

**SKRIPSI**

**2020**

**HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN KADAR IL-10  
SERUM SETELAH PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS WISTAR  
YANG TERINDUKSI PARASETAMOL**



**OLEH :**

ANDI SITTI NURUL HAERUNNISA

C011171306

**PEMBIMBING :**

Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K)

DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN STUDI  
PADA PROGRAM STUDI

PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN KADAR IL-10  
SERUM SETELAH PEMBERIAN *HIBISCUS SABDARIFFA* PADA TIKUS WISTAR  
YANG TERINDUKSI PARASETAMOL**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin**

**Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat**

**Mencapai Gelar Sjana Kedokteran**

**Andi Sitti Nurul Haerunnisa**

**C011171306**

**Pembimbing :**

**Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M (K)**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Ilmu Histologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN  
KADAR IL-10 SERUM SETELAH PEMBERIAN HIBISCUS  
SABDARIFFA PADA TIKUS WISTAR YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL”**

Hari/Tanggal : Jumat, 10 July 2020

Waktu : 14.00 WITA – selesai

Tempat : Via Zoom meeting (Daring)



Makassar, 28 Agustus 2020

Pembimbing,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Batari Todja Umar', is written over a faint watermark of the university's emblem.

**Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp. M(K)**

**NIP. 197003272002122002**

### HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Andi Sitti Nurul Haerunnisa  
NIM : C0111 71 306  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Hubungan Gambaran Histopatologi Ginjal Dengan Kadar Il-10 Serum Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa Pada Tikus Wistar Yang Terinduksi Parasetamol


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

### DEWAN PENGUJI


Pembimbing :

  
(.....)

Penguji 1 : dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes

  
(.....)

Penguji 2 : dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes

  
(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 10 Juli 2020



DEPARTEMEN HISTOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

“HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN  
KADAR IL-10 SERUM SETELAH PEMBERIAN HIBISCUS  
SABDARIFFA PADA TIKUS WISTAR YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL”



Makassar, 10 Juli 2020

Pembimbing,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Batari Todja Umar', is written over a faint watermark of the university's crest.

Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp. M (K)  
NIP. 197003272002122002

## LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertandatangan dibawah ini, saya:

Nama : ANDI SITTI NURUL HAERUNNISA

NIM : C011171306

Tempat & tanggal lahir : Ujung Pandang, 22 Agustus 2000

Alamat Tempat Tinggal : Jln. Gunung Batu Putih Bundar No.14

Alamat email : chacahaerunnisa@yahoo.co.id

NomorHP : 082187780450

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Hubungan Gambaran Histopatologi Ginjal Dengan Kadar IL-10 Serum Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa Pada Tikus Wistar Yang Terinduksi Parasetamol" 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 lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 10 Juli 2020

Yang Menyatakan,



Andi Sitti Nurul Haerunnisa

C011171306

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya skripsi ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Penulisan skripsi ini dilaksanakan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Berkat doa, bimbingan, bantuan dan motivasi dari berbagai pihak, maka skripsi ini dapat terselesaikan walaupun banyak kesulitan dan hambatan. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya pada:

1. Allah SWT, atas berkat, rahmat dan ridho-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Kedua Orang tua penulis dr. Nasser Mustari, SpOT dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid SpPD K-GH SpGK, kakak saya dr. Halija Diawanti, dr. Fatur Rasyid serta adik saya, Muh. Fayyadh Rafi dan seluruh keluarga atas semua kasih sayang, kesabaran, doa, bantuan, dukungan moril maupun materil serta motivasi yang diberikan kepada penulis.
3. Dr. dr. Batari Todja, Sp.M(K) selaku pembimbing skripsi yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan dan bimbingan dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi tepat waktu.
4. Para penguji dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes dan dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes, atas ilmu dan saran yang diberikan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini

5. Seluruh dosen Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang berpartisipasi dalam Block Grant Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membimbing penulis sampai skripsi ini terselesaikan
6. Agares : Rea Thalia, Vania Arif, Mekar Liza dan Mita Halid sebagai sahabat penulis yang menemani sedari masa gelap hingga terang, dan selalu memberikan doa, dukungan, nasihat, semangat dan motivasi dalam menjalani kehidupan termasuk dalam penyelesaian skripsi ini walaupun dibatasi oleh jarak.
7. AWB : Riska Aulia, Surya Pratiwi, Indah Asni, Nurul Lathifa S, Indah Nurul KH serta Siti Khadijah selaku sahabat penulis yang telah menemani sedari masa preklinik serta memberikan semangat, bantuan, saran, dorongan dan doa dalam penyelesaian skripsi ini.
8. Teman teman blok grant lainnya selaku teman seperjuangan skripsi penulis yang telah menemani mulai dari awal pembuatan proposal, penelitian dengan tikus sampai penyelesaian skripsi ini.
9. Treasure : Choi Hyunsuk, Park Jihoon, Yoshinori, Kim Junkyu, Mashiho, Yoon Jaehyuk, Asahi, Bang Yedam, Kim Doyoung, Haruto, Park Jeongwoo dan So Junghwan selaku penyemangat nomor satu yang tak pernah lelah memberikan dukungan serta motivasi untuk penulis walau terhalang jarak dan bahasa.
10. Pegasus : Yuliana Bernadetha, Trixie Nathania, Da'watul Khair, Annisa Ramadhanti, A. Muh. Hanif, Alma Sutyono, Clarissa Tungabdi dan Muh. Yusuf Halim yang telah membantu baik dalam memberikan motivasi dan



semangat untuk penyelesaian skripsi ini serta menemani di masa  
kepengurusan AMSA-Unhas

11. Teman teman seperjuangan penulis, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin, V17REOUS.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi manfaat bagi banyak orang. Semoga Allah SWT memberikan imbalan kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian skripsi ini. Aamiin YRA.

Makassar, 10 Juli 2020



Andi Sitti Nurul  
Haerunnisa

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**10 Juli 2020**

**Andi St Nurul Haerunnisa/ C011171306**

**dr. Batari Todja, Sp,M,(K)**

**HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN  
KADAR IL-10 SERUM SETELAH PEMBERIAN *HIBISCUS*  
*SABDARIFFA* PADA TIKUS WISTAR YANG TERINDUKSI  
PARASETAMOL**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Paracetamol adalah obat analgesik – antipiretik yang banyak digunakan dalam bentuk dosis tunggal atau dalam kombinasi dengan obat lainnya. Stress oksidatif telah dilaporkan sebagai mekanisme utama dalam pathogenesis kerusakan ginjal yang diinduksi oleh penggunaan dalam jumlah besar parasetamol. Ginjal yang merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan secara peroral. Obat yang berlebihan akan menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang berdampak kepada cedera sel-sel ginjal terutama daerah tubulus proksimal. IL-10 berperan besar sebagai anti inflamasi serta imunomodulator dan dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi. Efek dari Hibiscus Sabdariffa yang mengandung senyawa fenol dan flavonoid dapat mengaktifasi IL-10 sebagai anti inflamasi sehingga resiko bertambahnya kerusakan ginjal akibat induksi parasetamol dapat diminimalisir.. **Metode:** Menggunakan desain true *experimental pre and post control* dengan menggunakan hewan coba tikus wistar (*Rattus novergicus*) betina yang terinduksi paracetamol

untuk mengetahui hubungan histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 setelah pemberian ekstrak rosella (*Hibiscus sabdariffa*). **Hasil:** Penelitian ini dilakukan pada sampel sebanyak 44 tikus wistar yang dibagi kedalam 4 kelompok namun jumlah sampel yang bertahan hingga penelitian berakhir ialah 16 tikus dimana hasil korelasi antara kadar sitokin IL-10 terhadap gambaran histopatologi ginjal yang dianalisis menggunakan uji regresi linier tidak mendapatkan hasil yang signifikan atau nilai  $P > 0.05$ .

**Kata Kunci:** Parasetamol, *Hibiscus sabdariffa*, Histopatologi, IL-10.

**UNDERGRADUATE THESIS**

**FACULTY OF MEDICINE**

**HASANUDDIN UNIVERSITY**

**July 10<sup>th</sup> 2020**

**Andi Sitti Nurul Haerunnisa/ C011171306**

**dr. Batari Todja, Sp,M, (K)**

**CORRELATION OF RENAL HISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION  
AND IL-10 LEVELS AFTER ADDING OF HIBISCUS SABDARIFFA IN  
RATS (RATTUS NORVEGICUS) WITH PARACETAMOL INDUCED**

**ABSTRACT**

**Background:** Paracetamol is an analgesic-antipyretic drug that is widely used in the form of a single dose or in combination with other drugs. Oxidative stress has been reported as the main mechanism in the pathogenesis of renal damage induced by the use of large amounts of paracetamol. The kidneys are the main elimination organs for all drugs used orally. Excessive drugs will cause drug accumulation in the kidneys which results in injury to kidney cells, especially the proximal tubule area. IL-10 plays a major part as anti-inflammatory and immunomodulatory and can reduce the production of proinflammatory cytokines. The effect of Hibiscus Sabdariffa which contains phenol and flavonoid compounds can activate IL-10 as an anti-inflammatory so that the risk of increasing kidney damage due to paracetamol can be minimized. **Method:** Using a true experimental pre and post control design using female Wistar rat (*Rattus norvegicus*) paracetamol-induced females to determine the histopathological

relationship of the kidneys with IL-10 levels after administration of rosella extract (Hibiscus sabdariffa). **Results:** This study was conducted on a sample of 44 wistar rats divided into 4 groups but the number of samples that survived until the study ended was 16 mice in which the correlation between IL-10 cytokine levels to histopathological features analyzed using the Liner Regresi test did not get significant results or P value > 0.05.

**Keywords:** Paracetamol, Hibiscus sabdariffa, Histopathology, IL-10

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
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
1.4.1 Manfaat secara Teoritik .....	5
1.4.2. Manfaat secara Aplikatif.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Sitokin .....	7
2.2. Interleukin .....	8
2.3. Tikus Putih ( <i>Rattus Norvegicus</i> ) Galur Wistar .....	9
2.4. Ginjal .....	10
2.5. Parasetamol.....	15
2.6. <i>Hibiscus Sabdariffa</i> .....	19
<b>BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1. Kerangka Teori.....	21
3.2. Kerangka Konsep .....	22
3.3. Hipotesis Penelitian .....	22



## **DAFTAR TABEL**

Tabel 4.1. Jadwal Penelitian...	35
Tabel 4.2. Anggaran.....	36
Tabel 5.1 Kadar Sitokin IL-10 pada Tikus Wistar yang Terinduksi Parasetamol Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa.....	37
Tabel 5.2. Gambaran Histopatologi ginjal pada Tikus Wistar yang Terinduksi Parasetamol Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa.....	37
Tabel 5.3 Tes Hubungan Antara Kadar IL-10 Serum dengan Gambaran Histopatologi Ginjal pada Tikus Wistar yang Terinduksi Parasetamol Setelah Pemberian Hibiscus Sabdariffa.....	38



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. <i>Hibiscus Sabdariffa</i> .....	1
Gambar 2.1. Histologi Ginjal Normal.....	12
Gambar 2.2. Histologi Ginjal Normal.....	12
Gambar 2.3. Gambaran Histopatologi NTA pada Ginjal.....	15
Gambar 2.4. Struktur Kimia Parasetamol .....	16
Gambar 5.1. Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar pada Kelompok G1, G2, G3 dan G4 (Pembesaran 40x) .....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I. Rekomendasi Etik .....	50
Lampiran II. Daftar Kadar IL-10 .....	51
Lampiran III. Gambaran Histopatologi.....	54
Lampiran IV. Biodata Peneliti .....	67

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. LATAR BELAKANG

Alam semesta diciptakan oleh tuhan dan diperuntukan bagi kesejahteraan manusia dengan berbagai macam tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai obat. Djauhariya dan Hermani (2004) menyatakan bahwa tumbuhan adalah sumber berbagai jenis senyawa-senyawa kimia yang memiliki khasiat sebagai obat. Pemanfaat tumbuhan sebagai obat herbal merupakan warisan nenek moyang sejak dahulu kala dan telah banyak digunakan dalam kurun waktu yang cukup lama hampir seluruh negara di dunia. Tapi sayangnya, penelitian obat yang berasal dari bahan alam untuk mengatasi kerusakan ginjal di Indonesia sampai saat ini masih terbatas, oleh sebab itu sangat perlu dilakukan penelitian mengenai obat baru dari kekayaan alam Indonesia.



Gambar 1.1 *Hibiscus Sabdariffa*

Roselle atau secara ilmiah lebih dikenal dengan nama *Hibiscus Sabdariffa* adalah tanaman tropis yang tumbuh di negara hangat seperti Indonesia, Malaysia dan Florida.

Fungsi *H. Sabdariffa* dalam lingkup pengobatan sudah banyak ditemukan di berbagai penelitian yakni sebagai anti oksidan, pengurangan resistensi insulin, anti hipertensi, anti bakteri serta anti fungal. (M. Al-Mamun, 2011). Selain itu, dapat diketahui bahwa *Hibiscus sabdariffa* juga digunakan sebagai diaphoretic, pencahar ringan, dan obat penenang dalam pengobatan batu ginjal dan cedera hati (A. A. Akindahunsi, 2003)

Parasetamol (juga dikenal sebagai asetaminofen) menyebabkan gagal ginjal akut dan kronis. Overdosis parasetamol akut dapat menyebabkan gagal ginjal dan hati pada manusia dan hewan percobaan dan dalam kasus yang lebih parah dapat berujung kematian. (Emeigh Hart SG, dkk, 1996). Sementara mekanisme yang mengarah ke cedera hati telah dipelajari secara luas, mekanisme molekuler nefrotoksisitas yang diinduksi parasetamol belum dapat dijelaskan dengan baik mekanismenya. Parasetamol menginduksi kematian sel dengan gambaran apoptosis pada sel epitel tubulus proksimal murine (Eguia L, Materson BJ, 1997)

Penggunaan parasetamol dalam dosis toksik merupakan salah satu kasus yang paling sering ditemukan di Amerika Serikat. Pada tahun 2005, telah dilaporkan sebanyak 165.000 kasus yang 67.000 diantaranya adalah akibat pemakaian dalam sediaan tunggal, sedangkan 98.000 kasus dalam bentuk kombinasi dengan obat lain (Mazer dan Perrone, 2008).

Pada sebagian kasus, kerusakan ginjal bisa terjadi tanpa adanya kerusakan hepar dan dosis yang dibutuhkan untuk menyebabkan kerusakan pada ginjal lebih rendah dibanding hepar (Mazer dan Perrone 2008). Stres oksidatif telah dilaporkan sebagai mekanisme utama dalam patogenesis kerusakan ginjal

yang diinduksi oleh penggunaan dalam jumlah besar parasetamol pada hewan percobaan (Ramadhandan Schaalan, 2011)

Ginjal merupakan organ yang mempunyai peran penting dalam pengeluaran zat-zat toksik atau racun, mempertahankan keseimbangan cairan dan zat-zat lain yang berada di dalam tubuh. Ginjal bertugas mengeluarkan sisa metabolisme hasil akhir dari protein ureum, kreatinin serta amoniak. (Syarifudin AMK, 2006). Kreatinin adalah salah satu hasil akhir yang dikeluarkan oleh ginjal normal, angka kreatinin yang tinggi dalam darah dapat mengindikasikan fungsi ginjal telah melemah. (Sacheret al, 2004)

Ginjal merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan secara peroral. Dalam menjalankan fungsinya untuk mengeliminasi obat, ginjal mempunyai batasan –batasan tertentu sehingga jika mengonsumsi obat dalam jumlah berlebihan akan menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang berdampak kepada cedera sel –sel ginjal, terutama daerah tubulus proksimal (Sari, 2007). Studi terbaru menyebutkan, penambahan parasetamol hingga dosis yang nefrotoksik pada tikus percobaan menghasilkan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum yang signifikan dibanding pada kelompok kontrol yang normal (Karadeniz et al, 2008)

Sitokin lebih tepatnya sitokin IL-10 berperan besar dalam fungsi ginjal normal. IL-10 berperan dalam pembatasan dan terminasi dari respon imun. Fungsi dari IL-10 sendiri adalah sebagai anti inflamasi serta imunomodulator dan dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi (Huang dkk., 2006)

Efek dari tanaman *Hibiscus Sabdariffa* ini diharapkan dapat mengaktivasi IL-10 sebagai anti inflamasi sehingga resiko bertambah parahnya kerusakan ginjal akibat induksi parasetamol yang berlebihan dapat diminimalisir (Navilah, 2016).

## **1.2. RUMUSAN MASALAH**

Menilai apakah ada hubungan antara gambaran histopatologi ginjal dan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada ginjal tikus wistar yang terinduksi parasetamol.

## **1.3. TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan antara gambaran histopatologi ginjal dan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada ginjal tikus wistar yang terinduksi parasetamol.

### **1.3.1. Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum pada tikus wistar terinduksi parasetamol tanpa pemberian *Hibiscus Sabdariffa*.
2. Untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* 125mg/kgBB

3. Untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal dengan IL-10 serum pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian hibiscus sabdariffa 250mg/kgBB

## **MANFAAT PENELITIAN**

### **1.3.2. Manfaat Secara Teoritik**

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini adanya penelitian dasar mengenai hubungan histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus. Sabdariffa* pada ginjal tikus yang terinduksi parasetamol.

### **1.3.3. Manfaat Secara Aplikatif**

#### **a. Bagi Praktisi Kesehatan**

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi untuk mengetahui hubungan histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada ginjal tikus yang terinduksi parasetamol.

#### **b. Bagi Masyarakat**

Menambah pengetahuan dan wawasan tentang hubungan histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada ginjal tikus yang terinduksi parasetamol.

#### **c. Bagi Peneliti**

Sebagai tambahan ilmu, kompetensi, dan pengalaman yang berguna bagi peneliti dalam melakukan penelitian khususnya mengenai hubungan histopatologi ginjal dengan kadar IL-10 serum setelah pemberian *Hibiscus Sabdariffa* pada ginjal tikus yang terinduksi parasetamol.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Sitokin**

##### **2.1.1. Definisi Sitokin**

Sitokin adalah protein regulator yang dilepaskan oleh sel sel darah putih (leukosit) dan berbagai jenis sel lain dalam tubuh. Kegiatan pleiotropic sitokin mencakup efek pada sel dari system imun dan modulasi dari respon radang. (Jan Vilcek, 1998). Sitokin merupakan protein-protein kecil sebagai mediator dan pengatur immunitas, inflamasi dan hematopoiesis. Sel limfosit dan sel sel lain seperti makrofag, eosinophil, sel mast dan sel endotel adalah produsen utama untuk sitokin. Fungsi dari sitokin sendiri adalah sebagai sinyal interseluler yang mengatur hamper semua proses biologis penting seperti halnya aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas serta morfogenesis. Sitokin dihasilkan sebagai respon terhadap stimulus sistem imun (Ambrus JL, Pippin J, Joseph A, Xu C, 1993)

Sitokin mempunyai berat molekul rendah, sekitar 2-40 KD, di samping kadarnya yang relatif rendah. Sitokin diproduksi sebagai respon terhadap adanya sebuah rangsangan. Sitokin yang telah terbentuk akan segera dilepaskan dan tidak akan disimpan lagi di dalam sel. Satu siyokin dapat bekerja dengan beberapa jenis sel dan

dapat menimbulkan berbagai macam efek melalui berbagai macam mekanisme pula. (Admadi, 2007)

### **2.1.2. Klasifikasi Sitokin**

#### **2.1.2.1. Berdasarkan sel yg mensekresikanya**

- a. Limfokin (sitokin yang dihasilkan limfosit)
- b. Monokin (sitokin yang dihasilkan monosit)
- c. Kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik)
- d. Interleukin (sitokin yang dihasilkan oleh satu leukosit dan beraksi pada leukosit lainnya)

#### **2.1.2.1 Berdasarkan fungsi**

- a. Tipe 1 (Inf- $\gamma$ , TNF)
- b. Tipe 2 (TGF- $\beta$ , IL-4 , IL-10 , IL-13) yang mendukung respon antibodi.

### **2.2. Interleukin**

Interleukin merupakan kelompok sitokin (disekresi hormon) yang pertama kali diekspresikan oleh sel darah putih (leukosit). Fungsi dari sistem kekebalan tubuh tergantung pada interleukin. Mayoritas interleukin disintesis oleh helper CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, serta melalui monosit, makrofag, dan sel endotel. Interleukin mempromosikan pengembangan dan diferensiasi T, B, dan sel-sel hematopoietik. Peran interleukin didasarkan pada sinyal dari beberapa jenis sel yang berbeda. Mereka berinteraksi untuk mengontrol sistem kekebalan tubuh sel ( Braat HR dkk, 2006). Pada awalnya IL-10 ditemukan dan diidentifikasi sebagai sitokin yang diproduksi oleh CD4<sup>+</sup> Th2 dan setelah pengamatan lebih lanjut

sitokin in dikelompokkan dalam golongan interleukin dan dimasukkan pada interleukin tipe 2 (Paul G dkk, 2012), IL-10 memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi atau menghentikan inflamasi (Masfufatun dkk, 2018) dan juga berperan sebagai promotor sekaligus inhibitor sel kanker (Navilah, 2016).

### **2.3. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur *Wistar***

Hewan percobaan yang umum digunakan dalam penelitian ilmiah adalah tikus. Tikus (*Rattus norvegicus*) telah diketahui sifat-sifatnya secara sempurna, mudah dipelihara, dan merupakan hewan yang relatif sehat dan cocok untuk berbagai penelitian. Ciri-ciri morfologi *Rattus norvegicus* antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes 2011).

Galur *Wistar* ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek (Malole dan Pramono 1989). Tikus yang digunakan dalam penelitian kali ini adalah galur *Whistar* berjenis kelamin betina berumur kurang lebih 3-4 bulan.

Ada dua sifat utama yang membedakan tikus dengan hewan percobaan lainnya, yaitu tikus tidak dapat muntah karena struktur anatomi yang tidak lazim pada tempat bermuara esofagus ke dalam lambung sehingga lebih mempermudah proses pemasukan zat yang akan diujikan dan tidak mempunyai kandung empedu (Smith dan Mangkoewidjojo

1988). Selain itu, tikus hanya mempunyai kelenjar keringat di telapak kaki. Ekor tikus menjadi bagian badan yang paling penting untuk mengurangi panas tubuh. Mekanisme perlindungan lain adalah tikus akan mengeluarkan banyak ludah dan menutupi bulunya dengan ludah tersebut (Sirois 2005)

Pertumbuhan dan perkembangan tubuh tikus sangat tergantung pada efisiensi makanan yang diberikan dan juga sangat dipengaruhi oleh metabolisme basal tubuh tikus itu sendiri (Robinson 1972). Beberapa faktor penting yang dapat berperan dalam meningkatkan metabolisme basal tubuh hewan adalah suhu lingkungan, jenis kelamin, umur, keadaan psikologis hewan, dan suhu badan

## **2.4. Ginjal**

### **2.4.1. Definisi Ginjal**

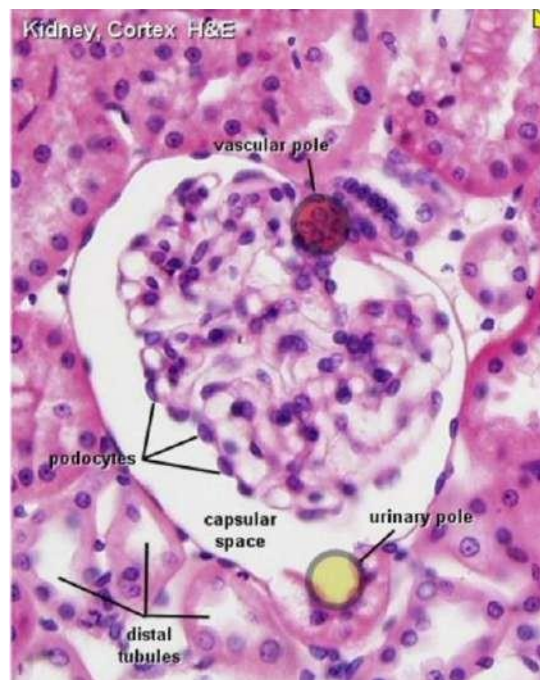
Menurut Guyton dan Hall (2006), ginjal adalah organ utama untuk membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Produk-produk ini meliputi urea, kreatin asam urat, produk akhir dari pemecahan hemoglobin. Ginjal tersusun dari beberapa juta nefron yang akan melakukan ultrafiltrasi terkait dengan ekskresi dan reabsorpsi.

Ginjal merupakan pemeran penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh dengan meregulasi konsentrasi unsur-unsur plasma, khususnya elektrolit dan air, dan dengan mengeliminasi sisa-sisa metabolisme. (Sherwood, 2014). Sebagai salah satu bagian dari sistem

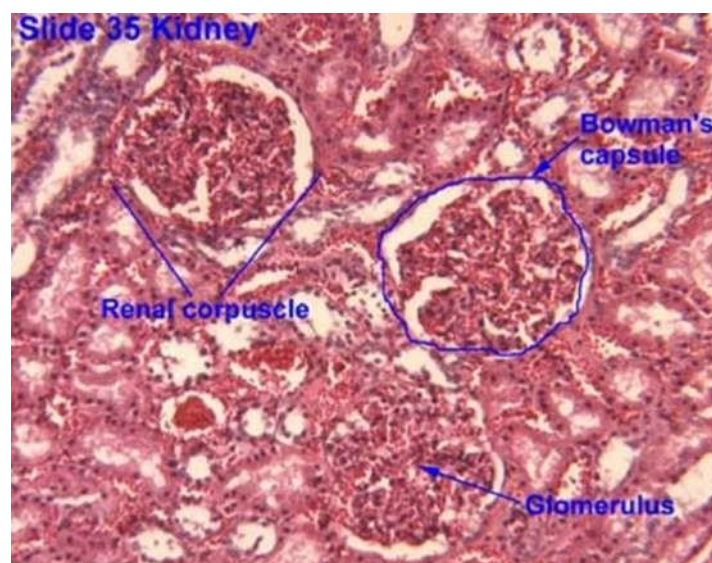
urin, ginjal berfungsi untuk menyaring kotoran dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin (**Junqueira et al., 2007**).

#### **2.4.2. Histologi Ginjal**

Unit kerja fungsional ginjal disebut sebagai nefron. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Dengan demikian, kerja ginjal dapat dianggap sebagai jumlah total dari fungsi semua nefron tersebut (Price dan Wilson, 2006). Setiap nefron terdiri atas bagian yang melebar yakni korpuskel renalis, tubulus kontortus proksimal, segmen tipis, dan tebal 17 ansa henle, tubulus kontortus distal, dan duktus koligentes (Junquiera dan Carneiro, 2002). Darah yang membawa sisa-sisa hasil metabolisme tubuh difiltrasi di dalam glomeruli kemudian di tubulus ginjal, beberapa zat masih diperlukan tubuh untuk mengalami reabsorpsi dan zat-zat hasil sisa metabolisme mengalami sekresi bersama air membentuk urin. Setiap hari tidak kurang 180 liter cairan tubuh difiltrasi di glomerulus dan menghasilkan urin 1-2 liter. Urin yang terbentuk di dalam nefron disalurkan melalui piramida ke sistem pelvikalis ginjal untuk kemudian disalurkan ke dalam ureter (Purnomo, 2003).



Gambar 2.1 Histologi Ginjal Normal



Gambar 2.2 Histologi Ginjal Normal

### 2.4.3. Mekanisme Kerja Ginjal

Glomerulus adalah bagian kecil dari ginjal yang mempunyai fungsi sebagai saringan yang setiap menit kira-kira 1 liter darah yang mengandung 5 ml plasma, mengalir melalui semua glomeruli dan

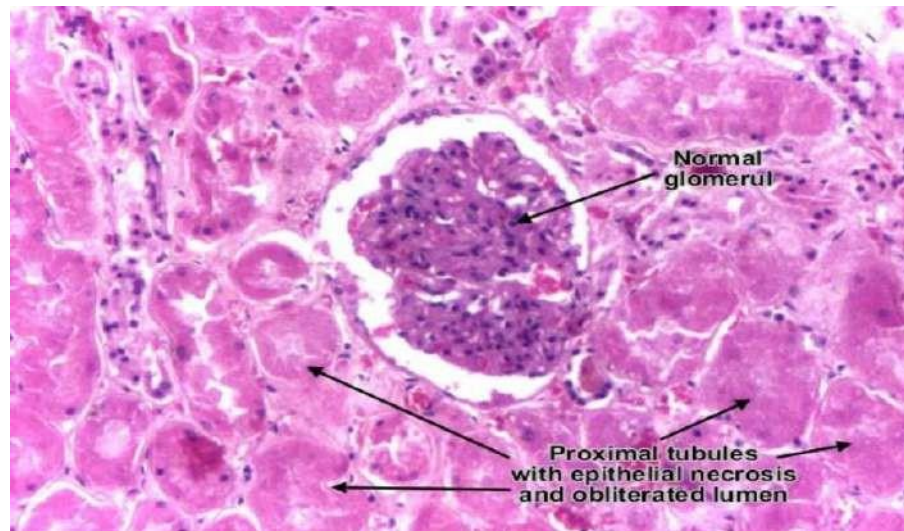
sekitar 100 ml (10%) dari itu disaring keluar. Plasma yang berisi semua garam, glukosa dan benda halus lainnya disaring. Sel dan protein plasma yang terlalu besar sehingga tidak menembus pori saringan dan akan tetap tinggal dalam aliran darah. Cairan yang disaring yaitu filtrat glomerulus, kemudian akan mengalir melalui tubula renalis dan sel-selnya akan menyerap semua bahan yang diperlukan oleh tubuh serta meninggalkan yang sudah tidak diperlukan. Dalam keadaan normal semua glukosa diabsorpsi kembali, kebanyakan produk sisa buangan akan dikeluarkan melalui urin, diantaranya kreatinin dan ureum. Kreatinin sama sekali tidak diabsorpsi di dalam tubulus, malahan sejumlah kecil kreatinin benar-benar disekresikan ke dalam tubulus oleh tubulus proksimalis sehingga jumlah total kreatinin meningkat kira-kira 20 %. (Guyton CA, 2006). Jumlah filtrat glomerulus yang dibentuk setiap menit pada orang normal rata-rata 125 ml per menit, tetapi dalam berbagai keadaan fungsional ginjal normal dapat berubah dari beberapa mililiter sampai 200ml per menit, jumlah total filtrat glomerulus yang terbentuk setiap hari rata-rata sekitar 180 liter, atau lebih dari pada dua kali berat badan total, 99% filtrat tersebut biasanya diabsorpsi di dalam tubulus, sisanya keluar sebagai urin. (Evelyn C , 1999).

#### **2.4.4. Kerusakan Sel Tubulus Proksimal Akibat Zat Toksik**

Zat toksik dapat menyebabkan terjadinya nekrosis pada ginjal pada pemberian akut. Nekrosis yang paling sering terjadi adalah di

tubulus proksimal atau dapat juga disebut Nekrosis Tubular Akut yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut. Nekrosis Tubular Akut (NTA) adalah suatu lesi ginjal ditandai dengan adanya destruksi dan nekrosis sel epitel tubulus dan penurunan akut fungsi ginjal. Secara histopatologi, Nekrosis Tubular Akut digambarkan tidak adanya nukleus serta sitoplasma homogen dan eosinofilik dengan bentuk tetap. Sel epitel tubulus proksimal merupakan bagian dari ginjal yang mudah terkena kerusakan akibat kasus nefrotoksik. Hal ini disebabkan karena epitel tubulus proksimal lemah dan mudah bocor, sehingga aliran bahan –bahan nefrotoksik dapat menuju tubulus proksimal ginjal dan mudah terakumulasi di dalamnya. Faktor –faktor seperti : permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif ion dan asam organik, serta kemampuan sel epitel tubulus dalam melakukan pemekatan zat juga menjadi faktor yang memudahkan tubulus ginjal mengalami cedera toksik. Nekrosis Tubuler Akut bersifat reversibel karena membrane basalis sel tubulus masih intak sehingga bisa mengalami regenerasi sel. (Goldfrank L, 2011)





Gambar 2.3 Gambaran Histopatologi NTA pada Ginjal

## 2.5. Parasetamol

### 2.5.1. Definisi Parasetamol

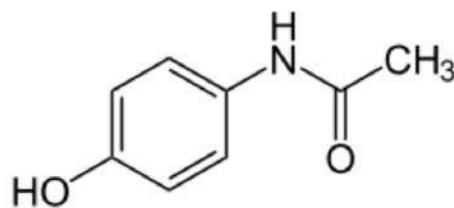
Parasetamol atau yang biasa disebut dengan acetaminophen adalah salah satu obat antipiretik analgesik yang paling populer dan paling umum digunakan di seluruh belahan dunia. Obat ini tersedia tanpa resep, baik dalam preparasi mono dan multi-komponen. Ini adalah obat pilihan pada pasien yang tidak dapat diobati dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), seperti orang dengan asma bronkial, hemofilia, orang yang peka terhadap salisilat, anak-anak di bawah usia 12 tahun, hamil serta wanita menyusui. (Marta J-Bebenista, dkk, 2014)

Parasetamol adalah paraaminofenol yang merupakan metabolit fenasetin dan telah digunakan sejak tahun 1893 (Wilmana, 1995). Parasetamol mempunyai daya kerja analgetik, antipiretik, tidak

mempunyai daya kerja anti radang dan tidak menyebabkan iritasi serta peradangan lambung (Sartono,1993)

Hal ini disebabkan karena parasetamol bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid sedangkan pada tempat inflamasi terdapat leukosit yang melepaskan peroksid sehingga efek anti inflamasinya menjadi tidak bermakna. Parasetamol digunakan untuk meredakan nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, mialgia, nyeri paska melahirkan (Katzung, 2011)

### 2.5.2. Struktur Kimia Parasetamol



Gambar 2.4 Struktur Kimia Parasetamol

### 2.5.3. Sifat Zat Berkhasiat

Menurut Dirjen POM. (1995), sifat-sifat Parasetamol adalah sebagai berikut: Sinonim : 4-Hidroksiasetanilida Berat Molekul : 151.16 Rumus Empiris : C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.

### 2.5.4. Sifat Fisika

Pemerian : Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit. Kelarutan : larut dalam air mendidih dan dalam NaOH 1N; mudah larut dalam etanol. Jarak lebur : Antara 168° dan 172°. (Connors dkk, 1986)

### **2.5.5. Farmakokinetik**

Cara kerja dari parasetamol sendiri dengan menghambat prostaglandin sehingga menyebabkan terhambatnya vasodilatasi pembuluh darah yang akan mengakibatkan penurunan dari distribusi sel radang ke daerah radang, parasetamol juga akan merusak kemampuan *pyrogen* di *hypothalamus anterior* sehingga suhu tubuh akan turun (Ahadi P. Intan, 2015).

Parasetamol dapat dengan cepat diabsorpsi dari saluran pencernaan, dengan kadar serum puncak dicapai dalam 30-60 menit. Waktu paruh yang dibutuhkan kira-kira 2 jam. Metabolisme di hati, sekitar 3 % diekskresi dalam bentuk yang tidak berubah melalui urin dan 80-90% dikongjugasi dengan asam glukoronik atau asam sulfurik kemudian diekskresikan melalui urin dalam satu hari pertama; sebagian dihidroksilasi menjadi N asetil benzokuinon yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit yang sangat berbahaya bagi tubuh manusia. Pada dosis normal, parasetamol akan bereaksi dengan gugus sulfhidril dari glutathion menjadi substansi nontoksik. Pada dosis besar akan berikatan dengan sulfhidril dari protein hati. (Lusiana Darsono 2002)

### **2.5.6. Mekanisme Toksisitas**

Pada dosis terapi, salah satu metabolit Parasetamol bersifat nefrototoksik, didetoksifikasi oleh glutathion yang akan membentuk

asam merkapturi yang bersifat non toksik dan diekskresikan melalui urin, tetapi pada dosis berlebih produksi metabolit toksik akan meningkat melebihi kemampuan glutathione untuk mendetoksifikasi, sehingga metabolit tersebut akan bereaksi dengan sel-sel ginjal sehingga timbul nekrosis.

Saat jalur konjugasi pertama tidak dapat digunakan akibat asupan parasetamol jauh melebihi dosis terapi maka sebagian kecil akan beralih ke jalur sitokrom P450 ( Defendi & Tucker, 2009)

Metabolisme dengan jalur sitokrom P450 membuat parasetamol mengalami N- hidroksilasi membentuk senyawa antara, N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI), yang sangat elektrofilik dan reaktif. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui konjugasi dengan glutathione (GSH) yang berikatan dengan gugus sulfhidril dan kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi ke dalam urin. Ketika terjadi overdosis, kadar GSH akan menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel terhadap cedera oleh oksidan dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim (Goodman dan Gilman, 2008). Ikatan kovalen dengan makromolekul sel terutama pada gugus tiol protein sel dan kerusakan oksidatif juga merupakan patogenesis utama terjadinya nefropati analgesic dan menyebabkan stress oksidatif (Cotran et al., 2007; Neal, 2006).

## 2.6. Hibiscus Sabdariffa

*Hibiscus Sabdariffa* adalah tanaman obat multiguna yang terkenal, yang termasuk dalam famili *Malvaceae*. Ini adalah semak pendek tropis tahunan dan didistribusikan di banyak daerah tropis dan sub-tropis di dunia. Tanaman ini digunakan secara tradisional untuk berbagai keperluan, seperti minuman panas dan dingin, perasa, industri makanan dan yang paling maksimal adalah sebagai obat herbal. (Voon HC dkk, 2011)

Taksonomi bunga *Hibiscus Sabdariffa* diklasifikasikan sebagai berikut (USU,2017):

- Divisi : *Spermatophyte*
- Subdivisi : *Angiospermae*
- Kelas : *Dicotyledonae*
- Ordo : *Malvaceales*
- Family : *Malvaceae*
- Genus : *Hibiscus*
- Species : *Hibiscus sabdariffa*

Adapun morfologi dari tanaman *Hibiscus Sabdariffa* memiliki akar tunggal, batang yang bulat dan tegak, daun tunggal dengan bentuk bulat seperti telur, bunga berwarna cerah dengan warna kalikisnya merah gelap dan lebih tebal, dan bijinya berbentuk seperti ginjal triangular dengan Panjang 4-5 mm (Rian Ardiansyah, 2019).

*Hibiscus Sabdariffa* memiliki kandungan serat dan antioksidan yang tinggi selain itu telah banyak studi yang menunjukkan bahwa *Hibiscus Sabdariffa*

memiliki kandungan kimia seperti antosianin, betakaroten, vit. C, tiamin, riboflavin, flavonoid dan niasin (Siti Aisyah Dkk, 2017). Kandungan antioksidan dari *Hibiscus Sabdariffa* ini berasal dari kelopak bunga yang mengandung antosianin dan dapat digunakan untuk melawan radikal bebas di dalam tubuh (Inge H. Nasifa, 2018). Sifat antioksidan dari *Hibiscus Sabdariffa* ini bisa menjadi nefroprotektor dimana antioksidan nantinya akan menurunkan stress oksidatif yang merusak jaringan-jaringan dan sel-sel disekitar sehingga diharapkan jaringan dan sel yang rusak dapat menjalankan fungsi secara normal lagi (*Food Chemistry*, 2013).