

SKRIPSI
2020

**HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN
KADAR TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa*
PADA TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL**



Diusulkan Oleh :

CHAIRIL WAHYU PRATAMA

C011171363

PEMBIMBING:

dr. NURSYAMSI, Sp.M, M.Kes

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2020

**HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN
KADAR TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa*
PADA TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin

Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat

Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

CHAIRIL WAHYU PRATAMA

C011171363

Pembimbing

dr. NURSYAMSI, Sp.M., M.Kes

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

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

"HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN KADAR TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL"


Hari/Tanggal : Kamis, 10 Juli 2020

Waktu : 14.00 WITA - selesai

Tempat : Via Zoom meeting (Daring)

Makassar, 10 Juli 2020

Pembimbing,


dr. Nursamsi, Sp.M., M.Kes

NIP. 19800702 201212 2 002

DEPARTEMEN HISTOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK




Judul Skripsi

UNIVERSITAS HASANUDDIN
"HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN
KADAR TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa*
PADA TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL"

Makassar, 10 Juli 2020

Pembimbing,


dr. Nursyamsi, Sp.M., M.Kes

NIP. 19800702 201212 2 002

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN KADAR
TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa* PADA
TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL

Disusun dan Ditujukan Oleh

Chairil Wahyu Pratama

C011171363

Menyetujui

Panitia Penguji


No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Nursyamsi, Sp.M., M.Kes	Pembimbing	1. 
2.	dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK., M.Kes	Penguji I	2. 
3.	Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)	Penguji II	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 196805301997052001

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Chairil Wahyu Pratama
NIM : C011171363
Tempat & tanggal lahir : Nabire, 16 Oktober 1998
Program Studi : Pendidikan Dokter
Alamat tempat tinggal : Rusunawa 2 Universitas Hasanuddin Blok A
Alamat email : chairil116@gmail.com

Dengan ini saya menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Hubungan Gambaran Histopatologi Ginjal dengan Kadar TNF-alfa Serum Setelah Pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada Tikus yang Terinduksi Parasetamol” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain 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. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 10 Juli 2020

Yang menyatakan,



Chairil Wahyu Pratama
C011171363

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 “Hubungan Gambaran Histopatologi Ginjal dengan Kadar TNF-alfa Serum Setelah Pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada Tikus yang Terinduksi Parasetamol” 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. Nursyamsi, Sp.M., M.Kes 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 Asrif Razak dan Ibu Tercinta Arni Maruju, serta adikku Rifaldi Aimar Razak dan Deswita Nur Auliah Asrif yang telah

memberikan dukungan baik moril maupun materil serta doa yang tiada hentinya kepada penulis.

5. Sahabat-sahabat penulis yang terdiri dari A. Muh. Risal, Edward Gidvanni Matasik, dan Baso Khaerul Alimul Ikhsan atas segala bantuan dan motivasi serta dorongan kepada penulis agar semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman teman “PROTEIN” 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 kebbaikannya mendapatkan balasan yang berlimpah dari Allah SWT.

Makassar, 10 Juli 2020

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'C' followed by several loops and a horizontal stroke at the end.

Chairil Wahyu Pratama

Skripsi

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Juli 2020

Chairil Wahyu Pratama
dr. Nursyamsi, Sp.M., M.Kes

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL DENGAN KADAR TNF-ALFA SERUM SETELAH PEMBERIAN *Hibiscus sabdariffa* PADA TIKUS YANG TERINDUKSI PARASETAMOL

ABSTRAK

Latar Belakang : Ginjal merupakan organ vital yang berperan penting dalam mempertahankan kestabilan lingkungan tubuh mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit, dan asam basa. Salah satu obat yang dapat menyebabkan gangguan ginjal adalah parasetamol. Proses kerusakan biasanya ditandai dengan adanya sitokin proinflamasi, yaitu *Tumor necrosis factor alpha* (TNF-alfa). Akhir-akhir ini, *trend* dalam menggunakan tanaman obat tradisional (herbal) sebagai pilihan pengobatan termasuk untuk pengobatan penyakit ginjal kembali mengemuka. Salah satu tanaman obat tradisional yang mulai mendapatkan perhatian dengan manfaatnya yang sangat banyak adalah *Hibiscus sabdariffa*. Untuk mengetahui hubungan gambaran histopatologi ginjal dengan kadar TNF-alfa serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol

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 TNF-alfa dideteksi menggunakan *Enzyme-Linked Assay* (ELISA). Serta pembuatan preparat HE untuk menilai gambaran histopatologi ginjal.

Hasil : Kadar TNF-alfa mengalami perubahan yang tidak spesifik pada tiap kelompok dihari ke-7, 14, 21 ($p>0.05$). pengaruh pemberian *Hibiscus sabdariffa* terhadap kerusakan histopatologi ginjal pada tikus wistar yang terinduksi parasetamol pada masing-masing kelompok tidak signifikan ($p>0.05$). dan hubungan antara gambaran histopatologi ginjal dengan kadar TNF-alfa yang tidak signifikan ($p>0.05$).

Kesimpulan : Tidak terdapat pengaruh pemberian *Hibiscus sabdariffa* terhadap kadar TNF-alfa serum pada tikus yang terinduksi parasetamol selama periode perlakuan. Tidak terdapat pengaruh pemberian *Hibiscus sabdariffa* terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus yang terinduksi parasetamol selama periode perlakuan. Tidak ada hubungan antara Kadar TNF-alfa dengan Gambaran Histopatologi ginjal tikus yang terinduksi parasetamol selama periode perlakuan

Kata kunci: *Hibiscus sabdariffa*, Parasetamol, TNF-alfa, Histopatologi.

Chairil Wahyu Pratama
dr. Nursyamsi, Sp.M., M.Kes

**THE RELATIONSHIP BETWEEN RENAL HISTOPATHOLOGY AND
SERUM TNF-ALPHA LEVELS AFTER *Hibiscus sabdariffa*
ADMINISTRATION IN RATS INDUCED BY PARACETAMOL**

ABSTRACT

Background : The renals are vital organs that play an important role in maintaining a stable environment for body fluids, electrolytes, and acid-base support. One of the drugs that can cause interference is paracetamol. The damage process is usually overcome by the presence of pro-inflammatory cytokines, namely tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). Recently, the trend in using traditional medicinal plants (herbs) as a treatment option including for the treatment of renal disease has returned to the fore. One of the traditional medicinal plants that are starting to pay attention to its many benefits is *Hibiscus sabdariffa*. To see the relationship between renal histopathology and TNF-alpha serum levels after offering *Hibiscus sabdariffa* to paracetamol-induced rats.

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 TNF-alpha was detected by using Enzyme-Linked Assay (ELISA). As well as making preparations with HE Staining to assess the histopathologic of the renal.

Result : The levels of TNF-alpha experienced unspecific changes in every group on 7th, 14th and 21st day ($p>0.05$). The effect of *Hibiscus sabdariffa* on renal histopathological damage in rats induced by paracetamol in each group was not significant ($p>0.05$), and the relationship between histopathology and the level of TNF-alpha shows not significant ($p>0.05$).

Conclusion : There was no effect of *Hibiscus sabdariffa* on serum TNF-alpha levels in paracetamol-induced rats during the treatment period. There was no effect of *Hibiscus sabdariffa* on the histopathology of paracetamol-induced rats during the treatment period. There was no relationship between TNF-alpha levels and the histopathology of paracetamol-induced rats in rats during the treatment period.

Keyword : *Hibiscus sabdariffa*, Paracetamol, TNF-alpha, Histopathology.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN ANTI PLAGIARISME	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Ginjal	5
2.2 Tikus Galur Wistar (<i>Rattus novergicus</i>)	15
2.3 Parasetamol	16
2.4 <i>Hibiscus sabdariffa</i>	19
2.5 TNF-alfa	22
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	24
3.1 Kerangka Teori	24
3.2 Kerangka Konsep	25
3.3 Hipotesis Penelitian	25
BAB IV METODE PENELITIAN	27
4.1 Desain Penelitian	27
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	27
4.3 Populasi	27
4.4 Sampel	28
4.5 Variabel Penelitian	28

4.6	Defenisi Operasional.....	29
4.7	Instrumen Penelitian	29
4.8	Prosedur Kerja	30
4.9	Uji Statistik	36
4.10	Alur Penelitian	37
4.11	Etika Penelitian.....	38
BAB V HASIL PENELITIAN.....		39
BAB VI PEMBAHASAN.....		44
BAB VII KESIMPULAN & SARAN		48
7.1	Kesimpulan	48
7.2	Saran	48
DAFTAR PUSTAKA.....		49

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Perlakuan pada hewan coba	34
Tabel 5. 1 Kadar TNF-alfa pada tikus	39
Tabel 5. 2 Pengaruh pemberian <i>Hibiscus sabdariffa</i> terhadap kerusakan histopatologi ginjal pada Tikus Wistar yang terinduksi parasetamol.	41
Tabel 5. 3 Hubungan Antara Gambaran Histopatologi Ginjal dengan Kadar TNF-alfa	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal (Oktaria, 2017)	6
Gambar 2. 2 Penampang histologi normal ginjal (Oktaria, 2017).....	7
Gambar 2. 3 Korpuskel ginjal dan tubulus ginjal (Oktaria, 2017)	8
Gambar 2. 4 Histologi ginjal normal manusia, Ket: DC: <i>Distal Convoluted Tubule</i> ; PC: <i>Proximal Convoluted Tubule</i> ; BB: <i>Brush Border</i> (Oktaria, 2017) ...	11
Gambar 2. 5 Ginjal manusia (Astuti, 2013)	14
Gambar 2. 6 Tikus Galur Wistar (Sirois, 2005)	16
Gambar 2. 7 Histopatologi ginjal tikus putih (<i>Rattus novergicus</i>). Terlihat adanya kongesti (A), pendarahan (B), nekrosis (C), dan radang (D) (Sudira, et al., 2019)	19
Gambar 2. 8 Daun Tanaman <i>Hibiscus sabdariffa</i> (Nurnasari & Khuluq, 2017)...	20
Gambar 2. 9 Buah dan Kelopak Bunga <i>Hibiscus sabdariffa</i> (Nurnasari & Khuluq, 2017)	20
Gambar 2. 10 Biji <i>Hibiscus sabdariffa</i> (a) biji <i>Hibiscus sabdariffa</i>	21
Gambar 3. 1 Kerangka teori pengaruh Hibiscus sabdariffa terhadap kerusakan ginjal	24
Gambar 3. 2 Kerangka konsep penelitian pengaruh Hibiscus sabdariffa terhadap kerusakan ginjal	25
Gambar 4. 1 Alur penelitian	37
Gambar 5. 1 Grafik Kadar TNF-alfa tikus	39
Gambar 5. 2 Gambaran Histopatologi ginjal tikus wistar pada kelompok KN (Pembesaran 10x), KP, P1, P2 (Pembesaran 40x). Lingkaran Hitam menunjukkan Inflamasi, panah merah menunjukkan nekrosis tubuler	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Lembar Persetujuan Etik	52
Lampiran 2 Data Penelitian	53
Lampiran 3 Curriculum Vitae.....	69

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ vital yang berperan penting dalam mempertahankan kestabilan lingkungan tubuh. Ginjal mengatur keseimbangan cairan tubuh, elektrolit, dan asam basa dengan cara filtrasi darah, reabsorpsi selektif air, elektrolit dan nonelektrolit, serta mengekskresikan kelebihannya sebagai urin. Ginjal juga mengeluarkan produk sisa metabolisme (misal urea, kreatinin, dan asam urat) dan zat kimia asing (Oktaria, 2017).

Ginjal rentan terhadap efek toksik baik dari obat-obatan maupun bahan-bahan kimia karena ginjal menerima 25 persen dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah yang besar. Ginjal juga merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat sehingga penggunaan obat yang tidak tepat dapat menyebabkan insufisiensi ginjal yang mengakibatkan penimbunan dan meningkatkan konsentrasi obat dalam cairan tubulus ginjal (Oktaria, 2017).

Salah satu obat yang dapat menyebabkan gangguan ginjal adalah parasetamol. Sifat farmakologi yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai antipiretik yang umum di rumah tangga. Alasan tersebut juga menjadikan asetaminofen sebagai salah satu obat yang paling sering

menyebabkan kematian akibat keracunan (self poisoning) (Purwitasari, 2016).

Proses kerusakan biasanya ditandai dengan adanya sitokin proniflamsi, yaitu *Tumor necrosis factor alpha* (TNF-alfa). TNF-alfa telah diketahui sebagai sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme patogenesis sejumlah penyakit inflamasi kronik, seperti artritis reumatoid, penyakit *Chron*, *ankylosing spondylitis*, psoriasis, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal serta penyakit saluran pernafasan seperti asma bronkial (Apriansyah, et al., 2016).

Akhir-akhir ini, *trend* dalam menggunakan tanaman obat tradisional (herbal) sebagai pilihan pengobatan termasuk untuk pengobatan penyakit ginjal kembali mengemuka. Obat tradisional terbukti relative aman asalkan cara penggunaannya benar dengan dosis yang tepat dan dengn indikasi yang tepat pula. Obat tradisional juga diketahui jarang sekali menimbulkan efek samping (Oktaria, 2017).

Salah satu tanaman obat tradisional yang mulai mendapatkan perhatian dengan manfaatnya yang sangat banyak adalah *Hibiscus sabdariffa*. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa *Hibiscus sabdariffa* memiliki efek sebagai antioksidan, antihipertensi, antidiare, antispasmodik, antiobesitas, antidiabetes, antiinflamasi, antipiretik, antikolesterol, antihiperamonemia, antiurolitiasis, antiparasit, antiprotozoa, antimutagenik, antikanker, diuretik, hepatoprotektif, nefroprotektif, hemoprotektif, imunoprotektif,

imunomodulator, stimulan keratinosit, efek urikosurik, efek laktasi, efek sedatif/anxiolitik, efek laksatif dan antibakteri (Hikmawati, 2017).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan gambaran histopatologi ginjal dengan kadar TNF-alfa serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka rumusan masalah untuk penelitian ini adalah Apakah terdapat hubungan gambaran histopatologi ginjal dengan kadar TNF-alfa serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan gambaran histopatologi ginjal dengan kadar TNF-alfa serum setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui gambaran histopatologi sebelum dan setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol.
2. Untuk mengetahui kadar TNF-alfa serum sebelum dan setelah pemberian *Hibiscus sabdariffa* pada tikus yang terinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan data awal untuk uji preklinis selanjutnya pada hewan yang tingkatannya lebih tinggi sampai kepada uji klinis pada manusia.

1.4.2 Manfaat keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan sebagai bahan bacaan dan sumber informasi bagi peneliti selanjutnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti

Data sampel yang diperoleh dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

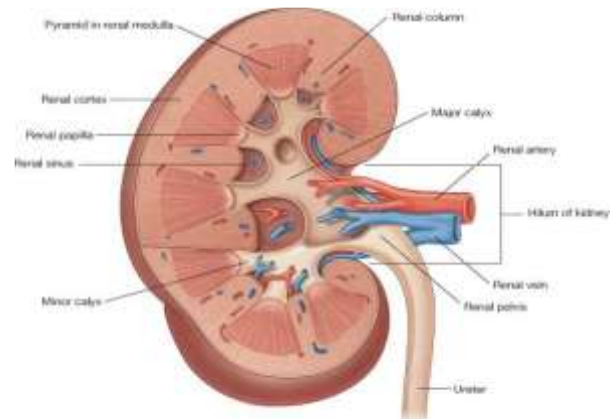
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ saluran kemih yang terletak di dinding posterior abdomen, di daerah lumbal, di sebelah kanan dan kiri tulang belakang peritoneum. Bentuk ginjal seperti biji kacang dan sisi dalamnya atau hilus menghadap ke tulang punggung. Kedudukan ginjal dapat diperkirakan dari belakang, mulai dari ketinggian vertebra torakalis terakhir sampai vertebra lumbalis ketiga. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dari kiri, karena hati menduduki ruang banyak di sebelah kanan. Setiap ginjal panjangnya 6 sampai 7,5 sentimeter, dan tebal 1,5 – 2,5 sentimeter. Besar dan berat ginjal sangat bervariasi, tergantung jenis kelamin dan umur. Ginjal laki-laki relatif lebih besar ukurannya daripada perempuan. Beratnya bervariasi antara 120 – 170 gram atau kurang lebih 0,4% dari berat badan (Widyastuti, 2017).

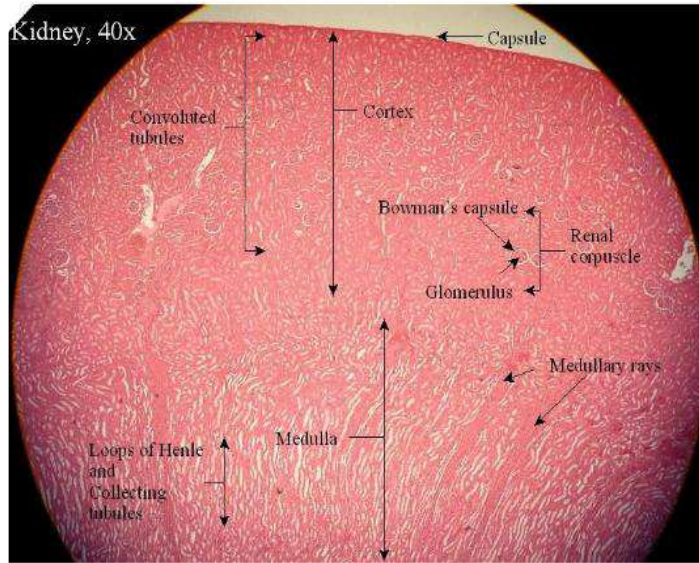
Darah manusia melewati ginjal sebanyak 350 kali setiap hari dengan laju 1,2 liter per menit, menghasilkan 125 cc *filtrate glomerular* per menitnya. Laju glomerulus itulah yang sering dipakai untuk melakukan tes terhadap fungsi ginjal (Widyastuti, 2017).



Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal (Oktaria, 2017)

2.1.2 Histologi Ginjal

Ginjal terbagi menjadi dua daerah utama yaitu korteks dan medula. Korteks berada pada bagian luar sedangkan medula berada di dalamnya. Pada manusia, medula ginjal terdiri atas 8-15 struktur berbentuk kerucut yang disebut piramida ginjal, yang dipisahkan oleh penjuluran korteks yang disebut columna renalis. Setiap piramida medula dan jaringan korteks di dasarnya dan di sepanjang sisinya membentuk suatu lobus ginjal. Setiap ginjal tersusun atas ribuan unit fungsional terkecil yang disebut sebagai nefron. Tiap nefron berawal dari korteks terdiri dari korpuskel ginjal kemudian memanjang menjadi tubulus kontortus proksimal kemudian lengkung Henle yang memanjang menuju ke medula dan kembali memanjang ke korteks. Setelah lengkung Henle terdapat tubulus kontortus distal dan kemudian tubulus kolektivus. Hampir seluruh bagian dari nefron berada dalam korteks kecuali lengkung Henle pars medulla (Oktaria, 2017).



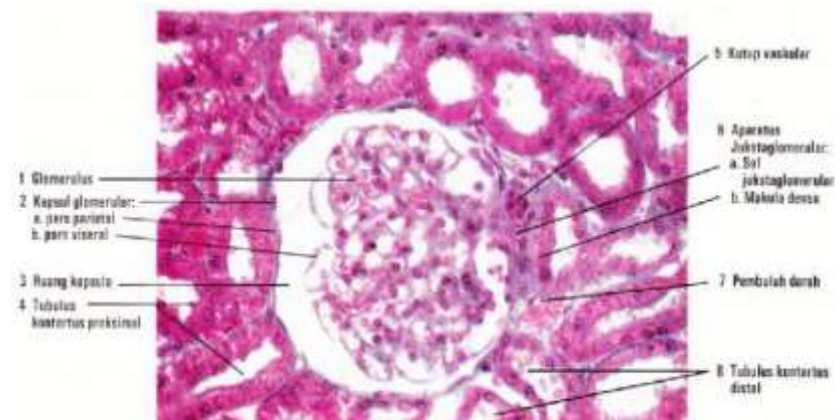
Gambar 2. 2 Penampang histologi normal ginjal (Oktaria, 2017)

2.1.2.1 Korpuskel Ginjal

Pada bagian awal setiap nefron terdapat sebuah korpuskel ginjal yang mengandung seberkas kapiler, glomerulus, yang dikelilingi oleh simpai epitel berdinding ganda yang disebut simpai (Bowman) glomerular. Lapisan internal (lapisan viseral) simpai menyelubungi kapiler glomerulus. Lapisan parietal eksternal membentuk permukaan luar simpai tersebut. Setiap korpuskel ginjal memiliki kutub vaskular, tempat masuknya arteriol aferen dan keluarnya arteriol eferen, serta memiliki katub tubular atau perkemihan, tempat tubulus kontortus proksimal berasal (Oktaria, 2017).

Lapisan parietal simpai glomerular terdiri atas selapis epitel skuamosa yang ditunjang lamina basal dan selapis tipis serat rentikular di luar. Di kutub tubular, epitelnya berubah menjadi

epitel selapis kuboid yang menjadi ciri tubulus proksimal (Oktaria, 2017).



Gambar 2. 3 Korpuskel ginjal dan tubulus ginjal (Oktaria, 2017)

2.1.2.2 Tubulus Kontortus Proksimal

Di kutub tubular korpuskel ginjal, epitel skuamosa pada lapisan parietal simpai Bowman berhubungan langsung dengan epitel kuboid tubulus kontortus proksimal. Sel tubulus proksimal mereabsorpsi 60-65% air yang disaring dalam korpuskel ginjal, beserta hampir semua nutrien, ion, vitamin dan protein plasma kecil. Air dan zat terlarutnya diangkut secara langsung melalui dinding tubulus dan segera diambil oleh kapiler peritubular. Sel-sel tubulus proksimal memiliki sitoplasma asidofilik yang disebabkan oleh adanya sejumlah besar mitokondria. Apeks sel memiliki banyak mikrovili panjang yang membentuk suatu *brush border* untuk reabsorpsi. Setiap potongan melintang tubulus proksimal biasanya hanya mengandung tiga sampai lima inti bulat. Pada sediaan histologis rutin, brush border dapat tidak

teratur dan lumennya tampak terisi serabut. Kapiler dan komponen mikrovaskular lain banyak dijumpai pada jaringan ikat sekitar (Oktaria, 2017).

2.1.2.3 Gelung Nefron (Ansa Henle)

Tubulus kontortus proksimal berlanjut sebagai tubulus lurus yang lebih pendek dan memasuki medula serta menjadi gelung nefron. Gelung ini merupakan struktur berbentuk U dengan segmen desendens dan segmen asendens, keduanya terdiri atas selapis epitel kuboid di dekat korteks, tetapi berupa epitel skuamosa di dalam medula. Di medula luar, bagian lurus tubulus proksimal akan menyempit dan berlanjut sebagai segmen tipis desendens tipis gelung nefron. Lumen pada segmen nefron ini lebar dan dindingnya terdiri atas sel epitel skuamosa dengan inti yang hanya sedikit menonjol ke dalam lumen. Kira-kira sepertujuh dari semua nefron terletak dekat perbatasan korteks-medula sehingga disebut nefron jukstamedular, yang terutama penting pada mekanisme yang memungkinkan ginjal menghasilkan urine hipertonic yang pekat (Oktaria, 2017).

Nefron jukstamedular biasanya memiliki gelung yang sangat panjang dan masuk jauh ke dalam medula dengan segmen lurus tebal di proksimal, segmen desendens dan asendens tipis yang panjang, dan segmen asendens tebal yang panjang. Sel kuboid segmen asendens tebal gelung tersebut aktif mengangkut natrium klorida keluar dari tubulus dengan melawan gradien

konsentrasi ke dalam jaringan ikat interstisial yang kaya-hialuronat, yang membuat kompartemen tersebut menjadi hiperosmotik. Sel skuamosa segmen desendens tipis gelung tersebut bersifat permeabel bebas terhadap air tetapi tidak terhadap garam, sementara segmen ascendens tipis gelung bersifat permeabel terhadap garam tetapi impermeabel terhadap air. Aliran filtrat dengan arah berlawanan dalam dua segmen paralel gelung nefron menciptakan suatu gradien osmolaritas pada interstisium piramida medula dan aliran darah balik di gelung vasa recta membantu mempertahankan gradien tersebut. Osmolaritas interstitial yang tinggi menarik air secara pasif dari duktus kolligens di piramida medula yang memekatkan urin. Permeabilitas air dalam duktus tersebut ditingkatkan oleh hormon antidiuretic (ADH) (Oktaria, 2017).

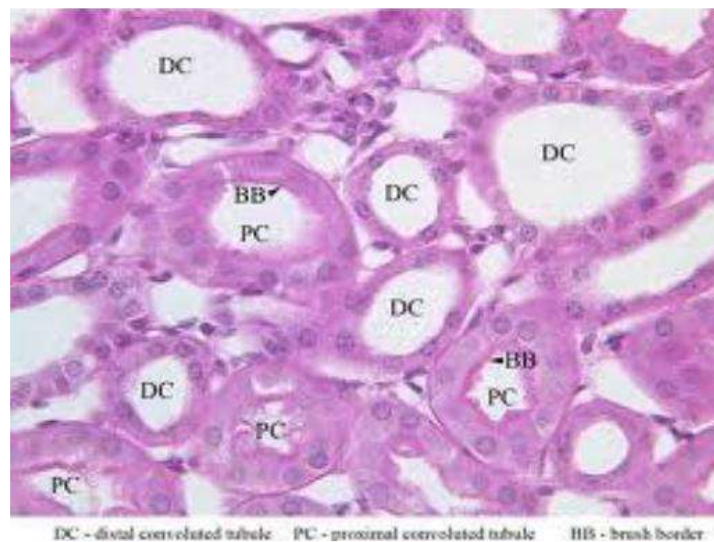
2.1.2.4 Tubulus Kontortus Distal

Segmen tebal ascendens gelung nefron menjadi lurus saat memasuki korteks, dan kemudian berkelok-kelok sebagai tubulus kontortus distal. Selapis sel kuboid tubulus tersebut berbeda dari sel kuboid tubulus kontortus proksimal karena lebih kecil dan tidak memiliki brush border. Sel-sel tubulus kontortus distal memiliki banyak invaginasi membran basal dan mitokondria tubulus proksimal, yang menunjukkan fungsi transpor ionnya. Bagian awal tubulus distal yang lurus berkontak dengan kutub vaskular di korpuskel ginjal nefron induknya dan membentuk

struktur khusus, apparatus jukstaglomerulus. Sel struktur tersebut menciptakan suatu mekanisme umpan balik yang memungkinkan autoregulasi aliran darah ginjal dan menjaga laju filtrasi dengan relatif konstan (Oktaria, 2017).

2.1.2.5 Tubulus Duktus Koligentes

Tubulus koligentes yang lebih kecil dilapisi oleh epitel kuboid. Di sepanjang perjalanannya, tubulus dan duktus koligentes terdiri atas sel-sel yang tampak pucat dengan pulasan biasa. Epitel ductus koligentes responsif terhadap vasopresin arginin atau hormone antidiuretik, yang disekresi hipofisis posterior. Jika masukan air terbatas, hormon antidiuretik disekresikan dan epitel ductus koligentes mudah dilalui air yang diabsorpsi dari filtrat glomerulus (Oktaria, 2017).



Gambar 2. 4 Histologi ginjal normal manusia, Ket: DC: *Distal Convoluted Tubule*; PC: *Proximal Convoluted Tubule*; BB: *Brush Border* (Oktaria, 2017)

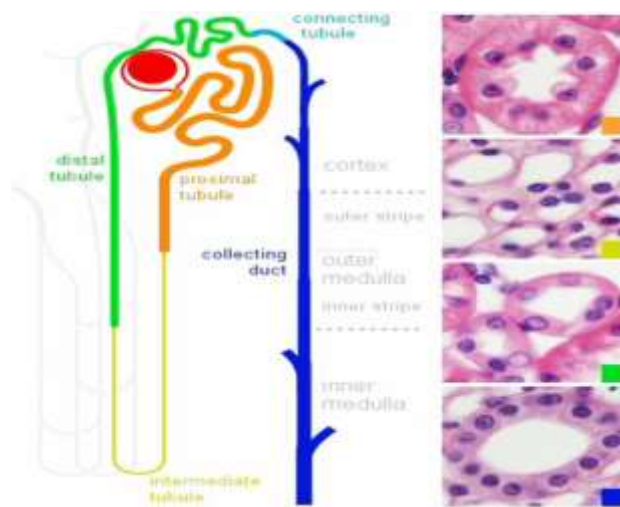
2.1.3 Fisiologi Ginjal

Ginjal adalah suatu organ yang secara struktural kompleks dan telah berkembang untuk melaksanakan sejumlah fungsi penting ekskresi produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam yang sesuai dan sekresi berbagai hormon autokoid. 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. Kerja ginjal dimulai saat dinding kapiler glomerulus melakukan ultrafiltrasi untuk memisahkan plasma darah dari sebagian besar air, ion-ion dan molekul-molekul. Ultrafiltrat hasil dari ultrafiltrasi dialirkan ketubulus proksimalis untuk direabsorpsi melalui *brush border* dengan mengambil bahan-bahan yang diperlukan tubuh seperti gula, asam-asam amino, vitamin dan sebagainya. Sisa-sisa buangan yang tidak diperlukan disalurkan ke saluran penampung dan diekskresikan sebagai urin. Fungsi ini dilakukan dengan filtrasi darah plasma melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi disepanjang tubulus ginjal. Berikut ini adalah fungsi spesifik yang dilakukan oleh ginjal, yang sebagian besar ditujukan untuk mempertahankan kestabilan lingkungan cairan internal :

1. Mempertahankan keseimbangan H₂O dalam tubuh

2. Mengatur jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion CES, termasuk Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , SO_4^{2-} , PO_4^{2-} , dan H^+ . Bahkan fluktuasi minor pada konsentrasi sebagian elektrolit ini dalam CES dapat menimbulkan pengaruh besar. Sebagai contoh perubahan konsentrasi K^+ di CES dapat menimbulkan disfungsi jantung yang fatal.
3. Memelihara volume plasma yang sesuai, sehingga sangat berperan dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri. Fungsi ini dilaksanakan melalui peran ginjal sebagai pengatur keseimbangan garam dan H_2O .
4. Membantu memelihara keseimbangan asam–basa tubuh dan menyesuaikan pengeluaran H^+ dan HCO_3^- melalui urin.
5. Memelihara osmolaritas berbagai cairan, terutama melalui pengaturan keseimbangan H_2O
6. Mengekskresikan produk–produk sisa dari metabolisme tubuh, misalnya urea, asam urat, dan kreatinin. Jika dibiarkan menumpuk, zat–zat sisa tersebut bersifat toksik bagi tubuh, terutama otak.
7. Mensekresikan banyak senyawa asing, misalnya obat zat penambah pada makanan, pestisida, dan bahan–bahan eksogen non nutrisi lainnya yang berhasil masuk ke dalam tubuh.

8. Mensekresikan eritropoietin, suatu hormon yang dapat merangsang pembentukan sel darah merah.
9. Mensekresikan renin, suatu hormon enzimatik yang memicu reaksi berantai yang penting dalam proses konservasi garam oleh ginjal.
10. Mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya (Astuti, 2013).



Gambar 2. 5 Ginjal manusia (Astuti, 2013)

2.1.4 Kelainan Ginjal

Penyakit pada ginjal sama kompleksnya dengan strukturnya, tetapi penelitian tentang penyakit tersebut dipermudah dengan membagi penyakit menjadi kelompok yang mengenai empat komponen morfologik dasar yaitu glomerulus, tubulus, interstisium, dan pembuluh darah. Pendekatan tradisional ini sangat bermanfaat karena manifestasi awal penyakit yang mengenai setiap komponen cenderung khas. Selain itu, sebagian komponen tampaknya lebih rentan terhadap bentuk tertentu cedera ginjal, sebagai contoh penyakit glomerulus sering

bersifat imunologis, sedangkan penyakit tubulus dan interstisium lebih besar kemungkinannya disebabkan oleh zat toksik, obat-obatan dan agen infeksi (Oktaria, 2017).

2.2 Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

2.2.1 Morfologi Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan hewan yang banyak dikembangbiakkan untuk digunakan sebagai hewan uji coba. Salah satu tikus yang sering digunakan sebagai hewan uji coba adalah tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*). Tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) memiliki ciri-ciri bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang. Bobot badan tikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois, 2005).

2.2.2 Klasifikasi Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*)

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar* menurut Myres & Armitage (2004):

Kingdom : *Animalia*

Filum : *Chordata*

Kelas : *Mamalia*

Ordo : *Rodentia*

Subordo : *Sciurognathi*

Famili : *Muridae*

Sub-Famili : *Murinae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Galur/Strain : *Wistar* (Myers & Armitage, 2012)



Gambar 2. 6 Tikus Galur Wistar (Sirois, 2005)

2.3 Parasetamol

Parasetamol merupakan obat analgesik non narkotik yang memiliki cara kerja menghambat sintesis prostaglandin terutama di Sistem Saraf Pusat (SSP). Parasetamol digunakan secara luas di berbagai negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgesik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain melalui resep dokter atau yang dijual bebas (Kusuma & Witjaksono, 2013).

2.3.1 Farmakodinamik

Efek analgesik parasetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga berdasarkan efek sentral. Efek antiinflamasinya yang sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak

digunakan sebagai antireumatik. Ketidak mampuan parasetamol memberikan efek antiradang itu sendiri mungkin berkaitan dengan fakta bahwa parasetamol hanya merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya peroksida konsentrasi tinggi yang ditemukan pada lesi radang. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa (Kusuma & Witjaksono, 2013).

2.3.2 Farmakokinetik

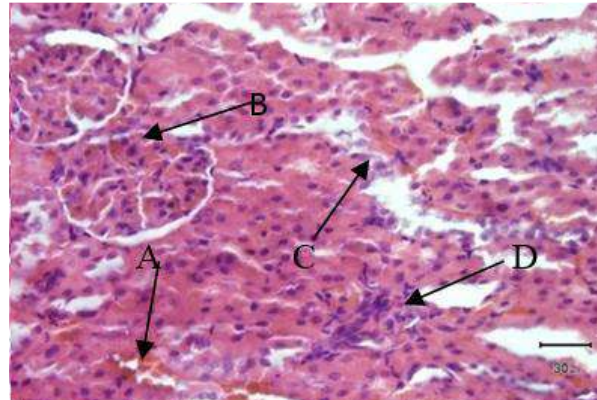
Parasetamol di absorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan waktu paruh plasma antara 1-3 jam. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikongjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat (Sobarani, 2012).

2.3.3 Pengaruh Terhadap Ginjal

Penggunaan akut parasetamol dengan dosis yang berlebih berpotensi menyebabkan gagal hati dan ginjal yang fatal dan pada beberapa kasus hingga menyebabkan kematian. Stres oksidatif telah dilaporkan sebagai mekanisme utama dalam patogenesis kerusakan hati dan ginjal yang diinduksi oleh penggunaan dalam jumlah besar parasetamol pada hewan percobaan. Nefrotoksisitas akut oleh

parasetamol dicirikan dengan perubahan morfologi dan fungsional dari ginjal yang dibuktikan dengan kerusakan tubulus proksimal pada manusia dan binatang percobaan, sedangkan penggunaan parasetamol dosis terapi berisiko menyebabkan gagal ginjal akut pada pecandu alkohol. Oleh karena itu, pemakaian parasetamol telah direkomendasikan hanya untuk jumlah dan waktu yang terbatas (Naufal, 2017).

Pada penelitian sebelumnya pada tikus galur wistar, pemberian parasetamol dengan dosis toksik setiap hari mengakibatkan kerusakan pada ginjal. Perubahan yang terjadi adalah kongesti. Kongesti merupakan lesi yang menggambarkan gangguan sirkulasi dan dapat pula sebagai indikator perbaikan jaringan. Perubahan berikutnya adalah pendarahan (Hemoragi) adalah keluarnya darah dari pembuluh darah yang secara patologis ditandai adanya sel darah merah diluar pembuluh darah atau dalam jaringan. Perubahan lain yang ditemukan pada pemeriksaan histopatologi ginjal tikus putih yaitu adanya nekrosis. Nekrosis merupakan sel-sel yang mengalami perubahan yang mengarah ke kematian sel, yang disebabkan oleh adanya zat toksik yang masuk bersama dengan aliran darah menuju ke ginjal (Sudira, et al., 2019).



Gambar 2. 7 Histopatologi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*). Terlihat adanya kongesti (A), pendarahan (B), nekrosis (C), dan radang (D) (Sudira, et al., 2019)

Gambar yang diambil setelah 10 hari ginjal diinduksi parasetamol, dari gambar ini terlihat adanya kongesti, perdarahan, nekrosis, dan radang (Sudira, et al., 2019).

2.4 *Hibiscus sabdariffa*

2.4.1 Morfologi *Hibiscus sabdariffa*

Jenis daun tanaman *Hibiscus sabdariffa* adalah daun tunggal berbentuk bulat oval, memiliki tulang daun menjari, bagian ujung daun menumpul, tepi daun bergerigi dan pangkal daun berlekuk (Gambar 2.8). Panjang daun *Hibiscus sabdariffa* sekitar 6 sampai 15 cm dengan lebar 5 sampai 8 cm. Tangkai daun *Hibiscus sabdariffa* berbentuk bulat dan berwarna hijau dengan panjang 4 sampai 7 cm (Nurnasari & Khuluq, 2017).



Gambar 2. 8 Daun Tanaman *Hibiscus sabdariffa* (Nurnasari & Khuluq, 2017)

Buah *Hibiscus sabdariffa* berbentuk bulat telur atau bulat yang meruncing di bagian ujungnya menyerupai kapsul, berwarna hijau kemerah-merahan, dan ukuran buah *Hibiscus sabdariffa* 13–22 mm x 11–20 mm (Gambar 2.9). Buah muda diselubungi oleh kulit tipis yang berwarna hijau kuning mengkilat, dan seluruh bagian buah diselubungi oleh daun kelopak. Kalik *Hibiscus sabdariffa* (kelopak bunga) memiliki beberapa warna tergantung dari jenis varietasnya (Nurnasari & Khuluq, 2017).



Gambar 2. 9 Buah dan Kelopak Bunga *Hibiscus sabdariffa* (Nurnasari & Khuluq, 2017)

Tanaman *Hibiscus sabdariffa* memiliki biji yang bentuknya seperti ginjal dengan sudut meruncing dan berbulu. Panjang biji ini sekitar 5 mm dan lebar 4 mm. Tiap buah berisi 30–40 biji, ukuran biji 3–5 mm x 2–4 mm dan berwarna coklat kemerahan (Nurnasari & Khuluq, 2017).



Gambar 2. 10 Biji *Hibiscus sabdariffa* (a) biji *Hibiscus sabdariffa*
(b) biji kering (Nurnasari & Khuluq, 2017)

2.4.2 Klasifikasi *Hibiscus sabdariffa*

Dalam taksonomi tumbuhan, *Hibiscus sabdariffa* diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisio : Spermatophyta

Subdivisio : Angiospermae

Kelas : Dicotyledoneae

Ordo : Malvaceales

Famili : Malvaceae

Genus : *Hibiscus*

Species : *Hibiscus sabdariffa* L. (Wijayanti, 2010)

2.4.3 Manfaat *Hibiscus sabdariffa*

Tanaman *Hibiscus sabdariffa* memiliki banyak manfaat, baik sebagai sumber serat alami juga berpotensi dimanfaatkan sebagai sumber bahan pangan fungsional dan biofarmaka. Hal itu didukung dari banyaknya kandungan senyawa fitokimia potensial yang bermanfaat untuk kesehatan karena memiliki aktivitas farmakologi yang tinggi (Nurnasari & Khuluq, 2017).

Pada kelopak bunga *Hibiscus sabdariffa* mengandung antioksidan yang dapat menghambat akumulasi radikal bebas penyebab penyakit kronis, salah satunya seperti kerusakan ginjal. *Hibiscus sabdariffa* memiliki kandungan komponen-komponen kimia alami seperti fenol, alkaloid, tanin, flavanoid, dan saponin. Antioksidan yang terdapat di dalam Flavanoid dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan inflamasi (Saptarini, et al., 2012).

Polifenol dan flavonoid telah diketahui memiliki aktifitas antioksidan, antiinflamasi, Polifenol dan flavonoid telah diketahui memiliki aktifitas antioksidan dan antiinflamasi (Zuraida, et al., 2015). Antioksidan dalam flavanoid tumbuhan *Hibiscus sabdariffa* dapat mengurangi bahkan menghilangkan inflamasi dengan mekanisme *Hibiscus sabdariffa* akan menghambat aktivasi NFkB sehingga menghambat sintesa IL-1 dan TNF-alfa. (Kusumastuti, et al., 2014).

2.5 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, mengaktifasi sel NK, serta sebagai thrombosis (Adhi, et al., 2015).

2.5.1 Fungsi Biologis dari TNF-alfa

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).