

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK AIR ROSELLA (*Hibiscus sabdariffa* L) TERENKAPSULASI MALTODEXTRIN TERHADAP PEROKSIDASI LIPID HATI DAN GINJAL TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI ISONIAZID-RIFAMPISIN

Jumasni Adnan, Yulia Yusrini Djibir, Mufidah, Sartini
Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

ABSTRAK

Isoniazid dan rifampisin merupakan obat lini pertama antituberkulosis, namun kombinasi dari keduanya dapat meningkatkan resiko toksisitas pada hati dan ginjal. Kelopak bunga Rosella memiliki kandungan senyawa antioksidan yang dapat bersifat sitoprotektif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek protektif ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodextrin terhadap peroksidasi lipid organ hati dan ginjal tikus jantan yang diinduksi isoniazid-rifampisin dosis toksik melalui pemeriksaan kadar malondialdehid (MDA). Sebanyak 25 ekor tikus wistar jantan dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok I merupakan kontrol sehat, kelompok II diberi penginduksi isoniazid-rifampisin dosis toksik (50 mg/kg dan 100 mg/kg), kelompok III diberi isoniazid-rifampisin dan ekstrak rosella 62.5 mg/kgBB, kelompok IV diberi isoniazid-rifampisin dan ekstrak rosella 125 mg/kgBB, dan kelompok V diberi isoniazid-rifampisin dan ekstrak rosella 250 mg/kgBB. Tikus diberi ekstrak Rosella secara peroral 4 jam sebelum induksi isoniazid-rifampisin. Setelah 35 hari perlakuan, tikus dieutanasia dan dilakukan pemeriksaan MDA organ hati dan ginjal menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pemberian isoniazid-rifampisin dosis toksik selama 35 hari mampu meningkatkan MDA hati dan MDA ginjal lebih dari 3x lipat MDA hati tikus kontrol ($p < 0.01$). Sedangkan, pemberian perlakuan ekstrak Rosella dosis 62.5 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB mampu mempertahankan kadar MDA hati dan ginjal tikus setara dengan kontrol sehat. Dapat disimpulkan bahwa ekstrak rosella terenkapsulasi maltodextrin mampu mencegah peningkatan aktivitas peroksidasi lipid hati dan ginjal tikus yang diinduksi isoniazid-rifampisin pada dosis 62.5 mg/kgBB, 125 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB.

Kata Kunci :

Ekstrak Rosella,
Isoniazid-Rifampisin,
Peroksidasi lipid,
Malondialdehid

PENDAHULUAN

Berdasarkan studi epidemiologi, salah satu obat penyebab kerusakan hati dengan kasus terbanyak adalah antituberkulosis (1). Beberapa studi menemukan insiden hepatotoksitas terbilang tinggi mulai 13% hingga 31% pada pasien yang diobati dengan antituberkulosis (2,3). Hepatotoksitas dapat muncul setelah 2 minggu penggunaan obat antituberkulosis, tergantung pada kerentanan seseorang (2,4).

Rifampisin dan isoniazid merupakan obat antituberkulosis lini pertama namun juga merupakan senyawa hepatotoksik yang paling potensial. Bahkan, kombinasi keduanya dapat meningkatkan efek toksik masing-masing obat (5). Mekanisme toksisitas isoniazid terjadi melalui pembentukan metabolit reaktif. Isoniazid dimetabolisme melalui reaksi asetilasi menjadi asetil isoniazid kemudian dihidrolisis menjadi asam isonikotinat. Asam isonikotinat kemudian dikonjugasi menjadi isonikotil glisin. Selain itu, asetil isoniazid juga dapat langsung diasetilasi menjadi N-asetilhidrasin yang bersifat toksik (6).

Berbeda dengan isoniazid, mekanisme hepatotoksik rifampisin masih belum diketahui dengan pasti, tetapi rifampisin diketahui bekerja memodulasi enzim sitokrom P450 khususnya CYP2E1, sehingga dapat meningkatkan metabolisme isoniazid menjadi asam isonikotinat dan asetilhidrasin (7). Waktu paroh asetilhidrasin (AChz) diperpendek oleh rifampisin dan AChz dengan cepat diubah

menjadi metabolit aktifnya dengan meningkatkan eliminasi oksidatif dari AChz. Hal ini menyebabkan tingginya kejadian nekrosis hati yang disebabkan oleh isoniazid dan rifampisin dalam kombinasi. Bahkan, isoniazid dapat menghambat aktivitas enzim CYP1A2 yang terlibat dalam detoksifikasi hidrasin sehingga bisa menginduksi toksisitasnya sendiri (8,9).

Selain menginduksi kerusakan hati, rifampisin juga ditemukan mampu menyebabkan kerusakan ginjal (10). Kerusakan hati dan ginjal akibat isoniazid dan rifampisin erat hubungannya dengan terjadinya stress oksidatif. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan terjadinya peningkatan oksidatif stress pada mitokondria sel ginjal dan hati tikus yang diberi isoniazid-rifampisin (11,12).

Meningkatnya kasus hepatotoksitas dan nefrotoksitas dari berbagai senyawa bioaktif memicu pencarian senyawa atau bahan yang bersifat protektif terhadap sel. Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) merupakan salah satu tanaman obat yang memiliki aktifitas antioksidan dan telah diteliti mampu melindungi kerusakan hati pada tikus yang diberi CCl₄ (13). Komponen utama pada bunga rosella adalah polifenol, antosianin, dan asam protokatekuat yang ditemukan pada ekstrak air kelopak bunga. Senyawa-senyawa tersebut diketahui efektif mengurangi stres oksidatif pada

Masuk 20-07-2018
Revisi 26-07-2018
Diterima 30-07-2018

Korespondensi

Yulia Yusrini Djibir
yuliyusrini@yahoo.com

Fakultas Farmasi,
Universitas Hasanuddin,
Jalan Perintis
Kemerdekaan Km.10,
Makassar 90245,
Indonesia
Telp. +62-411-588-556
Fax. +62-411-585-188

Copyright

© 2018 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas
Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal
31-07-2018

Dapat Diakses Daring
Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



studi in vitro maupun in vivo (13,14).

Telah dilaporkan bahwa LD₅₀ ekstrak air rosella pada tikus adalah >5000 mg/kgBB, dan pemberian pada dosis 1000 mg/kgBB menyebabkan kematian spontan pada tikus model hipertensi (15) sedangkan dosis 2000 mg/kg menyebabkan hewan uji mengalami diare (16). Sedangkan, LD₅₀ ekstrak rosella terenkapsulasi maltodekstrin memiliki LD₅₀ sebesar 20.000 mg/KgBB sehingga aman untuk digunakan (17). Maltodekstrin memiliki berbagai macam keunggulan digunakan sebagai bahan enkapsulasi, maltodekstrin merupakan serbuk dengan densitas yang rendah, tidak mudah caking, rasa lebih baik, pembentukan film dan ikatan, dan pembawa oksigen (18).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek protektif ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin terhadap peningkatan stress oksidatif hati dan ginjal pada tikus yang diinduksi obat anti-tuberkulosis isoniazid-rifampisin melalui pemeriksaan kadar MDA.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium, freeze dryer, humalyzer dan spektrofotometer UV-Vis.

Bahan yang digunakan adalah aquadest, alkohol, ekstrak air rosella, asam tiobarbiturat (TBA), asam trikloroasetat (TCA), dan 1,1,3,3-trimetoksipropana (TMP), maltodekstrin, natrium CMC, isoniazid dan rifampisin.

Prosedur Kerja

Penyiapan Sampel Penelitian

Sampel berupa simplisia kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) yang diperoleh dari lingkungan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Simplisia bunga rosella yang diperoleh disortasi untuk memisahkan dari pengotor. Simplisia bunga rosella lalu dicuci dengan air mengalir. Setelah kering diblender menjadi serbuk kasar kemudian dibuat infus 25%.

Penyiapan Sediaan Uji

Pembuatan Larutan Koloidal Natrium CMC 1%

Sebanyak 1 gram natrium CMC dimasukkan sedikit demi sedikit ke dalam 50 ml air suling panas (suhu 70°C) sambil diaduk dengan pengaduk elektrik hingga terbentuk larutan koloidal lalu dicukupkan volumenya dengan air suling dalam labu tentukur 100 ml.

Pembuatan Suspensi Rifampisin dan Isoniazid

Dosis yang digunakan untuk menginduksi hewan uji adalah Rifampisin 100 mg/kg dan Isoniazid 50 mg/kg. Serbuk rifampisin dan isoniazid sebanyak 1000 mg dan 500 mg masing-masing disuspensikan ke dalam 100 ml Natrium CMC 1% sehingga diperoleh suspensi yang mengandung 20 mg rifampisin dan 10 mg isoniazid dalam 1 ml suspensi.

Penyiapan Serbuk Terenkapsulasi

Sebanyak 25 g simplisia bunga rosella yang diserbukkan dan dimasukkan ke dalam panci, kemudian dibasahi dengan air suling 4 kali bobot sampel (100 ml). Selanjutnya ditambah 100 ml air suling dan dipanaskan di atas tangas air pada suhu 90°C selama 15 menit sambil sesekali diaduk, lalu diserkai selagi panas melalui kain flannel. Setelah disaring, dicukupkan volume hingga 100 ml. Cairan infus yang telah disaring ditambahkan dengan 2,5 gram maltodekstrin lalu dikeringkan dengan menggunakan freeze dryer hingga menjadi serbuk rosella terenkapsulasi maltodekstrin.

Pembuatan Larutan Sediaan Rosella Terenkapsulasi

Larutan ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin dibuat untuk 3 variasi dosis: (1) Dosis 62,5 mg/KgBB dibuat dengan menimbang ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin sebanyak 312,5 mg kemudian dilarutkan dengan aquadest sebanyak 25 ml, sehingga dalam larutan 0,5 ml mengandung 6,25 mg ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin. (2) Dosis 125 mg/KgBB dibuat dengan menimbang ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin sebanyak 625 mg kemudian dilarutkan dengan aquadest sebanyak 25 ml, sehingga dalam larutan 0,5 ml mengandung 12,5 mg ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin. (3) Dosis 250 mg/KgBB dibuat dengan menimbang ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin sebanyak 1250 mg kemudian dilarutkan dengan aquadest sebanyak 25 ml, sehingga dalam larutan 0,5 ml mengandung 25 mg ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin.

Prosedur Perlakuan

Penanganan Hewan Uji

Sebanyak 25 ekor tikus jantan wistar dibagi dalam 5 kelompok perlakuan. Tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan wistar dan diberikan perlakuan selama 35 hari. Adapun 5 kelompok tersebut yaitu: (1) Kelompok I: Kontrol sehat (pembawa); (2) Kelompok II: Kontrol negatif (isoniazid + rifampisin); (3) Kelompok III: Perlakuan ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin 62,5 mg/KgBB, setelah 3 jam kemudian diberikan (isoniazid + rifampisin); (4) Kelompok IV: Perlakuan ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin 125 mg/KgBB, setelah 3 jam kemudian diberikan (isoniazid + rifampisin); (5) Kelompok V: Perlakuan ekstrak air bunga rosella terenkapsulasi maltodekstrin 250 mg/KgBB, setelah 3 jam kemudian diberikan (isoniazid + rifampisin).

Dosis isoniazid yang digunakan 50 mg/KgBB dan rifampisin 100 mg/KgBB selama 28 hari kemudian dosis dinaikkan dua kali menjadi 100 mg/kgBB isoniazid dan 200 mg/kgBB rifampisin hingga hari ke-35.

Pemeriksaan MDA

Pengambilan Organ Hati

Pada hari ke-36 hewan uji dieutanasia dengan cara anestesi menggunakan eter. Tikus dibedah dan diambil organ hati dan ginjal kemudian dimasukkan dalam wadah berisi nitrogen cair hingga beku, disimpan pada lemari pendingin pada suhu -20°C sampai digunakan untuk analisa.

Pengukuran Kurva Baku

Larutan baku yang digunakan dalam mengukur kadar peroksidasi lipid adalah baku diagnostik MDA yaitu 1,1,3,3-tetrametoksipropana (TMP). Larutan baku dibuat dengan menggunakan larutan stock 1 ml TMP yang dilarutkan dalam 10 ml PBS (*Phosphate buffer saline*). Dibuat 6 variasi pengenceran yaitu 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25 dan 0,3 ppm. Kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang 532 nm.

Pemeriksaan MDA

Salah satu cara mengetahui aktivitas peroksidasi lipid adalah mengukur kadar malondialdehid (MDA) menggunakan metode thiobarbituric acid reactive substance (TBARS). Organ hati maupun ginjal digerus dan ditimbang sebanyak 400 mg dan ditambahkan PBS pH 7,4 sebanyak 2 ml ke dalam lumpang dan dicampur hingga homogen lalu disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit. Supernatan yang terbentuk dipipet sebanyak 0,5 ml kemudian ditambahkan 1 ml campuran TBA 1% dan TCA 1% kedalam tabung dan dipanaskan didalam tangas air pada suhu 95°C selama 50 menit dan didinginkan pada suhu kamar. Sampel disentrifus kembali dengan kecepatan 3000 rpm selama 10

menit, kemudian dipipet supernatannya dan diukur kadar MDA dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 532 nm.

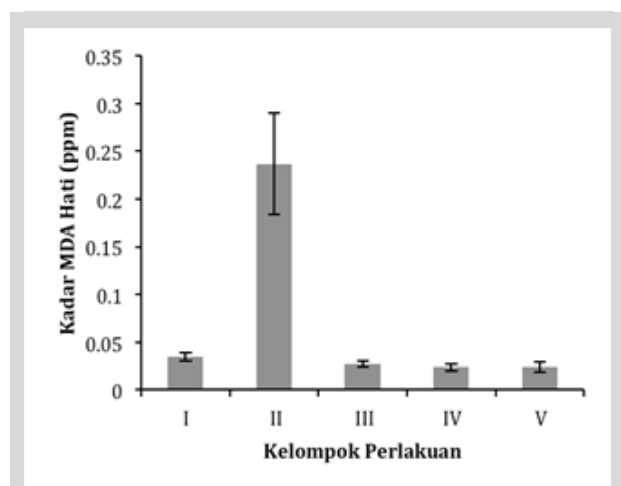
Pengolahan dan Analisis Data

Data disajikan dalam bentuk rerata \pm standar error mean. Data diolah dengan program komputer SPSS 22. Kadar MDA pada organ hati dan ginjal diperoleh distribusi data yang tidak normal sehingga dianalisis dengan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann U Whitney untuk melihat perbedaan signifikan antar kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelopak bunga rosella mengandung berbagai senyawa bioaktif yang telah dilaporkan memiliki efek hepatoprotektor dan nefroprotektor (19-21). Bahkan, ekstrak air rosella (100, 200 dan 300 mg/kgBB) menunjukkan aktivitas hepatoprotektif pada tikus dengan meningkatkan kadar glutathione, katalase dan menurunkan kadar peroksidasi lipid (15,22).

Dalam penelitian ini isoniazid-rifampisin digunakan sebagai penginduksi hepatotoksitas dan nefrotoksitas, karena isoniazid-rifampisin merupakan salah obat penyebab kerusakan hati terbanyak dalam berbagai kasus klinik (23). Dari pemeriksaan MDA hati dan ginjal ditemukan bahwa penggunaan isoniazid-rifampisin dengan dosis 50 dan 100 mg/kg hingga 28 hari dilanjutkan dengan dosis 100 dan 200 mg/kg hingga 35 hari mampu meningkatkan kadar MDA hati dan ginjal >3 kali lipat kadar MDA hati dan ginjal tikus sehat. Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan bahwa kadar MDA di hati dan ginjal kelompok II berbeda sangat signifikan dengan kelompok I yang merupakan control sehat ($p < 0.01$). Hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan aktivitas peroksidasi lipid pada jaringan hati dan ginjal tikus setelah pemberian isoniazid-rifampicin. Peroksidasi lipid merupakan aktivitas pembentukan peroksida (radikal bebas) pada lipid, utamanya pada membran sel dan membran mitokondria, sehingga mengganggu integritas sel maupun mitokondria (24). Hal ini akan memicu terjadinya kerusakan sel bahkan kematian sel. Peningkatan aktivitas peroksidasi lipid dapat diukur menggunakan parameter kadar Malondialdehid sebagai metabolit akhir dari peroksidasi lipid (25).

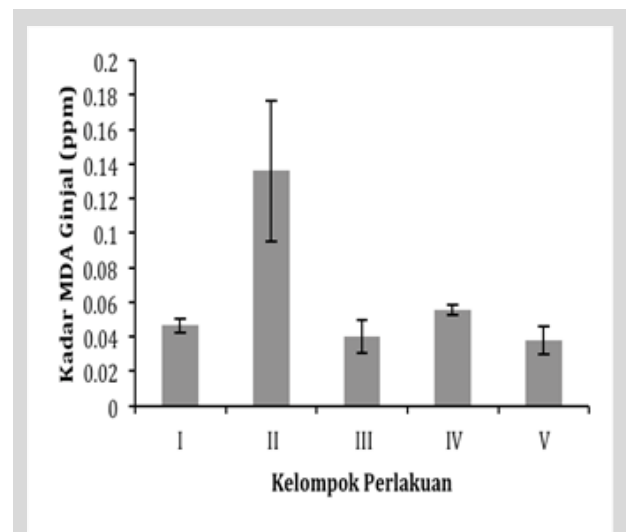


Gambar 1. Grafik rata-rata kadar MDA jaringan hati pada tikus coba * $p < 0.01$ antara kelompok II dengan kelompok lain

Kelompok I = Kontrol sehat
 Kelompok II = Isoniazid-rifampisin
 Kelompok III = ekstrak 62,5 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin
 Kelompok IV = ekstrak 125 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin
 Kelompok V = ekstrak 250 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin

Hasil pemeriksaan kadar MDA pada organ hati dan ginjal dengan pemberian ekstrak air bunga rosella pada tikus ternyata mampu mencegah terjadinya peningkatan MDA pada jaringan hati maupun ginjal walaupun tikus diinduksi

dengan isoniazid-rifampisin dosis toksik. Bahkan kadar MDA hati dan ginjal kelompok perlakuan ekstrak air Rosella hamper menyerupai kelompok kontrol sehat (gambar 1 dan 2). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa kadar MDA di hati dan ginjal kelompok kontrol sehat tidak berbeda signifikan dengan kelompok III, IV dan V yang diberikan ekstrak air Rosella dosis 62,5 mg/kg, 125 mg/kg dan 250 mg/kg).



Gambar 1. Grafik rata-rata kadar MDA jaringan ginjal pada tikus coba * $p < 0.01$ antara kelompok II dengan kelompok lain

Kelompok I = Kontrol sehat
 Kelompok II = Isoniazid-rifampisin
 Kelompok III = ekstrak 62,5 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin
 Kelompok IV = ekstrak 125 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin
 Kelompok V = ekstrak 250 mg/kgBB + Isoniazid-rifampisin

Hasil tersebut mengindikasikan bahwa ekstrak air rosella mampu menurunkan peroksidasi lipid yang disebabkan oleh pembentukan radikal bebas yang diinduksi oleh isoniazid-rifampisin. Peningkatan radikal bebas yang terus menerus terjadi akan berakibat sitotoksik sehingga mampu menyebabkan gangguan fungsi hati dan ginjal (6,11). Sebenarnya peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif dalam tubuh dapat ditangani dengan peningkatan produksi antioksidan endogen. Namun produksi radikal bebas yang berlebih dan dalam jangka waktu yang lama, sering tidak dapat diimbangi dengan produksi antioksidan endogen yang semakin lama semakin menurun (26). Ekstrak bunga rosella memiliki aktivitas antioksidan yang kuat terhadap oksigen reaktif dan radikal bebas, menghambat aktivitas xantin oksidase, melindungi kerusakan sel dari peroksidasi lipid, menghambat Cu^{2+} yang memediasi pembentukan thiobarbituric acid reactive substances (TBARs), meningkatkan aktivitas superoksid dismutase, katalase dan glutathione serta menghambat pembentukan MDA (15).

Bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) memiliki senyawa yang berpotensi sebagai agen hepatoprotektif dan nefroprotektif. Bunga rosella diketahui memiliki kandungan polifenol, flavonoid dan antosianin, seperti delphinidin-3-O-glucoside, delphinidin-3-O-sambubioside, cyanidin-3-O-sambubioside, asam organik, flavanoid dan polisakarida (15,27). Antosianin dan asam prokatekolat ini memiliki efek antioksidan kuat yang berfungsi secara langsung untuk menghentikan aktivitas radikal bebas yang terbentuk dari metabolisme obat, sehingga dapat mengurangi stress oksidatif dan kerusakan sel serta melemahkan disfungsi mitokondria melalui penurunan ekspresi Bax dan tBid di hati (15).

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi isoniazid dan rifampisin mampu meningkatkan kadar MDA pada jaringan hati dan ginjal. Ekstrak air bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.)

terenkapsulasi maltodextrin dosis 62.5, 125 dan 250 mg/kgBB dapat menghambat peningkatan peroksidasi lipid pada hati dan ginjal tikus wistar jantan yang diinduksi isoniazid-rifampisin dosis toksik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada LPDP Indonesia atas bantuan pendanaan. Penulis juga berterima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas dukungan moril dan sarana selama penulis melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Shang, P., Xia, Y., Liu, F., Wang, X., Yuan, Y., Hu, D., et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One*, 2011; 6(7): e21836.
- Baghaei, P., Tabarsi, P., Chitsaz, E., Saleh, M., Marjani, M., Shemirani, S., et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *American journal of therapeutics*, 2010;17(1): 17-22.
- Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Rasoolinejad, M., Rezaie, L., and Etmnani, M. Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. *Daru*, 2009;17(3).
- Ohno, M., Yamaguchi, I., Yamamoto, I., Fukuda, T., Yokota, S., Maekura, R., et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000; 4(3): 256-261.
- Askgaard, D.S., Wilcke, T., and Døssing, M. Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin. *Thorax*, 1995; 50(2): 213-214.
- Tafazoli, S., Mashregi, M., and O'brien, P.J. Role of hydrazine in isoniazid-induced hepatotoxicity in a hepatocyte inflammation model. *Toxicology and applied pharmacology*, 2008; 229(1): 94-101.
- Yue, J., and Peng, R. Does CYP2E1 play a major role in the aggravation of isoniazid toxicity by rifampicin in human hepatocytes? *British journal of pharmacology*, 2009; 157(3): 331-333.
- Fuhr, U. Induction of drug metabolising enzymes. *Clinical pharmacokinetics*, 2000; 38(6): 493-504.
- Wen, X., Wang, J.-S., Neuvonen, P.J., and Backman, J.T. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P 450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes. *European journal of clinical pharmacology*, 2002; 57(11): 799-804.
- Covic, A., Goldsmith, D., Segall, L., Stoicescu, C., Lungu, S., Volovat, C., et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*, 1998;13(4): 924-929.
- Chowdhury, A., Santra, A., Bhattacharjee, K., Ghatak, S., Saha, D.R., and Dhali, G.K. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *Journal of hepatology*, 2006;45(1): 117-126.
- Pedraza-Chaverri, J., Yam-Canul, P., Chirino, Y.I., Sánchez-González, D.J., Martínez-Martínez, C.M., Cruz, C., et al. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. *Food and chemical toxicology*, 2008;46(2): 619-627.
- Lin, H.-H., Chen, J.-H., and Wang, C.-J. Chemopreventive properties and molecular mechanisms of the bioactive compounds in *Hibiscus sabdariffa* Linne. *Current medicinal chemistry*, 2011;18(8): 1245-1254.
- Sarr, M., Ngom, S., Kane, M.O., Wele, A., Diop, D., Sarr, B., et al. In vitro vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from *Hibiscus sabdariffa* on rat thoracic aorta. *Nutrition & metabolism*, 2009;6(1): 45.
- Da-Costa-Rocha, I., Bonnlaender, B., Sievers, H., Pischel, I., and Heinrich, M. *Hibiscus sabdariffa* L.-A phytochemical and pharmacological review. *Food chemistry*, 2014; 165: 424-443.
- Fakeye, T.O., Pal, A., Bawankule, D., Yadav, N., and Khanuja, S. Toxic effects of oral administration of extracts of dried calyx of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae). *Phytotherapy research*, 2009;23(3): 412-416. (16)
- Djide, M.N., Sartini, Amir, M.N., and Juniarti, N.. Pengembangan Formula Ekstrak Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.). Terstandar Sebagai Terap Alternatif/Supportif dalam Mengatasi Resistensi Obat Antituberkulosis. (Laporan Penelitian). Makassar: Universitas Hasanuddin. 2017
- Che Man, Y.B., Irwandi, J., and Abdullah, W.J.W. Effect of different types of maltodextrin and drying methods on physico-chemical and sensory properties of encapsulated durian flavour. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 1999; 79(8): 1075-1080.
- Karumi, Y., Addy, E., and Ugonna, O. The Protective Effect of Aqueous Extract of the Calyx of *Hibiscus sabdariffa* Roselle on the Kidneys of Salt-Loaded Rats. *Journal of Medical Laboratory Science*, 2013;12(1): 46-52.
- Nafizah, A.H.N., Budin, S.B., Zaryantey, A.H., Mariati, A.R., Santhana, R.L., Osman, M., et al. Aqueous calyxes extract of Roselle or *Hibiscus sabdariffa* Linn supplementation improves liver morphology in streptozotocin induced diabetic rats. *Arab journal of gastroenterology*, 2017;18(1): 13-20.
- Yin, G., Cao, L., Xu, P., Jeney, G., and Nakao, M. Hepatoprotective and antioxidant effects of *Hibiscus sabdariffa* extract against carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in *Cyprinus carpio*. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 2011; 47(1): 10-15.
- Patel, S. *Hibiscus sabdariffa*: An ideal yet under-exploited candidate for nutraceutical applications. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2014;4(1): 23-27.
- Chen, R., Wang, J., Zhang, Y., Tang, S., and Zhan, S. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Archives of toxicology*, 2015;89(6): 883-897.
- Ayala, A., Muñoz, M.F., and Argüelles, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- Draper, H., and Hadley, M. [43] Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation *Methods in enzymology*, 1990; (Vol. 186, pp. 421-431): Elsevier.
- Cadenas, E., and Davies, K.J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000;29(3-4): 222-230.
- Hopkins, A.L., Lamm, M.G., Funk, J.L., and Ritenbaugh, C. *Hibiscus sabdariffa* L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive review of animal and human studies. *Fitoterapia*, 2013;85: 84-94.

Sitasi artikel ini: Adnan J, Djabir YY, Mufidah, Sartini. Pengaruh Pemberian Ekstrak Air Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) Terenkapsulasi Maltodextrin Terhadap Peroksidasi Lipid Hati Dan Ginjal Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Isoniazid-Rifampisin. *MFF 2018;22(1):31-34*