

**SKRIPSI**

**JULI 2020**

**EFEKTIVITAS *HIBISCUS SABDARIFFA* TERHADAP GINJAL TIKUS  
YANG TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10,  
KADAR KREATININ, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL**



**Diusulkan oleh :**

Harisyah Rezanty

C011171078

**Dokter Pembimbing :**

dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**



**EFEKTIVITAS *HIBISCUS SABDARIFFA* TERHADAP GINJAL TIKUS  
YANG TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10,  
KADAR KREATININ, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin**

**Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat**

**Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**HARISYAH REZANTY**

**C011171078**

**Pembimbing**

**dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

EFEKTIVITAS *HIBISCUS SABDARIFFA* TERHADAP GINJAL TIKUS YANG  
TERINDUKSI PARACETAMOL : DITINJAU DARI KADAR IL-10, KADAR  
KREATININ, DAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL

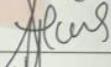
Disusun dan Diajukan Oleh :

Harisyah Rezanty

C011171078

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes	Pembimbing 1.	
2.	dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM	Penguji I	
3.	dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes	Penguji II	

Mengetahui

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



Dr. dr. Irlan Idris, M.Kes.  
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

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

### LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul : “Efektivitas *Hibiscus sabdariffa* Terhadap Ginjal Tikus Yang Terinduksi Paracetamol : Ditinjau Dari Kadar IL-10, Kadar Kreatinin, dan Gambaran Histopatologi Ginjal” 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



Harisyah Rezanty

NIM. C011171078

## KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Efektifitas Hibiscus Sabdariffa Terhadap Ginjal Tikus yang Terinduksi Paracetamol : Ditinjau dari Kadar IL-10, Kadar Kreatinin, Dan Gambaran Histopatologi Ginjal”. 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. Allah Subhanahu Wa Ta’ala atas berkah, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Kedua orang tua penulis, H. Mohammad Harris dan Hj. Sitti Asiah, kakak saya Hanindira, adik saya Halizah Ayswhara, Hanaah Zhafira Harris, paman dan tante saya Ir. Sarif Barakati dan Hj. Hadriani Hamid, serta seluruh keluarga atas semua kasih sayang, doa, kasih sayang, bantuan, dukungan moril maupun materil serta motivasi yang diberikan kepada penulis.
3. dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes selaku pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu, memberikan ilmu, arahan, dan bimbingan dalam pembuatan skripsi ini dan membantu penulis menyelesaikan skripsi dengan baik dan lancar.

4. Para penguji dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM dan dr. Nursyamsi, Sp.M, 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. Seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dan motivasi untuk menjadi seorang dokter yang baik.
7. Sahabat-sahabat penulis Melani Hityahubessy dan Jessica Kojongian atas segala bantuan dan motivasi serta dorongan kepada penulis agar semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. “OSCE-OSCE Princess” yang terdiri dari Ainun, Amel, Nini, Qolby, Rifdah, Risna, dan Sasa atas segala bantuan dan motivasi serta dorongan kepada penulis agar semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Senior-senior di Fakultas Kedokteran yang selalu membimbing dan memberi pelajaran-pelajaran berharga selama ini.
10. Keluarga Pengmas no limit dan XKDI yang selalu memberi semangat dan bantuan serta mengajak untuk berbuat kebaikan selama ini.
11. Keluarga M2F dan Departemen POM yang memberikan banyak pengalaman dan mengingatkan penulis untuk ke jalan yang benar.
12. Teman teman seperjuangan penulis, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, “V17REOUS” atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama ini.

13. Teman-teman anggota Block Grant Histologi yang telah bekerja sama dalam penelitian ini.
14. Staff HUMRC RS Pendidikan Universitas Hasanuddin dan staff Animal Lab Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
15. 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, 9 Juli 2020



Harisyah Rezanty

**Harisyah Rezanty**

**dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes**

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

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Ginjal juga merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral. Salah satu obat-obatan yang dapat menimbulkan kerusakan ginjal adalah parasetamol. Salah satu tanaman herbal di Indonesia yang telah diteliti yaitu *Hibiscus Sabdariffa* yang memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. Tampak dari penelitian bahwa ekstrak *Hibiscus sabdariffa* meningkatkan produksi sitokin IL-10. Studi ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas *Hibiscus sabdariffa* terhadap ginjal tikus yang terinduksi parasetamol ditinjau dari kadar IL-10, kadar kreatinin, dan Gambaran Histopatologi Ginjal

**Metode :** Kelompok I (KN) hanya diberikan Na-CMC pada 7 hari pertama. Kelompok II (KP) hanya diberikan parasetamol pada 7 hari pertama. Kelompok III (P1) diberikan 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari pertama, kemudian parasetamol 1500 mg/kgBB+125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari kedua, dan 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari terakhir. Kelompok IV (P2) diberikan 250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari pertama, kemudian parasetamol 1500 mg/kgBB+250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari kedua, dan 250 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* pada 7 hari terakhir. Masing masing hewan coba dilakukan pengambilan sampel darah dan terminasi pada hari ke-7, 14, dan 21. Kadar IL-10 dan kadar kreatinin dideteksi menggunakan *Enzyme-Linked Assay* (ELISA). Serta pembuatan preparat dengan pewarnaan HE untuk menilai gambaran histopatologi ginjal.

**Hasil :** Kadar IL-10 dan kadar kreatinin mengalami perubahan yang tidak spesifik pada tiap kelompok ( $p>0.05$ ). Inflamasi dan nekrosis tubuler pada gambaran histopatologi ginjal mengalami perubahan yang spesifik pada tiap kelompok ( $p<0.05$ ).

**Kesimpulan :** *Hibiscus sabdariffa* mempengaruhi kadar IL-10 dan kadar kreatinin pada tikus yang terinduksi parasetamol namun tidak signifikan. Sedangkan *Hibiscus Sabdariffa* mempengaruhi gambaran histopatologi ginjal tikus yang terinduksi parasetamol secara signifikan.

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

**Harisyah Rezanty**

**dr. Triani Hastuti Hatta, Sp.KK, M.Kes**

**The Effectiveness of *Hibiscus Sabdariffa* on the Renal of Rats Induced by Paracetamol : In the IL-10 Levels, Creatinine Levels, And Renal Histopathology**

Abstract

**Background** : Renal is a main elimination organ for every oral drugs. One of the drugs that can damage the renal is a paracetamol. One of herbal plants in Indonesia that is researched is *Hibiscus Sabdariffa*, which has anti-inflammatory activities and antioxidant that can drive the free radicals away. From previous researches, the extract of *Hibiscus Sabdariffa* can elevate IL-10's production. This study aims to know the effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* on the renal of rats induced by paracetamol : in the IL-10 levels, creatinine levels, and renal histopathology.

**Method** : Group I (KN) was only given Na-CMC for the first 7 days. Group II (KP) was only given paracetamol for the first 7 days. Group III (P1) was given 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the first 7 days, then paracetamol 1500 mg/kgBB+125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the second 7 days, and 125 mg/kgBB *Hibiscus sabdariffa* for the last 7 days. Group IV (P2) 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 Creatinine were detected by using Enzyme-Linked Assay (ELISA). As well as making preparations with HE Staining to assess the histopathologic of the kidneys.

**Result** : There was no significant differences in IL-10 Levels and cretinine levels of each group ( $p>0.05$ ). A significant difference was found in the renal histopathology (inflammation and tubular necrosis) of each group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion** : *Hibiscus sabdariffa* affected the level of IL-10 and creatinine in paracetamol-induced rats but not significantly. Meanwhile *Hibiscus sabdariffa* affected the histopathologic of the renal.

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

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Hibiscus sabdariffa</i> .....	6
2.2 Struktur & Fungsi Ginjal.....	7
2.3 IL-10.....	11
2.4 Parasetamol.....	11
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL & HIPOTESIS PENELITIAN	

3.1 Kerangka Teori .....	12
3.2 Kerangka Konsep .....	13
3.3 Hipotesis .....	13
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	14
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	14
4.3 Populasi .....	14
4.4 Sampel .....	15
4.5 Defenisi Operasional .....	15
4.6 Instrumen Penelitian .....	16
4.7 Prosedur Kerja .....	17
4.8 Uji Statistik .....	24
4.9 Alur Penelitian .....	25
<b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS PENELITIAN</b>	
5.1 Hasil Penelitian.....	26
5.2 Analisis Data.....	29
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>32</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan.....	35
7.2 Saran.....	35
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>36</b>
<b><u>LAMPIRAN</u></b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Jumlah Inflamasi dan Nekrosis Tubuler dari Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus yang terinduksi paracetamol setelah pemberian Hibiscus sabdariffa.....	26
Tabel 5.2 Mean Kadar IL-10, Kreatinin, dan Gambaran Histopatologi Ginjal....	27
Tabel 5.3 Tes Pengaruh Antar Subjek Pemberian Hibiscus Sabdariffa terhadap Kadar IL-10, Kreatinin, dan Gambaran Histopatologi dengan Uji MANOVA....	28
Tabel 5.4 Uji Post Hoc Gambaran Histopatologi Ginjal.....	28
Tabel 5.5 Perbandingan mean antar kelompok pada Gambaran Histopatologi Ginjal.....	29

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1 Perbandingan Gambaran Histopatologi Ginjal tiap Kelompok Perlakuan.....	27
---	----

# **BAB I PENDAHULUAN**

## **1.1 Latar Belakang**

Ginjal mempunyai peranan penting dalam mempertahankan homeostasis tubuh dengan meregulasi konsentrasi unsur-unsur plasma, khususnya elektrolit dan air, dan dengan mengeliminasi sisa-sisa metabolisme (Sherwood, 2010). Sebagai bagian dari sistem urin, ginjal berfungsi menyaring kotoran dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin (Junqueira et al., 2007). Sebagian besar produk sisa buangan yang dikeluarkan melalui urin diantaranya kreatinin. Peningkatan kadar kreatinin dalam darah merupakan indikasi rusaknya fungsi ginjal. Ginjal juga merupakan organ eliminasi utama untuk seluruh obat yang digunakan peroral, namun demikian pada batas-batas tertentu ginjal tidak dapat melakukan fungsinya dalam eliminasi obat sehingga menyebabkan tertimbunnya obat dalam ginjal yang dapat menyebabkan cedera di daerah tubulus proksimal ginjal (Ari Setyo Rini et al, 2013). Beberapa bahan kimia seperti karbon tetraklorida, asetaminofen, hidrokarbon aromatic polisiklik menyebabkan kerusakan jaringan tubuh hewan dan manusia (Ibrahim et al., 2016).

Salah satu obat-obatan yang dapat menimbulkan kerusakan ginjal adalah parasetamol. Mekanisme toksisitas parasetamol terjadi akibat konversi obat tersebut menjadi metabolit reaktif, yaitu N-acetyl-p-benzoquinoneimine (NAPQI) oleh enzim sitokrom P450. Normalnya NAPQI yang merupakan radikal bebas, akan diikat oleh gugus sulfhidril dari glutathion (GSH), yang merupakan antioksidan, untuk kemudian dieliminasi dari tubuh. Akan tetapi penggunaan parasetamol yang berlebihan akan menyebabkan kadar GSH yang dihasilkan

sangat rendah dan tidak mampu mengikat NAPQI sehingga menyebabkan terganggunya metabolisme sel hati. Kadar NAPQI yang meningkat menyebabkan aliran darah membawa zat tersebut menuju ginjal. Oleh karena itu selain menyebabkan kerusakan intraseluler diikuti nekrosis (kematian sel) hati, NAPQI juga menyebabkan kerusakan tubular yang ditandai meningkatnya kadar BUN dan kreatinin yang pada akhirnya dapat menimbulkan kegagalan ginjal(Ari Setyo Rini et al, 2013).

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 secara signifikan mengurangi tingkat IL-10, sehingga pengaruhnya terhadap respon inflamasi masih belum jelas(Honarmand *et al.*, 2012). Kadar sitokin IL-10 sebagai respon terhadap inflamasi. IL-10 merupakan sitokin yang memiliki fungsi utama pembatasan dan terminasi respon imun atau anti inflamasi(Masfufatun dkk., 2018).

Di seluruh dunia, kebanyakan orang menggunakan obat-obatan tradisional untuk mengobati berbagai penyakit. Tumbuh-tumbuhan dianggap sebagai sumber yang berharga untuk perkembangan terapi baru oleh banyak peneliti. Sekarang ini produk-produk herbal digunakan secara luas untuk mengontrol atau mencegah penyakit dan beberapa tumbuhan senantiasa diskriminasi berkaitan dengan farmakologinya termasuk khasiat antibiotik, anti-apoptosis, antioksidan, dan anti-inflamasinya(Malhi et al., 2014). Penelitian nefroprotektor yang berasal dari bahan alam untuk mengatasi kerusakan ginjal di Indonesia sampai saat ini masih

terbatas, oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian mengenai nefroprotektor baru dari kekayaan alam Indonesia(Hendra et al., 2014).

Tanaman penghasil serat alami dari genus *Hibiscus* yang cukup populer di Indonesia adalah rosela (*Hibiscus sabdariffa* L.). Fungsi rosela herbal secara farmakologis dan fisiologis diantaranya memiliki aktivitas antibakteri, antifungal, aktivitas antiinflamasi, antidiabetes, aktivitas antioksidan, dan aktivitas antihipertensi. Bagian tanaman yang diekstrak dengan air yang memiliki aktivitas antioksidan tertinggi adalah di kalik atau kelopak bunga rosela. Ekstrak kalik rosela memiliki aktivitas anti-inflamasi. Aktivitas anti-inflamasi ini karena adanya kandungan senyawa polifenol dalam ekstrak rosela. Selain itu, salah satu kandungan dari bunga rosela herbal yang penting adalah senyawa antosianin yang berkhasiat sebagai antioksidan. Tampak dari penelitian bahwa ekstrak *Hibiscus sabdariffa* meningkatkan produksi sitokin IL-10(Nurnasari et al., 2017). Penelitian-penelitian sebelumnya juga membuktikan khasiat ekstrak *Hibiscus Sabdariffa*. Ali dkk melakukan uji efek ekstrak bunga *Hibiscus Sabdariffa* terhadap penyakit ginjal kronik. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa *Hibiscus Sabdariffa* dapat menghambat perkembangan penyakit ginjal kronik (Ali dkk., 2017).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, timbul permasalahan:

Apakah *Hibiscus sabdariffa* berpengaruh terhadap kadar IL-10, kreatinin, dan gambaran histopatologi ginjal tikus yang terinduksi parasetamol?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian Hibiscus Sabdariffa pada ginjal tikus yang terinduksi parasetamol dengan menilai kadar kreatinin, kadar IL-10 serum, dan gambaran histopatologi ginjal.

#### 1.3.2 Tujuan khusus

- 1) Mengetahui pengaruh pemberian Hibiscus sadariffa terhadap kadar kreatinin
- 2) Mengetahui pengaruh pemberian Hibiscus sadariffa terhadap kadar IL-10 serum
- 3) Mengetahui pengaruh pemberian Hibiscus sadariffa terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Mengembangkan ilmu kedokteran, khususnya yang berhubungan dengan *Hibiscus sabdariffa* yang berpotensi mempengaruhi tikus yang terinduksi Parasetamol.
2. Dapat menjadi referensi pada penelitian selanjutnya, yang berkaitan dengan *Hibiscus sabdariffa* yang berpotensi mempengaruhi tikus yang terinduksi Parasetamol.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Hibiscus sabdariffa*

Dalam taksonomi tumbuhan, bunga *Hibiscus sabdariffa* atau yang dikenal dengan nama Rosella diklasifikasikan sebagai berikut :

Divisio : *Spermatophyta*

Subdivisio : *Angiospermae*

Kelas : *Dicotyledoneae*

Ordo : *Malvaceales*

Famili : *Malvaceae*

Genus : *Hibiscus*

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

*Hibiscus sabdariffa* Linn (Roselle) milik keluarga Malvaceae, yang berasal dari daerah tropis, sekarang dibudidayakan di seluruh daerah tropis. Tanaman ini menemukan berbagai kegunaan dalam pengobatan tradisional. Penelitian ilmiah baru-baru ini telah menetapkan efek perlindungan dari ekstrak bunga kering *Hibiscus sabdariffa*, aktivitas anti-inflamasi, efek antihipertensi dari ekstrak kelopak dan aktivitas antimutagenik(Dahiru et al., 2003).

Kimia kelopak mengungkapkan bahwa per 100g, 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 dkk., 2003). Rosella juga mengandung vitamin B1, B2, niasin dan vitamin D serta mengandung 18 asam amino. Kadar antioksidan yang tinggi pada kelopak rosela dapat menghambat radikal bebas(Rahmawati., 2012).

Rosela mengandung pigmen antosianin yang dapat berfungsi sebagai antioksidan, karena antosianin merupakan senyawa yang dapat menjaga fungsi hati akibat radikal bebas. Sebagai antioksidan rosela juga mengandung metanol, asam askorbat,  $\beta$ -karoten dan asam protokatekuat. Kandungan metanol dan polifenol pada rosela juga berperan sebagai anti inflamasi yang mencegah kerusakan sel bertambah parah(Aspan., 2010). Rosella juga mengandung : vitamin C, flavonoid, polifenol dan beta karoten(Pangkahila., 2007).

## **2.2 Ginjal**

Ginjal merupakan suatu organ yang terletak retroperitoneal pada dinding abdomen di kanan dan kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 hingga L3. Ginjal kanan terletak lebih rendah dari yang kiri karena besarnya lobus hepar. Ginjal dibungkus oleh tiga lapis jaringan. Jaringan yang terdalam adalah kapsula renalis, jaringan pada lapisan kedua adalah adiposa, dan jaringan terluar adalah fascia renal. Ketiga lapis jaringan ini berfungsi sebagai pelindung dari trauma dan memfiksasi ginjal(Tortora, 2011).

Ginjal memiliki korteks ginjal di bagian luar yang berwarna coklat terang dan medula ginjal di bagian dalam yang berwarna coklat gelap. Korteks ginjal mengandung jutaan alat penyaring disebut nefron. Setiap nefron terdiri dari

glomerulus dan tubulus. Medula ginjal terdiri dari beberapa massa-massa triangular disebut piramida ginjal dengan basis menghadap korteks dan bagian apeks yang menonjol ke medial. Piramida ginjal berguna untuk mengumpulkan hasil ekskresi yang kemudian disalurkan ke tubulus kolektivus menuju pelvis ginjal(Tortora, 2011).

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah dan lingkungan dalam tubuh dengan mengekresikan zat terlarut dan air secara selektif. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah yang sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air di eksresikan keluar tubuh dalam urin melalui sistem pengumpulan urin(Price dan Wilson, 2012).

Menurut Sherwood (2011), ginjal memiliki fungsi yaitu:

- a. Mempertahankan keseimbangan H<sub>2</sub>O dalam tubuh.
- b. Memelihara volume plasma yang sesuai sehingga sangat berperan dalam pengaturan jangka panjang tekanan darah arteri.
- c. Membantu memelihara keseimbangan asam basa pada tubuh.
- d. Mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme tubuh.
- e. Mengekskresikan senyawa asing seperti obat-obatan.

Ginjal mendapatkan darah yang harus disaring dari arteri. Ginjal kemudian akan mengambil zat-zat yang berbahaya dari darah. Zat-zat yang diambil dari darah pun diubah menjadi urin. Urin lalu akan dikumpulkan dan dialirkan ke ureter. Setelah ureter, urin akan ditampung terlebih dahulu di kandung kemih. Bila orang tersebut merasakan keinginan berkemih dan keadaan memungkinkan,

maka urin yang ditampung dikandung kemih akan di keluarkan lewat uretra(Sherwood, 2011).

Tiga proses utama akan terjadi di nefron dalam pembentukan urin, yaitu filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Pembentukan urin dimulai dengan filtrasi sejumlah besar cairan yang hampir bebas protein dari kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Kebanyakan zat dalam plasma, kecuali protein, di filtrasi secara bebas sehingga konsentrasinya pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Awalnya zat akan difiltrasi secara bebas oleh kapiler glomerulus tetapi tidak difiltrasi, kemudian di reabsorpsi parsial, reabsorpsi lengkap dan kemudian akan dieksresi(Sherwood, 2011).

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, 2007). 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).

Sel epitel tubulus sangat peka terhadap anoksia dan rentan terhadap toksin. Beberapa faktor memudahkan tubulus mengalami toksik, termasuk permukaan bermuatan listrik yang luas untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif untuk ion dan asam organik, dan kemampuan melakukan pemekatan secara efektif, selain itu kadar sitokrom P450 yang tinggi untuk mendetoksifikasi atau mengaktifkan toksikan. Pada nefrotoksik akibat parasetamol dapat menyebabkan nekrosis tubulus akut di mana nekrosis paling mencolok terlihat pada tubulus kontortus proksimal, namun membran basal tubulus umumnya tidak terkena (Cotran et al., 2007; Katzung, 2002).

Kreatinin merupakan hasil pemecahan kreatin fosfat otot, diproduksi oleh tubuh secara konstan tergantung massa otot. Kadar kreatinin berhubungan dengan massa otot, menggambarkan perubahan kreatinin dan fungsi ginjal. Kadar kreatinin relatif stabil karena tidak dipengaruhi oleh protein dari diet. The National Kidney Disease Education Program merekomendasikan penggunaan serum kreatinin untuk mengukur kemampuan filtrasi glomerulus, digunakan untuk memantau perjalanan penyakit ginjal. Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan saat nilai kreatinin serum meningkat di atas nilai rujukan normal. Pada keadaan gagal ginjal dan uremia, ekskresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal menurun.

Kreatinin merupakan zat yang ideal untuk mengukur fungsi ginjal karena merupakan produk hasil metabolisme tubuh yang diproduksi secara konstan, difiltrasi oleh ginjal, tidak direabsorpsi, dan disekresikan oleh tubulus proksimal (Verdiansah 2016).

### **2.3 IL-10**

Interleukin 10 adalah sitokin anti inflamasi dasar yang memegang peranan penting sebagai regulator negative dari respon imun terhadap antigen mikroba. Sitokin ini berguna untuk menyeimbangkan keefektifan imunitas dan perlindungan jaringan. IL-10 juga berfungsi untuk mencegah unflamasi berlebihan selama keberlangsungan infeksi. 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 S., 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 EA, et al., 2010) Ekspresinya minimal pada jaringan-jaringan yang tidak terpicu bakteri komensal atau flora pathogen(Li X 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 et al., 2016).

### **2.4 Parasetamol**

Parasetamol (asetaminofen) merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik(Goodman dan Gilman, 2008). Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen(Katzung, 2002). Obat ini

tidak mempunyai efek antiinflamasi yang bermakna, tetapi banyak digunakan sebagai analgesik ringan jika nyeri tidak memiliki komponen inflamasi. Hal ini karena selain merupakan penghambat prostaglandin yang lemah, parasetamol juga merupakan inhibitor siklooksigenase yang lemah dengan adanya H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrogen peroksida) konsentrasi tinggi yang dihasilkan neutrofil dan monosit pada lesi radang (Goodman dan Gilman, 2008; Neal, 2006).

Parasetamol di Indonesia lebih dikenal dibandingkan dengan nama asetaminofen, dan tersedia sebagai obat bebas (Wilmana dan Gunawan, 2007). Obat ini pertama kali digunakan dalam kedokteran oleh von Mering pada 1893, namun baru sejak 1949 obat ini populer setelah diketahui merupakan metabolit aktif utama dari asetanilid dan fenasetin. Sifat farmakologis yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping, dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai analgesik yang umum di rumah tangga (Goodman dan Gilman, 2008; Wishart dan Knox, 2006).

Pemberian parasetamol secara oral dengan penyerapan yang cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan. Penyerapan dihubungkan dengan tingkat pengosongan lambung, dan konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam 30 sampai 60 menit (Katzung, 2002). Waktu paruh dalam plasma 1 sampai 3 jam setelah dosis terapeutik dengan 25% parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati (Wilmana dan Gunawan, 2007).

Hati merupakan tempat metabolisme utama parasetamol. Di dalam hati, 60% dikonjugasikan dengan asam glukuronat, 35% asam sulfat, dan 3%

sistein; yang akhirnya menghasilkan konjugat yang larut dalam air serta diekskresi bersama urin. Jalur konjugasi pertama (terutama glukuronidasi dan sulfasi) tidak dapat digunakan lagi ketika asupan parasetamol jauh melebihi dosis terapi dan sebagian kecil akan beralih ke jalur sitokrom P450 (CYP2E1)(Defendi dan Tucker, 2009; Goodman dan Gilman, 2008).

Metabolisme melalui 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 dalam sel hati menjadi sangat berkurang yang berakibat kerentanan sel-sel hati 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 analgesik(Cotran et al., 2007; Neal, 2006).

Rangkaian metabolisme minor parasetamol ini dapat menyebabkan efek merugikan. Pengurangan GSH secara tidak langsung dapat menimbulkan terjadinya stres oksidatif akibat penurunan proteksi antioksidan endogen (antioksidan enzimatik), yang juga dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid(Maser et al., 2002). Peroksidasi lipid merupakan suatu proses autokatalisis yang mengakibatkan kematian sel. Produk akhir peroksidasi lipid

di dalam tubuh adalah malondialdehid (MDA) yang dapat menyebabkan kematian sel akibat proses oksidasi berlebihan dalam membran sel (Mayes, 2003; Winarsi, 2007). Selain itu, reaksi pembentukan NAPQI akibat detoksifikasi oleh sitokrom P450 memacu terbentuknya radikal bebas superoksida ( $O_2^-$ ) yang dinetralkan oleh superoksida dismutase (SOD) menjadi  $H_2O_2$ , suatu Reactive Oxygen Species (ROS) yang tidak begitu berbahaya (Ojo et al., 2006). Namun, melalui reaksi Haber-Weiss dan Fenton, adanya logam transisi seperti Cu dan Fe akan membentuk radikal hidroksil yang sangat berbahaya yang akan menghancurkan struktur sel (Winarsi, 2007). inflamasi, aterosklerosis, dan mempercepat proses penuaan (Indahsari, 2017).