

**SKRIPSI**

**2020**

**HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI SETELAH  
PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL**



**OLEH:**

WAHYUDI

C011171381

**PEMBIMBING :**

dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M (K), M.kes

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK  
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI**

**PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI




“HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI  
SETELAH PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG  
TERINDUKSI PARASETAMOL”

Disusun dan Diajukan Oleh

Wahyudi  
C011171381

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M(K), M.kes.	Pembimbing	1. 
2.	Dr.dr. Mirna Muis, Sp.Rad.	Penguji 1	2. 
3.	dr. Selly Salmah, M.kes.	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.  
NIP. 196805301997032001

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Wahyudi

NIM : C011171381

Fakultas/Program studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

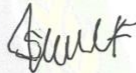
Judul Skripsi : Hubungan Kadar TNF Alfa Serum Dengan Fungsi Hati

Setelah Pemberian *Hibiscus Sabdariffa* Pada Tikus Yang Terinduksi Parasetamol

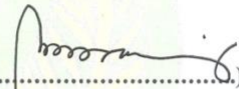
Telah berhasil dipertahankan dewan penguji dan diterima sebagai bagian pernyataan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**DEWAN PENGUJI**

Pembimbing : dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M(K), M.kes

  
(.....)

Penguji I : Dr.dr. Mirna Muis,Sp.Rad

  
(.....)

Penguji II : dr. Selly Salmah,M.kes

  
(.....)

Ditetapkan di : Makassar  
Tanggal : 12 Desember 2020

DEPARTEMEN ILMU HISTOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN 2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK



Judul Skripsi :

**“HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI SETELAH  
PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL”**

Makassar, 12 Desember 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Amalius', is positioned above the printed name.

**dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M(K).M.kes**  
**NIP. 198101062014041001**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada semester melalui zoom meeting dengan judul

**“HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI SETELAH  
PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL”**

Hari/Tanggal : 12 Desember 2020

Waktu : 07.30 WITA- Selesai

Tempat : Zoom meeting

Makassar, 12 Desember 2020



Dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M(K), M.kes  
NIP. 198101062014041001

**HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI  
SETELAH PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG  
TERINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Serjana Kedokteran**

Wahyudi

C011171381

**Dokter Pembimbing :**

dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M (K),M.kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

## LEMBAR ANTI PLAGIARISM

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 12 Desember 2020



Wahyudi

C011171381

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

DESEMBER 2020

**HUBUNGAN KADAR TNF ALFA SERUM DENGAN FUNGSI HATI SETELAH  
PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL**

Wahyudi (C011171381)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** *Hibiscus sabdariffa* secara empiris berkhasiat sebagai antiseptik, diuretik, meningkatkan daya tahan tubuh, antihipertensi, antikolesterol, antibakteri dan bersifat antioksidan. *Hibiscus sabdariffa* memiliki kandungan kimia berupa karbohidrat, asam amino, glikosida, steroid, flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, kuersetin, sianidin,  $\beta$ -karoten, fitosterol, delpinidin, gosiperidin, *hibiscetin*, *hibiscin*, dan *hibiscitrin*). Adanya kandungan asam askorbat dan flavonoid (flavonol dan pigmen antosianin) menjadikan tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan alami yang dapat menangkal berbagai radikal bebas dan memiliki efek sistem imun (imunostimulator). Telah banyak penelitian mengenai efektivitas bunga *hibiscus sabdariffa* sebagai hepatoprotektor. *Hibiscus sabdariffa* memberikan berbagai aktivitas secara *in vitro* sebagai antioksidan, inhibitor enzim CYP, dan menghambat ekspresi protein proapoptosis pada sel hati. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak memiliki pasangan elektron bebas sehingga bersifat tidak stabil dan dapat menyebabkan kerusakan sel hati. Dengan adanya ekstrak *Hibiscus sabdariffa* maka radikal bebas tersebut distabilkan oleh efek antioksidannya. Penghambatan pada berbagai variasi enzim sitokrom P450, dapat menurunkan metabolisme xenobiotik yang bersifat toksik dan radikal terhadap sel hati. Sehingga kerusakan hati dapat dicegah.

**Metode :** Jenis penelitian yang digunakan adalah true experimental, dengan rancangan penelitian yang digunakan adalah post test only controlled group design.

**Hasil Penelitian :** Kadar TNF- $\alpha$ , Berdasarkan Tabel 5,1, kelompok Kontrol Negatif yang mendapatkan Na-CMC 1% terjadi peningkatan kadar TNF- $\alpha$ , berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian Na-CMC pada tikus dapat mengubah gambaran histopatologi berupa inflamasi. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  ini dapat dikaitkan dengan terjadinya inflamasi pada ginjal tikus (Musfiroh, et al., 2017). Pada Tabel 1 juga terjadi peningkatan kadar TNF- $\alpha$  pada KP yang hanya diberikan Parasetamol 7 hari pertama, terjadi penurunan kadar TNF -  $\alpha$  pada 7 hari kedua, yang selanjutnya meningkat pada 7 hari terakhir. Perubahan ini menjelaskan bahwa terjadi respon pro inflamasi 7 hari setelah



pemberian Parasetamol, namun respon pro inflamasi meningkat di 7 hari berikutnya tapi tidak mendekati respon pro inflamasi awal.

**Kadar SGPT**, Berdasarkan tabel 5.2 pada kelompok 1 (KN) yang merupakan kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar SGPT yang tinggi pada 7 hari kedua setelah pemberian Na-CMC pada 7 hari pertama. Pemberian Na-CMC dapat menyebabkan kerusakan hepatoseluler berupa terjadinya inflamasi, apoptosis, dan dilatasi sinusoid. Peningkatan kadar SGPT ini dapat dikaitkan dengan terjadinya perubahan pada hepatoseluler (jurnal unpad)

**Kesimpulan** : Berdasarkan penelitian ini tidak terdapat pengaruh hibiscus sabdariffa terhadap hepar tikus wistar yang terinduksi parasetamol baik ditinjau dari kadar SGPT dan kadar TNF-alfa serum.

**Kata Kunci** : Hibiscus Sabdariffa, Parasetamol, Hepar

**CORRELATION OF SERUM TNF ALFA LEVELS WITH LIVER FUNCTION AFTER  
HIBISCUS SABDARIFFA ADMINISTRATION IN PARACETAMOL INDUCED RATS**

Wahyudi (C011171381)

**ABSTRACT**

**Background :** Hibiscus sabdariffa is empirically efficacious as an antiseptic, diuretic, increasing endurance, antihypertensive, anticholesterol, antibacterial and antioxidant. Hibiscus sabdariffa contains chemical compounds in the form of carbohydrates, amino acids, glycosides, steroids, flavonoids, tannins, phenols, triterpenoids, quercetin, cyanidin, -carotene, phytosterols, delpinidin, gosperidin, hibiscetin, hibiscin, and hibiscitrin). The presence of ascorbic acid and flavonoids (flavonols and anthocyanin pigments) makes this plant have natural antioxidant activity that can counteract various free radicals and have immune system effects (immunostimulators). in vitro as antioxidants, inhibitors of CYP enzymes, and inhibits the expression of proapoptotic proteins in liver cells. Free radicals are molecules that do not have lone pairs of electrons, so they are unstable and can cause liver cell damage. With the Hibiscus sabdariffa extract, the free radicals are stabilized by their antioxidant effects. Inhibition of various cytochrome P450 enzymes can reduce the metabolism of xenobiotics that are toxic and radical to liver cells. So that liver damage can be prevented.

**Methods:** The type of research used is true experimental, with the research design used is post test only controlled group design.

**Research Results: TNF-alpha levels,** Based on Table 5.1, the Negative Control group that received 1% Na-CMC had an increase in TNF-alpha levels, based on previous research, administration of Na-CMC in rats could change the histopathological picture in the form of inflammation. This increase in TNF-alpha levels can be associated with inflammation in the kidneys of rats (Musfiroh, et al., 2017). Table 1 also shows an increase in TNF-alpha levels in KP that was only given Paracetamol for the first 7 days, a decrease in TNF-a levels in the second 7 days, which then increased in the last 7 days. This change explains that there was a pro-inflammatory response 7 days after administration of Paracetamol, but the pro-inflammatory response increased in the next 7 days but did not approach the initial pro-inflammatory response.

**SGPT levels,** Based on table 5.2 in group 1 (KN), which is a negative control group, showed high levels of SGPT on the second 7 days after administration of Na-CMC in the first 7 days. Administration of Na-CMC can cause hepatocellular damage in the form of inflammation, apoptosis, and sinusoidal dilatation. This increase in SGPT levels can be associated with changes in hepatocellular (unpad journal)

**Conclusion:** Based on this study, there was no effect of hibiscus sabdariffa on the liver of wistar rats induced by paracetamol, both in terms of SGPT levels and serum TNF-alpha levels.

**Keywords:** Hibiscus Sabdariffa, Paracetamol, Liver


## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga proposal penelitian yang berjudul “Hubungan kadar TNF-ALFA Serum Dengan Fungsi Hati Setelah Pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada Tikus yang Terinduksi Parasetamol”.Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW.beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang berperadaban.

Penulis sampaikan terima kasih kepada orang tua dan dokter pembimbing serta semua pihak yang telah membantu hingga terselesaikannya proposal ini. Penulis menyadari bahwa proposal ini tidak serta merta hadir tanpa bantuan dan dukungan dari semua pihak. Mudah-mudahan segala sesuatu yang telah diberikan menjadi bermanfaat dan bernilai ibadah di hadapan Allah swt.

Penulis memahami sepenuhnya bahwa proposal ini tak luput dari kesalahan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga proposal ini dapat memberikan inspirasi bagi para pembaca untuk melakukan hal yang lebih baik lagi dan semoga proposal penelitian ini bermanfaat dalam rangka mencerdaskan kehidupan bangsa.

Makassar, 26 Juli 2020



Wahyudi

## DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	i
KATA PENGANTAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Hibiscus Sabdariffa</i> .....	6
2.2 Hepar .....	8
2.3 Test Fungsi Hati .....	9
2.4 Hepatotoksisitas.....	10
2.5 Parasetamol .....	11
2.6 TNF-alfa .....	12
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Teori.....	14
3.2 Kerangka Konseptual .....	15
3.3 Hipotesis Penelitian .....	15
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian .....	16
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	16
4.3 Populasi .....	16
4.4 Sampel .....	17
4.5 Variabel Penelitian .....	17
4.6 Definisi Operasional.....	18
4.7 Instrumen Penelitian.....	18

4.8	Prosedur Kerja.....	19
	Tabel 4.1 Perlakuan pada hewan coba .....	22
4.9	Uji Statistik.....	25
4.10	Alur Penelitian.....	26
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN</b>		
5.1	Hasil dan Analisa Kadar TNF-alfa.....	28
5.2	Hasil dan Analisa Kadar SGPT .....	50
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b>		
6.1	Kadar TNF-alfa .....	53
6.2	Kadar SGPT .....	56
6.3	Gambaran Histopatologi.....	46
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>		
7.1.	Kesimpulan.....	58
7.2.	Saran.....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>50</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Kadar TNF-alfa pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	28
Tabel 5.2 Hasil analisa data kadar TNF-alfa Tiap kelompok dengan metode uji Kruskal Wallis.....	30
Tabel 5.4 Kadar SGPT pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	50
Tabel 5.5 Hasil analisis data kadar SGPT dengan metode kruskal wallis .....	52

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Kadar TNF-alfa pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	49
Grafik 5.2 Kadar SGPT pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	50

## DAFTAR GAMBAR

<u>Gambar 1. Tanaman <i>hibiscus sabdariffa</i> .....</u>	<u>7</u>
---	----------



# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

*Hibiscus sabdariffa* secara empiris berkhasiat sebagai antiseptik, diuretik, meningkatkan daya tahan tubuh, antihipertensi, antikolesterol, antibakteri dan bersifat antioksidan. *Hibiscus sabdariffa* memiliki kandungan kimia berupa karbohidrat, asam amino, glikosida, steroid, flavonoid, tanin, fenol, triterpenoid, kuersetin, sianidin,  $\beta$ -karoten, fitosterol, delpinidin, gosiperidin, *hibiscetin*, *hibiscin*, dan *hibiscitrin*). Adanya kandungan asam askorbat dan flavonoid (flavonol dan pigmen antosianin) menjadikan tanaman ini memiliki aktivitas antioksidan alami yang dapat menangkal berbagai radikal bebas dan memiliki efek sistem imun (imunostimulator) (Syahrana, Akrom and Darmawan, 2017).

Telah banyak penelitian mengenai efektivitas bunga *hibiscus sabdariffa* sebagai hepatoprotektor. *Hibiscus sabdariffa* memberikan berbagai aktivitas secara *in vitro* sebagai antioksidan, inhibitor enzim CYP, dan menghambat ekspresi protein proapoptosis pada sel hati. Radikal bebas merupakan molekul yang tidak memiliki pasangan elektron bebas sehingga bersifat tidak stabil dan dapat menyebabkan kerusakan sel hati. Dengan adanya ekstrak *Hibiscus sabdariffa* maka radikal bebas tersebut distabilkan oleh efek antioksidannya. Penghambatan pada berbagai variasi enzim sitokrom P450, dapat menurunkan metabolisme xenobiotik yang bersifat toksik dan radikal terhadap sel hati. Sehingga kerusakan hati dapat dicegah (Liem *et al.*, 2017).

Pusat metabolisme tubuh yang mempunyai fungsi sangat kompleks dan menempati sebagian besar kuadran kanan atas abdomen adalah Hepar. Hepar tempat utama metabolisme obat yang disebut juga sebagai biotransformasi dan hasil akhir dari reaksi ini berupa substansi yang tidak aktif dan lebih larut dalam air, sehingga cepat diekskresi melalui empedu dan urin. Setiap gangguan hati dapat menghambat fungsi normal tubuh. Kerusakan sel-sel hepar dapat disebabkan antara lain oleh obat, virus, dan berbagai senyawa kimia lain mempunyai daya hepatotoksik, antara lain adalah parasetamol.

Konsumsi parasetamol yang berlebihan dapat menyebabkan terbentuknya radikal bebas dalam sel hepar, dan kerusakan hepar terjadi karena dosis yang berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama. Hasil metabolisme parasetamol berupa *N-acetylpara-benzoquinone-imine* (NAPQI) tidak dapat dinetralkan semuanya oleh glutathione hepar. *N-acetylpara-benzoquinone-imine* bersifat toksik dan dapat menyebabkan terbentuknya reaksi rantai radikal bebas (Yoon *et al.*, 2016)

Penumpukan radikal bebas merupakan salah satu mekanisme yang berperan terhadap kerusakan hepar. Radikal bebas yang berlebihan akan menimbulkan stres oksidatif yang memicu proses peroksidasi terhadap lipid, sehingga menimbulkan kerusakan pada hepar (Febilani *et al.*, 2017). Salah satu indikator kerusakan hepar yaitu dengan melihat kadar SGOT-SGPT. Kadar SGOT-SGPT dapat digunakan untuk tujuan diagnostik. Dua enzim ini yang paling sering berkaitan dengan kerusakan hepatoseluler. Kedua

enzim ini penting pada pembentukan asam amino yang dibutuhkan untuk menyusun protein di hepar.

Sistem imun terdiri dari sistem imun spesifik (*imunadaptif*) dan sistem imun non spesifik (*innate* atau *natural immunity*). Sistem imun spesifik diperankan oleh limfosit B dan limfosit T. Sel T terdiri dari Th (helper) subset Th1, dan Th2. Sel-sel Th1 memproduksi IL-2, interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan *tumor necrosis factor-beta* (TNF- $\beta$ ). Sel Th2 mensintesis interleukin (IL) yakni IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 yang mengoptimalkan produksi antibodi (Ranieri dkk., 2014). Interleukin adalah bagian dari sistem kekebalan yang disebut sitokin yang mengaktifkan sistem kekebalan tubuh. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi, berfungsi menghambat produksi beberapa jenis sitokin lain (TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ , *chemokine*, dan IL-12) dan menghambat fungsi makrofag dalam membantu aktivasi sel T) (Syahrana, Akrom and Darmawan, 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul permasalahan yaitu “Apakah setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* dapat mempengaruhi Hubungan kadar TNF-ALFA Serum Dengan Fungsi Hati Setelah Pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada Tikus yang Terinduksi Parasetamol”.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui Hubungan kadar TNF-ALFA serum dengan fungsi hati setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada Tikus yang Terinduksi Parasetamol.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan kadar TNF-ALFA serum dengan fungsi hati pada tikus yang terinduksi parasetamol
2. Mengetahui hubungan kadar TNF-ALFA serum dengan fungsi hati setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa*.
3. Mengetahui hubungan kadar TNF-ALFA serum dengan fungsi hati pada tikus yang terinduksi parasetamol setelah pemberian 125 mg/KgBB *Hibiscus sabdariffa*.
4. Mengetahui hubungan kadar TNF-ALFA serum dengan fungsi hati pada tikus yang terinduksi parasetamol setelah pemberian 250 mg/KgBB *Hibiscus sabdariffa*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini yaitu untuk mengembangkan ilmu kedokteran, khususnya yang berhubungan dengan *Hibiscus sabdariffa* . yang berpotensi mempengaruhi kadar TNF-Alfa serum dengan fungsi hati.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Hibiscus Sabdariffa*

*Hibiscus sabdariffa* merupakan anggota famili *Malvaceae*. *Hibiscus sabdariffa* dapat tumbuh baik di daerah beriklim tropis dan subtropis. Tanaman ini mempunyai habitat asli di daerah yang terbentang dari India hingga Malaysia. Sekarang, tanaman ini tersebar luas di daerah tropis dan subtropis di seluruh dunia dan mempunyai nama umum yang berbeda-beda di berbagai negara.

Tanaman *Hibiscus sabdariffa* hidup berupa semak yang berdiri tegak dengan tinggi 0,5-5 meter, memiliki batang yang berbentuk silindris dan berkayu, serta memiliki banyak percabangan. Ketika masih muda, batangnya berwarna hijau. Dan ketika beranjak dewasa dan sudah berbunga, batang *Hibiscus sabdariffa* berwarna coklat kemerahan. Pada batang *Hibiscus sabdariffa* melekat daun-daun yang tersusun, berwarna hijau, berbentuk bulat telur dengan pertulangan menjari dan tepi beringgit. Ujung daun *Hibiscus sabdariffa* ada yang meruncing dan tulang daunnya berwarna merah. Panjang daun *Hibiscus sabdariffa* dapat mencapai 6-15 cm dan lebar 5-8 cm. Akar yang menopang batangnya berupa akar tunggang. Mahkota bunganya berbentuk corong yang tersusun dari 5 helai daun mahkota.

Berikut merupakan klasifikasi bunga *Hibiscus sabdariffa* :

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Dilleniidae

Bangsa : Malvales

Suku : Malvaceae

Marga : Hibiscus

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* Linn



**Gambar 1. Tanaman *Hibiscus sabdariffa***

Sumber : 8villages.com

Bagian tanaman *Hibiscus sabdariffa* yang bisa diproses adalah kelopak bunganya. Kelopak bunga tanaman ini berwarna merah tua, tebal, dan berair. Tanaman *Hibiscus sabdariffa* juga sangat baik untuk dikembangkan sebagai bahan baku minuman karena memiliki pigmen antosianin yang berbentuk flavonoid yang berperan sebagai antioksidan. Pigmen antosianin ini membentuk warna ungu kemerahan menarik di kelopak bunga Hibiscus sabdariffa.

Hibiscus sabdariffa banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Penelitian penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa hibiscus sabdariffa memiliki efek anti-inflamasi, anti-hipertensi, dan aktivitas anti-mutasi. Dalam 100 gr hibiscus sabdariffa mengandung 49 kalori, 84,5% H<sub>2</sub>O, protein 1,9g, lemak 0,1g, karbohidrat total 12,3g, serat 2,3g, ash 1,2g, Ca 1,72mg, 57mg P,

2,9mg Fe , setara 300 $\mu$ g  $\beta$  karoten, dan asam askorbat 14mg. Kehadiran saponin, tanin, glikosida sianogenik telah dilaporkan. Fitokimia lainnya adalah asam protocatechuric fenol dan antosianin (Dahiru, Aduwamai and Obi, 2003).

Selain itu, telah banyak penelitian mengenai efektivitas bunga *Hibiscus sabdariffa* sebagai hepatoprotektor. *Hibiscus sabdariffa* memberikan berbagai aktivitas secara *in vitro* sebagai antioksidan, inhibitor enzim CYP, dan menghambat ekspresi protein proapoptosis pada sel hati Radikal bebas merupakan molekul yang tidak memiliki pasangan elektron bebas sehingga bersifat tidak stabil dan dapat menyebabkan kerusakan sel hati. Dengan adanya ekstrak *Hibiscus sabdariffa*, maka radikal bebas tersebut distabilkan oleh efek antioksidannya. Penghambatan pada berbagai variasi enzim sitokrom P450, dapat menurunkan metabolisme xenobiotik yang bersifat toksik dan radikal terhadap sel hati. Sehingga kerusakan hati dapat dicegah (Liem *et al.*, 2017).

## 2.2 Hepar

Hepar merupakan kelenjar terbesar di tubuh, dengan berat sekitar 1,4 kg pada orang dewasa. Dari semua organ ditubuh, hati merupakan organ terbesar kedua setelah kulit. Hati berada dibawah diafragma dan menempetai hampir semua hipokondrium kanan dan epigastrikum di cavum abdominal. Hati hampir sepenuhnya ditutupi oleh peritoneum visceral dan lapisan jaringan ikat padat yang irregular yang terletak diperitonium. Hati dibagi menjadi 2 lobus utama yaitu lobus kanan dan lobus kiri oleh ligament falciform (Tortora and Derrickson, 2014).



Menurut Sherwood, (2010), hepar memiliki fungsi yaitu

- a. Detoksifikasi dan degradasi sisa metabolisme obat, hormone dan benda asing lainnya
- b. Memproses metabolisme nutrisi utama (karbohidrat, lemak, dan protein)
- c. Mensintesis protein plasma, termasuk faktor pembekuan darah, pengangkut steroid dan hormone tiroid, dan pengangkut kolesterol.
- d. Menyimpan glikogen, zat besi, dan vitamin
- e. Aktivasi vitamin D
- f. Degradasi sel darah merah dan eliminasi bakteri
- g. Sekresi hormone trombopoietin, hepcidin dan insulin like growth factor I
- h. Eksresi kolesterol dan bilirubin yang merupakan produk degradasi sel darah merah

### 2.3 Test Fungsi Hati

Test fungsi hati secara luas didefinisikan sebagai test yang berfungsi dalam mengevaluasi pasien dengan disfungsi hati. Hati melakukan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Beberapa enzim dan produk akhir dari jalur metabolisme yang sangat sensitive terhadap suatu kelainan dapat dijadikan sebagai biomarker dari disfungsi hati (Gowda *et al.*, 2009). Beberapa test fungsi hati meliputi *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT)/ *Alanine Transaminase* (ALT) dan *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT)/ *Aspartate Transaminase* (ASP), *Alkaline Phosphatase* (ALP),

*Gamma Glutamyl Transferase* (GGT), serum bilirubin, *Prothrombin Time* (PT), *International Normalized Ratio* (INR) serta albumin. Test test ini dapat membantu dalam menentukan kerusakan hati dan menentukan diagnosis banding (Lala *et al.*, 2020).

Aminotransferase termasuk ALT dan AST merupakan penanda kerusakan hepatoseluler. Kedua enzim ini bertanggung jawab dalam glukoneogenesis dengan mengkatalisis transfer gugus amino. AST dapat ditemukan di hepar, otot rangka, otot jantung, ginjal, otak, pancreas, paru paru, leukosit, dan sel darah merah. Peningkatan AST tidak sensitif atau spesifik untuk kerusakan hepar. ALT adalah enzim sitosolik yang ditemukan dalam konsentrasi tinggi di hepar. Kerusakan hepatoseluler dan belum tentu kematian sel adalah pemicu dari pelepasan enzim ini kedalam sirkulasi (Lala *et al.*, 2020).

## 2.4 Hepatotoksisitas

Hepatotoksisitas adalah cedera hati yang disebabkan oleh hepatotoksin yang dapat berupa bahan kimia, suplemen makanan, obat-obatan, dan tanaman herbal (Thompson *et al.*, 2017). Ada banyak golongan obat-obatan yang dapat menyebabkan hepatotoksisitas termasuk obat anti inflamasi nonsteroid (NSAIDs), Obat anti-TBC, obat anti-kanker, obat hormonal, obat immunosupresif, dan obat neuropsikiatri. Obat yang paling umum terlibat dalam hepatotoksisitas adalah parasetamol (Bischoff, Mukai and Ramaiah, 2018)

Hepatotoksisitas dapat berupa kerusakan hepatoseluler, koleostatik, ataupun campuran. Kerusakan koleostatik umumnya terjadi kerana metabolit obat yang menghambata sistem transport hepatobiliary yang penting dalam

pembentukan empedu. Sedangkan, kerusakan hepatoseluler terjadi memalui beberapa jalur termasuk hepatotoksisitas langsung, dan respon imun bawaan dan adaptif (Bischoff, Mukai and Ramaiah, 2018)

Hepatotoksisitas dapat muncul dengan manifestasi histopatologi yang berbeda. Manifestasi histopatologi hepatotoksik dapat muncul dengan kerusakan hepatoseluler akut maupun kronik. Kerusakan hepatoseluler akut biasanya menyerupai hepatitis akut, sedangkan kerusakan hepatoseluler kronik biasanya menyerupai hepatitis kronik, fibrosis dan sirosis (Zhang, Ouyang and Thung, 2013).

## **2.5 Parasetamol**

Parasetamol merupakan obat yang sering digunakan untuk mengobati demam dan nyeri ringan seperti sakit kepala dan nyeri otot. Meskipun aman dikonsumsi pada dosis terapeutik, namun overdosis obat yang disebabkan oleh pemakaian jangka panjang ataupun penyalahgunaan masih sering terjadi. Overdosis parasetamol akan mengakibatkan terjadinya nekrosis sel hepar daerah sentrolobuler yang dapat menyebabkan gagal hepar akut (Rafita, Lisdiana and Marianti, 2015).

Metabolism parasetamol terjadi dimikrosom hepar pada tingkat mikroskopis. Metabolisme parasetamol terjadi dalam 3 fase. Mayoritas parasetamol di salurkan ke jalur matabolisme fase II, dimana parasetamol dikonjugasi dan dikatalisis menjadi glukouronidasi dan sulfat kemudian dikeluarkan melalui urin. Sejumlah kecil parasetamol diekskresikan dalam urintanpa dimetabolisme. Selain itu, parasetamol juga dihambat oleh sitokrom

hepatik CYP2E1 ke oksidasi fase I, dimana metabolik toksik yang sangat reaktif yaitu *N-acetyl-para-benzo-quinoneimine* (NAPQI) terbentuk. Kemudian, Fase III melibatkan Transportasi metabolit dalam bentuk ekskresi bilier yang membutuhkan pengangkut (Yoon *et al.*, 2016).

Hepatotoksisitas parasetamol terjadi akibat pembentukan metabolit NAPQI dalam jumlah yang berlebihan. Selain itu, juga disebabkan oleh penurunan kadar glutathione-SH, stress oksidatif, dan disfungsi mitokondria yang mengarah pada penurunan simpanan ATP. Hal ini didukung oleh teori bahwa aktivasi metabolisme parasetamol menghasilkan NAPQI yang dapat berikatan dengan sejumlah protein seluler, terutama protein mitokondria. Ikatan dengan protein mitokondria, terutama dalam pengaturan dari penurunan glutathione-SH, penting karena ikatan protein mitokondria ini menurunkan fungsi antioksidan didalam tubuh dan juga mengubah mitokondria ATP-synthase  $\alpha$ -subunit, yang mengarah pada produksi ATP yang tidak efektif (Yoon *et al.*, 2016).

Mekanisme hepatotoksisitas yang lain termasuk pembentukan radikal bebas yang akan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif yang terjadi akan menyebabkan disfungsi membrane mitokondria melalui gangguan permeabilitas membrane mitokondria yang memicu necrosis sel. Pembengkakan sel, karyolisis, karyorrhexis, vakuolisasi, peradangan dan pelepasan ALT adalah kunci nekrosis hepatosit (Yoon *et al.*, 2016)

## 2.6 TNF-alfa

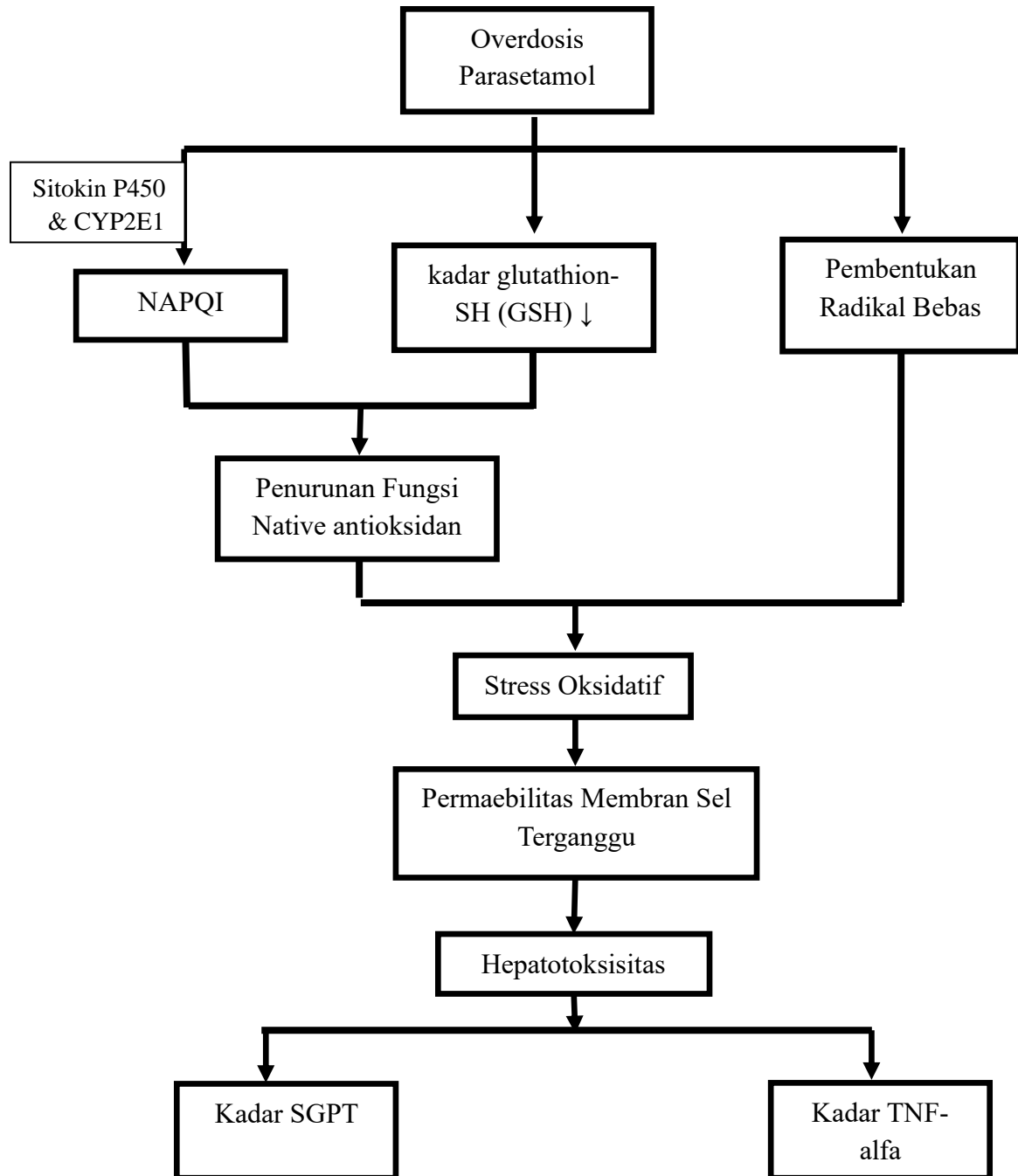
Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-alfa) adalah salah satu mediator inflamasi yang penting, yang dihasilkan oleh makrofag, monosit, limfosit T dan limfosit B. Fungsi utama TNF-alfa adalah sebagai proinflamasi, mengaktivasi sel NK, serta sebagai thrombosis (Adhi, et al., 2015)

Sitokin diklasifikasikan sebagai subtype Th1 dan Th2. Sitokin Th1 yang utamanya bersifat proinflamasi adalah TNF-alfa, IL-1, IL-6 dan interferon. TNF-alfa bersifat multifungsional, dimana sitokin proinflamasi yang dapat memediasi berbagai fungsi biologis. Fungsi biologis yang luas dari TNF-alfa adalah kemampuan untuk menginduksi ekspresi sejumlah besar produk genetik, seperti reseptor, enzim, komplemen dan sebagainya, TNF-alfa adalah sitokin penting yang mengatur proses peradangan, pertahanan tubuh, apoptosis serta respon imun. Fungsi biologis utama TNF-alfa adalah menginduksi inflamasi melalui peningkatan transkrip gen (Tampubolon & Ericson, 2018).

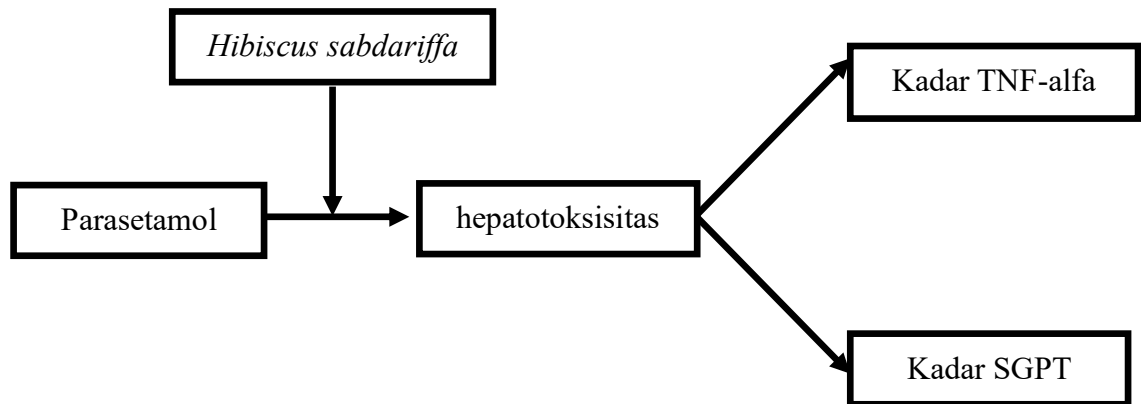
### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

##### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konseptual



### 3.3 Hipotesis Penelitian

*Hibiscus sabdariffa* dapat mempengaruhi kadar TNF-alfa serum dengan fungsi hati dan kadar SGPT pada tikus yang terinduksi parasetamol.