

**SKRIPSI**

**2020**

**EFEKTIVITAS *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP HEPAR TIKUS WISTAR  
YANG TERINDUKSI PARASETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10,  
SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI**



**Diusulkan oleh:**

A. Muh. Risal

C011171053

**Dokter Pembimbing**

dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2020**

**EFEKTIVITAS *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP HEPAR TIKUS WISTAR  
YANG TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10,  
SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin**

**Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat**

**Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**A. MUH. RISAL**

**C011171053**

**Pembimbing**

**dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

## HALAMAN PENGESAHAN

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

**"EFEKTIVITAS *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP HEPAR TIKUS YANG TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10, SGPT, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI"**

Hari/Tanggal : Kamis, 09 Juli 2020

Waktu : 09.00 WITA

Tempat : Bagian Histologi-Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar, 09 Juli 2020

Pembimbing,



dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM

NIP. 19680218 199903 2 002

DEPARTEMEN HISTOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi

“EFEKTIVITAS *Hibiscus sabdariffa* TERHADAP HEPAR TIKUS YANG  
TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10, SGPT,  
DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI”

Makassar, 09 Juli 2020

Pembimbing,



dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM

NIP. 19680218 199903 2 002

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : A. Muh. Risal  
NIM : C011171053  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Efektivitas *Hibiscus sabdariffa* Terhadap Hepar Tikus Yang Terinduksi Paracetamol : Ditinjau Dari Kadar IL-10, SGPT, dan Gambaran Histopatologi.


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 : dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM

  
(.....)

Penguji 1 : dr. Shelly Salmah, M.Kes

  
(.....)

Penguji 2 : dr. Ahmad Ashraf Amalius, Sp.M(K), M.Kes

  
(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 09 Juli 2020

## LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul : "Efektivitas *Hibiscus sabdariffa* Terhadap Hepar Tikus Wistar Yang Terinduksi Paracetamol : Ditinjau Dari Kadar IL-10, SGPT, dan Gambaran Histopatologi" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, atau gambar, atau data ilustrasi yang telah dipublikasikan atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism 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, 09 Juli 2020

Peneliti



A. Muh. Risal

NIM. C011171053

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas segala berkah, rahmat, dan hidayah-Nya, yang senantiasa dilimpahkan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Efektivitas *Hibiscus sabdariffa* Terhadap Hepar Tikus Wistar Yang Terinduksi Parasetamol : Ditinjau Dari Kadar IL-10, SGPT, dan Gambaran Histopatologi” sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan serta rintangan yang penulis hadapi, namun pada akhirnya penulis dapat melaluinya dengan adanya bimbingan dan bantuan serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM selaku pembimbing skripsi sekaligus pendamping akademik yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan sabar memberikan arahan, bimbingan, petunjuk, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan berjalan dengan lancar.
2. 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.
3. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dan motivasi untuk menjadi seorang dokter yang baik.

4. Kedua orang tua, Ayah Tercinta A.Nasrullah dan Ibu Tercinta A. Nursiah, serta adikku A. Muh. Saidil dan Andi Muhammad Sainal yang telah memberikan dukungan baik moril maupun materil serta doa yang tiada hentinya kepada penulis.
5. Sahabat-sahabat penulis yang terdiri dari Srisurya Ningsih Indra Patiku, Herrifan C. Jaya, Sukma Dwiati, Lhorensia, dan Nurul Muhliza Megawati Sarson atas segala bantuan dan motivasi serta dorongan kepada penulis agar semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman teman “GALAXY” atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama ini.
7. Teman teman “V17REOUS” atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama ini.
8. Anggota Block Grant Histologi yang telah bekerja sama dalam penelitian ini.
9. Ibu Uly selaku staf HUMRC RS Pendidikan Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam mengerjakan ELISA.
10. Pak Bahar selaku staf Animal Lab Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam mengurus tikus petih.
11. Seluruh staf akademik, staf tata usaha, dan staf perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak memberikan bantuan kepada penulis.

Akhirnya, Penulis mengucapkan rasa terima kasih kepada semua pihak dan apabila ada yang tidak disebutkan Penulis mohon maaf, dengan besar harapan semoga skripsi yang ditulis Penulis ini dapat bermanfaat khususnya bagi



Penulis sendiri dan umumnya pembaca. Bagi para pihak yang telah membantu dalam penulisan skripsi ini semoga segala amal dan kebaikannya mendapatkan balasan yang berlimpah dari Allah SWT.

Makassar, Juli 2020

Penulis

**A. Muh. Risal**

**dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM**

**Efektivitas *Hibiscus sabdariffa* terhadap Hepar Tikus Wistar Yang Terinduksi Parasetamol : Ditinjau dari Kadar IL-10, SGPT, dan Gambaran Histopatologi**

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** *Hibiscus sabdariffa* memiliki kandungan asam askorbat dan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. Selain itu, *Hibiscus sabdariffa* juga memiliki aktivitas sebagai anti inflamasi. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas *Hibiscus sabdariffa* terhadap hepar tikus wistar yang terinduksi parasetamol ditinjau dari kadar IL-10, SGPT, dan Gambaran Histopatologi.

**Metode :** Kelompok I hanya diberikan Na-CMC pada 7 hari pertama. Kelompok II hanya diberikan parasetamol pada 7 hari pertama. Kelompok III diberikan 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari pertama dan ketiga, kemudian parasetamol 1500 mg/kgBB+125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari kedua. Kelompok IV diberikan 250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari pertama dan ketiga, kemudian parasetamol 1500 mg/kgBB+250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari kedua. Masing masing hewan coba dilakukan pengambilan sampel darah dan terminasi pada hari ke-7, 14, dan 21. Kadar IL-10 dan SGPT dideteksi menggunakan *Enzyme-Linked Assay* (ELISA). Serta pembuatan preparat HE untuk menilai gambaran histopatologi hepar.

**Hasil :** Kadar IL-10 dan kadar SGPT mengalami perubahan yang tidak spesifik pada tiap kelompok dihari ke-7, 14 dan 21 ( $p>0.05$ ). hubungan kadar IL-10 dan gambaran histopatologi menunjukkan hubungan yang tidak signifikan pada masing masing kelompok ( $p>0.05$ ). dan hubungan SGPT dan gambaran histopatologi juga menunjukkan hubungan yang tidak signifikan pada masing masing kelompok ( $p>0.05$ ).

**Kesimpulan :** *Hibiscus sabdariffa* mempengaruhi kadar IL-10 dan SGPT pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol namun tidak signifikan. Hubungan Kadar IL-10 dan SGPT dengan gambaran Histopatologi menunjukkan hubungan yang tidak signifikan.

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

**A. Muh. Risal**

**dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM**

**The Effectiveness of *Hibiscus Sabdariffa* on the Liver of Wistar Rats Induced by Paracetamol : In the Exam of Levels IL-10, SGPT And Histopathology**

Abstract

**Background :** *Hibiscus sabdariffa* contains ascorbic acid and flavonoids that have antioxidant activity that can warding free radicals. in addition, *Hibiscus sabdariffa* also has anti-inflammatory activity. this study aims to know the effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* on the liver of wistar rats induced by paracetamol : in the exam of levels IL-10, SGPT and histopathology.

**Method :** Group I (G1) was only given Na-CMC for the first 7 days. Group II (G2) was only given paracetamol for the first 7 days. Group III (G3) was given 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the first and third 7 days, then paracetamol 1500 mg/kgBB+125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the second 7 days. Group IV (G4) was given 250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the first 7 days, then paracetamol 1500 mg/kgBB+250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the second 7 days, and 250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the last 7 days. Each animal was blood drawn and terminated on the 7th, 14th, 21st day. The levels of IL-10 and SGPT were detected by using Enzyme-Linked Assay (ELISA). As well as making preparations with HE Staining to assess the histopathologic of the liver.

**Result :** The levels of IL-10 and SGPT experienced unspesific changes in every group on 7th, 14th and 21st day ( $p>0,05$ ). The relationship between level of IL-10 and histopatholgy shows insignificant relation in every group ( $p>0.05$ ), and the relationship between SGPT and histopathology also shows insignificant relation in every group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion :** *Hibiscus sabdariffa* affected the level of IL-10 and SGPT in paracetamol-induced wistar rats but not significantly. The relationship between IL-10 and SGPT levels with histopathology showed an insignificant relation.

**Keyword :** *Hibiscus sabdariffa*, Paracetamol, IL-10, SGPT, Histopathology.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	x
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiv
DAFTAR GRAFIK .....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
<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
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 <i>Hibiscus Sabdariffa</i> .....	6
2.2 Hepar .....	8
2.3 Test Fungsi Hati .....	9
2.4 Hepatotoksik .....	10
2.5 Parasetamol .....	11
2.6 Interleukin 10 .....	12
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Teori .....	14
3.2 Kerangka Konseptual .....	15
3.3 Hipotesis Penelitian .....	15
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
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 .....	19
4.8	Prosedur Kerja .....	19
4.9	Uji Statistik .....	26
4.10	Alur Penelitian .....	27
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN</b>		
5.1	Hasil dan Analisa Kadar IL-10 .....	28
5.2	Hasil dan Analisa Kadar SGPT .....	31
5.3	Gambaran Histopatologi .....	33
5.4	Hubungan Kadar IL-10 dengan Gambaran Histopatologi .....	35
5.5	Hubungan Kadar SGPT dengan Gambaran Histopatologi .....	38
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b>		
6.1	Kadar IL-10 .....	41
6.2	Kadar SGPT .....	43
6.3	Gambaran Histopatologi .....	44
6.4	Hubungan Gambaran histopatologi terhadap kadar IL-10 .....	45
6.5	Hubungan Gambaran histopatologi terhadap kadar SGPT .....	46
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>		
7.1.	Kesimpulan .....	47
7.2.	Saran .....	48
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>49</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>55</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Perlakuan pada hewan coba .....	23
Tabel 5.1 Kadar sitokin IL-10 pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	28
Tabel 5.2 Hasil analisa data kadar IL-10 Tiap kelompok dengan metode uji Kruskal Wallis .....	30
Tabel 5.3 Hasil analisa data kadar IL-10 tiap minggu dengan metode kruskal wallis .....	30
Tabel 5.4 Kadar SGPT pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	31
Tabel 5.5 Hasil analisis data kadar SGPT dengan metode kruskal wallis .....	32
Tabel 5.6 Hasil analisa data kadar IL-10 tiap minggu dengan metode kruskal wallis .....	33
Tabel 5.7 Nilai rata rata Gambaran Histopatologi Hepar tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	33
Tabel 5.8 Hasil analisa hubungan kadar IL-10 dan gambaran histologipatologi kelompok 1 (G1) .....	36
Tabel 5.9 Hasil analisa hubungan kadar IL-10 dan gambaran histologipatologi kelompok 2 (G2) .....	36
Tabel 5.10 Hasil analisa hubungan kadar IL-10 dan gambaran histologipatologi kelompok 3 (G3) .....	37
Tabel 5.11 Hasil analisa hubungan kadar IL-10 dan gambaran histologipatologi kelompok 4 (G4) .....	37
Tabel 5.12 Hasil analisa hubungan kadar SGPT dan gambaran histologipatologi kelompok 1 (G1) .....	38
Tabel 5.13 Hasil analisa hubungan kadar SGPT dan gambaran histologipatologi kelompok 2 (G2) .....	38
Tabel 5.14 Hasil analisa hubungan kadar SGPT dan gambaran histologipatologi kelompok 3 (G3) .....	39
Tabel 5.15 Hasil analisa hubungan kadar SGPT dan gambaran histologipatologi kelompok 4 (G4) .....	39

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Kadar sitokin IL-10 pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	29
Grafik 5.2 Kadar SGPT pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol setelah pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	31

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1 Gambaran Histopatologi hepar tikus wistar kelompok 1 (G1) .....	34
Gambar 5.2 Gambaran Histopatologi hepar tikus wistar Kelompok 2 (G2) yang mendapatkan perlakuan parasetamol, panah hitam (Inflamasi), panah merah (apoptosis), dan panah biru (degenerasi). .....	34
Gambar 5.3 Gambaran Histopatologi hepar tikus wistar Kelompok 3 (G3) yang mendapatkan perlakuan Hibiscus sabdariffa 125 mg/kgbb dan parasetamol, panah hitam (Inflamasi), panah merah (apoptosis), dan panah biru (degenerasi).....	35
Gambar 5.4 Gambaran Histopatologi hepar tikus wistar Kelompok 3 (G3) yang mendapatkan perlakuan Hibiscus sabdariffa 250 mg/kgbb dan parasetamol, panah hitam (Inflamasi), panah merah (apoptosis), dan panah biru (degenerasi).....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran I Lembar Persetujuan Etik .....	55
Lampiran II Data Penelitian .....	57
Daftar Kadar IL-10 .....	57
Daftar Kadar SGPT .....	59
Gambaran Histopatologi .....	61
A. Kelompok 1 (G1) .....	61
B. Kelompok II (G2).....	68
C. Kelompok III (G3) .....	76
D. Kelompok IV (G4) .....	127
Lampiran III Curriculum Vitae .....	201

## **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 glutathion 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).

IL-10 menurun secara signifikan pada kelompok induksi parasetamol. Karena IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi, peningkatan kadar dapat dikaitkan dengan reaksi kompensasi untuk menghambat peradangan berlebihan yang merusak. Namun dalam penelitian sebelumnya, parasetamol akan signifikan mengurangi tingkat IL-10, sehingga pengaruhnya terhadap respon inflamasi masih belum jelas (Honarmand *et al.*, 2012)

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul permasalahan yaitu “Apakah setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* dapat mempengaruhi gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada hepar tikus wistar yang terinduksi parasetamol?”

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek Hepatoprotektor *Hibiscus sabdariffa* terhadap kadar IL-10, kadar SGPT, dan gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang terinduksi parasetamol.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada hepar tikus wistar sesudah terinduksi parasetamol
2. Mengetahui gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada hepar tikus wistar setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa*.
3. Mengetahui gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada hepar tikus yang terinduksi parasetamol setelah pemberian 125 mg/KgBB *Hibiscus sabdariffa*.
4. Mengetahui gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada hepar 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 gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *Hibiscus Sabdariffa*

*Hibiscus sabdariffa* merupakan anggota famili *Malvaceae* (*ITIS Standard Report Page: Hibiscus sabdariffa*). *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 cokelat 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* (*ITIS Standard Report Page: Hibiscus sabdariffa*) :

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Subkelas : Dilleniidae

Bangsa : Malvales

Suku : Malvaceae

Marga : Hibiscus

Jenis : *Hibiscus sabdariffa* Linn

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* (Winarti and Usman, 2015).

*Hibiscus sabdariffa* banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. 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 300µg β 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 menempati hampir semua hipokondrium kanan dan epigastrikum di kavum 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 hormon 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 ke dalam sirkulasi (Lala *et al.*, 2020).

## 2.4 Hepatotoksik

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

Hepatotoksitas dapat berupa kerusakan hepatoseluler, koleostatik, ataupun campuran. Kerusakan koleostatik umumnya terjadi karena metabolit obat yang menghambat sistem transport hepatobiliari yang penting dalam pembentukan empedu. Sedangkan, kerusakan hepatoseluler terjadi melalui beberapa jalur termasuk hepatotoksitas langsung, dan respon imun bawaan dan adaptif (Bischoff, Mukai and Ramaiah, 2018)

Hepatotoksitas 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).

Metabolisme parasetamol terjadi di mikrosom hepar pada tingkat mikroskopis. Metabolisme parasetamol terjadi dalam 3 fase. Mayoritas parasetamol di salurkan ke jalur metabolisme fase II, dimana parasetamol dikongugasi 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 hepatotoksitas yang lain termasuk pembentukan radikal bebas yang akan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif yang terjadi akan menyebabkan disfungsi membrane mitokondria melalui gangguan permeabilitas membran mitokondria yang memicu nekrosis sel. Pembengkakan sel, karyolisis, karyorrhexis, vakuolisasi, peradangan dan pelepasan ALT adalah kunci nekrosis hepatosit (Yoon *et al.*, 2016)

## **2.6 Interleukin 10**

Interleukin 10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi dasar yang berperang penting sebagai regulator negative respon imun dari antigen mikroba. IL-10 berfungsi mencegah inflamasi berlebihan selama keberlangsungan infeksi dan menjaga keseimbangan antara respon imunitas dan perlindungan jaringan. IL-10 dapat dihasilkan sebagai respon kepada sinyal pro-inflamasi oleh semua sel-sel imun, termasuk sel T, sel B, makrofag, dan sel dendritik (Rutz and Ouyang, 2016).

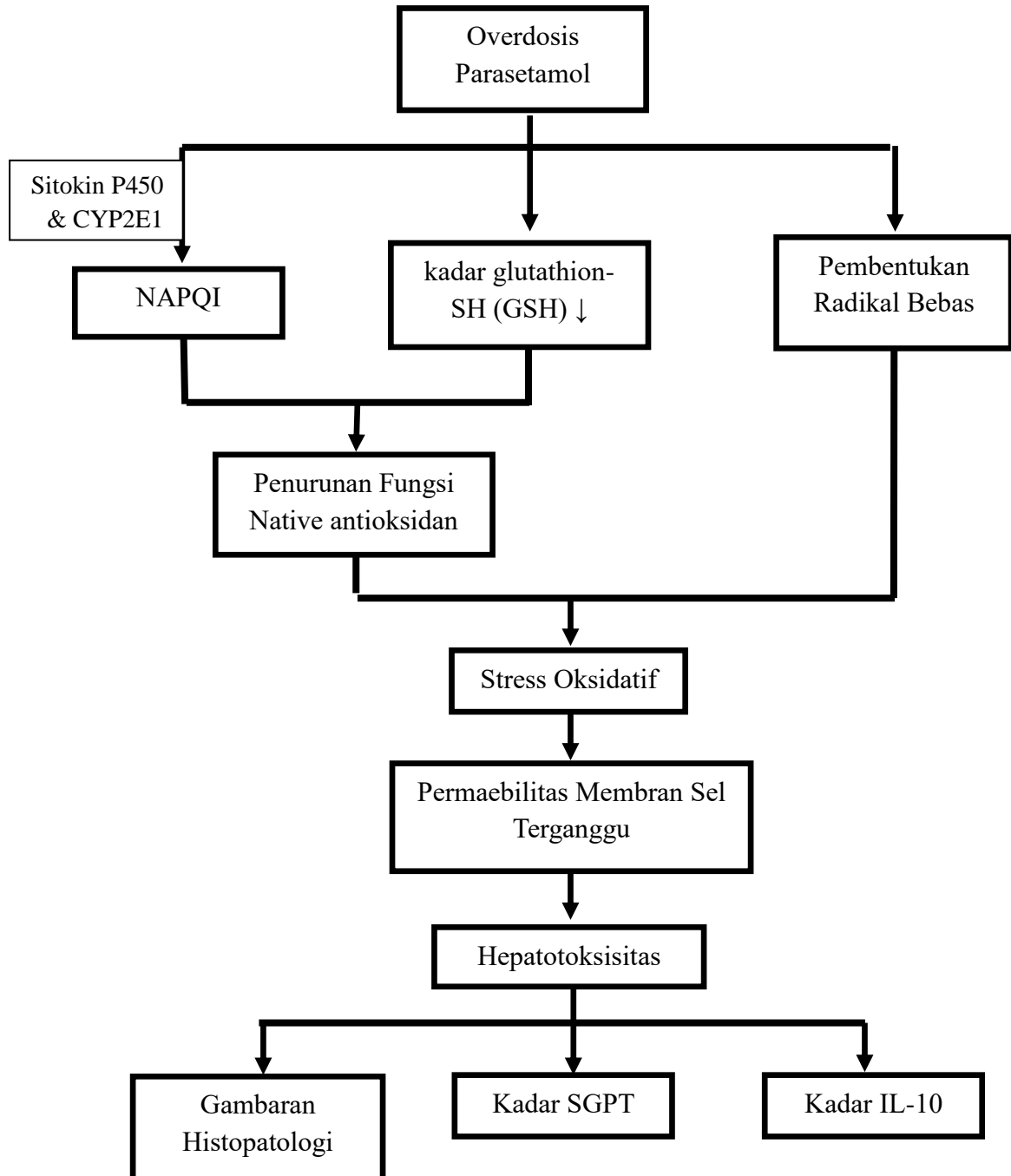
Pada manusia, IL-10 dikode oleh gen IL-10, yang terletak pada kromosom 1 dan terdiri dari 5 exon, utamanya dihasilkan oleh monosit. Diproduksi saat ada rangsangan dari CD279 di sel-sel penghasilnya (Said *et al.*, 2010). Ekspresinya minimal pada jaringan-jaringan yang tidak terpicu bakteri komensal atau flora pathogen (Li *et al.*, 2012).

IL-10 telah dilaporkan mengerahkan efek pro dan antitumoral melalui penghambatan pensinyalan faktor- $\kappa$ B nuklir; oleh karena itu, ia mampu menurunkan regulasi ekspresi sitokin proinflamasi. IL-10 mengkonfigurasi pengembangan respon imun dan menekan ekspresi sitokin proinflamasi. Selain itu, IL-10 menginduksi downregulasi ekspresi mRNA sitokin T helper 1, dan menghambat produksi IL-1 dan IL-6 (Ibrahim, Nassan and Soliman, 2016).

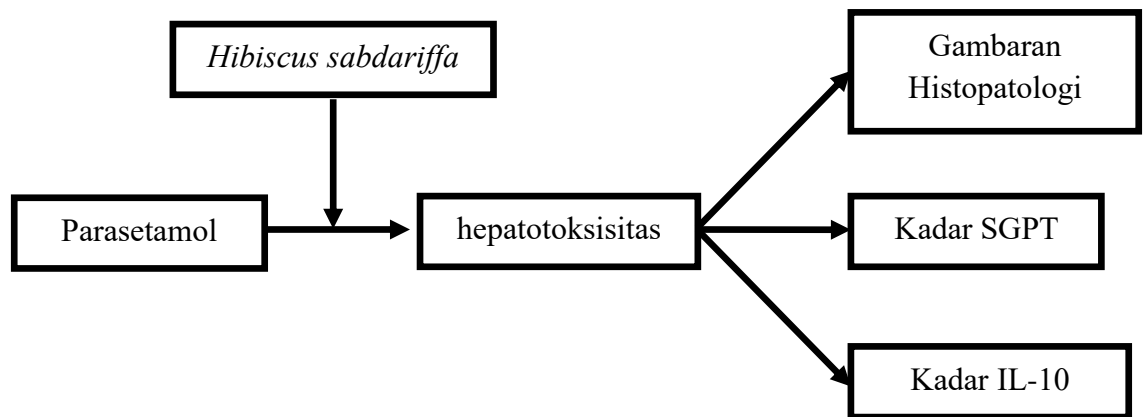
### BAB III

#### KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

##### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konseptual



### 3.3 Hipotesis Penelitian

*Hibiscus sabdariffa* mempengaruhi gambaran histopatologi, kadar IL-10, dan kadar SGPT pada tikus yang terinduksi parasetamol.