



**PENGARUH PEMBERIAN JUS ANGGUR (*Vitis vinifera*)
TERHADAP KADAR ALT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI
PARASETAMOL**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai gelar Sarjana mahasiswa program
strata-1 kedokteran**

**YOSEFANI FORTUNELLA YASMINE
22010118130249**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2021

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH PEMBERIAN JUS ANGGUR (*Vitis vinifera*) TERHADAP
KADAR ALT TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Disusun oleh

YOSEFANI FORTUNELLA YASMINE

22010118130249

Telah disetujui

Semarang, 28 Desember 2021

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Dr. dr Andrew Johan, M.Si.

NIP. 195804091987031002

dr. Donna Hermawati, M.Si.Med.

NIP. 197908202010122002

Penguji,

dr. Noor Wijayahadi, M. Kes.

NIP. 196406301996031001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran

Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si.

NIP. 196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Yosefani Fortunella Yasmine
NIM : 22010118130249
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Jus Anggur (*Vitis vinifera*)
Terhadap Kadar ALT Tikus Wistar yang Diinduksi
Parasetamol

Dengan ini menyatakan bahwa:

1. KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
2. KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
3. Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 14 April 2021

Yang membuat pernyataan,
Yosefani Fortunella Yasmine

KATA PENGATAR

Puji syukur kehadiran kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan tugas Karya Tulis Ilmiah ini. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Dr. dr. Andrew Johan, M.Si selaku dosen pembimbing I dan dr. Donna Hermawati, M.Si.Med selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
4. dr. Noor Wijayahadi, M.Kes selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan yang membangun dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Seluruh staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi bekal pengetahuan kepada penulis.

6. Kedua orang tua penulis, Bapak Dwipa Rozali dan Ibu Tjenmawati Kusuma maupun saudara - saudara penulis, Evan dan Mercy yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
7. Partner Karya Tulis Ilmiah, Irene Uli yang sejak awal bekerja keras bersama – sama agar Karya Tulis Ilmiah ini selesai tepat waktu dan sesuai dengan yang direncanakan.
8. Laboran FMIPA Universitas Negeri Semarang dan Balai Laboratorium Kesehatan Semarang yang membantu penulis dalam pelaksanaan penelitian Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Kepada sahabat-sahabat penulis yang selalu membantu penulis dan selalu mendukung dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini yang tidak dapat saya sebutkan satu – persatu.
10. Serta pihak lain yang tidak mungkin disebutkan satu – persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung.

Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 4 Desember 2021

Penulis,
Yosefani Fortunella Yasmine

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum Penelitian	3
1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	4
BAB II.....	7
2.1 Parasetamol	7
2.1.1 Farmakodinamik	7
2.1.2 Farmakokinetik	8
2.1.3 Indikasi.....	10
2.1.4 Dosis Terapeutik	11
2.1.5 Dosis Toksik	11
2.1.6 Gejala Klinis Toksisitas Parasetamol.....	12
2.2 Hati.....	12
2.3 Patofisiologi Kerusakan Fungsi Hati Akibat Parasetamol.....	14
2.4 Enzim Aminotransferase Hati (AST dan ALT)	19
2.4.1 Alanin Aminotransferase (ALT).....	20
2.5 Antioksidan	22
2.5.1 Klasifikasi Antioksidan Berdasarkan Tingkatan Mekanisme Kerja	22
2.5.2 Antioksidan Enzimatik dan Nonenzimatik	25

2.5.3 Antioksidan Alami pada Makanan.....	27
2.6 Jus Anggur (<i>Vitis vinifera</i>).....	28
2.6.1 Anggur (<i>Vitis vinifera</i>).....	28
2.6.2 Kandungan Zat Aktif dan Manfaat Jus Anggur (<i>Vitis vinifera</i>).....	29
2.6.3 Mekanisme Hepatoprotektif Jus Anggur (<i>Vitis vinifera</i>).....	35
2.7 Kerangka Teori.....	37
2.8 Kerangka Konsep.....	38
2.9 Hipotesis Penelitian.....	38
2.9.1 Hipotesis Mayor.....	38
2.9.2 Hipotesis Minor.....	38
BAB III.....	39
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	39
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
3.3 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	39
3.4 Sampel Penelitian.....	41
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	41
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	41
3.4.3 Kriteria Drop Out.....	41
3.4.4 Cara Sampling.....	41
3.4.5 Besar Sampel.....	41
3.5 Variabel Penelitian.....	42
3.5.1 Variabel Bebas.....	42
3.5.2 Variabel Terikat.....	42
3.5.3 Variabel Perancu.....	42
3.6 Definisi Operasional.....	42
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	43
3.7.1 Bahan.....	43
3.7.2 Alat.....	43
3.7.3 Jenis Data.....	44
3.7.4 Cara Kerja.....	44
3.7.4.1 Pemeliharaan Hewan Coba.....	44
3.7.4.2 Pembuatan Jus Anggur.....	44
3.7.4.3 Pembuatan Suspensi Parasetamol.....	45
3.7.4.4 Pemberian Perlakuan.....	45

3.7.4.5 Pengambilan dan Penanganan Sampel.....	47
3.7.4.6 Pemeriksaan Alanin Aminotraseferase (ALT) Serum	47
3.7.4.7 Terminasi Hewan Coba.....	48
3.8 Alur Penelitian	49
3.9 Analisis Data	50
3.10 Etika Penelitian	50
BAB IV	51
4.1 Gambaran umum penelitian	51
4.2 Analisis Deskriptif Kadar ALT Serum	52
4.3 Uji Normalitas dan Homogenitas kadar ALT Serum.....	53
4.4 Uji Nonparametrik <i>Kruskal-Wallis</i> dan Uji Lanjut <i>Mann-Whitney U</i>	54
BAB V.....	57
5.1 Perbedaan Kadar ALT Serum	57
5.2 Keterbatasan Penelitian	64
BAB VI	66
6.1 Simpulan	66
6.2 Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN.....	82

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	4
Tabel 2. Antioksidan enzimatik utama yang digunakan oleh sistem mamalia.....	25
Tabel 3. Antikoksidan nonenzimatik utama yang digunakan dalam sistem mamalia	26
Tabel 4. Senyawa fitokimia dan fungsinya bagi kesehatan.....	27
Tabel 5. Senyawa zat aktif yang terdapat dalam anggur	31
Tabel 6. Definisi operasional.....	42
Tabel 7. Rerata Berat Badan Tikus.....	51
Tabel 8. Analisis Deskriptif Umum Kadar ALT Serum.....	53
Tabel 9. Uji Normalitas <i>Shapiro-Wilk</i> dan Homogenitas Kadar ALT Serum.....	54
Tabel 10. Uji <i>Kruskal-Wallis</i> Kadar ALT Serum.....	55
Tabel 11. Analisis Uji <i>Mann-Whitney U</i> Kadar ALT Serum	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme Parasetamol (asetaminofen/APAP/N-asetil-para-aminofenol)	10
Gambar 2. Proses terjadinya stres oksidatif mitokondria dalam hepatotoksisitas parasetamol	16
Gambar 3. Anggur (<i>Vitis vinifera</i>).....	28
Gambar 4. Struktur skema dari buah anggur yang matang dan pola distribusi biosintesis fenolik antara beberapa organ dan jaringan (ditunjukkan dengan panah)	29
Gambar 5. Kerangka teori	37
Gambar 6. Kerangka konsep	38
Gambar 7. Rancangan Penelitian.....	39
Gambar 8. Alur Penelitian	49
Gambar 9. Grafik Boxplot Kadar ALT Serum.....	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance	82
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	83
Lampiran 3. Hasil Analisis Data	84
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	88
Lampiran 5. Biodata Mahasiswa	89

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Alanin transaminase
APAP	: <i>N-acetyl-para-aminophenol</i>
AST	: Aspartat transaminase
ATP	: Adenosin trifosfat
CAT	: <i>Catalase</i> (Katalase)
CCl ₄	: Karbon tetraklorida
COX	: <i>Cyclooxygenase</i> (Siklooksigenase)
CYP	: <i>Cytochrome</i> P450 (Sitokrom P450)
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i> (Asam deoksiribonukleat)
DSP	: <i>Daily sperm production</i>
FW	: <i>Fresh weight</i>
GAE	: Gallic acid equivalent
GAE	: <i>Gallic acid equivalent</i>
GPx	: <i>Gluthatione peroxidase</i> (Glutation peroksidase)
GSH	: <i>Glutathione</i> (Glutation)
GSSG	: <i>Gluthatione disulfide</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen peroxide</i>
HBA	: Asam hidroksibenzoat
HCA	: Asam hidrosinamat
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>

IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry</i>
MnSOD	: <i>Manganese superoxide dismutase</i>
NAC	: <i>N-acetylcysteine</i>
NADP	: <i>Nicotamine adenine dinucleotide phosphate</i>
NAPQI	: <i>N-acetyl-p-benzoquinone imine</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NSAID	: <i>Non-steroidal anti-inflammatory drug</i>
PO	: <i>Peroral</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RSV	: <i>Resveratrol</i>
SGOT	: <i>Serum glutamic-oxaloacetic transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum glutamic-pyruvic transaminase</i>
SOD	: <i>Superoksida dismutase</i>
SULT	: <i>Sulfotransferase</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric acid-reactive substances</i>
TCA	: <i>Tricarboxylic acid</i>
TFC	: <i>Total flavonoid content</i>
TMAC	: <i>Total monomeric anthocyanin content</i>

TPC : *Total phenolic content*

UDP : *Uridine diphosphate*

UGT : *UDP-Glucuronosyltransferase*

VLDL : *Very low density lipoprotein*

ABSTRAK

Latar Belakang: Konsumsi parasetamol dosis supraterapeutik dapat menyebabkan hepatotoksistas. Anggur telah terbukti memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-apoptosis. Namun, beberapa studi juga menyebutkan potensi zat bioaktif anggur dalam mempengaruhi metabolisme parasetamol atau berperan sebagai prooksidan, sehingga menyebabkan kerusakan sel yang lebih ekstensif.

Tujuan: Studi ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian jus anggur (*Vitis vinifera*) terhadap kadar alanin aminotransferase (ALT) serum tikus Wistar yang diinduksi parasetamol.

Metode: Penelitian merupakan eksperimental murni dengan pendekatan *Posttest Only Control Group Design*. Tikus Wistar jantan (180-200 g) dipisahkan menjadi 4 kelompok masing-masing 5 ekor dan diadministrasikan jus anggur dan parasetamol (700 mg/kgBB/hari) peroral secara bersamaan selama 14 hari dengan pembagian sebagai berikut: Aquades 3 mL (K1), parasetamol (K2), jus anggur 1 mL + parasetamol (P1), dan jus anggur 3 mL + parasetamol (P2). Pada hari ke-15, darah tikus diambil dari plexus retroorbitalis dan diperiksa kadar ALT serumnya sebagai parameter kerusakan hepar.

Hasil: Hasil uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney U menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar ALT serum tikus yang diberikan parasetamol (K2) dibandingkan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Sebaliknya, peningkatan kadar ALT yang signifikan ditemukan pada kelompok tikus yang diberikan jus anggur 1 mL + parasetamol (P1) dan 3 mL + parasetamol (P2) dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Simpulan: Jus anggur, ketika diberikan secara bersamaan dengan parasetamol, mampu meningkatkan kadar ALT serum tikus Wistar secara signifikan yang mengindikasikan kemungkinan adanya interaksi jus anggur dengan parasetamol atau perannya sebagai prooksidan.

Kata Kunci: Parasetamol, jus anggur, ALT serum, prooksidan, interaksi jus anggur

ABSTRACT

Background: Supratherapeutic doses of paracetamol could cause hepatotoxicity. Grapes have been shown to have antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects. Several studies also documented the potential of grape bioactive substances in influencing paracetamol metabolism or acting as pro-oxidant, causing further cell damage.

Objective: This study aimed to determine the effect of grape juice (*Vitis vinifera*) on ALT serum levels of Wistar rats induced by paracetamol.

Methods: This research was pure experimental with Posttest Only Control Group Design. Male Wistar rats (180-200 g) were separated into 4 groups of 5 rats each and administered with grape juice (GJ) and paracetamol (700 mg/kg BW/day) orally simultaneously for 14 days as follows: Aquadest 3 mL (K1), paracetamol (K2), GJ 1 mL + paracetamol (P1), and GJ 3 mL + paracetamol (P2). On day 15, blood was taken from the retroorbital plexus and examined for serum ALT levels as a parameter of liver damage.

Results: *Kruskal-Wallis* and *Mann-Whitney U* tests showed no significant difference between the serum ALT of rats given paracetamol (K2) compared to the control group ($p > 0.05$). In contrast, a significant increase in ALT levels was found in the group of rats given GJ 1 mL (P1) and 3 mL (P2) + paracetamol compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: Grape juice, given concurrently with paracetamol, was able to significantly increase the serum ALT of Wistar rats indicating a possible interaction of grape juice with paracetamol or its role as pro-oxidant.

Keywords: Paracetamol, grape juice, serum ALT, pro-oxidant, grape juice interaction