinduksi oleh etanol. Skripsi. Lampung: FK Universitas Lampung.
- Bayupurnama P. 2009. Hepatotoksisitas imbas obat. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM. Buku ajar ilmu penyakit dalam, edisi ke-5. Jakarta: Interna publishing. hlm. 708–13.
- Bhara M. 2009. Pengaruh pemberian kopi dosis bertingkat peroral 30 hari terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar. Laporan Akhir Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponegoro.
- Julita I. 2012. Aspek farmakokinetik klinik beberapa obat berpotensi hepatotoksik pada pasien rawat inap di bangsal paru RSUP DR. M. Djamil Padang periode Oktober 2011- Januari 2012. Jurnal program master (S2) Unand. 3(5): 1-12.
- Junqueira L, Carneiro J, Kelley O. 2007. Histologi dasar. Jakarta: EGC. hlm. 318–31.
- Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, Yamaji R, Inui H, Fukusato T, Yamanouchi T. 2009. Rats fed fructose enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *The journal of nutrition*. 11(139): 2067-71.
- Larasati ND. 2011. Efek protektif madu terhadap kerusakan hepar tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur sprague dawley yang diinduksi oleh etanol. Skripsi. Lampung: FK Universitas Lampung.
- Mardawati E, Achyar CS, Marta H. 2008. Kajian aktivitas antioksidan ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana L.*) dalam rangka pemanfaatan limbah kulit manggis di kecamatan Puspahiang Kabupaten Tasikmalaya. Laporan Akhir Penelitian. Bandung: Fakultas Teknologi Industri Pertanian UNPAD. hlm 2-3.
- Mehta, NMD. 2010. Drug-induced hepatotoxicity. Department of Gastroenterology and Hepatology. Medscape.
- Nurchasanah. 2013. Khasiat sakti manggis tumpas berbagai penyakit. Jakarta: Dunia Sehat. hlm 84-5.
- Reanmongkol W, Wattanapiromsakul C. 2007. Evaluation of the analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activities of the extracts from the pericarp of *Garcinia mangostana* Linn. in experimental animals. *Songklanakar journal of science and technology*. 30(6): 739-45.
- Sie JO. 2013. Daya antioksidan ekstrak etanol kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn.) hasil pengadukan dan reflux. *Calyptra : Jurnal ilmiah mahasiswa Universitas Saurabaya*. 2(1): 1-10.
- Sulistianto DE, Harini M, Handajani NS. 2004. Pengaruh pemberian ekstrak buah mahkota dewa [*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl] terhadap struktur histopatologis hepar tikus (*Rattus norvegicus L.*) setelah perlakuan dengan karbon tetraklorida (CCl_4) secara oral. Skripsi. Surakarta: Jurusan Biologi FMIPA Universitas Sebelas Maret.
- Wijaya A. 2011. Pengaruh ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap penurunan jumlah *foam cell* pada aorta tikus (*Rattus norvegicus*) model aterogenik. *Jurnal Ilmiah*. Malang: Program Studi Pendidikan Dokter FKUB. hlm. 1-10.