

**PENGARUH PEMBERIAN JUS KUBIS MERAH (*Brassica oleracea*
var. capitata f. rubra) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE**

(MDA)

**Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang
Diinduksi Parasetamol**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Nihayah

30101800131

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

PENGARUH PEMBERIAN JUS KUBIS MERAH (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE

(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Parasetamol)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Nihayah
30101800131

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 21 Maret 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Digitally signed
by Andina Putri
Aulia
Date:
2022.03.23
10:41:21 +07'00'

dr. Andina Putri Aulia M.Si

Anggota Tim Penguji I

Digitally signed
by dr. Mohamad
Riza, M.Si.
Date: 2022.03.21
13:28:07 +07'00'

dr. Mohamad Riza, M.Si

Pembimbing II

Digitally signed by
Hesty
Wahyuningsih
Date: 2022.03.23
07:58:27 +07'00'

dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med

Anggota Tim Penguji II

Dr.Dra. Israhanto I, M.Si

Semarang, 21 Maret 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setvo Trisnadi, Sp. KF, SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nihayah

Nim : 30101800131

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

PENGARUH PEMBERIAN JUS KUBIS MERAH (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA)

Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi
Parasetamol

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 30 Maret 2022

UNISSUI
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Nihayah

PRAKATA

Assalamu 'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul “**PENGARUH PEMBERIAN JUS KUBIS MERAH (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Parasetamol**” ini dapat terselesaikan.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. DR.dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF, S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Andina Putri Aulia M.Si dan dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
3. dr. Mohamad Riza, M.Si. dan Dr. Dra. Israhanto I, M.Si. selaku dosen penguji I dan penguji II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
4. Orang tua saya, dr. Sichah, Ali Muhtarom, S.H., M.H., kakak saya dr. Habibur Rohman dan dr. Yusrotun Ni'mah, yang telah memberikan kasih

sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Skripsi ini.

5. Kelompok skripsi saya Dzakwania Hasna yang telah banyak membantu dan mendukung selama penelitian dan dalam menyelesaikan Skripsi ini.
6. Dewi Halimah, Fatimatzahra Selviana, Windy Listiana, Dalif Wahyu, Elmila Izaturahmah, Samiranisa Deviki, Khotimatul Husna dan teman-teman lainya yang telah banyak membantu dan mendukung selama penelitian dan dalam menyelesaikan Skripsi ini
7. Staf pengurus laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjahmada Yogyakarta yang telah membantu dalam penelitian ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun saya harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca khususnya mahasiswa kedokteran

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 19 Februari 2022

Penulis



Nihayah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI	xiv
BAB I LATAR BELAKANG.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum	5
1.3.2. Tujuan khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1. Manfaat teoritis.....	6
1.4.2. Manfaat praktis.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 <i>Malondialdehyde</i>	7
2.1.1. Deskripsi <i>Malondialdehyde</i>	7
2.1.2. Pembentukan <i>Malondialdehyde</i>	7
2.1.3. Faktotr faktor yang mempengaruhi kadar <i>Malondialdehyde</i>	8
2.2 Radikal Bebas.....	8
2.2.1. Deskripsi	8
2.2.2. Sumber radikal bebas	9
2.2.3. Efek radikal bebas terhadap tubuh	9

2.2.4.	Antioksidan	9
2.2.5.	Mekanisme kerja antioksidan terhadap radikal bebas.....	10
2.3	Kubis Merah.....	11
2.3.1.	Deskripsi	11
2.3.2.	Taksonomi.....	12
2.3.3.	Morfologi	12
2.3.4.	Kandungan kubis merah (<i>Brassica oleracea var. Capitata f. rubra</i>)....	14
2.3.5.	Jus kubis merah	17
2.3.6.	<i>Silymarin</i>	17
2.4	Fisiologi hepar.....	19
2.5	Parasetamol	20
2.5.1.	Deskripsi Parasetamol.....	20
2.5.2.	Metabolisme Parasetamol pada hepar	20
2.6	Hubungan Jus Kubis Merah terhadap Kadar <i>Malondialdehyde</i>	21
2.7	Kerangka Teori.....	23
2.8.	Kerangka Konsep	24
2.9.	Hipotesis	24
BAB III METODE PENELITIAN		25
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	25
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	25
3.2.1.	Variabel penelitian.....	25
3.2.2.	Definisi operasional	25
3.3.	Populasi dan Sampel.....	26
3.3.1.	Populasi penelitian.....	26
3.3.2.	Sampel penelitian	26
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	29
3.4.1.	Instrumen penelitian	29
3.4.2.	Bahan penelitian	29
3.5.	Cara Penelitian	30
3.5.1.	Penetapan dosis	30

3.5.2.	Pembuatan jus kubis merah.....	32
3.5.3.	Prosedur penelitian	32
3.5.4.	Pemberian perlakuan penelitian	33
3.5.5.	Cara pemeriksaan kadar <i>Malondialdehyde</i>	33
3.6.	Alur Penelitian.....	36
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.7.1.	Tempat penelitian	37
3.7.2.	Waktu penelitian.....	37
3.8.	Analisis Hasil	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		38
4.1.	Hasil Penelitian	38
4.2.	Pembahasan Hasil.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		45
5.1.	Kesimpulan	45
5.2.	Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....		47
LAMPIRAN.....		55



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Kubis Merah	14
Tabel 4.1 Hasil Analisis Normalitas Sebaran dan Homogenitas Kadar MDA	39
Tabel 4.2 Hasil Uji Post Hoc Tamhane's Perbedaan Kadar MDA antar Dua Kelompok.....	40



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kubis Merah.....	13
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.3 Kerangka Konsep.....	24
Gambar 3.1 Kerangka Kerja.....	36
Gambar 4.1 Rerata Kadar MDA Tiap Kelompok	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Deskriptif, Analisis Normalitas Sebaran dan Homogenitas Varian Data Kadar MDA.....	55
Lampiran 2. Uji Perbedaan Kadar MDA dengan uji One Way Anova dan Post Hoc Tamhane's	57
Lampiran 3. Ethical Clearance	58
Lampiran 4. Surat Keterangan Penelitian dari Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM.....	59
Lampiran 5. Surat Pernyataan Bebas Peminjaman Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi UGM.....	60
Lampiran 6. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	61
Lampiran 7. Dokumentasi.....	63



DAFTAR SINGKATAN

MDA	: <i>Malondiadehyde</i>
DILI	: <i>Drug-Induced Liver Injury</i>
NSAIDS	: <i>Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs</i>
NAPQI	: <i>N-acetyl-p-benzoquinoneimine</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
SOD	: <i>Superoksida dismutase</i>
CAT	: <i>katalase</i>
Gpx	: <i>Glutathione peroksidase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GSSG	: <i>Glutathione disulfide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase</i>
NAD	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
CYP450	: <i>Sitokrom P450</i>
ATP	: <i>Adenosina Trifosfat</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
TCA	: <i>Trichloroacetate</i>
TBA	: <i>Thiobarbituric Acid</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>

ALT : *Alanine Aminotransferase*
GGT : *Gamma - Glutamil Transferase*
ALP : *Alkaline Phosphatase*



INTISARI

Drug-Induced Liver Injury merupakan jejas hepar yang disebabkan oleh obat-obatan seperti Parasetamol. Penggunaan Parasetamol yang melebihi dosis menyebabkan peningkatan produk metabolisme berupa *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid dengan produk samping MDA (*Malondialdehyde*). Peroksidasi lipid dapat dicegah dengan Flavonoid seperti Antosianin seperti yang terkandung pada kubis merah kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*). Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol.

Penelitian eksperimental *post-test control groups design*, menggunakan 24 ekor tikus. Tikus dibagi 4 kelompok secara acak, yaitu K1 (pakan standar dan Akuades), K2 (Parasetamol 216 mg/300 gramBB), K3 (Parasetamol 216 mg/300 gramBB dan *Silymarin* 50 mg/KgBB), dan K4 (Parasetamol 216 mg/300 gramBB dan jus kubis merah 0,5 g/mL). Pemberian Parasetamol selama 7 hari, kubis merah dan *Silymarin* selama 14 hari, adaptasi selama 7 hari. Pada hari ke 22 dilakukan pengambilan sampel dan pengukuran kadar *Malondialdehyde* (MDA).

Rerata kadar MDA kelompok K1, K2, K3, K4 secara berurutan adalah 1,1 nmol/mL; 9,8 nmol/mL; 2,9 nmol/mL, 2,5 nmol/mL. Data diuji dengan uji *One Way Anova* menunjukkan hasil signifikan, dilanjutkan uji *Post Hoc Tamhane's* menunjukkan hasil signifikan ($p < 0,05$), kecuali antara kelompok K3 dengan kelompok K4 ($p > 0,05$).

Pemberian jus kubis merah berpengaruh terhadap kadar MDA pada tikus yang diinduksi Parasetamol, dan efektifitas hepatoprotektor jus kubis merah tersebut setara dengan efektifitas hepatoprotektor *Silymarin*.

Kata Kunci: *Drug-Induced Liver Injury*, Jus Kubis Merah, Parasetamol, *Silymarin*, *Malondialdehyde*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Drug-Induced Liver Injury (DILI) atau sering disebut hepatotoksisitas imbas obat adalah jejas hepar oleh karena obat-obatan. Parasetamol merupakan salah satu obat yang mengakibatkan DILI. Parasetamol merupakan obat pereda demam dan nyeri yang tergolong obat *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs). Dosis maksimum Parasetamol pada orang dewasa dan anak-anak berturut-turut adalah 4 g/hari dan 50-75 mg/kg/hari. Dosis Parasetamol dapat menjadi toksik bila dikonsumsi melebihi 7 g orang dewasa dan 150 mg/kg anak-anak (Hartono dan Prabowo, 2019). Penelitian Cinthya *et al.*, (2012) menyebutkan Parasetamol banyak terkandung di berbagai merk obat, banyak dipakai sebagai obat tunggal atau kombinasi dan dijual bebas tanpa resep dokter, sehingga dapat menyebabkan penyalahgunaan Parasetamol. Penyalahgunaan Parasetamol yang melebihi dosis dapat menyebabkan peningkatan produk metabolisme berupa *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI). Peningkatan MDA merupakan tanda dari peningkatan produk metabolisme NAPQI (Rahmawati *et al.*, 2018). MDA adalah produk yang dihasilkan dari peroksidasi lipid yang banyak digunakan untuk mengukur stress oksidatif (Situmorang dan Zulham, 2020). Penelitian mengenai DILI dengan mengukur kadar MDA masih sangat terbatas.

Menurut survei di dunia, pasien DILI berkisar 1:10.000 hingga 1:100.000. Angka survei pasien DILI dapat lebih besar karena mengingat kendala dalam melakukan survei seperti pada saat deteksi dan diagnosis serta observasi yang kurang, sehingga menyebabkan kasus DILI sulit untuk diketahui (Loho dan Hasan, 2014). Penelitian Dewi *et al.*, (2016) menyebutkan Parasetamol adalah obat hepatotoksik yang paling sering digunakan dibanding 15 lebih obat lainnya dengan presentase 9,37% di rumah sakit Abdul Wahab Sjahranie Samarinda, Kalimantan Timur. Selain itu menurut data yang dimiliki oleh Departemen Kesehatan, pada tahun 2010 penyakit hepar yang disebabkan oleh penggunaan obat-obatan merupakan penyakit yang menempati urutan ketiga. Pada tahun 2013, Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia menyebutkan *Drug-Induced Liver Injury* masih tergolong tinggi, dimana penyakit hepar fulminant karena obat tercatat sebesar 20-40% dan hepatitis akut karena obat tercatat sebesar 50% (Kurniawan *et al.*, 2014). Berdasarkan prevalensi tersebut maka cukup banyak penyakit hepar yang disebabkan oleh obat sehingga menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas.

Parasetamol dengan dosis tinggi atau dosis toksik menyebabkan peningkatan NAPQI, sehingga NAPQI mengikat asam lemak tak jenuh dari membran sel hepar. Ikatan NAPQI dengan asam lemak tak jenuh mengakibatkan peroksidasi lipid dan menyebabkan peningkatan MDA (Rahmawati *et al.*, 2018). Kadar MDA menunjukkan adanya stress oksidatif. Stress oksidatif terjadi apabila kadar radikal bebas lebih tinggi dari kadar antioksidan. Antioksidan akan berfungsi untuk

mencegah terjadinya akumulasi dari radikal bebas yang mengakibatkan kerusakan oksidatif (Situmorang dan Zulham, 2020). Pemberian Flavonoid dapat mencegah kerusakan sel akibat peningkatan radikal bebas. Flavonoid dapat bekerja secara langsung dengan cara menetralkan NAPQI, sehingga NAPQI tidak memiliki efek toksik ke hepar (Rahmawati *et al.*, 2018). Flavonoid dapat terkandung pada tanaman Milk thistle (*Silybum marianum*). Efek Flavonoid tanaman *Silybum marianum* telah diteliti dan terbukti dapat mengobati penyakit DILI yang disebabkan oleh Parasetamol. Tanaman *Silybum marianum* telah digunakan sebagai suplemen herbal dan terbukti efektif serta aman sebagai hepatoprotektor (Junaidi dan Ramadhania, 2018). Flavonoid juga dapat terkandung pada kubis merah. Kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) adalah sayuran yang tumbuh di iklim tropis seperti Indonesia dan banyak dikonsumsi oleh masyarakat. Tanaman kubis merah lebih sering dijumpai oleh masyarakat dibanding tanaman *Silybum marianum*. Kubis merah memiliki banyak kandungan seperti kalsium, kalium, fosfor, natrium, besi, vitamin A, B, C, E, dan Flavonoid seperti Antosianin (Aliya *et al.*, 2016). Penelitian Putri *et al.*, (2019) menyebutkan kadar Antosianin pada kubis merah lebih tinggi dibandingkan kadar Antosianin kulit buah anggur dan stroberi. Kadar Antosianin pada kubis merah dapat sebesar 104-188 mg/100g. Penelitian Nurhidayati *et al.*, (2020) menyebutkan ekstrak kulit buah anggur mengandung Flavonoid seperti Antosianin sehingga dapat menurunkan kadar MDA secara signifikan pada tikus yang diberikan diet tinggi kolesterol. Penelitian Anggraeny *et al.*, (2021)

menyebutkan Antosianin pada jus stroberi juga menurunkan kadar MDA tikus jantan galur wistar yang diberi Isoniazid.

Penelitian mengenai efek Antosianin ekstrak kubis merah terhadap hepatotoksisitas akibat Gentamisin pada tikus albino jantan sebelumnya sudah pernah dilakukan. Kubis merah dengan sediaan ekstrak memiliki kelemahan, yaitu pada pembuatannya memerlukan proses yang menyebabkan perubahan suhu dan pH, hal tersebut dapat menyebabkan degradasi pigmen Antosianin (Ali *et al.*, 2013; Wati *et al.*, 2018). Kubis merah dengan sediaan jus diharapkan dapat memaksimalkan kadar Antosianin kubis merah dikarenakan pada pembuatan jus tidak memerlukan pemanasan dan tidak menyebabkan perubahan pH. Diharapkan kandungan flavonoid kubis merah dapat sebanding atau lebih baik dari flavonoid *Silybum marianum* sebagai hepatoprotektor pada kasus DILI akibat Parasetamol. Kubis merah dengan sediaan berupa jus juga diharapkan dapat memaksimalkan kadar Antosianin kubis merah serta masyarakat dapat lebih mudah dalam pengaplikasiannya sebagai obat. Berdasarkan uraian diatas perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.
2. Mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB.
3. Mengetahui rerata kadar MDA pada kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB dan *Silymarin* dosis 50 mg/KgBB .
4. Mengetahui rerata kadar MDA (*Malondialdehyde*) kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB dan jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) dengan dosis 0,5 g/ml.
5. Mengetahui perbedaan rerata kadar MDA pada setiap masing-masing kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Memberikan informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya mengenai pengaruh jus kubis merah terhadap kadar MDA.

1.4.2. Manfaat praktis

Memberikan informasi kepada masyarakat bahwa pemberian jus kubis merah dapat sebagai terapi adjuvan DILI akibat penggunaan Parasetamol.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Malondialdehyde*

2.1.1. Deskripsi *Malondialdehyde*

Malondialdehyde merupakan senyawa *dialdehyde* sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid saat tubuh mengalami stress oksidatif. *Malondialdehyde* merupakan senyawa organik yang sering digunakan menjadi penanda adanya kerusakan oksidatif. Senyawa organik *Malondialdehyde* memiliki rumus $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$ (Situmorang dan Zulham, 2020).

2.1.2. Pembentukan *Malondialdehyde*

Pembentukan *Malondialdehyde* dapat melalui 2 jalur, yaitu jalur enzimatik dan nonenzimatik yang dapat dibuat dari asam arakidonat dan lemak tak jenuh ganda. Jalur enzimatik melibatkan enzim *Siklooksigenase*, prostasiklin hidroperoksidase dan tromboksan sintesis. MDA dihasilkan sebagai produk samping dari biosintesis tromboksan A_2 dengan *12-l-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid* pada Jalur enzimatik, sedangkan pada jalur nonenzimatik, MDA dihasilkan oleh endoperoksida bisiklik yang dihasilkan selama peroksidasi lipid (Ayala *et al.*, 2014).

2.1.3. Fakotr faktor yang mempengaruhi kadar *Malondialdehyde*

Kadar *Malondialdehyde* dipengaruhi beberapa hal seperti gaya hidup, umur dan BMI. Menurut Harliansyah dan Fadlurrahman (2018), saliva perokok mengandung kadar MDA lebih tinggi dibanding saliva bukan perokok. Penelitian Jusup (2014) menyebutkan olahraga berperan pada regulasi *glutathione* sehingga menurunkan kadar MDA. Umur berhubungan dengan penumpukan radikal bebas yang mengakibatkan stres oksidatif selama proses penuaan, sehingga mengakibatkan kenaikan kadar MDA (Fasna *et al.*, 2017). Selvakumar *et al.*, (2012) menyebutkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko peroksidasi lipid. Efek lingkungan seperti polusi, ultraviolet dan asap rokok juga menyebabkan tubuh terus menerus menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan peningkatan MDA (Phaniendra *et al.*, 2015).

2.2 Radikal Bebas

2.2.1. Deskripsi

Radikal bebas adalah molekul dengan elektron tidak berpasangan dan memiliki sifat reaktif sehingga mudah bereaksi dengan molekul lain untuk membentuk radikal bebas baru. Radikal bebas yang bereaksi dengan tubuh menyebabkan kerusakan-kerusakan mulai dari tingkat sel hingga organ. Kerusakan akibat radikal bebas dapat mengakibatkan terjadinya proses penuaan hingga berujung timbulnya penyakit (Niah dan Helda, 2016)

2.2.2. Sumber radikal bebas

Radikal bebas yang terbentuk berasal dari faktor luar dan faktor dalam tubuh. Faktor dalam berasal dari metabolisme sel tubuh, sedangkan faktor luar berasal dari paparan sinar ultraviolet, asap rokok dan polusi lingkungan (Situmorang dan Zulham, 2020). Radikal bebas dapat berupa hidrogen peroksida (H_2O_2), ion superoksida (O_2^-), radikal peroksil (OOH), radikal hidroksil (OH^\cdot), asam hipoklorit (HClO), Peroksinitrit ($ONOO^-$), radikal hipoklorit (ClO^-) (Aziz *et al.*, 2019).

2.2.3. Efek radikal bebas terhadap tubuh

Radikal bebas yang terbentuk akan bereaksi dengan tubuh seperti DNA, protein dan asam lemak tak jenuh. Radikal bebas yang bereaksi dengan DNA pada inti sel akan menyebabkan kerusakan struktur DNA sehingga akan terjadi abnormalitas pembelahan sel. Kerusakan jaringan tubuh juga dapat terjadi akibat oksidasi protein dari reaksi radikal bebas dengan protein. Asam lemak tak jenuh yang bereaksi dengan radikal bebas menyebabkan kerusakan membran sel melalui peroksidasi lipid. Reaksi radikal bebas dapat terjadi ketika kondisi stress oksidasi, dimana kadar antioksidan tubuh tidak mampu menetralkan radikal bebas pada tubuh. Kondisi stress oksidatif mengakibatkan penyakit seperti kanker, stroke, darah tinggi, preeklamsia dan gangguan hepar (Fakriah *et al.*, 2019).

2.2.4. Antioksidan

Antioksidan merupakan senyawa penghambat oksidasi yang bertindak untuk menetralkan radikal bebas, sehingga dapat mencegah stres oksidatif. Antioksidan bersifat mudah dioksidasi sehingga radikal bebas mudah mengoksidasi antioksidan. Senyawa ini akan mendonorkan elektron atau menerima elektron untuk menetralkan radikal bebas. Berdasarkan sumbernya, antioksidan diklasifikasikan menjadi antioksidan eksogen dan antioksidan endogen. Antioksidan eksogen antara lain adalah vitamin B3, vitamin C, vitamin E, Flavonoid, organosulfur, *a-tocopherol*, *thymoquinone*, statin dan *phycocyanin*. Antioksidan eksogen didapatkan dari makanan seperti buah-buahan dan sayur-sayuran atau suplemen makanan yang mengandung antioksidan tersebut. Antioksidan endogen didapatkan dari dalam tubuh berupa enzim-enzim seperti *Superoksida dismutase* (SOD), katalase (CAT) dan *glutathione peroksidase* (Gpx), yang mengkatalisis reaksi penetralan radikal bebas (Werdhasari, 2014).

2.2.5. Mekanisme kerja antioksidan terhadap radikal bebas

Antioksidan bekerja melindungi sel dan organ dari bahaya stres oksidatif. Mekanisme perlindungan tersebut diperankan oleh enzim-enzim seperti *Superoksida dismutase* (SOD), katalase (CAT), dan *glutathione peroksidase* (Gpx). Enzim *Superoksida dismutase* akan mengkatalisis perubahan radikal superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2). Radikal superoksida dapat berasal dari metabolisme

sel dan lingkungan. Enzim katalase berperan mengkatalisis reaksi $2\text{H}_2\text{O}_2$ menjadi $2\text{H}_2\text{O}$ dan O_2 sehingga menjadi tidak berbahaya terhadap tubuh, sedangkan *glutathione peroksidase* berperan sebagai katalisator reaksi perubahan H_2O_2 menjadi $2\text{H}_2\text{O}$. Kerja enzim *glutathione peroksidase* akan dibantu oleh glutathione tereduksi (GSH) yang dioksidasi menjadi *glutathione oksidase* (GSSG). *glutathione oksidase* akan direduktasi menjadi glutathion tereduksi kembali untuk menjalankan reaksi oksidasi bersama *glutathione peroksidase* (Werdhasari, 2014).

2.3 Kubis Merah

2.3.1. Deskripsi

Kubis (*Brassica oleracea L.*) atau sering disebut kol merupakan sayuran yang banyak di budidayakan di Indonesia. Sayuran yang berasal dari Asia ini banyak dimanfaatkan sebagai pewarna alami karena warnanya yang menarik, serta dimanfaatkan untuk sayur asin dan campuran salad (Ristiana dan Suhartatik, 2015). Tanaman kubis dapat tumbuh di daerah tropis maupun subtropis serta dapat tumbuh di berbagai jenis tanah (Putri *et al.*, 2018). Penelitian Balai Pengkajian Teknologi Pertanian (2012) menyebutkan tanaman kubis dapat tumbuh di dataran tinggi (800 m dpl) dan dataran rendah (0-200 m dpl). Tanaman kubis dapat tumbuh di suhu lembab dan rendah yaitu 20-25 °C dan suhu optimum 17 °C (Zulkarnain, 2013).

Tanaman kubis dapat tumbuh di tanah gembur dengan pH 6-7 (Sunarjono, 2013).

2.3.2. Taksonomi

Taksonomi dari kubis merah (*Brassica oleracea* var. *Capitata* f. *rubra*) adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Magnoliophyta*
Kelas : *Magnoliopsida*
Bangsa : *Capparales*
Suku : *Brassicaceae*
Marga : *Brassica*
Spesies : *Brassica oleracea* L. var. *capitata* f. *rubra*

2.3.3. Morfologi

Tanaman kubis memiliki 400 varietas dengan berbagai macam bentuk, ukuran dan warna. Mulai dari kubis yang memiliki bentuk bulat sampai kerucut, ukuran empat sampai delapan inci, serta warna merah, ungu, hijau dan putih (Putri *et al.*, 2018). Tanaman kubis berumur pendek yaitu 40-50 hari kemudian akan dipanen dan hanya dapat diproduksi sekali. Setelah tanaman ini dipanen, tanaman ini akan mati.



Gambar 2.1 Kubis Merah

Tanaman kubis memiliki morfologi sebagai berikut:

a. Akar

Tanaman kubis memiliki akar serabut dan tunggang. Akar serabut akan tumbuh secara vertikal, sedangkan akar tunggang akan tumbuh secara horizontal dengan kedalaman 20-30 cm. Tanaman kubis baik ditanam pada tanah gembur dan porous (Aidah, 2020).

b. Batang

Batang tanaman kubis memiliki ukuran pendek yaitu ± 30 cm dan tumbuh tegak. Batang tanaman ini akan tumbuh tidak bercabang serta tebal dan lunak. Batang tanaman kubis tampak tidak jelas karena tertutup oleh daunnya (Aidah, 2020).

c. Daun

Daun kubis memiliki bentuk oval, tepi bergerigi, melengkung ke dalam serta daun ini tumbuh secara berselang seling. Daun kubis

merah akan melengkung kedalam menutup bunga saat bunga tanaman kubis sedang tumbuh, (Aidah, 2020).

d. Bunga

Bunga tanaman kubis terdiri kuntum-kuntum bunga yang berjumlah ribuan membentuk bulatan dengan diameter bunga kubis \pm 20 cm. Bunga tanaman kubis sangat bervariasi, mulai dari berwarna putih, kuning, hijau atau ungu sesuai varietasnya. Berat bunga kubis 0,5-1,3 kg. Bagian bunga ini yang akan dimanfaatkan sebagai sayuran (Aidah, 2020).

e. Buah

Tanaman kubis memiliki buah dengan bentuk polong, berukuran hingga 5 cm, serta kecil dan ramping. Buah tersebut memiliki banyak biji berwarna coklat kehitaman, dengan bentuk bulat dan berukuran kecil. Biji tersebut dapat ditanam untuk memperbanyak tanaman kubis (Aidah, 2020).

2.3.4. Kandungan kubis merah (*Brassica oleracea var. Capitata f. rubra*)

Tabel 2. 1 Kandungan Kubis Merah (Juliastuti *et al.*, 2021; Nasution, 2019)

Kandungan	Jumlah (per 100 gram kubis merah)
Antosianin	104-188 mg
Vitamin C	50 mg
Vitamin B3	0,3 mg
Zinc (Zn)	0,6 mg
Magnesium (Mn)	12 mg
Zat besi (Fe)	1 mg
Kalsium (Ca)	46 mg

Fosfor (P)	31 mg
Natrium (Na)	8 mg

- Antosianin

Kubis merah mengandung senyawa golongan flavonoid seperti Antosianin. Antosianin merupakan gugus glikosida yang berperan memberi warna merah dan ungu pada kubis. Antosianin mudah larut air dan tersimpan pada sel sel daun kubis. Antosianin dapat berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas, sehingga kandungan Antosianin dapat dimanfaatkan untuk antihipertensi, gangguan hepar, jantung koroner, kanker serta aterosklerosis (Reis *et al.*, 2016).

- Vitamin C

Vitamin C banyak terdapat pada buah-buahan dan sayur-sayuran salah satunya adalah kubis merah. Vitamin C atau asam askorbat merupakan vitamin yang dapat larut pada air. Vitamin C dapat berperan sebagai antioksidan dengan cara bereaksi dengan radikal bebas. Vitamin C berperan sebagai antioksidan non enzimatik dan mampu meregenerasi *glutathione* sebagai antioksidan alami yang dihasilkan tubuh (Akbari *et al.*, 2016).

Atom hidrogen dari vitamin C akan disumbangkan ke radikal bebas (Sisein, 2013). Vitamin C dapat berfungsi sebagai antioksidan di berbagai jaringan. vitamin C akan meningkatkan

enzim antioksidan dan mengurangi peroksidasi lipid sehingga dapat mencegah peroksidasi lipid (Jelodar *et al.*, 2013).

- *Zinc*

Zinc berperan pada aktivitas regulasi *glutathione peroksidase* menghambat enzim *NADPH-oksidase*, dan mengurangi peradangan kronis (Cruz *et al.*, 2015; Marreiro *et al.*, 2017). *Zinc* bertindak sebagai anti-inflamasi, menstabilkan struktur membran dan berperan penting pada ekspresi gen (Foster *et al.*, 2014; Fung *et al.*, 2015; Jansen *et al.*, 2012).

- Magnesium

Magnesium berfungsi mengaktifkan vitamin D, menstabilkan fungsi sel, sintesis DNA dan perbaikan sel. Magnesium juga dapat berfungsi sebagai antioksidan. Defisiensi magnesium dapat meningkatkan kerusakan oksidatif dengan cara peningkatan produksi ROS dan defisiensi endotel. Defisiensi endotel tersebut dikaitkan dengan penurunan produksi Nitric oksida yang memicu apoptosis sel. Magnesium dapat meningkatkan respon antiinflamasi (Nielsen, 2018; Romero *et al.*, 2015).

- Vitamin B3

vitamin B3 atau Niacin merupakan senyawa yang disintesis dengan triptofan sebagai prekusornya. Vitamin B3 dapat berperan sebagai antioksidan dengan mencegah peroksidasi lipid

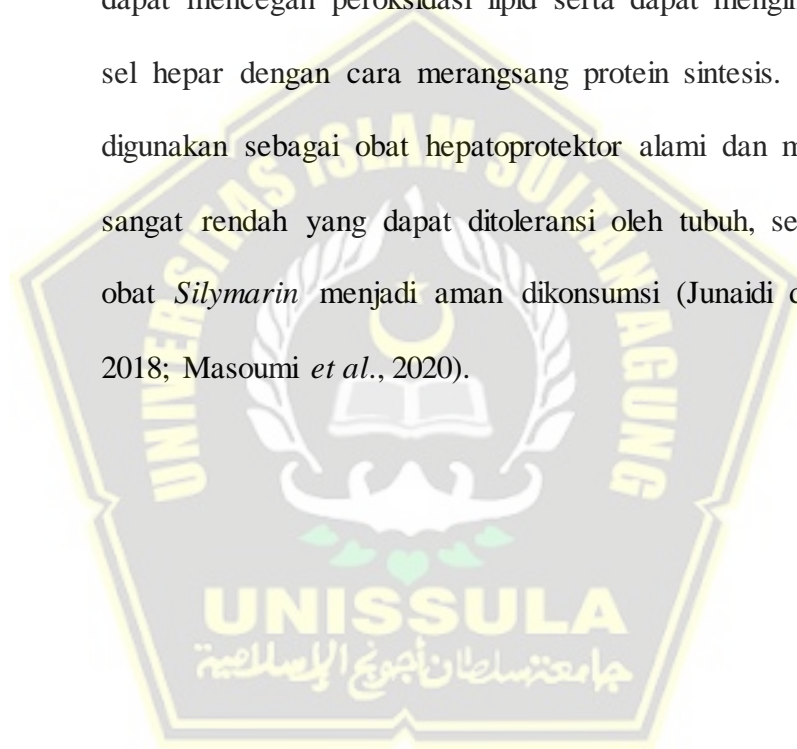
melalui proses *glutathione peroksidase*. Vitamin B3 berperan sebagai koenzim NAD dan NADPH pada proses *glutathione reduktase*. Niacin dapat mempengaruhi aktivitas enzim antioksidan (Feng *et al.*, 2016).

2.3.5. Jus kubis merah

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kusuma (2015), pemberian ekstrak daun sirsak yang mengandung Antosianin dapat menurunkan kadar *Malondialdehyde*. Penelitian Fatonah *et al.*, (2016) mengatakan perubahan suhu dan pH pada ekstraksi mempengaruhi kadar Antosianin. Pada penelitian tersebut menyatakan bahwa suhu pemanasan yang tinggi dan perubahan pH dapat menurunkan kadar Antosianin. Selain itu menurut Fathinatullabibah *et al.*, (2014), pemanasan pada ekstraksi daun jati menyebabkan penurunan kestabilan pigmen Antosianin. Hal ini disebabkan karena adanya degradasi dari pigmen Antosianin. Sedangkan pada pembuatan sediaan jus tidak menyebabkan perubahan pH dan tidak memerlukan proses pemanasan, sehingga tidak menyebabkan penurunan kadar Antosianin kubis merah. Jus kubis merah lebih baik disimpan pada suhu lemari es (14°C) dibandingkan suhu ruangan (30°C). Suhu dingin tersebut akan menghambat enzim yang menyebabkan degradasi pigmen Antosianin (Wati *et al.*, 2018).

2.3.6. Silymarin

Silymarin merupakan obat hepatoprotektor alami yang didapatkan dari tanaman Milk thistle (*Silybum marianum*). *Silymarin* merupakan senyawa yang terkandung pada tanaman *Silybum marianum*. Tanaman *Silybum marianum* mengandung flavonoid yang berperan penting sebagai hepatoprotektor. Flavonoid tersebut adalah silybin A, silybin B, isosilybin A dan isosilybin B. Flavonoid tersebut mewakili 50% dari total kandungan senyawa *Silymarin* (Vargas-Mendoza *et al.*, 2014). *Silymarin* memiliki efek antioksidan yang dapat mencegah peroksidasi lipid serta dapat menginduksi regenerasi sel hepar dengan cara merangsang protein sintesis. *Silymarin* sering digunakan sebagai obat hepatoprotektor alami dan memiliki toksisitas sangat rendah yang dapat ditoleransi oleh tubuh, sehingga membuat obat *Silymarin* menjadi aman dikonsumsi (Junaidi dan Ramadhania, 2018; Masoumi *et al.*, 2020).



2.4 Fisiologi hepar

Hepar merupakan organ yang terdapat di rongga abdomen bagian kanan atas. Hepar memiliki berfungsi dalam metabolisme 3 mikronutrien (karbohidrat, protein dan lemak) dan berperan dalam detoksifikasi obat. Monosakarida yang merupakan hasil dari metabolisme usus halus, akan disimpan menjadi glikogen di hepar. selain itu protein dan lemak juga dapat diubah menjadi glikogen melalui proses glukoneogenesis dalam keadaan tertentu. Peran penting hepar dalam metabolisme protein adalah mensintesis protein dan mendegradasi asam amino. Hepar akan mensintesis protein penting seperti albumin, protrombin, fibrinogen dan faktor pembekuan lainnya (Price dan Wilson, 2012).

Fungsi hepar dalam detoksifikasi obat yaitu dengan cara mengubah hasil metabolisme obat-obatan toksik menjadi tidak toksik atau menjadi bahan yang tidak aktif, kemudian akan dibawa oleh darah menuju ginjal untuk diekskresi. Hepar akan melakukan metabolisme obat melalui proses oksidasi, hidrolisis maupun konjugasi. Detoksifikasi obat pada hepar bersifat terbatas, sehingga apabila hasil metabolisme obat-obatan terlalu banyak maka akan melampaui batas metabolisme obat-obatan, sehingga hasil metabolisme obat tersebut akan tertimbun dan merusak hepatosit (Snell, 2012; Junqueira dan Carneiro, 2012).

2.5 Parasetamol

2.5.1. Deskripsi Parasetamol

Parasetamol atau dikenal sebagai *N-asetil-p-aminofenol* adalah obat antipiretik dan analgesik paling umum dikonsumsi. Parasetamol memiliki berbagai macam sediaan seperti tablet, sirup, injeksi dan supositoria (Herndon *et al.*, 2014).

2.5.2. Metabolisme Parasetamol pada hepar

Metabolisme Parasetamol di hepar memiliki 2 fase. Fase pertama Parasetamol sebagian kecil akan di oksidasi melalui jalur Sitokrom P-450 (CYP450) menghasilkan produk NAPQI. NAPQI memiliki sifat elektrofil atau kekurangan elektron, sehingga NAPQI akan dikonjugasi oleh *glutathione* (GSH) hepar yang memiliki sifat nukleofil atau kelebihan elektron. GSH akan membagikan elektronnya terhadap NAPQI. Fase kedua Parasetamol akan dikonjugasi oleh asam glukoronat dan asam sulfat, kemudian akan diekskresi melalui urin (Rahmawati *et al.*, 2018).

Radikal bebas parasetamol seperti NAPQI akan menyebabkan penyakit pada hepar apabila jumlahnya melampaui batas. Pada proses hepatotoksitas, protein mitokondria yang berperan penting pada metabolisme sel akan berikatan dengan NAPQI. Ikatan protein mitokondria dan NAPQI akan mengubah *ATP-sintase* mitokondria, sehingga menyebabkan produksi ATP menurun. Selain itu NAPQI akan berikatan dengan membran lipid hepar sehingga menyebabkan

peroksidasi lipid dan menyebabkan timbulnya inflamasi. Inflamasi yang terjadi dapat mengakibatkan jejas hepar dan terganggunya fungsi hepar (Rahmawati *et al.*, 2018).

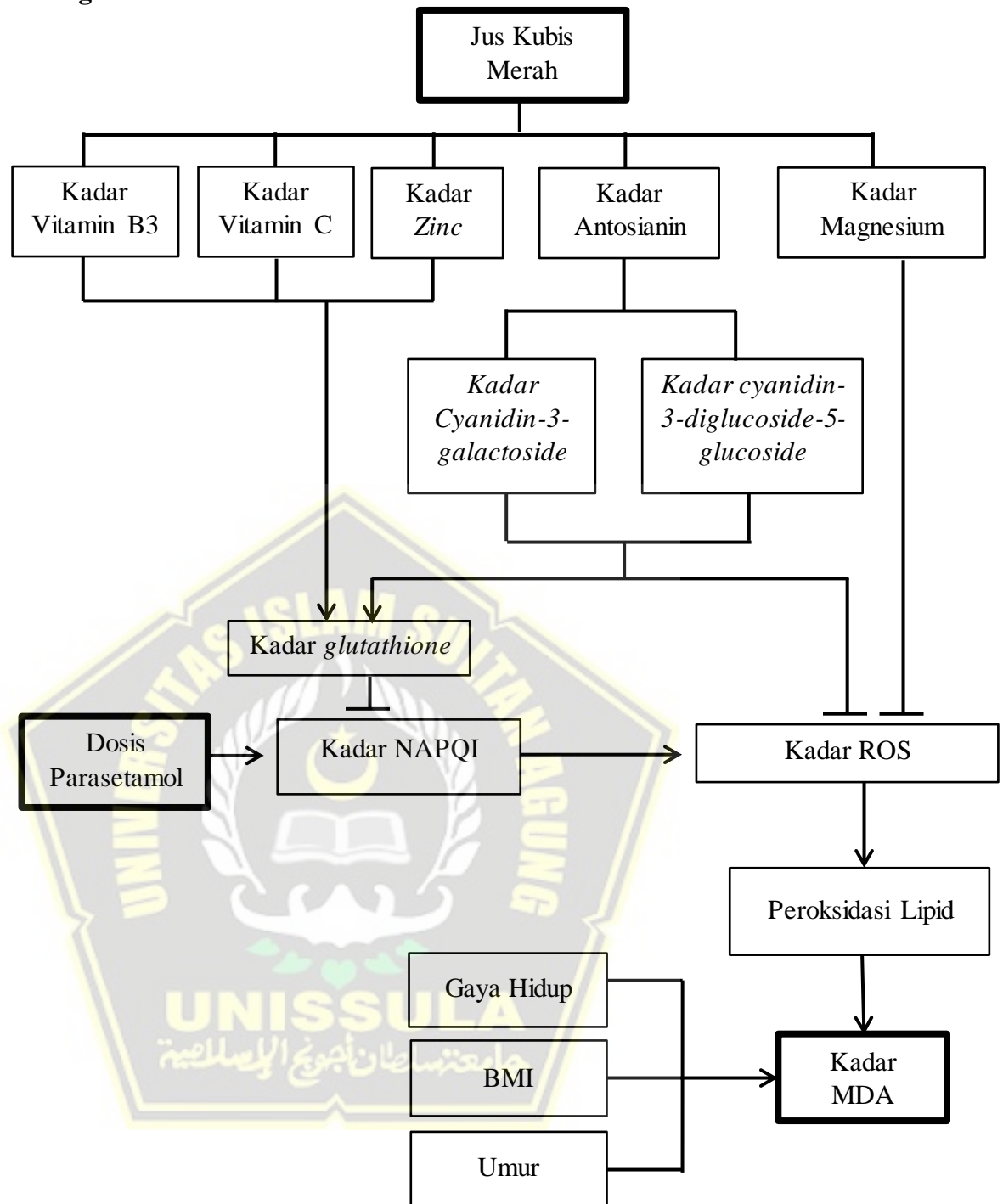
2.6 Hubungan Jus Kubis Merah terhadap Kadar *Malondialdehyde*

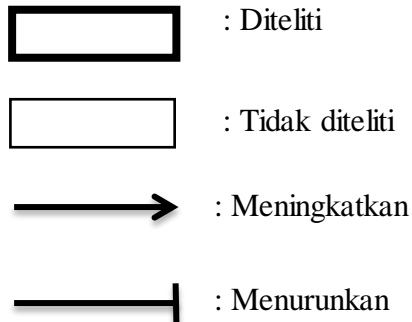
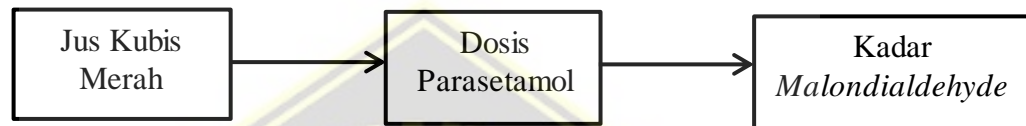
Parasetamol yang dijual bebas menyebabkan pemakaiannya melebihi dosis. Mengonsumsi Parasetamol melebihi 7 g orang dewasa dan 150 mg/kg anak-anak dapat menyebabkan efek toksik pada hepar (Hartono dan Prabowo, 2019). Dosis Parasetamol yang berlebih akan menyebabkan tingginya hasil metabolisme Parasetamol berupa NAPQI. Kadar radikal bebas NAPQI yang tinggi akan melebihi kemampuan detoksifikasi pada hepar. Kadar *glutathione* (GSH) tidak mampu menetralkan tingginya kadar NAPQI. Senyawa radikal bebas memiliki sifat kekurangan elektron dan reaktivitasnya yang tinggi menyebabkan senyawa radikal bebas cenderung akan menerima elektron dari senyawa lain. Senyawa radikal bebas yang tidak menerima elektron dari senyawa lain akan berikatan dengan asam lemak tak jenuh pada membran sel hepar, sehingga terjadi peroksidasi lipid membran sel hepar. Peroksidasi lipid menyebabkan terbentuknya produk samping berupa *Malondialdehyde*. Reaksi ikatan NAPQI dengan protein mitokondria juga dapat menyebabkan hepatotoksisitas (Rahmawati *et al.*, 2018; Yoon *et al.*, 2016).

Kandungan Antosianin kubis merah banyak diteliti sebagai antioksidan alami. Antosianin adalah pigmen warna yang memberi warna merah dan ungu pada tanaman kubis. *Cyanidin-3-galactoside* dan *cyanidin-*

3-diglucoside-5-glucoside merupakan jenis Antosianin utama yang dijumpai pada kubis merah Khoo *et al.*, (2019). Penelitian Sankhari *et al.*, (2012) menyebutkan tingginya kadar Antosianin pada ekstrak kubis merah dapat mencegah peningkatan peroksidasi lipid pada tikus hiperkolesterolemia yang diberi diet aterogenik. Penelitian Bi *et al.*, (2014) menyebutkan *Cyanidin-3-galactoside* pada ekstrak kulit apel lebih sensitif terhadap hidrogen peroksida (H_2O_2) dibanding senyawa fenolik lain. Penelitian Wiczowski *et al.*, (2013) menyebutkan *cyanidin-3-diglucoside-5-glucoside* berperan dalam aktivitas radikal anion superoksida. Penelitian Khoo *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa ekstrak kulit dawai yang mengandung Antosianin terbukti menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan *glutathione peroksidase* pada kelinci putih hiperkolesterolemia, sehingga Antosianin dapat meningkatkan kadar *glutathione* melalui peningkatan *glutathione peroksidase*. Peningkatan kadar *glutathione* tersebut menyebabkan kadar NAPQI dapat dinetralisir sehingga tidak menyebabkan peroksidasi lipid. Peningkatan *glutathione* tersebut menyebabkan penurunan dari produk samping peroksidasi lipid berupa MDA.

2.7 Kerangka Teori



Keterangan:**Gambar 2.2** Kerangka Teori**2.8. Kerangka Konsep****Gambar 2.3** Kerangka Konsep**2.9. Hipotesis**

Terdapat pengaruh pemberian jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol.

BAB III

METEODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental dengan rancangan penelitian “*post-test control groups design*”.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*).

3.2.1.2. Variabel tergantung

Variabel terganggu penelitian ini adalah kadar MDA (*Malondialdehyde*).

3.2.2. Definisi operasional

3.2.2.1. Jus kubis merah

Jus kubis merah adalah daun kubis merah dengan berat 50 gram (dosis 0,5 g/ml) dibuat sediaan jus. Jus kubis merah diberikan 1,25 gram 2 kali sehari pada pagi dan sore hari selama 14 hari dengan sonde lambung.

Skala : Ordinal

3.2.2.2. Kadar *Malondialdehyde*

Kadar *Malondialdehyde* merupakan kadar *Malondialdehyde* yang diperoleh dari serum darah sinus orbitalis mata tikus. Kadar MDA dinyatakan dengan ukuran nmol/mL dan diukur menggunakan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS).

Skala : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang dipelihara di Laboratorium Hewan Coba Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.3.2. Sampel penelitian

Sampel penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus penentuan sampel untuk uji eksperimental menurut Frederer (1977).

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

n adalah jumlah sampel setiap kelompok dan t adalah jumlah kelompok. Jumlah kelompok dalam penelitian ini sebanyak 4 kelompok, penentuan jumlah sampel setiap kelompok adalah sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(4-1)(n-1) \geq 15$$

$$3(n-1) \geq 15$$

$$3n \geq 18$$

$$n \geq 6$$

jadi jumlah sampel setiap kelompok adalah 6 ($n \geq 6$) dengan jumlah kelompok sebanyak 4, sehingga sampel penelitian ini berjumlah 24 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dari populasi yang ada.

Untuk menghindari tikus mati atau sakit pada proses penelitian, maka dilakukan penambahan jumlah tikus menggunakan perhitungan dengan rumus:

$$N = n/(1-f)$$

N adalah besar sampel koreksi, n adalah besar sampel awal dan f adalah perkiraan proporsi drop out yaitu sebesar 10%.

$$N = n/(1-f)$$

$$N = 6/(1-10\%)$$

$$N = 6/(1-0,1)$$

$$N = 6/0,9$$

$$N = 6,66$$

$$N = 7$$

jumlah sampel setiap kelompok penelitian adalah 7 ekor dengan 4 kelompok, maka penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan. Kelompok pertama, kedua, ketiga dan keempat berturut-turut adalah kelompok kontrol, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan. 28 ekor tikus akan dibagi secara acak pada setiap kelompok penelitian (*Simple Random Sampling*).

Tikus yang digunakan dalam penelitian ini memenuhi kriteria inklusi dan kriteria drop out sebagai berikut :

Kriteria Inklusi :

- a. Tikus galur wistar
- b. Umur 2-3 bulan
- c. Berat badan 300 gram
- d. Tidak terdapat kelainan anatomi
- e. Tidak terdapat luka
- f. Belum pernah digunakan pada penelitian sebelumnya.

Kriteria Eksklusi

- a. Tikus tidak bergerak aktif
- b. Tikus tidak makan dan minum dengan baik

- c. Tikus mati selama masa adaptasi

Kriteria *Drop Out* :

- a. Tikus sakit atau tikus mati saat perlakuan selama penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen penelitian

- a. Kandang tikus
- b. Tempat makan dan minum tikus
- c. Timbangan kubis merah dan berat badan tikus.
- d. Blender
- e. Jarum pentul
- f. Label (untuk identitas)
- g. Sonde lambung
- h. Mikrotube
- i. Gelas ukur, beaker glass, tabung reaksi, pipet tetes, batang pengaduk
- j. Sentrifuge
- k. Inkubator
- l. Spektrofotometer UV-Visibel

3.4.2. Bahan penelitian

3.4.2.1. Bahan pemeliharaan hewan percobaan:

- a. Tikus galur wistar
- b. Pakan standar dan minum tikus

3.4.2.2. Bahan perlakuan penelitian

- a. Kubis merah
- b. Akuades
- c. Parasetamol
- d. *Silymarin*
- e. Kapas Etanol 70%
- f. TCA 20%
- g. TBA 0,01%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Penetapan dosis

3.5.1.1. Penetapan dosis jus kubis merah

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wulandari (2015), Penetapan dosis 50%, 70% dan 90% jus kubis merah, dibuat menggunakan 50 gram, 70 gram dan 90 gram dengan pemberian 100 ml akuades sebagai pelarut. Sehingga pada penelitian ini dosis 0,5 g/mL dibuat dengan 50 gram kubis merah diberi pelarut akuades sebanyak 100 ml. Dosis 0,5 g/ml jus kubis merah diberikan sebanyak 2,5 ml yang sebanding dengan dosis 1,25 gram.

3.5.1.2. Penetapan dosis Parasetamol

Penetapan dosis Parasetamol didapatkan berdasarkan penelitian Silvani *et al.*, (2019), penelitian tersebut

menyebutkan dosis 180 mg/250 gramBB atau setara 144 mg/200gramBB Parasetamol yang diberikan selama 7 hari dapat menyebabkan nekrosis, degenerasi parenkimatososa dan infiltrasi sel radang hepar pada tikus galur *Sprague dawley*. Dosis tersebut diberikan pada tikus galur *Sprague dawley* dengan berat badan 250 gram.

$$\begin{aligned} \text{Dosis tikus} &= \text{BB tikus} \times 144 \text{ mg}/200 \text{ gramBB} \\ &= 300 \text{ gram} \times 144 \text{ mg}/200 \text{ gramBB} \\ &= 216 \text{ mg} \end{aligned}$$

Sediaan Parasetamol yang diberikan adalah drop dengan volume sediaan 0,6 ml yang mengandung 60 mg Parasetamol.

$$\begin{aligned} \text{Volume} &= (\text{volume sediaan} \times \text{dosis tikus}) / \text{dosis sediaan} \\ &= (0,6 \text{ mL} \times 216 \text{ mg}) / 60 \text{ mg} \\ &= 2,16 \text{ mL} \end{aligned}$$

Sehingga volume Parasetamol yang akan diberikan pada penelitian ini sebesar 2,16 mL.

3.5.1.3. Penetapan dosis *Silymarin*

Penetapan dosis *Silymarin* didapatkan berdasarkan penelitian Singh *et al.*, (2016), penelitian tersebut menyebutkan dosis *Silymarin* 50 mg/KgBB diberikan pada tikus putih galur wistar secara per oral, setiap hari selama 14 hari sebagai

pembandingan ekstrak etanol *Solanum xanthocarpum* dan *Juniperus communis*, dengan hasil berupa inflamasi yang lebih sedikit dan tidak ada nekrosis pada hepatosit. Sehingga pada penelitian ini *Silymarin* diberikan sebanyak 50 mg/KgBB setiap hari selama 14 hari secara per oral.

$$\begin{aligned} \text{Dosis tikus} &= \text{BB tikus} \times 50 \text{ mg/KgBB} \\ &= 0,3 \text{ kg} \times 50 \text{ mg/KgBB} \\ &= 15 \text{ mg} \end{aligned}$$

3.5.2. Pembuatan jus kubis merah

Kubis merah dibersihkan menggunakan air bersih untuk menghilangkan kotoran. Kubis merah yang sudah dicuci kemudian dipotong dengan ukuran kecil. Masukkan kubis merah kedalam blender untuk dihaluskan. 50 gram kubis merah diberi pelarut Akuades sebanyak 100 ml, kemudian pisahkan filtrat dan residu dengan cara disaring. Hasil filtrat digunakan sebagai jus kubis merah (Wulandari, 2015).

3.5.3. Prosedur penelitian

Tikus putih jantan galur wistar sebanyak 28 ekor dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Secara randomisasi dibagi menjadi 4 kelompok dengan setiap kelompok berjumlah 7 ekor. Selama 7 hari pertama tikus di diamkan di dalam kandang dengan tujuan untuk mengadaptasikan pada lingkungan agar tidak

mempengaruhi hasil penelitian. Induksi Parasetamol diberikan satu kali sehari selama 7 hari pada hari ke-1 hingga ke 7, diberikan pada kelompok 2, kelompok 3 dan kelompok 4. Obat *Silymarin* diberikan setiap sehari sekali, diberikan pada hari ke-8 hingga ke-21 pada kelompok 3. Jus kubis merah diberikan pada hari ke-8 hingga hari ke-21 pada kelompok 4. Hari ke-22 dilakukan pengambilan dan perhitungan kadar MDA. Pemberian makan dan Akuades dilakukan setiap hari pada setiap tikus di semua kelompok.

3.5.4. Pemberian perlakuan penelitian

Kelompok 1: Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diberi pakan standar dan Akuades, tidak diinduksi Parasetamol 216 mg/300 gramBB dan tidak diberi jus kubis merah.

Kelompok 2: Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diberi pakan standar dan Akuades, diinduksi Parasetamol 216 mg/300 gramBB satu kali sehari selama 7 hari.

Kelompok 3: Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diberi pakan standar dan Akuades, diinduksi Parasetamol 216 mg/300 gramBB satu kali sehari selama 7 hari, diberi *Silymarin* dosis 50 mg/KgBB.

Kelompok 4: Tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan diberi pakan standar dan Akuades, diinduksi Parasetamol 216 mg/300 gramBB satu kali sehari selama 7 hari, diberi jus kubis merah dosis 0,5 g/mL.

3.5.5. Cara pemeriksaan kadar *Malondialdehyde*

3.5.5.1. Pengambilan sampel

Serum darah diambil semua kelompok tikus Sampel tersebut diambil melalui sinus orbitalis mata tikus (Arganata *et al.*, 2016; (Nugroho, 2018)

1. Sebelum dilakukan penusukan, siapkan mikrohematokrit dan eppendorf berisi antikoagulan.
2. Tusukkan mikrohematokrit ke bagian sinus orbitalis mata tikus.
3. Tampung darah yang keluar dengan eppendorf berisi antikoagulan.
4. Tuangkan darah yang tertampung pada tabung reaksi untuk dilakukan sentrifuge.
5. Sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.
6. Darah yang sudah disentrifuge kemudian diambil bagian supernatan (serum).

3.5.5.2. Perhitungan kadar *Malondialdehyde*

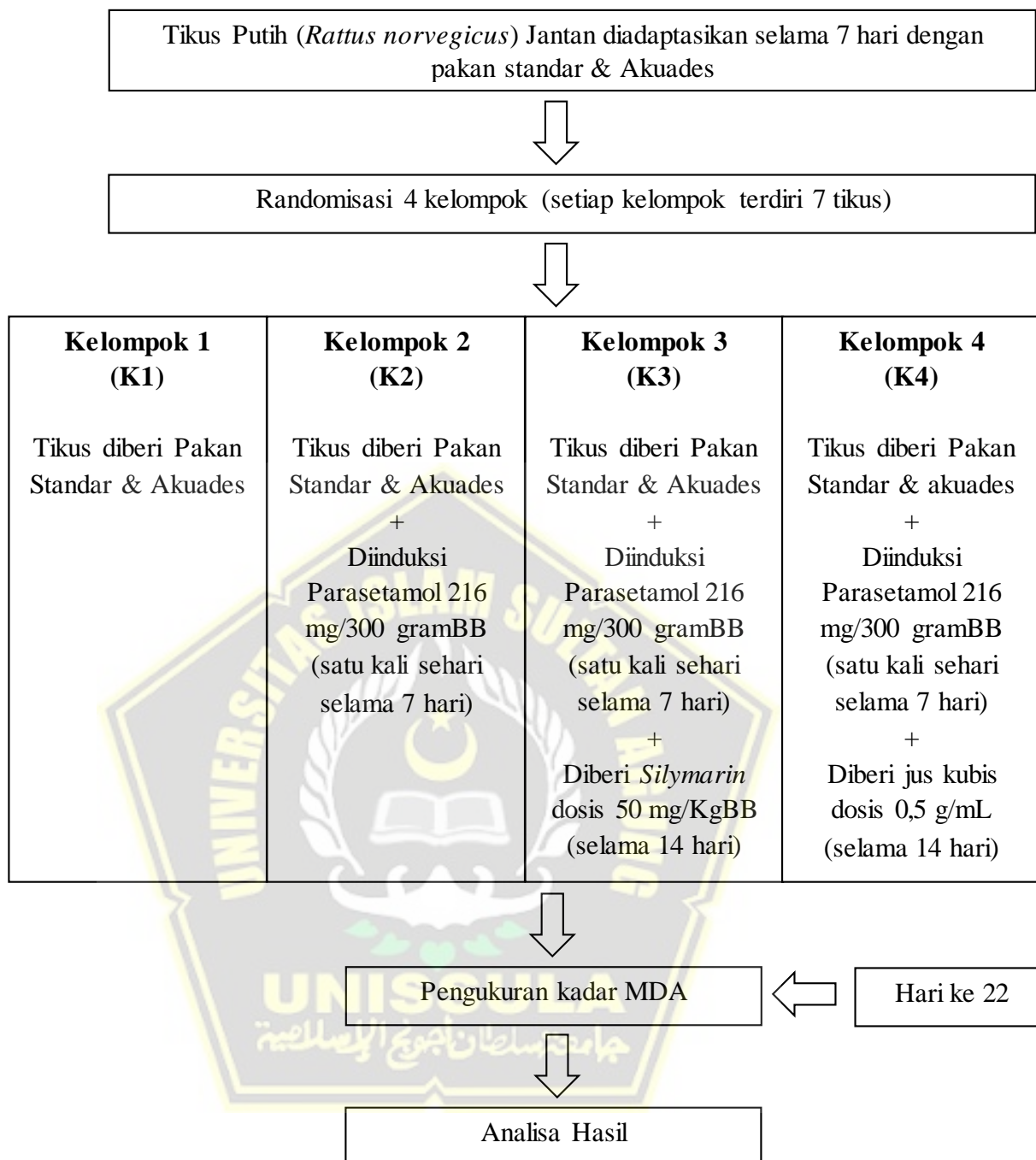
Perhitungan kadar *Malondialdehyde* pada penelitian ini menggunakan metode TBARS (Arganata *et al.*, 2016).

1. Campurkan 1 mL serum dengan 1 mL TCA 20% ke dalam tabung reaksi.
2. Sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit.

3. Ambil supernatan sebanyak 1 mL kemudian tambahkan TBA 0,01% sebanyak 1 mL.
4. Inkubasi dengan suhu 100°C selama 45 menit.
5. Pengukuran kadar MDA dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Visibel.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Kerja

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat penelitian

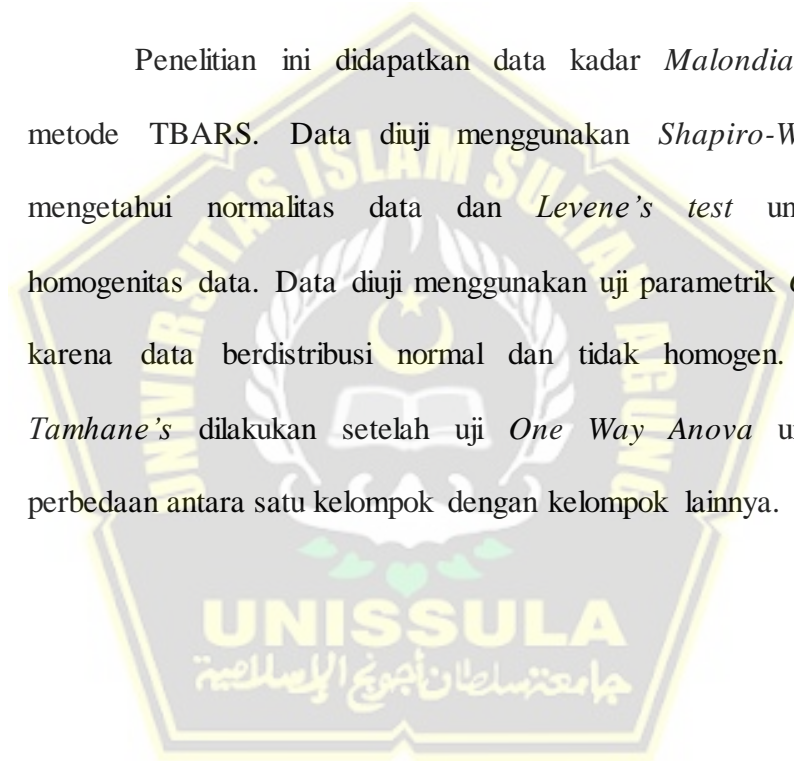
Tempat penelitian dilakukan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjahmada.

3.7.2. Waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 24 November – 22 Desember 2021.

3.8. Analisis Hasil

Penelitian ini didapatkan data kadar *Malondialdehyde* dengan metode TBARS. Data diuji menggunakan *Shapiro-Wilk Test* untuk mengetahui normalitas data dan *Levene's test* untuk mengetahui homogenitas data. Data diuji menggunakan uji parametrik *One Way Anova* karena data berdistribusi normal dan tidak homogen. Uji *Post Hoc Tamhane's* dilakukan setelah uji *One Way Anova* untuk mengetahui perbedaan antara satu kelompok dengan kelompok lainnya. (Dahlan, 2014).

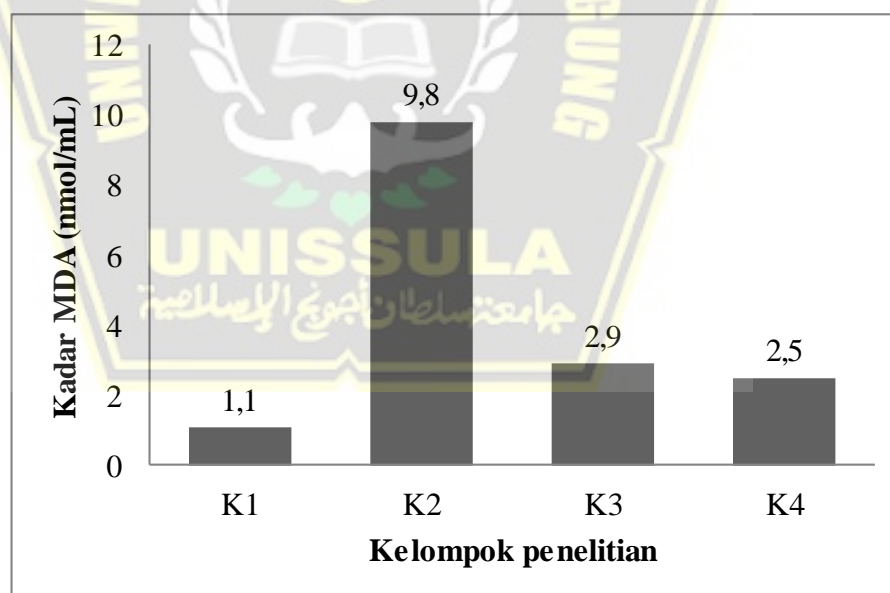


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang pengaruh jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol telah dilaksanakan di laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjahmada. Penelitian dilaksanakan selama 21 hari menggunakan subyek penelitian tikus galur *Sprague dawley* sebanyak 28 ekor. Tikus terbagi dalam 4 kelompok. Selama penelitian dilaksanakan tidak terdapat tikus yang sakit maupun mati, sehingga terdapat 24 tikus yang dilakukan analisis terhadap kadar MDA. Deskripsi kadar MDA setiap kelompok dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Rerata Kadar MDA Tiap Kelompok

Berdasarkan hasil rerata, kelompok K1 (tikus yang diberi pakan standar dan Akuades) memiliki kadar MDA paling rendah, sedangkan pada kelompok K2 (tikus yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB) memiliki kadar MDA tertinggi.

Kadar MDA diuji menggunakan uji *Shapiro-Wilk* test untuk uji normalitas data, serta diuji menggunakan uji *Levene test* untuk uji homogenitas varian datanya sebagai syarat uji parametrik. Hasil analisis normalitas dan homogenitas data ditunjukkan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Hasil Analisis Normalitas Sebaran dan Homogenitas Varian Kadar MDA

Kelompok	<i>p-value</i>	
	<i>Shapiro Wilk Test</i>	<i>Levene Test</i>
K1	0,737*	
K2	0,672*	
K3	0,059*	0,004
K4	0,452*	

Keterangan: * = sebaran data normal

Sebaran data pada setiap kelompok penelitian didapatkan normal ($p > 0,05$), namun varian data tidak homogen didapatkan $p = 0,004$ ($p < 0,05$), sehingga perbedaan kadar MDA pada keempat kelompok dianalisis dengan uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga paling tidak terdapat 2 (dua) kelompok yang memiliki kadar MDA berbeda. Hasil uji *One Way Anova* yang signifikan dilanjutkan dengan uji beda antar dua kelompok menggunakan uji *Post Hoc Tamhane's* yang hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji *Post Hoc Tamhane's* Perbedaan Kadar MDA antar Dua Kelompok

	K1	K2	K3	K4
K1	-	0,000*	0,000*	0,000*
K2	0,000*	-	0,000*	0,000*
K3	0,000*	0,000*	-	0,175
K4	0,000*	0,000*	0,175	-

Hasil uji *Tamhane's* membandingkan kadar MDA antar dua kelompok menunjukkan hasil signifikan ($p < 0,05$), kecuali antara kelompok K3 dengan kelompok K4 ($p > 0,05$), sehingga berdasarkan hasil uji *Post Hoc Tamhane's* tersebut dapat dinyatakan bahwa induksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB menyebabkan peningkatan kadar MDA. Pemberian *Silymarin* 50 mg/kgBB dan jus kubis merah 0,5 g/mL dapat menurunkan peningkatan kadar MDA akibat induksi Parasetamol. Pemberian jus kubis merah berpengaruh terhadap kadar MDA pada tikus yang diinduksi Parasetamol, dan efektifitas hepatoprotektor jus kubis merah tersebut setara dengan efektifitas hepatoprotektor *Silymarin*.

4.2 Pembahasan Hasil

Berdasarkan hasil penelitian terdapat pengaruh jus kubis merah terhadap kadar MDA pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol, hal tersebut dibuktikan dari uji *One Way Anova* dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,005$). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Anggraeny *et al* (2021), bahwa senyawa Antosianin pada jus stroberi dapat menurunkan kadar MDA tikus jantan galur wistar yang diinduksi Isoniazid. Penurunan kadar MDA juga dibuktikan pada

penelitian yang dilakukan oleh Kusuma (2015), penelitian tersebut menyebutkan bahwa Antosianin dapat menurunkan kadar MDA. Penurunan kadar MDA disebabkan oleh kadar *Cyanidin-3-galactoside* dan *cyanidin-3-diglucoside-5-glucoside* yang merupakan jenis Antosianin utama yang berperan pada penurunan radikal bebas. Antosianin akan meningkatkan *Glutathione* yang akan menetralkan kadar NAPQI sehingga menghambat terjadinya peroksidasi lipid pada hepar (Wiczowski *et al.*, 2013; Khoo *et al.*, 2013).

Hasil penelitian didapatkan perbedaan kadar MDA antara kelompok K1, kelompok K2, kelompok K3 dan kelompok K4. Berdasarkan uji *Post Hoc Tamhane's* didapatkan perbedaan kadar MDA yang bermakna antara Kelompok K1 dan kelompok K2 dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga menunjukkan bahwa Parasetamol dengan dosis 216 mg/300 gramBB yang diberikan satu kali sehari selama 7 hari menyebabkan peningkatan kadar MDA yang bermakna, hal tersebut sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Silvani *et al.*, (2019), bahwa dosis tersebut menyebabkan nekrosis, degenerasi parenkimatososa dan infiltrasi sel radang hepar pada tikus galur *Sprague dawley*. Peningkatan kadar MDA oleh Parasetamol dosis toksik menyebabkan peningkatan kadar metabolit NAPQI. Tingginya kadar NAPQI tidak mampu dinetralkan oleh *Glutathione* sehingga terjadi peroksidasi lipid yang menyebabkan peningkatan kadar MDA.

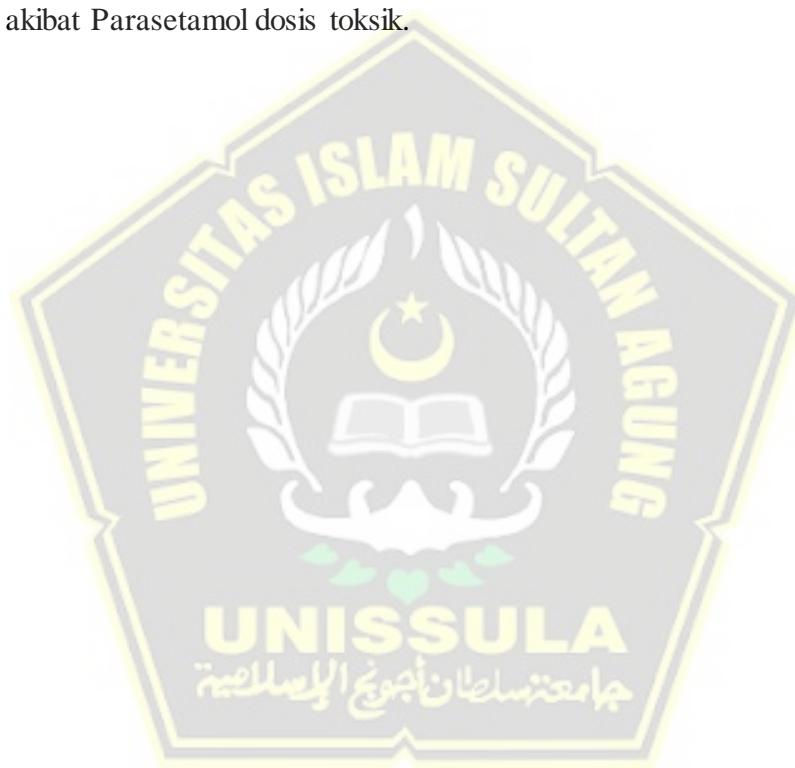
Perbedaan yang bermakna kadar MDA juga terjadi antara kelompok K2 dan kelompok K3. Berdasarkan uji *Post Hoc Tamhane's* didapatkan

berbedaan kadar MDA yang bermakna antara Kelompok K2 dan K3 dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga menunjukkan pemberian *Silymarin* dosis 50 mg/KgBB selama 14 hari menyebabkan penurunan kadar MDA, hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Junaidi dan Ramadhania (2018) serta Masoumi *et al.*, (2020), bahwa kandungan flavonoid *Silybum marianum* seperti silybin A, silybin B, isosilybin A dan isosilybin B memiliki efek antioksidan yang dapat mencegah peroksidasi lipid dan menginduksi regenerasi sel hepar. Berdasarkan uji *Post Hoc Tamhane's* juga didapatkan perbedaan kadar MDA yang bermakna antara Kelompok K2 dan kelompok K4 dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga menunjukkan pemberian jus kubis merah dosis 0,5 g/mL selama 14 hari dapat menurunkan kadar MDA, hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Reis *et al.*, (2016), bahwa Antosianin kubis merah dapat mencegah peningkatan peroksidasi lipid pada tikus hiperkolesterolemia yang diberi diet aterogenik. Kubis merah mengandung senyawa Flavonoid seperti Antosianin yang dapat meningkatkan kadar *Glutathione* melalui peningkatan *Glutathione peroksidase* yang dapat menetralkan kadar metabolit NAPQI, sehingga terjadi penurunan produk samping peroksidasi lipid berupa MDA (Khoo *et al.*, 2013). Berdasarkan uji *Post Hoc Tamhane's* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan kadar MDA antara Kelompok K3 dan kelompok K4 dengan nilai $p = 0,175$ ($p > 0,05$), hal tersebut menunjukkan *Silymarin* dan kubis merah memiliki efektifitas hepatoprotektor yang sama. Efek hepatoprotektor jus kubis merah secara klinis lebih baik dibandingkan

Silymarin, hal ini dikarenakan oleh kandungan lain kubis merah selain Antosianin yang dapat berperan sebagai antioksidan, kandungan lain tersebut seperti vitamin C, *Zinc* dan Magnesium. Kubis merah memiliki kandungan Antosianin sebesar 104-188 mg dalam 100 gram kubis merah, sedangkan kandungan vitamin C sebesar 50 mg dalam 100 gram kubis merah. Vitamin C yang tinggi dapat berperan penting terhadap stress oksidatif diberbagai jaringan tubuh dengan cara bereaksi terhadap radikal bebas dan meregenerasi *glutathione*, sehingga dapat mencegah peroksidasi lipid (Akbari *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Sabiu *et al.*, (2015) mengenai efek hepatoprotektor kombinasi *Silymarin* dan vitamin C pada tikus wistar yang diinduksi Asetaminofen, menunjukkan bahwa efek hepatoprotektor yang paling baik terjadi pada kelompok tikus yang hanya diberi vitamin C dan kelompok tikus yang diberi *Silymarin* dengan vitamin C, hal tersebut ditunjukkan dengan kadar SOD, CAT, dan *Glutathione peroksidase*.

Diharapkan penelitian ini dapat menambah informasi bagi masyarakat dan penelitian selanjutnya, bahwa jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) dapat berperan sebagai obat hepatoprotektor alternatif terhadap *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik, hal tersebut dikarenakan kubis merah memiliki kandungan Flavonoid seperti Antosianin dan tingginya vitamin C yang dapat berperan sebagai antioksidan. Keterbatasan pada penelitian ini adalah hanya dilakukannya penelitian terhadap satu dosis efektif jus kubis merah sebesar 0,5 g/ml terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik, serta belum

dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai senyawa aktif lain kubis merah yang dapat berperan sebagai hepatoprotektor terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik, senyawa aktif lain tersebut seperti polifenol, tanin, saponin dan triterpenoid, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif lain jus kubis merah terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik, serta penelitian lebih lanjut mengenai senyawa aktif lain kubis merah yang dapat berperan sebagai hepatoprotektor terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

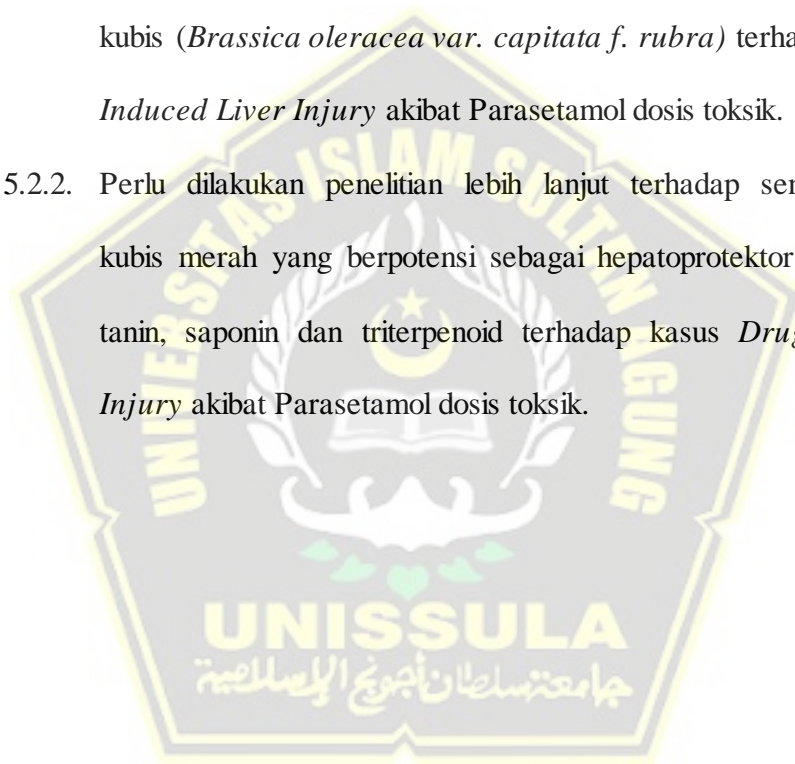
5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) dosis 0,5 g/ml berpengaruh terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB.
- 5.1.2. Rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang hanya diberi pakan standar dan Akuades adalah 1,1 nmol/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB adalah 9,8 nmol/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB dan *Silymarin* dosis 50 mg/KgBB adalah 2,9 nmol/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) kelompok tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang diinduksi Parasetamol dosis 216 mg/300 gramBB dan jus kubis merah (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) dosis 0,5 g/ml adalah 2,5 nmol/mL.
- 5.1.6. Perbandingan Rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) antara kelompok kontrol (pakan standard dan Akuades), kelompok negatif (Parasetamol

216 mg/300 grBB) dan kelompok positif (Parasetamol dosis 216 mg/300 grBB, *Silymarin* dosis 50 mg/kgBB) berbeda bermakna, sedangkan terdapat perbedaan kadar *Malondialdehyde* (MDA) yang tidak bermakna antara kelompok positif dan kelompok perlakuan, sehingga rerata kadar *Malondialdehyde* (MDA) antara kelompok positif dan perlakuan relatif sama.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif lain jus kubis (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap senyawa aktif lain kubis merah yang berpotensi sebagai hepatoprotektor seperti polifenol, tanin, saponin dan triterpenoid terhadap kasus *Drug-Induced Liver Injury* akibat Parasetamol dosis toksik.



DAFTAR PUSTAKA

- Aidah, S. N., 2020, *Ensiklopedi Kubis Deskripsi, Filosofi, Manfaat, Budidaya dan Peluang Bisnisnya*, Edisi pertama, Penerbit KBM Indonesia, Yogyakarta, 6-8.
- Akbari, A., Jelodar, G., Nazifi, S., dan Sajedianfard, J., 2016, An Overview of the Characteristics and Function of Vitamin C in Various Tissues: Relying on its Antioxidant Function, *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, doi: 10.17795/zjrms-4037.
- Akbari, A., Jelodar, G., Nazifi, S., Sajedianfard., 2016, An Overview of the Characteristics and Function of Vitamin C in Various Tissues: Relying on its Antioxidant Function, *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, doi: 10.17795/zjrms-4037.
- Ali, F., Ferawati, dan Arqomah, R., 2013, Ekstraksi Zat Warna dari Kelopak Bunga Rosella (Study Pengaruh Konsentrasi Asam Asetat dan Asam Sitrat), *Jurnal Teknik Kimia*, 19(1), 26–34.
- Aliya, H., Maslakah, N., Numrapi, T., Buana, A. P., dan Hasri, Y. N., 2016, Pemanfaatan Asam Laktat Hasil Fermentasi Limbah Kubis Sebagai Pengawet Anggur dan Stroberi, *Bioedukasi*, 9(1), 23–28.
- Angraeny, E. N., Sunarsih, E. S., Wibowo, P. S. L., dan Elisa, N., 2021, Aktivitas Antioksidan Jus Stroberi (*Fragaria ananassa Duchessne*) terhadap Kadar SGPT, SGOT dan MDA pada Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Isoniazid, *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(1), 17. <https://doi.org/10.35799/jis.21.1.2021.30337>
- Argananta, K., Febrina, L., dan Rijai, L., 2016, Pengaruh Pemberiaan Dekokta Luka Bahau (*Cinnamomum verum*) terhadap Perubahan Kadar *Malondialdehida* (MDA) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Dipaparkan Asap Rokok, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 4(1), 168-174. <https://doi.org/10.25026/mpc.v4i1>.
- Ayala, A., Munoz, M. F., dan Arguelles, S., 2014, Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of *Malondialdehyde* and *4-hydroxy-2-nonenal*, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>

- Aziz, M. A., Diab, A. S., dan Mohammed, A. A., 2019, Antioxidant Categories and Mode of Action, *Antioxidants Journal*, <https://doi.org/10.5772/intechopen.83544>
- Bi, X., Zhang, J., Chen, C., Zhang, D., Li, P., dan Ma, F., 2014, Anthocyanin Contributes More to Hydrogen Peroxide Scavenging than Other Phenolics in Apple Peel, *Food Chemistry*, 152, 205–209. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.088>
- Cinthy, S. E., Pradipta, I. S., dan Abdulah, R., 2012, Penggunaan Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Rawat Inap Penyakit Hati Administration of Drug Induce Liver Injury to the Inpatients with Liver Disease, *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 1, 4–9.
- Cruz, K. J. C., Oliveira, A. R. S. D., dan Marreiro, D. D. N., 2015, Antioxidant Role of Zinc in Diabetes Mellitus, *World Journal of Diabetes*, 6(2), 333–337. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.333>
- Dahlan, S., 2014, *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariate, dan Multivariate, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*, Edisi keenam, Epidemiologi Indonesia, Jakarta, 1-27.
- Dewi, T., Masruhim, M. A., dan Sulistiarini, R., 2016, Identifikasi Obat Penginduksi Kerusakan Hati pada Pasien Hepatitis di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahranie, *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 44(8), 1689–1699. <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>
- Fakriah, Kurniasih, E., Adriana, dan Rusydi, 2019, Sosialisasi Bahaya Radikal Bebas dan Fungsi Antioksidan Alami bagi Kesehatan. *Jurnal Vokasi*, 3(1), 1, <https://doi.org/10.30811/vokasi.v3i1.960>
- Fasna, K. A., Geetha, N., dan Maliekkal, J., 2017, Oxidative Stress in Ageing, *International Journal of Research in Medical Sciences*, 1(1), 6–14. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.51923>
- Fathinatullabibah, Kawiji, dan Khasanah, L. U., 2014, Stabilitas Antosianin Ekstrak Daun Jati (*Tectona grandis*) terhadap Perlakuan pH dan Suhu, *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 3 (2), 3(2), 60–63.
- Fatonah, N., Idiawati, N., dan Harlia, 2016, Uji Stabilitas Zat Warna Ekstrak Buah Senggani (*Melastoma malabathricum L.*), *Jkk*, 5(1), 29–35.
- Feng, L., Li, S. Q., Jiang, W. D., Liu, Y., Jiang, J., Wu, P., Zhao, J., Kuang, S. Y., Tang, L., Tang, W. N., Zhang, Y. A., dan Zhou, X. Q., 2016, Deficiency of

- Dietary Niacin Impaired Intestinal Mucosal Immune Function Via Regulating Intestinal NF-Kb, Nrf2 and MLCK Signaling Pathways in Young Grass Carp (*Ctenopharyngodon Idella*), *Fish and shellfish immunology*, 49, 177–193. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.12.015>
- Foster, M., Chu, A., Petocz, P., dan Samman, S., 2014, Zinc Transporter Gene Expression and Glycemic Control in Post-Menopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 28(4), 448–452. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.012>
- Fung, E. B., Gildengorin, G., Talwar, S., Hagar, L., dan Lal, A., 2015, Zinc Status Affects Glucose Homeostasis and Insulin Secretion in Patients with Thalassemia, *Nutrients*, 7(6), 4296–4307. <https://doi.org/10.3390/nu7064296>
- Harliansyah, dan Fadlurrahman, A. R., 2018, Penentuan Kadar Malondialdehid (MDA) pada Saliva Wanita Perokok Usia 26 – 35. *Majalah Kesehatan PharmaMedika*, 10(2), 78–84.
- Hartono, E., dan Prabowo, S., 2019, The Hepaprotector Effect of Neem Leaf Extract Using SGPT Activity Test on Male Wistar Rats Induced with High Dose Paracetamol, *Nusantara Medical Science Journal*, 37–42.
- Herndon, C. M., dan Dankenbring, D. M., 2014, Patient Perception and Knowledge of Acetaminophen in a Large Family Medicine Service, *Journal of pain and palliative care pharmacotherapy*, 28(2), 109–116. <https://doi.org/10.3109/15360288.2014.908993>
- Jansen, J., Rosenkranz, E., Overbeck, S., Warmuth, S., Mocchegiani, E., Giacconi, R., Weiskirchen, R., Karges, W., dan Rink, L., 2012, Disturbed Zinc Homeostasis in Diabetic Patients by in Vitro and in Vivo Analysis of Insulinomimetic Activity of Zinc, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(11), 1458–1466. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.09.008>
- Jansen, J., Rosenkranz, E., Overbeck, S., Warmuth, S., Mocchegiani, E., Giacconi, R., Weiskirchen, R., Karges, W., dan Rink, L., 2012, Disturbed Zinc Homeostasis in Diabetic Patients by in Vitro and in Vivo Analysis of Insulinomimetic Activity of Zinc, *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(11), 1458–1466. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.09.008>
- Jelodar, G., Nazifi, S., dan Akbari, A., 2013, The Prophylactic Effect of Vitamin C on Induced Oxidative Stress in Rat Testis Following Exposure to 900 Mhz

Radio Frequency Wave Generated by a BTS Antenna Model, *Electromagnetic Biology and Medicine*, 32(3), 409–416. <https://doi.org/10.3109/15368378.2012.735208>

- Juliastuti, H., Yuslianti, E. R., Rakhmat, I. I., Handayani, D. R., Prayoga, A. M., Ferdianti, Fi, N., Prastia, H. S., Dara, R. J., Syarifah, S., dan Rizkani, E. N., 2021, *Sayuran dan Buah Berwarna Merah, Antioksidan Penangkal Radikal Bebas*, Edisi pertama, Deepublish Publisher, Yogyakarta, 49-51.
- Junaidi, A., dan Ramadhania, Z. M., 2018, Potensi *Silymarin* (Hepamax) sebagai Suplemen dan Terapi Penunjang pada Gangguan Liver, *Farmaka Journal*, 16, 213–221.
- Junqueira, L. C., dan Carneiro, J., 2012, *Histologi Dasar*, Edisi kesepuluh, EGC, Jakarta.
- Jusup, I., 2014, Pengaruh Vitamin E dan Olahraga terhadap Stres Oksidatif: Studi pada Mencit yang Terpapar Minyak Goreng Berulang, *Diponegoro Journal of Nutrition and Health*, 2(3). <https://doi.org/10.14710/jnh.2.3.2014.%p>
- Khoo, H. E., Azlan, A., Nurulhuda, M. H., Ismail, A., Abas, F., Hamid, M., dan Roowi, S., 2013, Antioxidative and Cardioprotective Properties of Anthocyanins from Defatted Dabai Extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2013/434057>
- Khoo, H. E., Lim, S. M., dan Azlan, A., 2019, Evidence-Based Therapeutic Effects of Anthocyanins from Foods. *Pakistan Journal of Nutrition*, 18: 1-11.
- Kurniawan, J., Bangsawan, P. I., dan Andriani, 2014, Uji Efek Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Daun Lidah Buaya (*Aloe vera L.*) terhadap Kadar *Malondialdehid* Plasma Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Parasetamol, *Jurnal Untan*, 1(2), 1–18.
- Kusuma, A. S. W., 2015, The Effect of Ethanol Extract of Soursop Leaves (*Annona muricata L.*) to Decreased Levels of *Malondialdehyde*, *Jurnal Majority*, 4(3), 14–18.
- Loho, I. M., dan Hasan, I., 2014, Drug-Induced Liver Injury – Tantangan dalam Diagnosis, *Continuing Medical Education*, 41(3), 167–170.
- Marreiro, D., do N., Cruz, K. J. C., Morais, J. B. S., Beserra, J. B., Severo, J. S., dan Oliveira, A. R. S. D., 2017, Zinc and oxidative stress: Current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2). <https://doi.org/10.3390/antiox6020024>

- Masoumi, F., Shariati, M., dan Mokhtari, M., 2020, Effects of *Silybum marianum* Aqueous Extract and L-carnitine on Stereological Changes in Diazinon-Treated Rat Liver, *Jurnal Ilmu Ternak dan Veteriner*, 25(2), 91. <https://doi.org/10.14334/jitv.v25i2.2467>
- Nasution, S. B., 2019, Analisa Kadar Timbal pada Sayur Kubis (*Brassica oleracea L. var. capitata L*) yang Ditanam di Pinggir Jalan Tanah Karo Berastagi, *Jurnal Ilmiah PANNMED (Pharmacist, Analyst, Nurse, Nutrition, Midwivery, Environment, Dentist)*, 8(3), 291–289. <https://doi.org/10.36911/pannmed.v8i3.373>
- Niah R., dan Helda, 2016, Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Kulit Buah Naga Merah Daerah Pelaihari, Kalimantan Selatan dengan Metode DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), *Jurnal Pharmascience*, 03(02), pp. 36–42.
- Nielsen, F. H., 2018, Magnesium Deficiency and Increased Inflammation: Current Perspectives. *Journal of Inflammation Research*, 11, 25–34. <https://doi.org/10.2147/JIR.S136742>
- Nugroho, R. A., 2018, *Mengenal Mencit sebagai Hewan Laboratorium*, Edisi Agustus 2018, Mulawarman University Press, Samarinda.
- Nurhidayati, E., Linawati, N. M., dan Sugiritama, I. W., 2020, Pemberian Ekstrak Kulit Buah Anggur (*Vitis vinifera L.*) Mampu Menurunkan Kadar *Malondialdehid* (MDA) Plasma pada Tikus dengan Diet Tinggi Kolesterol, *Intisari Sains Medis*, 11(2), 638. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.671>
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., dan Periyasamy, L., 2015, Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Price, S. A., Wilson, L. M., 2012, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi keenam, EGC, Jakarta.
- Putri, A. S., Kristiani, E. I. B., dan Haryati, S., 2018, Kandungan Antioksidan pada Kubis Merah (*Brassica oleracea L.*) dan Aplikasinya pada Pembuatan Kerupuk, *Metana*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.14710/metana.v14i1.19162>
- Putri, N. I., Chance, M. J., Rahardjo, P. A. C., dan Ananingsih, V. K., 2019, Pengaruh Jenis dan Konsentrasi Enkapsulan dalam Proses Pembuatan Serbuk Antosianin dari Kubis Merah dan Bunga Telang, *Jurnal Teknologi Pangan dan Gizi*, 1–9. <https://doi.org/10.33508/jtpg.v18i1.1982>

- Rahmawati, N., Sugiyanti, dan Sakinah, E. N., 2018, Pengaruh Pemberian Cuka Apel 'A' terhadap Kadar MDA Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik, *Pustaka Kesehatan*, 6(2), 272–277.
- Reis, J. F., Monteiro, V. V. S., Gomes, R. D. S., Carmo, M. M. D., Costa, G. V. D., Ribera, P. C. R., dan Monteiro, M. C., 2016, Action Mechanism and Cardiovascular Effect of Anthocyanins: a Systematic Review of Animal and Human Studies, *Journal of Translational Medicine*, 14, 315. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1076-5>
- Ristiana, L., dan Suhartatik, N., 2015, Pengaruh Penambahan Kubis Merah (*Brassica Oleraceae* Var.) terhadap Aktivitas Antioksidan dan Tingkat Kesukaan Konsumen pada Biskuit Tepung Biji Rambutan. *Bioeksperimen: Jurnal Penelitian Biologi*, 1(2), 22–27.
- Romero, F. G., Mendia, L. S. E., Ronquillo, G. H., dan Moran R. M., 2015, Oral Magnesium Supplementation Improves Glycaemic Status in Subjects with Prediabetes and Hypomagnesaemia: a Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial, *Diabetes and Metabolism*, 41(3), 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.010>
- Sabiu, S., Sunmonu, T.O., Ajani, E.O., Ajiboye, T.O., 2015, Combined Administration of *Silymarin* and Vitamin C Stalls Acetaminophen-mediated Hepatic Oxidative Insults in Wistar Rats, *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 25(1), pp. 29–34. doi: 10.1016/j.bjp.2014.11.012.
- Sankhari, J. M., Thounaojam, M., Ravirajsinh, J., dan Devkar, R. A. V., 2012, Anthocyanin-Rich Red Cabbage (*Brassica oleracea* L.) Extract Attenuates Cardiac and Hepatic Oxidative Stress in Rats Fed an Atherogenic Diet, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 92(8):1688-93. <https://doi.org/10.1002/jsfa.5532>
- Selvakumar C., Maheshwari U., Suganthi, dan Archana, 2012, Oxidant-Antioxidant Disturbance in Men Classified as Obese According to the Preliminary WHO Guidelines for Asians, *Journal of Stress Physiology and Biochemistry*, 8(1), 172–181.
- Sharef, M. A. dan Jawd, S. M., 2019, Evaluation for The Effectiveness of Red Cabbage Extract Against Hepatotoxicity and Nephrotoxicity Induced by Gentamicin Antibiotic in Male Albino Rats, *International Journal of Pharmaceutical Research*, 11(1), pp. 1636–1647.
- Silvani, F. N., Sukohar, A. dan Rudiyanto, W., 2019, Pengaruh Ekstrak Etanol Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn) Sebagai Antioksidan terhadap

- Histopatologi Hepar Tikus Galur *Sprague dawley* yang Diinduksi Parasetamol, *Majority*, 8(1), pp. 95–101.
- Singh, H., Atish P., A.N. Kalia, dan Abu, B. A. M., 2016, Synergistic hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Solanum xanthocarpum* and *Juniperus communis* against Paracetamol and Azithromycin induced liver injury in rats, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. Elsevier Ltd, 6(4), pp. 370–376. doi: 10.1016/j.jtcme.2015.07.005.
- Sisein, E. A., 2013, Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. *Essentials of Biochemistry (For Medical Students)*, 2(2), 381–381. https://doi.org/10.5005/jp/books/11965_29
- Situmorang, N., dan Zulham, Z., 2020, Malondialdehyde (MDA), *Jurnal Keperawatan dan Fisioterapi (Jkf)*, 2(2), 117–123. <https://doi.org/10.35451/jkf.v2i2.338>
- Snell, R. S., 2012, *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*, EGC, Jakarta, 122-127.
- Sunarjono, H., 2013, *Bertanam 36 Jenis Sayuran*, Penebar Swadaya, Jakarta, 70-79.
- Vargas-Mendoza, N., Madrigal-Santillan, E., Morales-Gonzalez, A., Esquivel-Soto, J., Esquivel-Chirino, C., Gonzalez-Rubio M. G., Gayosso-de-Lucio, J. A., dan Morales-Gonzalez, J. A., 2014, Hepatoprotective Effect of *Silymarin*, *World Journal of Hepatology*, 6(3), 144–149. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>
- Wati, E. W., Mita, N., dan Ardana, M., 2018, Pengaruh Suhu dan Lama Penyimpanan terhadap Stabilitas Warna Sari Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus Britton and Rose*), *Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 30–34.
- Werdhasari, A., 2014, Peran Antioksidan bagi Kesehatan, *Jurnal Biomedik Medisiana Indonesia*, 3(2), 59–68.
- Wiczowski, W., Nowak, S. D., dan Topolska, J., 2013, Red Cabbage Anthocyanins: Profile, Isolation, Identification, and Antioxidant Activity, *Food Research International*, 51. 303–309. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.12.015>.
- Wulandari, 2015, Pengaruh Pemberian Jus Kubis Merah (*Brassica oleracea var. capitata L.*) terhadap Kadar Kolesterol dan Berat Badan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia. 151(1), 10–17.
- Yoon, E., Babar, A., Choudhary, M., Kutner, M., dan Pyrsopoulos, N., 2016, Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: A Comprehensive Update, *Journal*

of Clinical and Translational Hepatology, 4(2), 131–142.
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2015.00052>

Zulkarnain, 2013, *Budidaya Sayuran Tropis*, Edisi pertama, Bumi Aksara, Jakarta, 219.

