

ARTIKEL PENELITIAN

**HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK KULIT DELIMA (*Punica Granatum L*)  
PADA TIKUS YANG DIINDUKSI CCL<sub>4</sub>  
(*HEPATOPROTECTIVE POMEGRANATE PEEL EXTRACT (Punica Granatum L)*  
*IN RATS WHICH INDUCED BY CCL<sub>4</sub>*)**

**Fransiska Ambarukmi<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorium Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi,  
Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi : ambarukmifransiska@gmail.com

**ABSTRAK**

Penelitian dilakukan untuk mengetahui dosis efektif ekstrak kulit delima terhadap kerusakan hati dengan indikator kadar Serum Glutamik Piruvat Transaminase (SGPT) dan malondialdehid (MDA) plasma pada tikus jantan yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>). Target penelitian ini adalah dapat dibuktikan efek penghambatan ekstrak kulit delima terhadap kerusakan hati tikus akibat induksi CCl<sub>4</sub> serta mendapatkan dosis optimal. Penelitian bersifat laboratorik dengan rancangan acak lengkap, menggunakan sampel 36 ekor tikus dengan jumlah replikasi setiap kelompok adalah 4 ekor. Objek dikelompokkan dalam 9 kelompok yang akan membandingkan efek ekstrak kulit delima mulai dari 100mg/KgBB hingga 600mg/KgBB dosis tunggal yang diberikan 3 jam sebelum tikus diinduksi CCl<sub>4</sub> peroral. Indikator penghambatan kerusakan hati ditinjau dari kadar SGPT dan MDA plasma. Analisis data menggunakan uji *Kruskal Wallis* dilanjutkan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian menunjukkan kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit delima dosis 300 mg/kgBB hingga 600 mg/kgBB memiliki kadar SGPT dan MDA plasma lebih rendah secara bermakna ( $P < 0,05$ ) dibandingkan dengan kontrol positif yang diberi CCl<sub>4</sub>. Ekstrak kulit delima dosis 500 mg/kgBB paling efektif menghambat peningkatan kadar SGPT, sedangkan dosis 400 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB mampu menghambat peningkatan kadar MDA plasma dengan efektivitas yang sama ( $p > 0,05$ ). Ekstrak etanol kulit delima menghambat peningkatan kadar SGPT dengan dosis paling efektif 500 mg/kgBB dan menghambat kadar MDA plasma dengan dosis paling efektif 400 mg/kgBB.

**Kata Kunci:** karbon tetraklorida, kulit delima, malondialdehid, Serum Glutamik Piruvat Transaminase

**ABSTRACT**

*The study was conducted to determine the effective dose of pomegranate peel extract against liver damage by measuring SGPT and MDA plasma levels in male rats induced by CCl<sub>4</sub>. The target of this study is to prove the inhibitory effect of pomegranate peel extract on rat liver damage due to CCl<sub>4</sub> induction and to obtain the optimal dose. This was a laboratory study with a completely randomized design, using a sample of 36 rats with the number of replications per group was 4 rats. The objects are grouped into 9 groups which will compare the effects of pomegranate peel extract*

*from 100 mg/KgBW to 600 mg/KgBW single dose which given 3 hours before rats induced by CCl<sub>4</sub> orally. Indicators of inhibition of liver damage in terms of plasma SGPT and MDA levels. Data analysis used the Kruskal Wallis test followed by the Mann-Whitney test. The results showed that the treatment group with a dose of 300 mg/KgBW to 600 mg/KgBW had significantly lower plasma levels of SGPT and MDA ( $P < 0.05$ ) compared to the positive control who was given CCl<sub>4</sub>. Pomegranate peel extract at a dose of 500 mg/KgBW was the most effective at inhibiting the increase in SGPT levels, while the doses of 400 mg/KgBW and 500 mg/KgBW were able to inhibit the increase in plasma MDA levels with the same effectiveness ( $p > 0.05$ ). The ethanol extract of pomegranate peel was able to inhibit the increase in SGPT levels with the most effective dose of 500 mg/KgBW and inhibit plasma MDA levels with the most effective dose of 400 mg/KgBW.*

*Keywords: carbon tetrachloride, malondialdehyde, pomegranate peel, Serum Glutamic Pyruvate Transaminase*

## **PENDAHULUAN**

Delima (*Punica granatum L*) adalah tanaman tua yang terdiri dari bunga, akar, buah, dan daun, asli Asia Tengah dan terutama dibudidayakan di Mediterania dan California, namun sekarang tersebar luas hampir di seluruh dunia. Komposisi fitokimia buah delima berlimpah dengan senyawa flavonoid, ellagitannins, proanthocyanidins, mineral, vitamin, lipid, dan asam organik yang menyajikan nilai biologis dan kesehatan yang signifikan. Delima banyak dimanfaatkan dalam pengobatan karena dalam setiap komponen buahnya mengandung zat-zat yang diyakini berkhasiat bagi kesehatan. Kulit dan bunganya merupakan astringen kuat, dan berkhasiat menghentikan perdarahan. Daging buah berkhasiat sebagai penyejuk, pereda demam, dan antitoksik.<sup>1-4</sup> Penelitian Tjakradidjadja tahun 2011 menggambarkan efek buah delima dalam menghambat peningkatan kadar malondialdehid akibat asap rokok. Ashous

*et al* tahun 2012 dan Agha *et al* tahun 2013 melaporkan efek hepatoprotektor delima terhadap kerusakan hati tikus. Wei *et al* 2020 menunjukkan efek protektif ekstrak kulit delima dalam mencegah fibrosis hati akibat induksi karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>) dengan menghambat jalur p38MAPK-Nrf2.<sup>4-8</sup> Buah delima berkhasiat menghambat radikal bebas karena memiliki kandungan antioksidan dalam konsentrasi yang cukup tinggi (11,33 mmol/100g). Antioksidan utama yang terkandung dalam buah delima adalah golongan polifenol seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan asam organik. Kandyli *et al* pada tahun 2020 melaporkan delima memiliki kadar antioksidan tertinggi dibandingkan buah-buahan lainnya. Gozlekci *et al* tahun 2011 menunjukkan kadar polifenol tertinggi pada buah delima, terkandung dalam kulitnya. Genena *et al* tahun 2017 membuktikan konsumsi jus dan kulit buah delima secara signifikan meningkatkan

parameter lipid dan aktivitas enzim antioksidan pada tingkat hiperlipidemia yang menunjukkan potensi terapeutik penggunaan buah delima untuk mengatasi hiperlipidemia dan memodifikasi risiko CVD.<sup>1,4,9-10</sup>

Kandungan antioksidan delima mampu menghambat kerusakan sel akibat radikal bebas. Salah satu zat kimia yang dapat bersifat radikal bebas antara lain karbon tetraklorida ( $\text{CCl}_4$ ) yang menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan pada hati akibat  $\text{CCl}_4$  terjadi melalui proses oksidasi dan dampak yang terjadi tidak secara langsung disebabkan oleh molekul  $\text{CCl}_4$ , melainkan oleh  $\text{CCl}_3^{\text{R}}$  (triklorkarbon radikal), suatu metabolit toksik reaktif (*reactive toxic metabolites*), yang merupakan hasil biotransformasi  $\text{CCl}_4$  yang dikatalisis oleh enzim sitokrom P-450. Sitokrom P-450 berperan pada metabolisme obat-obatan dalam hati yang dapat menghasilkan metabolit reaktif oksigen (*reactive oxygen metabolites*) maupun metabolit reaktif toksik (*reactive toxic metabolites*) yang berlebihan.  $\text{CCl}_3^{\text{R}}$  dapat secara langsung berikatan kovalen dengan makromolekul sel, merusak ikatan rangkap asam lemak tak jenuh dengan mengikat atom hidrogen pada molekul fosfolipid membran sel yang menyebabkan dekomposisi oksidatif lemak, kemudian bereaksi dengan oksigen menghasilkan

radikal peroksil. Radikal peroksil ini bereaksi dengan rantai asam lemak lainnya membentuk radikal bebas baru dan lipid peroksida secara berantai.<sup>9,11-13</sup> Selain kerusakan struktur membran, terjadi pula gangguan fungsi retikulum endoplasma yang menyebabkan sintesis protein, aktivitas enzim di dalamnya seperti glukosa-6-fosfat dan sistem P-450 dan kemampuan retikulum mengikat ion kalsium menurun tajam. Kerusakan pada retikulum endoplasma menyebabkan terjadi timbunan lemak dalam sel hati dan tahap lanjut terjadi jejas mitokondria dan diikuti pembengkakan progresif sel karena peningkatan permeabilitas membran sel dan disertai influks masif kalsium yang menyebabkan denaturasi protein dan kematian sel.<sup>12,13</sup> Sel hati (hepatosit) akan melepaskan zat-zat yang terkandung di dalamnya ke dalam darah apabila mengalami kerusakan. Enzim sitosol hepatosit seperti *Serum Glutamic Pyruvic Acid Transaminase* (SGPT) akan keluar, sehingga terjadi peningkatan aktivitasnya dalam darah. Kadar SGPT tertinggi ditemukan dalam hubungannya keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas. Selain itu, asam lemak tak jenuh pada membran hepatosit yang terpapar oleh radikal bebas, akan mengalami reaksi berantai dan pemecahan (dekomposisi) sampai menjadi

*malondialdehyde*(MDA).<sup>14-15</sup> Dalam keadaan normal, mitokondria secara efektif dapat mengatasi aktivitas radikal bebas diantaranya melalui mekanisme antioksidan endogen yang meliputi GSH (*glutathione*) dan SOD (*superoxide dismutase*). Namun apabila pertahanan antioksidan ini tidak mampu mencegah kerusakan akibat peningkatan pembentukan radikal bebas, maka diperlukan suplemen antioksidan. Suplemen antioksidan dapat menghambat kerusakan hepatosit akibat efek negatif radikal bebas.<sup>12</sup>

Delima yang merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung senyawa antioksidan dalam kadar yang cukup tinggi terbukti mampu menghambat kerusakan hati akibat radikal bebas. Agha *et al* tahun 2013 menggambarkan kemampuan ekstrak kulit delima dalam menghambat kadar MDA plasma pada tikus yang diinduksi oleh pentaklorofenol dengan dosis 400 mg/kgBB yang dianggap lebih efektif dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB.<sup>8</sup> Penelitian dengan dosis yang lebih rendah dari 200 mg/kgBB dan lebih tinggi dari 400 mg/kgBB belum pernah dilakukan, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan berbagai variasi dosis untuk mendapatkan dosis paling optimal ekstrak kulit delima dalam menghambat kerusakan

hati, dengan menilai kadar SGPT dan MDA plasma tikus yang diinduksi CCL<sub>4</sub>.

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian bersifat eksperimental laboratorik dengan metode komparatif, menggunakan 36 ekor tikus jantan galur Wistar usia 8-12 minggu dengan rerata berat badan 150 – 200 gram, yang dibagi menjadi 9 kelompok, masing-masing terdiri dari 4 ekor tikus. Kelompok 1 merupakan kelompok kontrol negatif, Kelompok 2 merupakan kelompok kontrol positif yang hanya mendapatkan 2 ml/kgBB CCl<sub>4</sub> per oral dan Kelompok 3 merupakan kelompok kontrol positif yang hanya diberikan ekstrak etanol kulit delima dosis 600 mg/KgBB untuk menilai ada atau tidaknya efek hepatotoksik ekstrak etanol kulit delima dengan dosis tertinggi dalam penelitian ini. Kelompok 4 sampai Kelompok 6 merupakan kelompok perlakuan yang mendapat CCl<sub>4</sub> 2 ml/KgBB per oral yang diberikan 3 jam setelah pemberian ekstrak etanol kulit delima mulai dari dosis 100, 200, 300, 400, 500 dan 600 mg/KgBB. Setelah 24 jam dilakukan pemeriksaan SGPT menggunakan metode fotometer dan MDA Plasma dengan metode TBARs. Data yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar SGPT dan kadar *malondialdehyde* (MDA) plasma diolah menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *post hoc uji*

*Mann-Whitney*. Protokol penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Universitas Padjadjaran Bandung.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek ekstrak etanol kulit delima terhadap kadar SGPT dan MDA tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub> tampak pada Tabel 1, yang menunjukkan adanya perbedaan kadar SGPT maupun MDA plasma dari masing-masing kelompok percobaan. Kadar SGPT maupun MDA plasma tertinggi ditunjukkan pada kelompok 2 yang hanya diinduksi CCl<sub>4</sub>. Pemberian ekstrak etanol kulit delima dengan dosis tertinggi, yaitu 600 mg/kgBB pada kelompok 3 menunjukkan hasil kadar SGPT dan MDA plasma yang tidak jauh berbeda dengan Kelompok kontrol negatif. Hasil pengukuran SGPT dan MDA plasma tikus

pada kelompok yang diberi ekstrak kulit delima dosis 100 hingga 600 mg/kgBB menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang mengindikasikan bahwa ekstrak etanol kulit delima memiliki kemampuan hepatoprotektor dari kerusakan yang diinduksi CCl<sub>4</sub> sebagai radikal bebas yang diidentifikasi melalui penurunan kadar SGPT plasma.

Hasil uji *Kruskal-Wallis* yang tertera pada Tabel 2, menunjukkan hasil  $p < 0,05$  yang berarti sedikitnya terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan kadar SGPT dan MDA yang bermakna, sehingga analisis statistik dapat dilanjutkan pada uji *Mann-Whitney* untuk melihat kemaknaan perbedaan hasil dari masing-masing kelompok percobaan. Hasil uji *Mann-Whitney* dinyatakan memiliki perbedaan yang signifikan jika nilai  $p \leq 0,05$ .

**Tabel 1** Hasil rerata kadar SGPT dan MDA plasma tikus

Kelompok	Rerata Kadar SGPT (IU/L)	Rerata Kadar MDA (mg/L)
Kelompok 1	71,00 ± 3,60	0,037 ± 0,006
Kelompok 2	294,00 ± 70,37	0,054 ± 0,009
Kelompok 3	68,00 ± 2,64	0,038 ± 0,001
Kelompok 4	265,67 ± 18,77	0,039 ± 0,006
Kelompok 5	245,67 ± 67,57	0,048 ± 0,006
Kelompok 6	164,00 ± 17,61	0,047 ± 0,009
Kelompok 7	126,33 ± 14,15	0,023 ± 0,003
Kelompok 8	101,00 ± 30,04	0,022 ± 0,002
Kelompok 9	202,00 ± 10,14	0,028 ± 0,004

Keterangan:

Kelompok 1: Makan dan minum *ad libitum*

Kelompok 2: Kontrol Positif (CCl<sub>4</sub>) 2 ml/kg B

Kelompok 3: Ekstrak kulit delima 600 mg/kgBB

Kelompok 4: Ekstrak kulit delima 100 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB

Kelompok 5: Ekstrak kulit delima 200 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB

Kelompok 6: Ekstrak kulit delima 300 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB

Kelompok 7: Ekstrak kulit delima 400 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB  
Kelompok 8: Ekstrak kulit delima 500 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB  
Kelompok 9: Ekstrak kulit delima 600 mg/kgBB+CCl<sub>4</sub> 2 ml/kg BB  
SGPT: *Serum Glutamic Pyruvic Acid Transaminase*  
MDA: *Malondialdehyde*

**Tabel 2** Hasil uji *Kruskal-Wallis* kadar SGPT plasma tikus

<i>Variable</i>	<i>Rerata</i>	<i>Nilai P</i>
SGPT	170,85 ± 26,10	0,002
MDA	0,04 ± 0,01	0.006

Keterangan: SGPT: *Serum Glutamic Pyruvic Acid Transaminase*

MDA: *Malondialdehyde*

P value: nilai signifikansi uji *Kruskal-Wallis*

Berdasarkan Tabel 3 hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa rerata kadar SGPT pada kelompok 1 sebagai kontrol negatif (71,00±3,60) tidak berbeda bermakna dengan kelompok 3 (68,00 ± 2,64) dan kelompok 8 (101,00 ± 30,04). Ini berarti pemberian dosis maksimal ekstrak etanol kulit delima sebesar 600 mg/KgBB tidak menghasilkan kadar SGPT yang berbeda dengan kelompok kontrol negatif. Pada kelompok perlakuan yang mendapat CCL<sub>4</sub> peroral dan diberi ekstrak kulit delima 500 mg/KgBB juga memberikan hasil kadar SGPT yang tidak berbeda dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini mengindikasikan bahwa dosis 500 mg/KgBB mampu mencegah peningkatan kadar SGPT pada tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub>, ditunjukkan dengan kadar SGPT yang tidak berbeda dengan kelompok kontrol negatif.

Kadar SGPT pada kelompok 2 yang diinduksi CCl<sub>4</sub> saja, lebih tinggi secara

bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (71,00±3,60). Paparan CCl<sub>4</sub> menyebabkan terjadinya proses peroksidasi lipid melalui metabolit reaktifnya yaitu CCl<sub>3</sub><sup>-</sup> yang akan berikatan dengan molekul oksigen membentuk CCl<sub>3</sub>OH<sup>-</sup> yang kemudian secara cepat membentuk ikatan dengan asam lemak tak jenuh pada membran hepatosit membentuk peroksidasi lipid yang berdampak akhir pada lisis hepatosit, sehingga enzim SGPT yang terdapat dalam sitoplasma secara masif akan dilepaskan ke dalam plasma.<sup>4,12</sup> Agha *et al* menunjukkan bahwa polifenol yang terkandung di dalam ekstrak etanol kulit delima dapat menghambat proses peroksidasi lipid pada membran hepatosit tikus yang diinduksi bahan hepatotoksik sehingga mencegah lisis.<sup>7</sup> Kemampuan ini dapat terlihat dengan membandingkan kadar SGPT Kelompok 2 (294,00±70,37) dengan kelompok 6,7,8 dan 9. Jumlah kadar SGPT plasma pada Kelompok 6

(164,00±17,61), Kelompok 7 (126,33±14,15), Kelompok 8 (101,00±30,04) dan Kelompok 9 (202,00±10,14) menunjukkan kadar SGPT plasma yang lebih rendah secara bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok 2. Polifenol yang terdapat pada ekstrak etanol kulit delima dapat membentuk ikatan dengan radikal bebas menghasilkan bentuk yang non radikal sehingga mencegah proses peroksidasi lipid.<sup>4</sup>

Kadar SGPT pada Kelompok 4 dan 5 menunjukkan kadar SGPT plasma sebesar 265,67±18,77 dan 245,67±67,57 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, namun secara uji statistik tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini diduga terjadi karena jumlah antioksidan polifenol dalam dosis tersebut belum mencapai kadar yang optimal dalam membentuk ikatan dengan  $CCl_3^-$  yang mengakibatkan lisis hepatosit. Kadar SGPT Kelompok 6 berbeda signifikan dengan Kelompok 7, 8 dan 9. Kadar SGPT pada pemberian ekstrak etanol kulit delima pada Kelompok 7 dan 8 menunjukkan perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dan menunjukkan hasil yang lebih rendah dengan Kelompok 6 yang artinya pemberian ekstrak etanol kulit delima pada dosis 400 dan 500 mg/kgBB memiliki efek mencegah kenaikan SGPT plasma yang lebih baik dibandingkan dosis

300 mg/kg BB. Kadar SGPT antara Kelompok 7 dan 8 ternyata tidak menunjukkan perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ), yang berarti dosis 400 dan 500 mg/kgBB menunjukkan kemampuan yang hampir sama dalam melindungi hepatosit, namun kadar SGPT pada kelompok dosis 500 mg/kgBB tidak memiliki perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol negatif ( $p > 0,05$ ), artinya dosis ini mampu melindungi hepar mendekati keadaan normal. Kadar SGPT pada Kelompok 9 lebih tinggi secara bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dengan Kelompok 6, 7 dan 8. Kadar SGPT pada Kelompok 9 tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan Kelompok 5 ( $p > 0,05$ ). Pemberian ekstrak etanol kulit delima pada dosis yang ditingkatkan hingga 600 mg/kgBB tidak mencegah peningkatan SGPT lebih baik daripada pemberian ekstrak etanol kulit delima pada dosis yang lebih rendah.

Ekstrak etanol kulit delima mengandung antioksidan polifenol yang dapat berfungsi sebagai *scavenger* yang dapat membentuk ikatan dengan ion-ion radikal menghasilkan bentuk yang radikal. Polifenol yang terkandung dalam ekstrak etanol kulit delima akan berikatan dengan  $CCl_3^-$  penyebab timbulnya peroksidasi lipid membran hepatosit, sehingga menghambat proses peroksidasi lipid.<sup>16-18</sup> Efek ekstrak kulit delima sebagai

hepatoprotektor tampak pada Kelompok 8 yang mendapatkan dosis 500 mg/kgBB. Hal ini mendukung pernyataan Agha dkk. bahwa polifenol yang terkandung di dalam ekstrak etanol kulit delima dapat menghambat proses peroksidasi lipid pada membran hepatosit yang diinduksi zat hepatotoksik sehingga mencegah lisis hepatosit.<sup>8, 10, 18,19</sup>

#### **Kadar MDA Plasma Tikus**

Pada Tabel 3, Kelompok 3, 6 dan 7 menghasilkan kadar MDA plasma yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol negatif. Ini menunjukkan pemberian ekstrak kulit delima dosis tertinggi 600 mg/KgBB menghasilkan kadar MDA plasma yang sama dengan kontrol negatif. Kadar MDA pada kelompok yang diinduksi CCl<sub>4</sub> dan diberi kulit delima dosis 300 mg/KgBB dan 400 mg/KgBB tidak berbeda dengan kelompok 1. Kelompok 1 yang merupakan kontrol negatif yang tidak diberikan ekstrak etanol kulit delima dan CCl<sub>4</sub>. Meskipun tidak diberikan zat yang dapat menghasilkan radikal bebas tetapi hasil dari proses metabolisme tubuh normal dapat menghasilkan radikal bebas, sehingga kadar MDA plasma pada kelompok 1 lebih tinggi secara bermakna jika dibandingkan dengan kelompok 7-9.<sup>5,22</sup>

Kadar MDA pada Kelompok 2 (0,054±0,009) yang hanya diberi CCl<sub>4</sub>

memiliki perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dibandingkan dengan semua kelompok, kecuali dengan Kelompok 5 (0,048±0,006) dan 6 (0,047± 0,009). Kadar MDA plasma Kelompok 2 lebih tinggi secara bermakna dengan Kelompok 1 (0,037±0,006), Kelompok 3 (0,038±0,001), Kelompok 4 (0,039±0,006), Kelompok 7 (0,023±0,003), Kelompok 8 (0,022±0,002) dan kelompok 9 (0,028±0,004). Hal tersebut dikarenakan CCl<sub>4</sub> bersifat sebagai radikal bebas.<sup>5</sup> Saat CCl<sub>4</sub> masuk ke dalam tubuh maka CCl<sub>4</sub> akan dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 menjadi triklorometil (CCl<sub>3</sub><sup>R</sup>) kemudian akan berikatan dengan oksigen sehingga membentuk *trichloromethyl peroxy radicals* (CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>R</sup>). CCl<sub>3</sub><sup>R</sup> dan CCl<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>R</sup> merupakan suatu radikal bebas yang dapat merusak sel tubuh melalui proses peroksidasi lipid. Hasil dari peroksidasi lipid membentuk senyawa *malondialdehyde* (MDA) yang dapat dideteksi pada plasma, sehingga dapat menjadi indikator tingginya radikal bebas di dalam tubuh. Ekstrak etanol kulit delima pada kelompok perlakuan dapat menghambat radikal bebas karena memiliki kandungan polifenol yang tinggi. Polifenol menghambat radikal bebas dengan cara mendonorkan atom hidrogen, membentuk kelat logam dan menghambat terbentuknya singlet oksigen, sehingga terjadi penurunan kadar radikal bebas yang



ditandai dengan penurunan kadar MDA plasma pada kelompok perlakuan (4-9).<sup>19,22</sup>

Delima memiliki kadar antioksidan tertinggi dibandingkan dengan buah-buahan lain. Penelitian Tjakradidjaja *et al* menunjukkan bahwa pemberian bubuk delima 5% dan 10% dapat menghambat terjadinya peroksidasi lipid yang ditunjukkan dengan penurunan kadar MDA plasma tikus yang diinduksi radikal bebas dari asap rokok.<sup>5,9</sup>

Perbandingan Kelompok 2 dengan Kelompok 4 memberikan hasil yang berbeda signifikan, namun dengan Kelompok 5 dan 6 tidak memiliki perbedaan yang bermakna. Artinya dosis 200 dan 300 mg/kgBB ekstrak kulit delima tidak dapat meredam kadar radikal bebas yang terdapat di dalam tubuh. Selain dosis, faktor lain yang juga mempengaruhi yaitu kondisi dan sistem organ dari obyek penelitian karena radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh normal.<sup>19,22</sup>

Perbandingan kadar MDA Kelompok 3 dan 1 menunjukkan nilai  $p > 0,05$ . Artinya ekstrak etanol kulit delima 600 mg/kgBB/hari tidak memberikan efek sebagai prooksidan. Kadar MDA pada Kelompok 4 lebih tinggi secara bermakna dengan Kelompok 7 dan 8, karena dosis pada kedua kelompok tersebut cukup untuk menekan kadar radikal bebas dan

menghambat peningkatan kadar MDA plasma. Rerata kadar MDA plasma Kelompok 5 lebih tinggi secara bermakna ( $p \leq 0,05$ ) jika dibandingkan dengan rerata kadar MDA plasma Kelompok 1, 3, 7, 8 dan 9, artinya dosis ekstrak etanol kulit delima 200 mg/kgBB/hari tidak mampu menghambat peningkatan kadar MDA plasma, sedangkan kadar MDA pada Kelompok 6 lebih tinggi secara bermakna dengan Kelompok 7, 8 dan 9. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar MDA yang bermakna antara pemberian dosis ekstrak etanol kulit delima 300 mg/kgBB/hari dengan pemberian ekstrak etanol kulit delima dosis 400, 500 dan 600 mg/kgBB/hari.

Kelompok 7 menunjukkan perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) jika dibandingkan dengan semua kelompok, kecuali dengan Kelompok 1, 8 dan 9. Dosis 400 mg/kgBB/hari ekstrak etanol kulit delima memberikan efek yang sama dengan dosis 500 mg/kgBB/hari dan 600 mg/kgBB/hari. Hasil kadar MDA plasma Kelompok 7 memiliki perbedaan bermakna dengan Kelompok 5, hal ini sesuai dengan penelitian Agha *et al* yang menunjukkan bahwa dosis 400 mg/kgBB/hari ekstrak etanol kulit delima secara bermakna memiliki efek lebih baik sebagai hepatoprotektor jika dibandingkan dengan dosis 200 mg/kgBB/hari.<sup>8</sup>

Kelompok 8 memiliki perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) jika dibandingkan dengan semua kelompok, kecuali dengan Kelompok 7 dan 9. Rerata kadar MDA plasma kelompok 8 lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok 7 dan kelompok 9 namun tidak bermakna, sehingga pemberian ekstrak etanol dosis 500 mg/kgBB/hari memiliki efek yang sama dengan pemberian dosis 400 mg/kgBB/hari dan dosis 600 mg/kgBB/hari.

Kulit delima memiliki efek antioksidan terbaik dalam bentuk ekstrak etanol, dan mempengaruhi reaksi oksidasi yang berlangsung dalam tubuh. Stacy *et al* menunjukkan pemberian ekstrak polifenol buah delima dosis 500 mg/kgBB/hari berfungsi sebagai hepatoprotektor paling baik dalam menghambat kerusakan hati akibat induksi parasetamol.<sup>15,22</sup> Kelompok 9 memiliki perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) jika dibandingkan dengan semua kelompok, kecuali dengan Kelompok 4, 7 dan 8. Hal ini menunjukkan dosis ekstrak etanol kulit delima 600 mg/kgBB/hari memiliki efektivitas sama dengan pemberian dosis 400 mg/kgBB/hari. Efek dari suatu antioksidan dipengaruhi oleh dosis. Pemberian dosis kecil mengakibatkan antioksidan tidak cukup untuk meredam kadar radikal bebas, sedangkan pemberian dengan dosis yang

lebih tinggi mengakibatkan antioksidan tersebut dapat berefek sebagai prooksidan.<sup>21,23</sup>

## **KESIMPULAN**

Ekstrak etanol kulit delima dapat menghambat kenaikan kadar SGPT tikus yang diinduksi CCl<sub>4</sub> dengan dosis paling efektif 500 mg/kgBB. Dan ekstrak etanol kulit delima juga memiliki efek sebagai antioksidan yang dapat menghambat peningkatan kadar MDA plasma tikus jantan galur wistar yang diinduksi CCl<sub>4</sub> dengan dosis efektif 100 mg/kgBB.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulisan artikel ini tidak terdapat konflik kepentingan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan karya ilmiah ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Anna Caruso, et al. Pomegranate: Nutraceutical with Promising Benefits on Human Health. *Appl. Sci.* 2020;10, 6915
2. Xianglan Weiab, et al. Pomegranate Peel Extract Ameliorates Liver fibrosis Induced By Carbon Tetrachloride In Rats Through Suppressing P38mapk/Nrf2 Pathway. *Journal of Functional Foods.* 2020;65:1-10.

3. Panagiotis Kandyliis and Evangelos Kokkinomagoulos. Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and its Derivatives. Foods. 2020; 9:1-22
4. Gozleckci S, Saracoglu O, Onursal E, OzgenM. Total Phenolic Distribution of Juice, Peel, and Seed Extracts of Four Pomegranate Cultivars. Pharmacogn Mag. 2011; 7(26): 161-64.
5. Tjakradidjaja FA, Tjakradidjaja AS. Pomegranate (*Punica Granatum L.*) powder reduced malondialdehyde (MDA) level in cigarette smoke exposed rats. Med J Indones. 2011; 10(1): 34-9.
6. Haber SL, et al. Antioxidant and Antiatherogenic Effects of Pomegranate. Am J Health Syst Pharm. 2011; 68(14): 1302-5.
7. Ashoush IS, et al. Antioxidant Activity and Hepatoprotective Effect of Pomegranate Peel and Whey Powders in Rats. Annals of Agricultural Science. 2013; 58(1): 27-32.
8. Agha FE, et al. Protective Effect of Punica Granatum Peel Extract Againsts Petachlorophenol\_Induced Oxidative Stress, Cytogenetic and Hepatic Damage In Rats. Australian Journal of Basic And Applied Science. 2013; 7 (2): 853-64.
9. Kandyliis P and Kokkinomagoulos. Food Applications and Potential Health Benefits of Pomegranate and Its Derivates. Foods. 2020; 9 (122): 1-21
10. Genena DM and Agamy NF. Effect Of Pomegranate Juice And Peel On Antioxidant Enzymes And Lipid Profile In Carbon Tetrachloride-Induced Hyperlipidemic Rats. Int. J. Adv. Res. 2017. 5(1);1708-1714
11. Shah GH, Patel BG, Shah GB. Development Of Carbon Tetrachloride-Induced Chronic Hepatotoxicity Model In Rats And Its Application In Evaluation Of Hepatoprotective Activity Of Silymarin. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2017. 10(8); 274-278
12. Wu T, Li J, Li Y, Song H. Antioxidant and Hepatoprotective Effect Of Swertiamarin On Carbontetrachloride-Induced Hepatotoxicity via The Nrf2/HO-1 Pathway. Cell Physiol Biochem.2017. 41; 2242-2254
13. Halliwell, Barry & Gutteridge, Jhon M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. 5<sup>th</sup> ed. 2015. New York: Oxford University Press.
14. Sodeman, Wiliam A & Sodeman, Thomas M. *Sodeman Patofisiologi (Pathologis Physiology Mechanism of*

- Disease*). 11<sup>th</sup> ed. 2015. Alih Bahasa Andry Hartono, dkk. Jakarta: Hipokrates.
15. Podolsky, Daniel K & Isselbacher, J. Tes Diagnostik Pada Penyakit Hati. Dalam Isselbacher, dkk. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, hlm 1623-26. Editor Edisi Bahasa Indonesia Ahmad, H, Asdie. Volume 4. Edisi 20. 2018. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
16. Dienstag, Jules L & Isselbacher, Kurt J. Hepatitis Akut. Dalam Isselbacher, dkk. *Harrison Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam*, hlm 1638-58. Editor Edisi Bahasa Indonesia Ahmad, H, Asdie. Volume 6. Edisi 20. 2018. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
17. Tina Jafaria, et al. Effects of pomegranate peel extract and vitamin E on oxidative stress and antioxidative capacity of hemodialysis patients: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*. 2020;72;1-7
18. Papas AM. Antioxydant status, diet, nutritional health. United States of America: CRC press LLC; 2016.
19. Bhandari PR. Pomegranate (*Punica Granatum L*). Ancient seeds for modern cure? Review Of Potential Therapeutic Application. *International Journal Of Nutrition, Pharmacology, Neurological Disease*. 2012; 3(2): 171-184
20. Wang R, Ding Y, Liu R, Xiang L, Du L. Pomegranate: Constituents, Bioactivities and Pharmacokinetics. *Fruit, vegetable and Cereal Science and Biotechnology*. Global Science Book. 2010. P 77-87.
21. Rajan S, et al. Antioxidant Potentials of *Punica Granatum* Fruit Rind Extracts. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011; 3(3): 82-8.
22. Hong MY, Mansour L, Klarich DS., Copp L and Bloem K. Comparison Of Antioxidant Capacity Of Commonly Consumed Youth Beverages in United States. *International Journal Of Food Science And Technology*. 2016; 51: 1409-1416
23. Stacy L, et al. Antioxydant and antiatherogenic effect of pomegranate. *Am J Health Syst*. 2011; 68(14): 1302-5