



**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DAN VITAMIN E PER ORAL
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT BALB/C
YANG DIPAPAR TIMBAL ASETAT**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian hasil Karya Tulis Ilmiah
mahasiswa program strata-1 kedokteran umum**

**MARIA FRANSISKA GUNAWAN
22010119130085**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO**

2022

**LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DAN VITAMIN E PER ORAL
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT BALB/C
YANG DIPAPAR TIMBAL ASETAT**

Disusun oleh

**MARIA FRANSISKA GUNAWAN
22010119130085**

Telah Disetujui

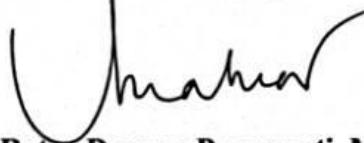
Semarang, 24 November 2022

Pembimbing



**dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med.
NIP 197108281997021001**

Ketua Penguji



**dr. Ratna Damma Purnawati, M. Kes
NIP. 196311141990032001**

Penguji



**dr. Fanti Saktini, M.Si.Med., Sp.KJ.
NIP. 198103242010122001**

**Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran**



**dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med, Ph.D
NIP. 198302182009122004**

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Maria Fransiska Gunawan
NIM : 22010119130085
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Vitamin C dan Vitamin E Per Oral
terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit BALB/c
yang Dipapar Timbal Asetat

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, 17 Oktober 2022

Yang membuat pernyataan,



Maria Fransiska Gunawan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur peneliti haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya peneliti dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul “Pengaruh Pemberian Vitamin C dan Vitamin E Per Oral terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit BALB/c yang Dipapar Timbal Asetat.” Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Peneliti menyadari persiapan, pelaksanaan, dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini tidak bisa terselesaikan tanpa bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Bersama ini, peneliti menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya serta penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada peneliti untuk menempuh pendidikan di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada peneliti sehingga peneliti dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan baik dan lancar.
3. dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing peneliti dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
4. dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes selaku ketua dosen penguji peneliti yang telah memberikan masukan dan arahan membangun selama ujian hasil Karya Tulis Ilmiah.
5. dr. Fanti Saktini, M.Si.Med., Sp.KJ. selaku dosen penguji peneliti yang telah memberikan masukan dan arahan membangun selama ujian hasil Karya Tulis Ilmiah.
6. dr. Hermawan Istiadi, M.Si.Med., Sp.PA yang telah membantu dalam pembacaan prepat histopatologi hati hewan coba.
7. Kepala bagian dan seluruh jajaran staff Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang yang telah menyediakan lokasi pelaksanaan penelitian.

8. Kepala bagian dan seluruh jajaran staff Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro yang telah menyediakan lokasi pembacaan preparat.
9. Kedua orang tua peneliti, Bapak Bunjamin dan Ibu Hendarti, yang senantiasa mendukung peneliti baik secara moral dan finansial selama proses penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
10. Kepada Leonardus Kristian Gunawan selaku kakak peneliti atas seluruh dukungan moral selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
11. Kepada Rhisma Ayu Indiasari selaku teman seperjuangan peneliti selama pelaksanaan dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
12. Kepada teman penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Matilda Katarina, Alicia Geraldine Adinda Bramanjaya, Andrew Nathaniel, dan Felix Joviandi yang senantiasa mendukung dan memberikan semangat selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah.
13. Serta pihak lain yang tidak mungkin peneliti sebutkan satu-persatu atas bantuannya baik secara langsung maupun tidak langsung Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, peneliti berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan untuk membalas segala bantuan dan kebaikan seluruh pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat.

Semarang, 17 Oktober 2022

Yang membuat pernyataan,



Maria Fransiska Gunawan

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat untuk Pengetahuan.....	3
1.4.2 Manfaat untuk Penelitian	4
1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat.....	4
1.5 Keaslian Penelitian.....	4
BAB 2.....	10
2.1 Vitamin C.....	10

2.1.1 Definisi Vitamin dan Struktur Kimia.....	10
2.1.2 Fungsi Vitamin C sebagai Antioksidan	12
2.1.3 Farmakokinetik & Farmakodinamik Vitamin C	14
2.2 Vitamin E	16
2.2.1 Definisi Vitamin dan Struktur Kimia.....	16
2.2.2 Fungsi Vitamin E sebagai Antioksidan.....	18
2.2.3 Farmakokinetik & Farmakodinamik Vitamin E	19
2.3 Kombinasi Vitamin C dan E	21
2.4 Hati.....	22
2.4.1 Anatomi.....	22
2.4.2 Fisiologi.....	24
2.4.3 Histologi.....	25
2.4.4 Patologi Hati.....	28
2.5 Timbal Asetat	31
2.5.1 Definisi, Sifat Kimia, dan Sifat Fisika Timbal Asetat	31
2.5.2 Metabolisme Timbal Asetat	32
2.5.3 Efek Timbal Asetat terhadap Hati.....	32
2.6 Kerangka Teori.....	34
2.7 Kerangka Konsep.....	34
2.8 Hipotesis.....	35
2.8.1 Hipotesis Mayor	35
2.8.2 Hipotesis Minor.....	35
BAB 3.....	36
3.1 Ruang Lingkup Penelitian.....	36
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36

3.2.1 Tempat Penelitian.....	36
3.2.2 Waktu Penelitian	36
3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	36
3.4 Sampel.....	37
3.4.1 Kriteria Inklusi	37
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	37
3.4.3 Cara Pengambilan Sampel	38
3.4.4 Besar Sampel.....	38
3.5 Variabel Penelitian	39
3.5.1 Variabel Bebas	39
3.5.2 Variabel Terikat	39
3.5.3 Variabel Antara	39
3.6 Definisi Operasional Variabel.....	40
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	41
3.7.1 Bahan.....	41
3.7.2 Alat.....	42
3.7.3 Jenis Data	42
3.7.4 Cara Kerja	43
3.8 Alur Penelitian	47
3.9 Analisis Data	48
3.10 Etika Penelitian	48
BAB 4.....	49
4.1 Diagram CONSORT	49
4.2 Analisis Sampel.....	50
4.3 Hasil Deskriptif Gambaran Histopatologi Hati Mencit BALB/c	51

4.3.1 Preparat Kelompok Kontrol Sehat (Ks)	51
4.3.2 Preparat Kelompok Kontrol Negatif (K-)	52
4.3.3 Preparat Kelompok Perlakuan Satu (P1).....	53
4.3.4 Preparat Kelompok Perlakuan Dua (P2).....	54
4.3.5 Preparat Kelompok Perlakuan Tiga (P3)	55
4.4 Hasil Uji Statistik Gambaran Histopatologi Hati Mencit BALB/c	51
4.4.1 Hasil <i>Crosstabulation</i> Kelompok dengan Klasifikasi Manja Roenigk	56
4.4.2 Hasil Uji Kruskal-Wallis.....	57
4.4.3 Hasil Uji Mann-Whitney.....	59
BAB 5.....	60
5.1 Perbedaan Gambaran Histologi Hati pada Kelompok Kontrol Sehat dengan Kelompok Kontrol yang Dipapar Timbal Asetat	60
5.2 Perbedaan Gambaran Histologi Hati pada Kelompok yang Dipapar Timbal Asetat dan Diberi Vitamin C dengan Kelompok Kontrol.....	64
5.3 Perbedaan Gambaran Histologi Hati Pada Kelompok yang Dipapar Timbal Asetat Dan Diberi Vitamin E Dengan Kelompok Kontrol	66
5.4 Perbedaan Gambaran Histologi Hati pada Kelompok yang Dipapar Timbal Asetat dan Diberi Kombinasi Vitamin C dan Vitamin E dengan Kelompok Kontrol	68
5.5 Perbedaan Gambaran Histologi Hati Antarkelompok Perlakuan.....	71
5.6 Pengaruh Proteksi Terbaik dari Ketiga Kelompok Perlakuan	73
5.7 Keterbatasan Penelitian.....	74
BAB 6.....	75
6.1 Simpulan	75
6.2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA	76

LAMPIRAN	82
----------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	5
Tabel 1. Keaslian Penelitian (Lanjutan)	6
Tabel 2. RDA Vitamin C.....	11
Tabel 3. RDA Vitamin E.....	17
Tabel 4. Histologi lobulus hati	26
Tabel 5. Histologi sinusoid hati.....	27
Tabel 5. Histologi sinusoid hati (Lanjutan).....	28
Tabel 6. Definisi Operasional.....	40
Tabel 6. Definisi Operasional (Lanjutan).....	41
Tabel 7. Klasifikasi kerusakan hati Manja Roenigk.....	46
Tabel 8. Hasil <i>Crosstabulation</i> Kelompok dengan Klasifikasi Manja Roenigk ..	56
Tabel 9. Hasil Analisis Deskriptif	58
Tabel 10. Uji Mann-Whitney	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur kimia dari vitamin C	12
Gambar 2. Reaksi vitamin C kadar rendah terhadap radikal peroksil	13
Gambar 3. Reaksi vitamin C kadar tinggi terhadap radikal peroksil.....	13
Gambar 4. Struktur kimia dari vitamin E	17
Gambar 5. Hubungan mekanisme reaksi vitamin C dan E.....	22
Gambar 6. Segmen Hati.....	23
Gambar 7. Kerangka Teori	34
Gambar 8. Kerangka Konsep.....	34
Gambar 9. Alur Penelitian.....	47
Gambar 10. Diagram CONSORT.....	49
Gambar 11. Kelompok Kontrol Sehat (Ks)	51
Gambar 12. Kelompok Kontrol Negatif (K-)	52
Gambar 13. Kelompok Perlakuan Satu	53
Gambar 14. Kelompok Perlakuan Dua.....	54
Gambar 15. Kelompok Perlakuan Tiga	55
Gambar 16. Diagram Batang Perbandingan Skor Klasifikasi Manja Roenigk Antarkelompok.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	82
Lampiran 2. <i>Spreadsheet data</i>	84
Lampiran 3. Hasil analisis SPSS	85
Lampiran 4. Dokumentasi Penelitian	89
Lampiran 5. Biodata Mahasiswa.....	95

DAFTAR SINGKATAN

AI	: <i>Adequate intake</i>
AMD	: <i>Age-related muscular degeneration</i>
ANOVA	: <i>Analysis of variance</i>
CEHC	: <i>Carboxyethyl hydroxychromans</i>
CMBHC	: <i>Carboxymethylbutyl hydroxychromans</i>
DAMPs	: <i>Danger-associated molecular patterns</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
HDL	: <i>High-density lipoprotein</i>
HE	: <i>Hematoksilin eosin</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
PUFAs	: <i>Polyunsaturated fatty acids</i>
RDA	: <i>Recommended daily allowance</i>
RNOS	: <i>Reactive nitrogen oxide Species</i>
RNS	: <i>Reactive nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen Species</i>
SVCTs	: <i>Sodium-dependent vitamin C transporters</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
UL	: <i>Tolarable upper limit intake</i>
UNICEF	: <i>United Nations Children's Fund</i>
VLDL	: <i>Very low-density lipoprotein</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Timbal merupakan logam berat yang berdampak buruk terhadap kesehatan manusia. Timbal mampu menimbulkan kerusakan pada hati dengan cara menginduksi stres oksidatif terhadap jaringan. Vitamin C dan E merupakan antioksidan yang mampu berperan sebagai hepatoprotektor.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian vitamin C dan vitamin E per oral terhadap gambaran histopatologi hati mencit BALB/c yang dipapar timbal asetat.

Metode: Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan *posttest-only control group* dengan sampel berupa 25 ekor mencit BALB/c yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dibagi secara acak menjadi 5 kelompok: Ks diberi pakan standar, K- dipapar 4 mg/kgBB timbal asetat, P1 dipapar 4 mg/kgBB timbal asetat dan diberi 5 mg/hari vitamin C, P2 dipapar 4 mg/kgBB timbal asetat dan diberi 2,5 mg/hari vitamin E, dan P3 dipapar 4 mg/kgBB timbal asetat dan diberi 5 mg/hari vitamin C serta 2,5 mg/hari vitamin E. Sampel diadaptasi selama 7 hari, diberikan perlakuan selama 14 hari, dan diterminasi di hari ke-15. Pengamatan histopatologi dan penilaian kerusakan jaringan hati dilakukan menggunakan klasifikasi Manja Roenigk.

Hasil: Vitamin C memberikan pengaruh signifikan ($p=0.014$) terhadap gambaran histopatologi hati yang dipapar timbal asetat. Vitamin E juga berpengaruh signifikan ($p=0.005$) terhadap hati yang dipapar timbal asetat. Vitamin C dan E memberikan pengaruh signifikan ($p=0.006$) dan menyerupai kondisi hati normal ($p=1.000$) terhadap kelompok Ks.

Kesimpulan: Gambaran histopatologi hati dengan kelompok yang diberi vitamin C, E, dan kombinasi lebih baik dibandingkan kelompok kontrol. Pengaruh proteksi terbaik ditemukan pada kelompok yang diberi vitamin C dan E.

Kata kunci: *timbal asetat, vitamin C, vitamin E, hati*

ABSTRACT

Background: Lead is one of the heavy metals that has adverse effects on human health. Lead can cause liver damage by inducing oxidative stress in tissues. Vitamin C and E are believed to be antioxidants that act as hepatoprotector.

Aim: To examine the effect of vitamin C and vitamin E oral exposure on the liver histopathological features of BALB/c mice exposed by lead acetate.

Method: This study used true experimental research with posttest-only control group design with 25 BALB/c mice sample that met the inclusion criteria. The sample was divided to 5 groups: Ks was only given standard food, K- was given 4 mg/kgW lead acetate, P1 was given 4 mg/kgW lead acetate and 5 mg/hari vitamin C, P2 was given 4 mg/kgW lead acetate and 2,5 mg/day vitamin E, and P3 was given 4 mg/kgW lead acetate, 5 mg/day vitamin C and also 2,5 mg/day vitamin E. Sample was adapted for 7 days and received intervention for 14 days then terminated on day 15. Histopathological examination and liver damage evaluation was conducted with Manja Roenigk classification.

Result: Vitamin C gave significant effects ($p=0.014$) on the the liver histopathological features of BALB/c mice exposed by lead acetate. Vitamin E also gave the same effect ($p=0.005$) on the the liver exposed by lead acetate. Vitamin C dan E gave significant effects ($p=0.006$) and had approximity to normal liver condition ($p=1.000$) againts Ks group.

Conclusion: The liver histopathological features with groups that given vitamin C, vitamin E, and vitamins C and E was better results than control group. The best protective effect was found in group that received vitamins C and E.

Keyword: lead acetate, vitamin C, vitamin E, liver