



**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH DALAM MENCEGAH
PENINGKATAN BUN DAN SK TIKUS WISTAR JANTAN
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

Oleh :
Wira Danujaya
NIM 182010101048

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2022



**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH DALAM MENCEGAH
PENINGKATAN BUN DAN SK TIKUS WISTAR JANTAN
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan di Program Studi Pendidikan Dokter (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

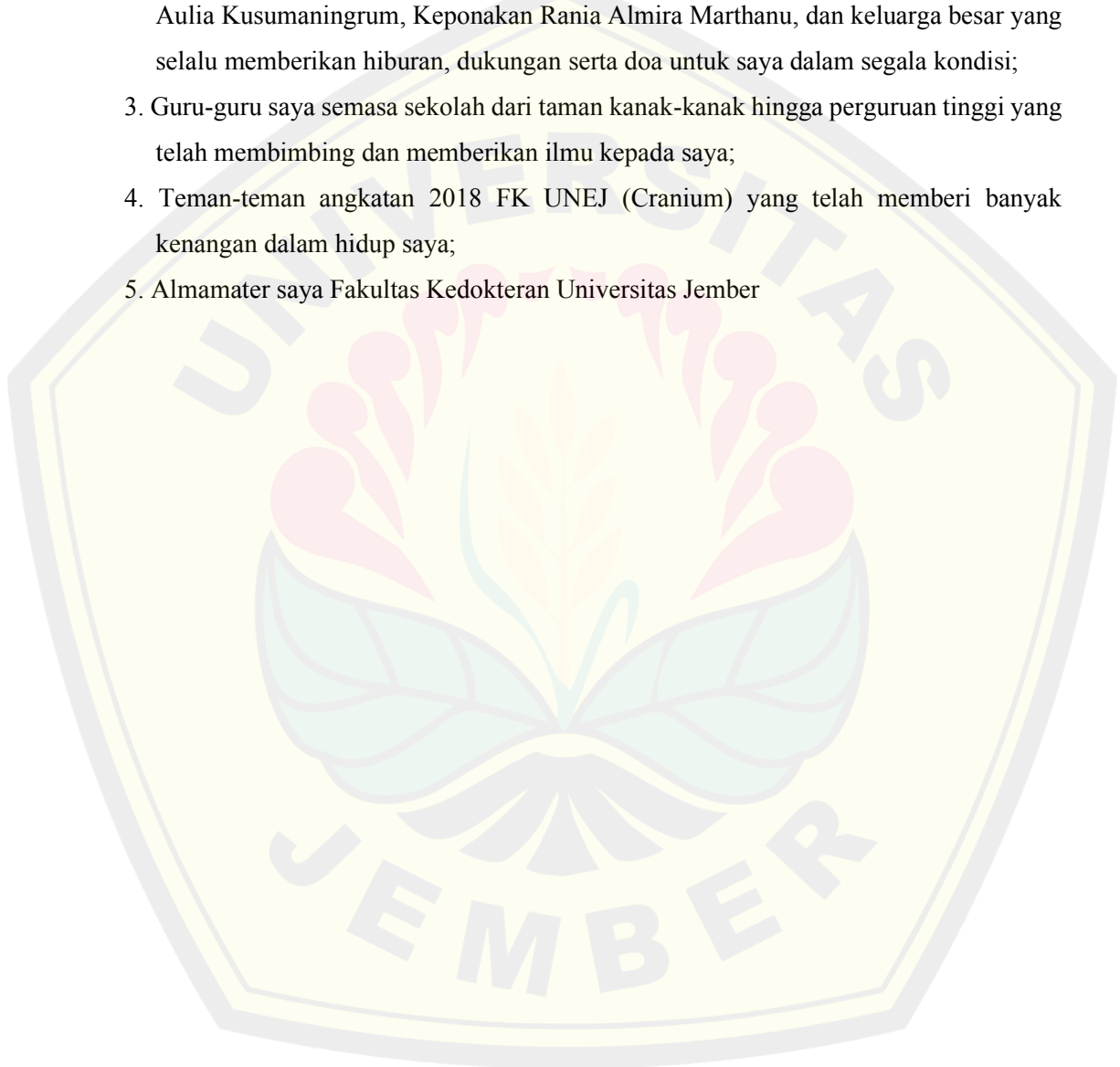
Oleh :
Wira Danujaya
NIM 182010101048

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2022

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan ridho-Nya;
2. Keluarga saya Ayah Kaslani, Ibu Suhaenah, Kakak Indra Wiguna Marthanu, Kakak II Aulia Kusumaningrum, Keponakan Rania Almira Marthanu, dan keluarga besar yang selalu memberikan hiburan, dukungan serta doa untuk saya dalam segala kondisi;
3. Guru-guru saya semasa sekolah dari taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi yang telah membimbing dan memberikan ilmu kepada saya;
4. Teman-teman angkatan 2018 FK UNEJ (Cranium) yang telah memberi banyak kenangan dalam hidup saya;
5. Almamater saya Fakultas Kedokteran Universitas Jember



MOTTO

“With great power comes great responsibility”



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama: Wira Danujaya

NIM: 1820101011048

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Kulit Bawang Merah Dalam Mencegah Peningkatan BUN dan SK Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, karya ini belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata dikemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Oktober 2022
Yang menyatakan,

Wira Danujaya
NIM 1820101011048

SKRIPSI

**EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH DALAM MENCEGAH
PENINGKATAN BUN DAN SK TIKUS WISTAR JANTAN
YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**



Oleh
Wira Danujaya
182010101048

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes
Dosen Pembimbing Anggota : dr. Komang Yunita Wiryaning Putri, Sp.S

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul “Efektivitas Ekstrak Kulit Bawang Merah Dalam Mencegah Peningkatan BUN dan SK Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol” karya Wira Danujaya telah disetujui pada :

Hari, tanggal : Kamis, 13 Oktober 2022

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji;

Ketua,

Anggota I,

Dr. dr. Hairrudin, M.Kes
NIP 197510112003121008

dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U
NIP 197809222005011002

Anggota II,

Anggota III,

Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes
NIP 197411042000122001

dr. Komang Yunita Wiryaning Putri, Sp.S
NIP 198506142019032020

Mengesahkan,

Plt. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D

NIP 196902011994031002

RINGKASAN

EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH DALAM MENCEGAH PENINGKATAN BUN DAN SK TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI PARASETAMOL; Wira Danujaya; 182010101048; 2022; 81 Halaman; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat dibeli secara bebas oleh masyarakat, oleh karena itu penggunaan parasetamol oleh masyarakat cukup tinggi. Parasetamol dapat bersifat toksik apabila dikonsumsi secara berlebihan dan akan menyebabkan kerusakan organ terutama ginjal. Kerusakan ginjal yang ditimbulkan akibat stress oksidatif membuat tubulus ginjal nekrosis dan menyumbat tubulus sehingga *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan *Serum Creatinine* (SK) kembali ke dalam darah. Stress oksidatif merupakan hasil dari ketidak seimbangan antara kadar radikal bebas dan antioksidan. Antioksidan dapat menurunkan radikal bebas yang berlebihan. Bawang merah merupakan bahan alam yang sering digunakan dan memiliki kandungan antioksidan yang tinggi, namun kulit bawang merah seringkali dibuang dan menjadi limbah. Pada penelitian sebelumnya, bawang merah terbukti memiliki kandungan antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan umbi bawang merah.

Penelitian ini merupakan true experimental dengan *post-test only control group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini menggunakan 28 tikus *Rattus norvegicus* jantan dengan strain Wistar dengan usia 2-3 bulan dan berat badan 150-200 gram yang dibagi menjadi 7 kelompok. Kelompok normal (K0) diberikan DMSO 4% selama 7 hari secara oral, dan kelompok parasetamol (K1) diberikan parasetamol 1 gr/kgBB pada hari ke-7 secara intraperitoneal. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak kulit bawang merah selama 7 hari dengan dosis 150 mg/kgBB/hari, 300 mg/kgBB/hari, 600 mg/kgBB/hari, 1200 mg/kgBB/hari, dan 2400 mg/kgBB/hari secara oral dan dilanjutkan pemberian parasetamol 1 gr/kgBB pada hari ke-7 secara intraperitoneal. Analisis statistik yang digunakan yaitu Uji Independent T-test untuk mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar BUN dan SK tikus. Uji Pearson dilakukan untuk mengetahui hubungan dosis EKBM terhadap kadar BUN dan SK dan dilanjutkan Uji Regresi untuk mendapatkan dosis efektif maksimal EKBM

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa parasetamol berpengaruh terhadap peningkatan kadar BUN dan SK tikus ($p < 0,05$). Uji korelasi kadar Ekstrak Kulit Bawang Merah terhadap kadar BUN menunjukkan angka koefisien korelasi sebesar $-0,826$ dan SK sebesar $-0,768$ yang menunjukkan bahwa Ekstrak Kulit Bawang Merah memiliki hubungan sempurna terhadap kadar BUN dan hubungan yang sangat kuat terhadap kadar SK dengan hubungan negatif yang berarti semakin tinggi kadar Ekstrak Kulit Bawang Merah maka semakin rendah kadar BUN dan SK. Uji korelasi dilakukan untuk mengetahui dosis efektif maksimal Ekstrak Kulit Bawang Merah terhadap kadar BUN dan SK. Hasil menunjukkan bahwa dosis efektif maksimal Ekstrak Kulit Bawang Merah terhadap kadar BUN sebesar 1651 mg/KgBB dan terhadap SK sebesar 1546 mg/KgBB .



PRAKATA

Segala puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul “Efektivitas Ekstrak Kulit Bawang Merah Terhadap Peningkatan BUN dan SK Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Parasetamol”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan Pendidikan strata satu (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penyusunan Skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Ayah Kaslani, Ibu Suhaenah, Kakak-kakak tercinta yang telah memberikan semangat dan doa yang tak pernah terputus untuk saya;
2. Prof. Drs. Bambang Kuswandi, M.Sc., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. Dr. dr. Dina Helianti, M. Kes selaku Dosen Pembimbing Utama dan dr. Komang Yunita Wiryaning Putri, Sp.S selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. Dr. dr. Hairruddin, M.Kes selaku Dosen Penguji Utama dan dr. Septa Surya Wahyudi, Sp.U selaku Dosen Penguji Anggota yang telah memberikan banyak masukan dan saran sehingga penulis dapat mewujudkan skripsi yang optimal;
5. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang telah membantu pelaksanaan dan penyelesaian skripsi ini. Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan masyarakat.

Jember, Oktober 2022
Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
PERSEMBAHAN	iii
MOTTO	iv
PERNYATAAN	v
PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	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	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Ginjal	4
2.1.1 Anatomi.....	4
2.1.2 Fisiologi	4
2.1.3. Histologi.....	6
2.2 BUN dan SK	7
2.2.1 Serum Kreatinin (SK)	7
2.2.2 Blood Urea Nitrogen (BUN).....	8

2.3 Parasetamol	9
2.3.1 Farmakokinetik	9
2.3.2 Farmakodinamik	9
2.3.3 Dosis Toksik	10
2.4 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol.....	10
2.5 Kulit Bawang Merah	11
2.5.1 Kandungan Kulit Bawang Merah	12
2.5.2 Flavonoid	12
2.5.3 Saponin.....	13
2.5.4 Tanin	14
2.6 Kerangka Teori	15
2.7 Kerangka Konsep.....	17
2.8 Hipotesis.....	17
BAB 3. METODE PENELITIAN	18
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	18
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	20
3.3 Unit Eksperimen dan Replikasi.....	20
3.3.1 Unit Eksperimen	20
3.3.2 Replikasi.....	20
3.4 Jenis dan Sumber Data.....	21
3.5 Variabel Penelitian.....	21
3.5.1 Variabel Bebas	21
3.5.2 Variabel Terikat	21
3.5.3 Variabel Terkendali.....	21
3.6 Definisi Operasional.....	22
3.7 Instrumen Penelitian.....	23
3.8 Prosedur Penelitian.....	23
3.8.1 <i>Ethical</i> Clearance dan Uji Kelayakan Etik	23
3.8.2 Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Merah.....	23
3.8.3 Perawatan dan Pemeliharaan Hewan Coba.....	24
3.8.4 Randomisasi	24
3.8.5 Pembagian kelompok perlakuan	25
3.8.6 Induksi parasetamol	26

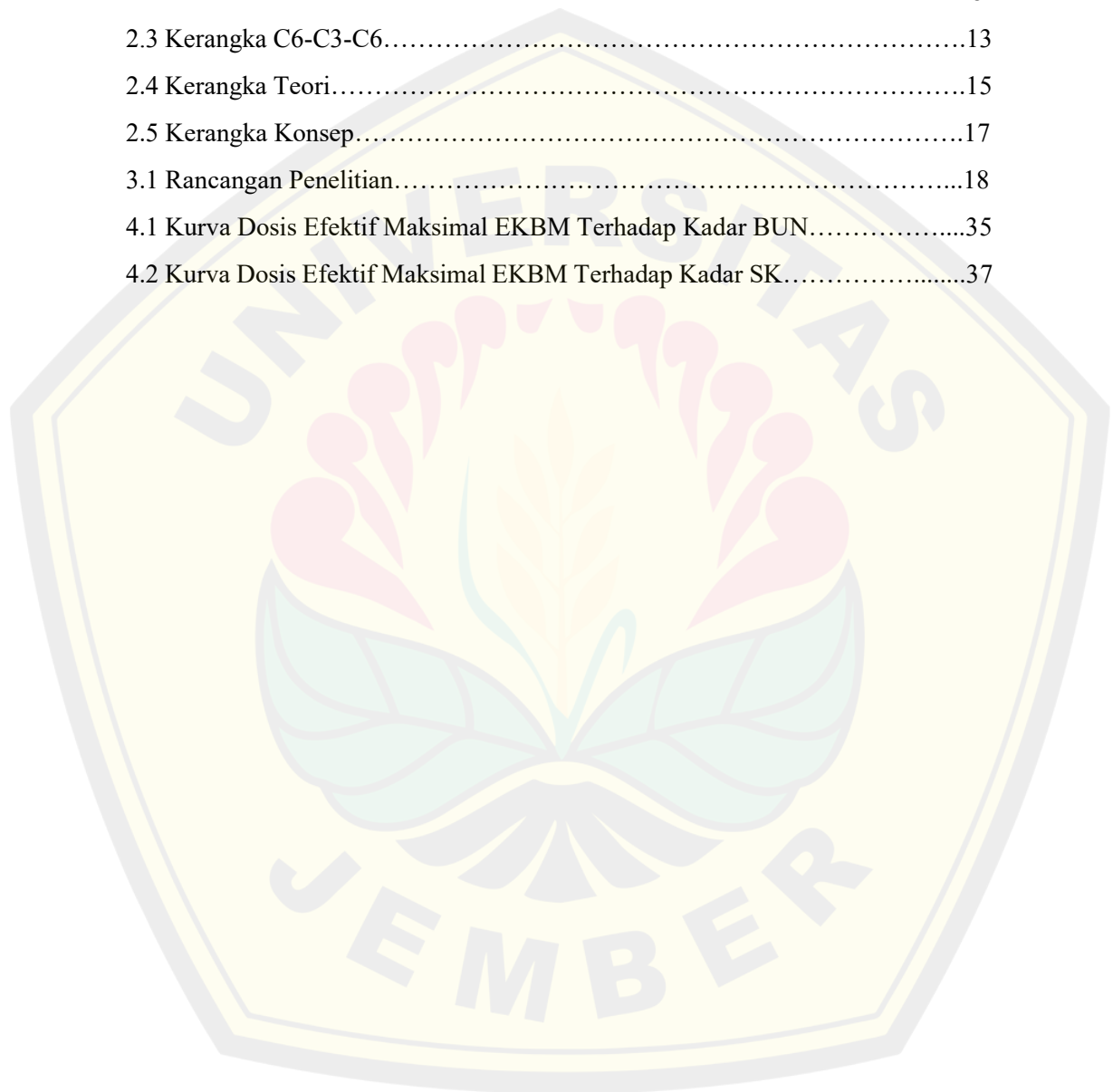
3.8.7 Pemberian Ekstrak Kulit Bawang Merah.....	26
3.8.8 Terminasi Hewan Coba.....	26
3.8.9 Pemeriksaan kadar BUN dan SK.....	27
3.9 Analisis Data.....	28
3.10 Alur Penelitian.....	29
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil Penelitian.....	30
4.1.1 Kadar <i>Blood Urea Nitrogen</i>	30
4.1.2 Kadar Serum Kreatinin.....	31
4.2 Analisis Data.....	32
4.2.1 Uji Komparasi <i>Blood Urea Nitrogen</i> dan Serum Kreatinin antar kelompok perlakuan.....	32
4.2.3 Analisis Hubungan EKBM Terhadap Kadar <i>Blood Urea Nitrogen</i> dan Serum Kreatinin.....	34
4.2.5 Uji Regresi EKBM Dalam Menurunkan Kadar <i>Blood Urea Nitrogen</i>	34
4.2.6 Analisis Dosis Efektif Maksimal EKBM Dalam Menurunkan Kadar Serum Kreatinin.....	36
4.3 Pembahasan.....	38
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1 Kesimpulan.....	43
5.2 Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Definisi Operasional.....	22
3.2 Instrumen Penelitian.....	23
3.3 Pembagian Kelompok Perlakuan.....	25
3.4 Alur Penelitian.....	29
4.1 Rata-Rata Kadar BUN	30
4.2 Rata-Rata Kadar Serum Kreatinin.....	31
4.3 Rata-rata Kadar BUN dan SK	32
4.4 Hasil Uji Komparasi BUN.....	33
4.5 Hasil Uji Komparasi Serum Kreatinin.....	33
4.6 Hasil Uji Korelasi Pearson BUN dan Serum Kreatinin.....	34

DAFTAR GAMBAR

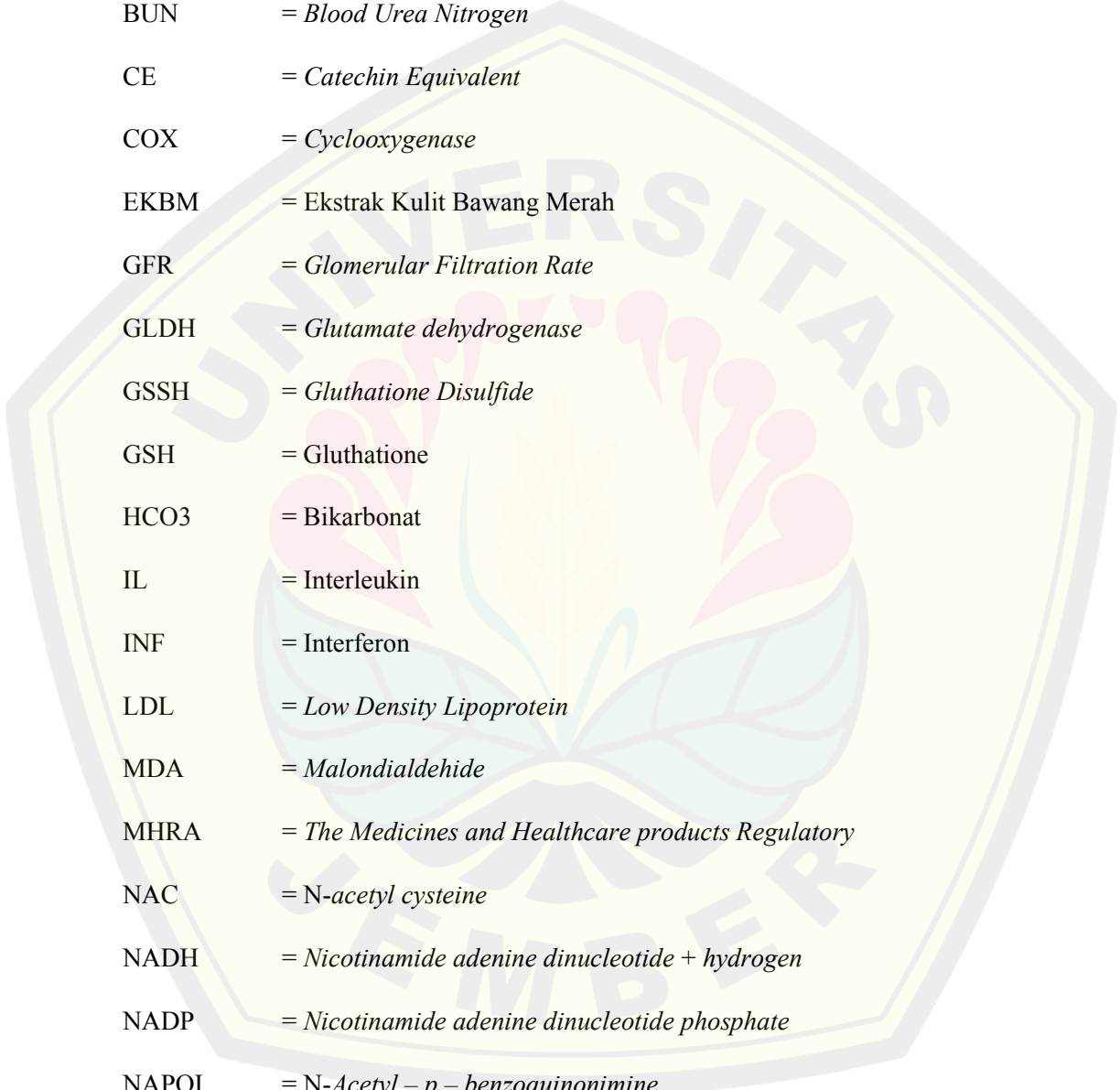
	Halaman
2.1 Histologi Ginjal.....	7
2.2 Siklus Urea.....	8
2.3 Kerangka C6-C3-C6.....	13
2.4 Kerangka Teori.....	15
2.5 Kerangka Konsep.....	17
3.1 Rancangan Penelitian.....	18
4.1 Kurva Dosis Efektif Maksimal EKBM Terhadap Kadar BUN.....	35
4.2 Kurva Dosis Efektif Maksimal EKBM Terhadap Kadar SK.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 3.1.....	52
Lampiran 3.2.....	53
Lampiran 3.3.....	55
Lampiran 3.4.....	57
Lampiran 4.1.....	58
Lampiran 4.2.....	59
Lampiran 4.3.....	60
Lampiran 4.4.....	61
Lampiran 4.5.....	62
Lampiran 4.6.....	63
Lampiran 4.7.....	65
Lampiran 4.8.....	65
Lampiran 4.9.....	66

DAFTAR SINGKATAN



AOPP	= <i>Advanced Oxidation Protein Product</i>
ATP	= <i>Adenosin Triphosphate</i>
BUN	= <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CE	= <i>Catechin Equivalent</i>
COX	= <i>Cyclooxygenase</i>
EKBM	= Ekstrak Kulit Bawang Merah
GFR	= <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GLDH	= <i>Glutamate dehydrogenase</i>
GSSH	= <i>Gluthatione Disulfide</i>
GSH	= <i>Gluthatione</i>
HCO ₃	= Bikarbonat
IL	= Interleukin
INF	= Interferon
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
MDA	= <i>Malondialdehyde</i>
MHRA	= <i>The Medicines and Healthcare products Regulatory</i>
NAC	= <i>N-acetyl cysteine</i>
NADH	= <i>Nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen</i>
NADP	= <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAPQI	= <i>N-Acetyl – p – benzoquinonimine</i>

NO	= <i>Nitric Oxide</i>
PCT	= Parasetamol
ROS	= <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAM	= <i>S-adenosyl methionine</i>
SK	= Serum Kreatinin
UV-B	= Ultraviolet-B
WHO	= <i>World Health Organization</i>



BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol merupakan obat analgesik dan antipiretik yang banyak digunakan oleh masyarakat luas karena banyak tersedia di apotek maupun kios kecil, dan dapat dibeli bebas tanpa resep dokter. Di Indonesia, angka swamedikasi atau usaha mencari pengobatan sendiri cukup tinggi baik di pedesaan atau perkotaan dengan prevalensi 32,5% hingga 81,5% (Pandya dkk., 2013). Prevalensi swamedikasi parasetamol sebesar 42,8% (Oktaviana dkk., 2019). Pada penelitian yang dilakukan George (2020) bahwa mayoritas masyarakat di *United Kingdom* masih belum mengetahui dosis maksimal parasetamol yang boleh di konsumsi dalam sehari. Penggunaan parasetamol berlebih tanpa pengetahuan tentang efek sampingnya akan meningkatkan prevalensi overdosis parasetamol di masyarakat.

Di Amerika Serikat pada tahun 2005-2006, terdapat 56.000 kasus overdosis parasetamol yang masuk ke UGD, dengan 26.000 kasus rawat inap, dan hampir 500 kasus kematian tiap tahunnya dimana sekitar 50% adalah upaya bunuh diri (McGill dkk., 2012). Di Indonesia, berdasarkan Sentra Keracunan Nasional BPOM, terdapat 201 kasus overdosis parasetamol pada tahun 2002-2005 dimana 175 kasus merupakan upaya bunuh diri dan 26 kasus adalah upaya swamedikasi. Penggunaan parasetamol secara berlebihan dan terus menerus dapat menyebabkan kerusakan organ seperti hepar dan ginjal (Naggayi dkk., 2015). Di *United Kingdom*, kerusakan ginjal akibat penggunaan parasetamol dilaporkan setiap tahunnya bertambah sekitar 500 kasus (McCrae dkk., 2018).

Parasetamol dapat menyebabkan kerusakan organ melalui mekanisme aktivasi metabolik hingga meningkatkan produksi radikal bebas di dalam tubuh seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS). Parasetamol akan di metabolisme oleh enzim sitokrom P450 dihepar dan ginjal sehingga menjadi *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI) yang bersifat toksik (Abdelmegeed dkk., 2017). Pada dosis normal, NAPQI dapat di detoksifikasi oleh *gluthatione* (GSH) dan dapat dibuang melalui ginjal, namun pada dosis

toksik, peningkatan NAPQI tidak dapat di detoksifikasi oleh GSH sehingga terjadi kerusakan seluler terutama pada ginjal. Hal ini dibuktikan oleh Sarumanthy (2011) bahwa parasetamol dosis toksik dapat menyebabkan *renal tubular damage* dan gagal ginjal akut. Tubulus ginjal memiliki peran penting dalam proses ekskresi dan reabsorpsi natrium, air, elektrolit, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), dan Serum Kreatinin (SK). Jika terjadi kerusakan pada sel tubulus ginjal yang diakibatkan NAPQI, maka akan terjadi kerusakan fungsi sel tubulus dan kanal transporternya sehingga fungsi ekskresi dan reabsorpsi akan berkurang (Azra, 2014). Sel tubulus yang rusak akan menyebabkan obstruksi pada tubulus sehingga terjadi penumpukan cairan dan kandungan yang berada pada tubulus seperti BUN dan SK akan kembali lagi ke dalam darah. Hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar BUN dan SK di dalam darah (Breshears dan Confer, 2020).

Senyawa antioksidan terbukti efektif mencegah kerusakan organ akibat NSAID atau obat-obatan lain terutama pada organ hepar dan ginjal (Eghbal dkk., 2019). Bawang merah merupakan salah satu produk hasil pertanian yang mengandung antioksidan tinggi, terutama flavonoid, dan saponin. Bawang merah sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari sebagai bumbu dapur, sedangkan bagian kulitnya dibuang dan seringkali menjadi limbah rumah tangga. Dibandingkan dengan teh dan anggur, bawang merah memiliki kandungan flavonoid, yaitu quercetin yang lebih tinggi. Menurut Manizabayo (2019) bahwa bawang merah memiliki kandungan quercetin paling tinggi. Berdasarkan penelitian yang ada, kulit bawang merah mengandung senyawa flavonoid lebih banyak dibandingkan dengan umbi bawang merah (Škerget dkk., 2009). Menurut Bystrická (2013) bahwa senyawa flavonoid merupakan bahan yang paling efektif dalam mencegah peroksidasi lipid.

Berdasarkan penjelasan di atas, kulit bawang merah memiliki potensi dalam mencegah penurunan fungsi ginjal. Peneliti ingin membuktikan efektivitas ekstrak kulit bawang merah (EKBM) dalam mencegah penurunan fungsi ginjal akibat parasetamol dengan indikator kadar BUN dan SK. Pemanfaatan kulit bawang merah yang selama ini menjadi limbah menjadi alasan peneliti untuk menggunakannya pada penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini ialah apakah ekstrak kulit bawang merah dapat mencegah peningkatan BUN dan SK pada tikus yang diinduksi parasetamol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum Penelitian

Tujuan umum pada penelitian ini ialah untuk membuktikan efektivitas ekstrak kulit bawang merah dalam mencegah peningkatan BUN dan SK tikus yang diinduksi parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian

- a) Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kulit bawang merah terhadap kadar blood urea nitrogen (BUN) dan serum kreatinin (SK) dalam darah tikus.
- b) Untuk mengetahui dosis efektif maksimal ekstrak kulit bawang merah dalam mencegah peningkatan BUN dan SK pada tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a) Bagi peneliti, meningkatkan kemampuan untuk menulis dan menambah pengalaman peneliti dalam menulis karya ilmiah dan juga untuk membuktikan adanya efek nefroprotektif pada ekstrak kulit bawang merah.
- b) Bagi masyarakat, dapat menambah wawasan masyarakat terkait kulit bawang merah sebagai alternatif bahan pangan yang memiliki efek nefroprotektif
- c) Bagi peneliti selanjutnya, menambah referensi dan dapat dijadikan acuan untuk melakukan penelitian lanjutan terkait efek nephroprotektif ekstrak kulit bawang merah dan efek positif lainnya yang terdapat pada ekstrak kulit bawang merah
- d) Bagi institusi, penelitian ini dapat membantu Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk menjadi pusat agromedis di Asia Tenggara dan menambah kontribusi Universitas Jember dalam meningkatkan pengetahuan dalam bidang kedokteran.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ginjal

2.1.1 Anatomi

Ginjal adalah suatu organ yang terletak pada bagian dinding abdomen retroperitoneal di sebelah dextra dan sinistra columna vertebralis sejajar dengan vertebra T12 hingga L3 dimana ginjal sebelah kanan lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri dikarenakan terdapat organ hepar pada bagian dextra. Ginjal dibungkus oleh tiga lapisan dimana lapisan yang paling luar dinamakan fascia renal, pada lapisan dibawahnya adalah jaringan adiposa dan jaringan terdalam adalah kapsula renalis. Ketiga lapisan tersebut berfungsi untuk melindungi ginjal dari trauma dan memfiksasi ginjal (Ogobuiro dan Tuma, 2021)

Ginjal memiliki korteks dan medula, dimana korteks berwarna lebih gelap dan terletak lebih perifer dan medula ginjal terdiri dari beberapa piramida dimana basis dari piramida menghadap ke korteks dan apeks dari piramida menghadap ke arah medial. Pada korteks terdapat jutaan alat penyaring yang disebut nefron dan setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Pada piramida ginjal terdapat tubulus yang berfungsi untuk menyalurkan hasil ekstraksi dan sebagai tempat reabsorpsi yang kemudian akan diteruskan ke tubulus kolektivus dan menuju ke pelvis renalis (Eaton dan Pooler, 2009).

2.1.2 Fisiologi

Ginjal merupakan organ yang penting bagi kehidupan manusia untuk menjaga kesehatan tubuh manusia dan akan menjadi masalah apabila terdapat kerusakan pada ginjal (Hadi dan Ratnawati, 2018). Ginjal dapat melakukan filtrasi darah dengan mengeluarkan racun, sisa metabolisme, ion berlebih dan mempertahankan kebutuhan penting bagi darah agar tidak terbuang (Ogobuiro dan Tuma, 2021). Ginjal dapat

meregulasi osmolaritas dalam darah dengan cara memodulasi cairan dan elektrolit dalam darah. Ginjal juga dapat berfungsi untuk mempertahankan kadar asam basa dalam darah. Selain itu, ginjal juga dapat memproduksi enzim eritropoietin yang berfungsi untuk produksi sel darah merah. Ginjal juga dapat memproduksi renin untuk meregulasi tekanan darah dan membuat vitamin D menjadi bentuk aktifnya (Eaton dan Pooler, 2009)

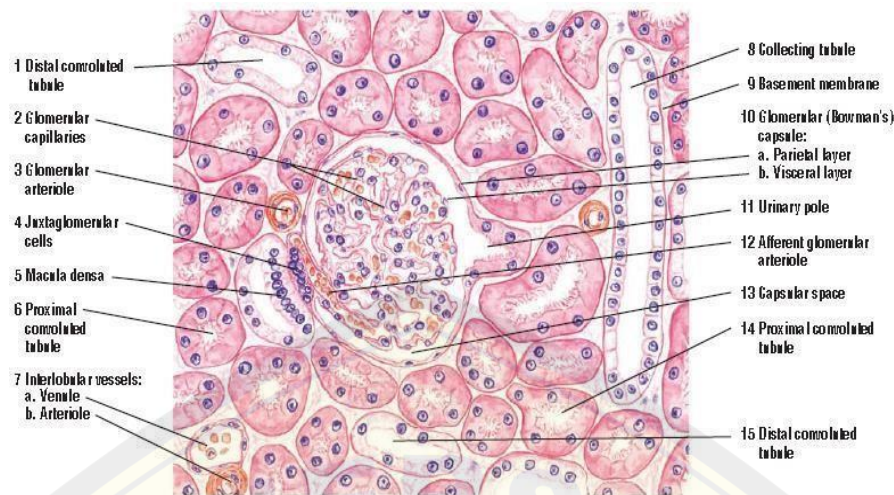
Filtrasi glomerular merupakan awal dari proses pembentukan urine. Proses ini terjadi di glomerulus dan terjadi secara pasif karena adanya tekanan hidrostatik di glomerulus menekan cairan untuk melewati membran tanpa membutuhkan energi atau kanal tertentu. Membran filtrasi memiliki tiga lapis, yaitu endotel, membran basalis, dan podosit (Eaton dan Pooler, 2009). Endotel berfungsi untuk menyaring sel darah agar komponen darah dapat melewatinya dan menahan sel darah agar tidak melewatinya, membran basalis berfungsi sebagai barier untuk mencegah protein agar tidak melewati membran. Dan podosit berfungsi untuk menyaring kembali secara selektif semua komponen dari darah. Tekanan hidrostatik dan onkotik di dalam kapiler dan di dalam tubulus menentukan berapa banyak air dan zat terlarut yang terfiltrasi pada glomerulus. Tekanan hidrostatik di glomerulus merupakan tekanan yang terbesar dengan tekanan sebesar 55 mmHg. Dan tekanan lain yang berpengaruh adalah tekanan osmotik *capsular space*, tetapi tekanan tersebut tidak ada karena protein tidak ada pada *capsular space*. Tekanan-tekanan tersebut menciptakan *net filtration pressure* yang akan memegang peran besar pada *Glomerular Filtration Rate* (GFR) (Ogobuiro dan Tuma, 2021). Setelah melalui glomerulus, urine akan mengalami perubahan melalui tubulus yang dibagi menjadi 3 bagian yaitu tubulus proksimal, *loop of henle*, tubulus distal. Tubulus-tubulus tersebut akan menyerap kembali air, bikarbonat, asam amino dan glukosa pada urine. Kemudian, urine akan menuju ke duktus kolektivus dan urine akan siap di ekskresikan (Gueutin dkk., 2012).

Glomerular Filtration Rate (GFR) merupakan jumlah cairan yang disaring ginjal dalam waktu satu menit (Ogobuiro dan Tuma, 2021). GFR merupakan pengukuran fungsi ginjal yang biasanya akan menurun fungsi ginjalnya apabila seseorang mengalami gagal ginjal meskipun gejala belum timbul. GFR merupakan pengukuran yang paling akurat untuk mendeteksi kelainan pada ginjal sebelum munculnya gejala kelainan pada ginjal

(Thomas dan Huber, 2006). GFR juga dapat digunakan untuk menentukan dosis penggunaan obat kepada pasien, meng-antisipasi resiko pada pasien, dan untuk menentukan terapi pasien dari gagal ginjal akut (Levey dkk., 2020). GFR sendiri bergantung akan beberapa hal, yaitu tekanan total didalam glomerulus, luas permukaan dari membran penyaring dan permeabilitas dari membran penyaring di glomerulus (Ogobuiro dan Tuma, 2021). Angka normal untuk GFR pada manusia adalah 120-125ml/menit tergantung dari hemodinamik individu tersebut (Gueutin dkk., 2012). GFR diatur secara ekstrinsik dan intrinsik. Untuk mekanisme intrinsik, ginjal mengatur tekanan didalam glomerulus melalui mekanisme miogenik dan mekanisme *feedback* tubuloglomerular. Mekanisme miogenik mengatur GFR dengan cara mengkonstriksi arteriol afferen ginjal apabila pembuluh darah melebar akibat tekanan yang tinggi. Begitu pula sebaliknya, sistem miogenik akan men-dilatasi arteriol afferen ginjal apabila dinding pembuluh darah mengalami tekanan yang rendah untuk meningkatkan darah yang mengalir.

2.1.3. Histologi

Secara histologi, ginjal terdiri atas bagian korteks yang berada di bagian luar dan medula yang terletak di bagian dalam. Pada bagian medula, terdapat 10-18 struktur yang berbentuk kerucut atau piramidalis. Ginjal terdiri dari 1-4 juta nefron, nefron merupakan satuan fungsional ginjal (Junquiera dkk., 2007). Nefron tersusun dari korpus malphigi yang merupakan gabungan dari glomerulus dan kapsula bowman, tubulus kontortus primus, ansa Henle, tubulus kontortus distalis. Diluar nefron terdapat arteriol aferen, makula densa, sel juksta glomerular, dan arteriol eferen (Nadeak, 2016).



Gambar 2.1. Histologi ginjal (Junquiera dkk., 2007)

2.2 BUN dan SK

Blood Urea Nitrogen (BUN) dan *Serum Kreatinin (SK)* adalah produk akhir dari metabolisme nitrogen yang harus dikeluarkan dari tubuh. Karena molekulnya yang kecil, maka BUN dan SK dapat dibuang oleh nefron di ginjal. sekitar 30-40% BUN di reabsorpsi di tubulus ginjal, sementara kreatinin tidak di reabsorpsi dengan baik di ginjal (Ok dkk., 2021). Peningkatan kadar BUN dan SK dalam darah berbanding lurus dengan kerusakan fungsi ginjal, sehingga BUN dan SK menjadi indikator yang tepat untuk mendiagnosis kelainan dari ginjal (Banjarhanor, 2017).

2.2.1 Serum Kreatinin (SK)

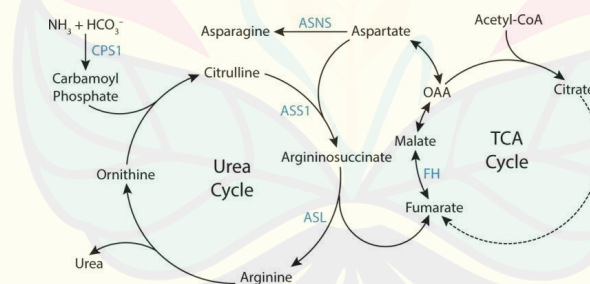
Jumlah kreatinin individu bergantung pada besarnya massa otot dan aktivitas otot dari individu tersebut karena kreatinin merupakan metabolisme protein yang terjadi di otot. Sehingga, pada laki-laki serum kreatininnya lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan karena laki-laki cenderung memiliki massa otot yang lebih besar dibandingkan dengan perempuan. Massa otot dan metabolisme protein umumnya menimbulkan pembentukan kreatinin yang tetap. Namun, pada penyakit degeneratif,

cidera parah, hingga gangguan ginjal dapat mengakibatkan peningkatan kadar kreatinin yang cukup signifikan (Banjarhanor, 2017).

2.2.2 Blood Urea Nitrogen (BUN)

Urea merupakan hasil samping dari metabolisme asam amino, dan urea di eksresikan di ginjal. Urea adalah hasil metabolisme dari siklus Krebs-Henselit. Asam amino dapat membentuk karbamoyl fosfat dan aspartat. Pembentukan karbamoyl fosfat dengan cara asam amino berikatan dengan α - ketoglutarat dengan bantuan enzim transaminase membentuk asam α - keto dan glutamat. Glutamat dengan bantuan glutamat dehydrogenase dan NADP membentuk NADPH, α - ketoglutarat, dan ammonia. Amonia dengan bantuan ATP dan HCO_3^- membentuk karbomil fosfat. Karbomil fosfat membentuk sitrulin.

Pembentukan aspartat yaitu asam amino dengan α - ketoglutarat dengan bantuan enzim transaminase membentuk asam α - keto dan glutamate. Glutamat dengan oksaloasetat membentuk aspartat. Aspartat dan sitrulin membentuk arginino suksinat. Arginino suksinat pecah menjadi fumarat dan arginin. Arginin dengan H_2O membentuk urea dan ornitin. Karena proses diatas, diet protein akan mempengaruhi kadar urea di dalam darah (Kaloko, 2008).



Gambar 2.2 Siklus Urea (Luengo dkk., 2017).

Peningkatan kadar BUN bisa disebabkan karena katabolisme jaringan seperti demam, trauma, dan infeksi. Selain itu, kadar BUN dapat meningkat dikarenakan penggunaan obat nyamuk bakar karena terjadi peningkatan aktivitas enzim urea seperti ornithine carbomoyl transferase dan arginase. Meningkatnya metabolisme protein juga dapat meningkatkan kadar BUN (Kaloko, 2008).

2.3 Parasetamol

Parasetamol adalah salah satu obat yang populer dan sering dipakai oleh masyarakat untuk mengurangi rasa sakit dan meredakan panas, serta obat ini dapat dibeli secara bebas tanpa resep dokter. Parasetamol merupakan obat *first-line* dari nyeri akibat osteoarthritis (Bebenista dan Nowak, 2014). Parasetamol pertama kali ditemukan pada tahun 1878 oleh Morse dan pertama kali digunakan untuk kepentingan medis pada tahun 1883. Parasetamol adalah salah satu obat yang sering digunakan secara global, tersedia banyak di pasaran, dan dapat digunakan oleh segala umur. Parasetamol menempati peringkat satu obat analgesik yang sering digunakan di data WHO (Athira dkk., 2013).

2.3.1 Farmakokinetik

Parasetamol dalam sediaan oral dapat diserap oleh tubuh pada usus kecil menggunakan *passive transport*. Parasetamol di metabolisme di hepar oleh *glucuronidation* dan *sulphation*, namun sedikit dari parasetamol di oksidasi oleh enzim sitokrom P450 dan membentuk metabolit yang toksik yaitu *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* (NAPQI). Pada kondisi normal, NAPQI dapat di detoksifikasi oleh *gluthatione* (GSH) dan dapat dibuang melalui ginjal. Namun, pada kondisi GSH yang rendah seperti pada overdosis parasetamol, NAPQI tidak dapat di detoksifikasi secara maksimal dan NAPQI yang bersifat toksik ini dapat berikatan dengan sel membran dan menyebabkan kerusakan sel (Athira dkk., 2013).

2.3.2 Farmakodinamik

Meskipun obat parasetamol sudah ditemukan sejak dahulu, tetapi belum diketahui secara pasti kerja dari parasetamol terhadap tubuh. Ada beberapa mekanisme kerja dari parasetamol yaitu mempengaruhi produksi prostaglandin, serotonergic, opioid, nitric oxide (NO), dan cannabinoid. Parasetamol merupakan obat analgesik dan anti piretik yang sederhana (Athira dkk., 2013). Parasetamol digolongkan dalam obat NSAID karena cara kerjanya menurunkan produksi prostaglandin dengan cara menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX). Namun, parasetamol tidak memiliki efek anti inflamasi yang signifikan dibandingkan obat golongan NSAID yang lain (Scully, 2013).

2.3.3 Dosis Toksik

Parasetamol terdapat dalam sediaan tablet dan sirup. Dalam bentuk tablet, parasetamol tersedia dengan dosis 500mg dan dalam bentuk sirup mengandung 120mg/5ml sirup (Katzung, 2018). Menurut *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), dosis parasetamol untuk orang dewasa dengan berat badan lebih dari 50kg yaitu 1g sebanyak 4 kali sehari dengan minimal jarak konsumsi obat 4 jam (Athira dkk., 2013). Penggunaan parasetamol sebanyak 1000mg/kgBB *single dose* pada tikus dapat meningkatkan kadar BUN dan SK pada tikus dan mengindikasikan terdapat kerusakan pada sel tubulus ginjal (Fadda dkk., 2019; Ilbey dkk., 2009; Shin dkk., 2016).

2.4 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol

Kerusakan ginjal akibat penggunaan parasetamol telah dibanyak disebutkan oleh penelitian sebelumnya, kerusakan ginjal yang diinduksi parasetamol diakibatkan karena kerusakan oksidatif (Das dkk., 2010). Selain menyebabkan kerusakan pada ginjal, penggunaan parasetamol yang berlebih juga sudah terbukti dapat menyebabkan kerusakan pada organ hepar (Nelson, 1995). Banyak penelitian yang menyebutkan bahwa reaksi stres oksidatif disebabkan karena meningkatnya *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) (Das dkk., 2010; Hamid dkk., 2012; Hart dkk., 1994). Toksisitas dari parasetamol di mediasi oleh aktifitas dari metabolitnya yaitu (NAPQI), yang nantinya NAPQI akan di detoksifikasi oleh glutathione intraseluler (GSH) dengan bantuan enzim *Glutathione Peroxidase*. GSH merupakan antioksidan endogen yang menjadi pelindung pertama akibat reaksi stres oksidatif, penurunan kadar GSH dapat menyebabkan reaksi oksidatif yang berkepanjangan (Kaplowitz, 2000). Namun, pemakaian parasetamol yang berlebih akan menyebabkan NAPQI meningkat dan menyebabkan GSH menurun dan akan menyebabkan ketidakmampuan GSH untuk mendetoksifikasi NAPQI (Hamid dkk., 2012). Kadar NAPQI yang tinggi akan menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan seluler dari ginjal yang akan menyebabkan kerusakan ginjal (Hart dkk., 1994). NAPQI yang terakumulasi pada ginjal menyebabkan peningkatan dari radikal bebas yang akan menyebabkan kerusakan jaringan dan toksisitas ginjal (Hamid dkk., 2012).

Kerusakan jaringan ginjal juga dapat di indikasikan oleh meningkatnya kadar MDA pada jaringan ginjal, seperti pada penelitian yang dilakukan oleh Hamid (2012) bahwa penggunaan 750mg/kg parasetamol menunjukkan peningkatan dari MDA pada jaringan ginjal yang menandakan adanya kerusakan jaringan. Selain itu, *Reactive Oxygen Species* (ROS) juga dapat menyebabkan oksidasi protein, dengan membentuk carbonyl dan *Advanced Oxidation Protein Product* (AOPP) yang menjadi penanda adanya kerusakan protein yang disebabkan oleh oksidan (Margetis dkk., 2009). Pada penelitian yang dilakukan Hamid (2012) bahwa terjadi peningkatan kadar carbonyl dan AOPP pada tikus yang diberikan parasetamol mengindikasikan adanya stres oksidatif dan *upregulation* dari NAPQI.

2.5 Kulit Bawang Merah

Bawang merah (*Allium cepa* L.) diduga berasal dari Asia Barat, berikut adalah klasifikasi dari bawang merah (Suriani, 2011):

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Monocotyledonae</i>
Ordo	: <i>Liliales</i>
Famili	: <i>Liliaceae</i>
Genus	: <i>Allium</i>
Species	: <i>Allium cepa</i> L.

Biasanya, bawang merah digunakan untuk pelengkap bumbu masakan sehari-hari. Namun, penggunaan bawang merah biasanya hanya menggunakan bagian umbinya saja dan seringkali kulit dari bawang merah dibuang dan menjadi limbah. Bawang merah diketahui memiliki kandungan bahan aktif yang bermanfaat bagi kesehatan tubuh. Diantaranya adalah sulfur, asam amino, vitamin, mineral, flavonoid, phytosterol, dan saponin. Selain itu, bawang merah juga terbukti memiliki aktivitas, antimikroba, antidiabetes, antivirus dan antioksidan yang berguna bagi kesehatan manusia (Sulistiyono dkk., 2018).

Kandungan flavonoid, phytosterol, dan saponin terbukti dapat mencegah perkembangan radikal bebas sekaligus memperbaiki sel-sel tubuh yang rusak (Soebagio, 2007). Ekstrak kulit bawang merah terbukti dapat melindungi tubuh dari stres oksidatif dan peroksidasi lipid, dan juga dapat meningkatkan glutathione hepar yang dapat mendetoksifikasi NAPQI (Ezeala dkk., 2010). EKBM juga dapat menirukan mekanisme dari *N-acetyl cysteine* (NAC) dan *S-adenosyl methionine* (SAM) yang diketahui dapat meningkatkan GSH dan mendetoksifikasi NAPQI.

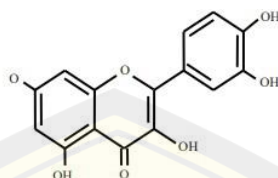
2.5.1 Kandungan Kulit Bawang Merah

Bawang merah merupakan bahan yang sering digunakan dalam kehidupan sehari-hari. Namun, kulit bawang merah jarang digunakan dan cenderung menjadi limbah rumah tangga. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sulistiyono (2018) bahwa ekstrak kulit bawang merah mengandung senyawa flavonoid, saponin, dan tanin yang berguna bagi tubuh. Senyawa flavonoid dibuktikan dengan munculnya warna merah/magenta pada uji flavonoid. Pada ekstrak kulit bawang merah terdapat buih yang menunjukkan adanya kandungan saponin setelah dilakukan pengocokan. Tanin juga terkandung dalam ekstrak kulit bawang merah yang dibuktikan dengan terbentuknya warna hijau pada ekstrak.

2.5.2 Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa alami yang banyak ditemukan pada sayur-sayuran dan buah-buahan. Istilah flavonoid digunakan untuk senyawa yang secara struktural berasal dari senyawa turunan *phenyl-substituted propylbenzene* dan memiliki kerangka C15, senyawa turunan *phenyl-substituted propylbenzene* yang memiliki kerangka C16 (rotenoid), dan flavonoligan yang berasal dari *phenyl-substituted propylbenzene* yang terkondensasi oleh prekursor C5 C6. Dalam arti yang sempit, kata flavonoid hanya digunakan untuk senyawa dengan kerangka carbon C6 C3 C6 dimana terdiri dari dua gugus C6 dan berikatan dengan tiga karbon (Sakakibara dkk., 2019). Flavonoid memiliki peran penting dalam melindungi dari sinar UV-B, sampai meningkatkan fertilitas.

Flavonoid dianggap dapat berfungsi sebagai antioksidan karena kemampuannya mencegah pembentukan radikal bebas dan mencegah oksidasi lipid. Senyawa flavonoid juga dapat mencegah inflamasi dengan cara menghambat produksi *Nitric Oxide* (NO) (Chen dkk., 2017a).



Gambar 2.3 Kerangka C6-C3-C6 (Yonekura-Sakakibara dkk., 2019).

2.5.3 Saponin

Kata saponin berasal dari bahasa latin “sapo” yang artinya adalah sabun, dan tanaman yang mengandung saponin biasa dimanfaatkan untuk mencuci. Saponin adalah *glycosides* permukaan aktif yang timbul secara alami. Saponin dapat menghasilkan busa mirip sabun yang stabil pada air (Das dkk., 2012). Secara kimiawi, saponin adalah glikosida dengan berat molekul tinggi dimana gulanya terikat pada *triterpene* atau bagian aglikon steroid (Hostettmann dan Marston, 1995). Saponin memiliki beberapa jenis kelompok glikosil yang terikat dengan C3, tetapi beberapa saponin memiliki dua rantai gula yang terikat pada C3 dan C17 (Asif, 2017). Saponin memiliki banyak manfaat bagi tubuh, salah satunya adalah kemampuan saponin untuk meningkatkan imun. Saponin dapat meningkatkan kualitas imun meskipun hanya dalam dosis rendah. Mekanisme saponin dalam meningkatkan imun masih belum jelas. Namun, saponin diketahui dapat meningkatkan produksi sitokin seperti interleukin (IL) dan interferon (INF) yang dipercaya dapat berfungsi sebagai immunostimulan (Das dkk., 2012).

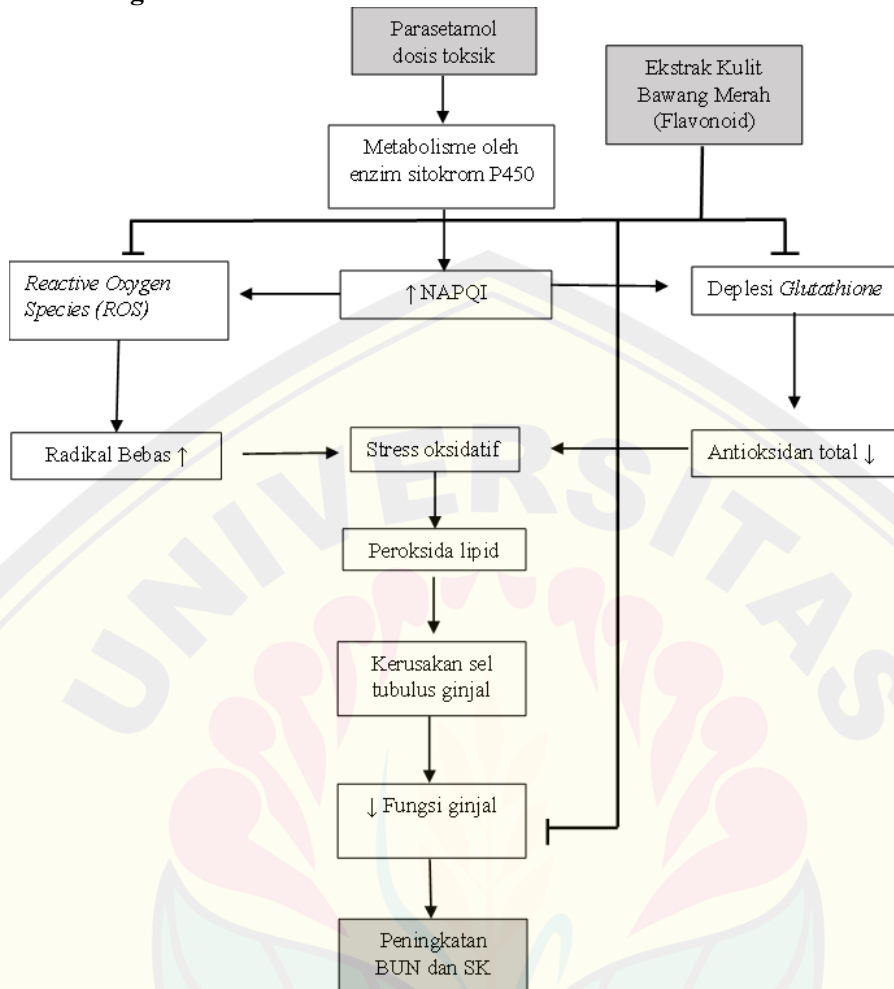
Saponin juga dapat berfungsi sebagai penurun kolesterol dalam darah. Mekanisme saponin menurunkan kolesterol dalam darah yaitu saponin dapat menurunkan absorpsi kolesterol baik endogen maupun eksogen, dan saponin dapat meningkatkan metabolisme kolesterol di hepar sehingga kolesterol dalam darah menurun.

Saponin juga dapat menurunkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang berbahaya bagi tubuh. Mekanisme lain saponin dalam menurunkan kolesterol adalah dengan menghambat produksi lipase di pankreas sehingga lemak yang dikonsumsi tidak diuraikan dengan baik dan lemak tidak dapat terserap di saluran pencernaan (Das dkk., 2012).

2.5.4 Tanin

Senyawa tanin merupakan zat aktif yang bersifat polar (Umarudin, 2012). Tanin merupakan senyawa organik yang kompleks dan memiliki berat molekul lebih dari 400, terdiri dari senyawa fenolik yang sulit mengkristal dan sulit terurai. Tanin banyak terkandung pada buah dan sayuran. Tanin memiliki manfaat bagi manusia terutama sebagai antioksidan (Aryantini, 2021). Polifenol yang terkandung pada tanin terbukti dapat menurunkan kadar kolesterol dalam darah dan mampu menghambat pembentukan arteriosklerosis karena sifat antioksidan yang dimilikinya. Aktifitas senyawa tanin juga mampu mencegah stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidak seimbangan radikal bebas dan antiksodan di dalam tubuh (Umarudin dan Yuniastuti, 2012).

2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.4. Kerangka Teori

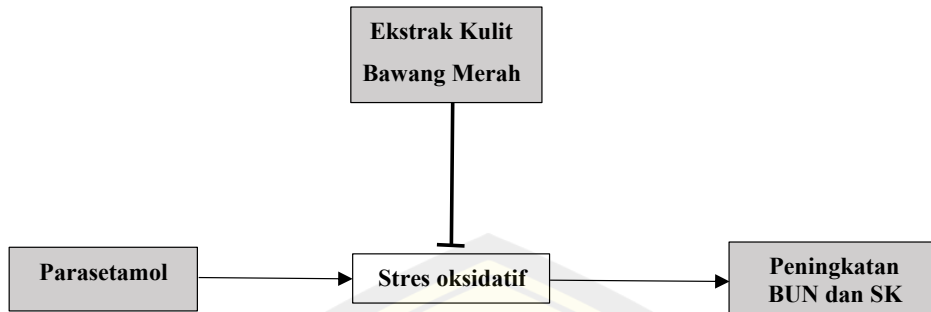
Keterangan:

- : Memicu
- ⊥ : Menghambat
- ▭ : Variabel yang diteliti

Sebagian besar parasetamol yang diserap ke dalam tubuh akan di metabolisme oleh UDP-glukoronosil transferase (UGT) dan sulfotransferase (SULT) menjadi metabolit non toksik. Sebagian kecil parasetamol dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dan kemudian menjadi NAPQI yang bersifat toksik bagi tubuh. Dalam dosis yang normal, NAPQI dapat di detoksifikasi oleh GSH dengan bantuan enzim *Gluthatione Peroxidase* sehingga tidak terjadi kerusakan. NAPQI juga dapat dirubah menjadi metabolit non toksik oleh enzim myeloperoksidase dan siklooksigenase-1. Pada kondisi overdosis atau pemakaian parasetamol berlebihan maka kadar NAPQI akan jauh lebih tinggi dan GSH tidak mampu untuk mendetoksifikasinya, dan kadar NAPQI dalam darah tetap tinggi. NAPQI yang terbentuk akan bereaksi dengan sulfhidril dan membentuk ikatan NAPQI-protein pada mitokondria sehingga terjadi disfungsi mitokondria dan kematian sel. Mitokondria yang rusak akibat NAPQI akan menyebabkan pembentukan ROS yang akan berikatan dengan protein, asam nukleat, dan membran sel sehingga menyebabkan kerusakan sel ginjal.

Semua proses diatas dapat menyebabkan kerusakan sel tubulus pada ginjal. sel tubulus yang rusak tidak dapat meng-ekskresikan BUN dan SK dengan baik sehingga BUN dan SK akan kembali masuk ke dalam darah dan menyebabkan peningkatan kadar BUN dan SK. flavonoid yang terkandung didalam bawang merah memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar ROS dan meningkatkan GSH dalam sel sehingga stres oksidatif tidak terjadi.

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka konsep

Keterangan:

- | : Menghambat
- > : Memicu
- : Variabel yang diteliti

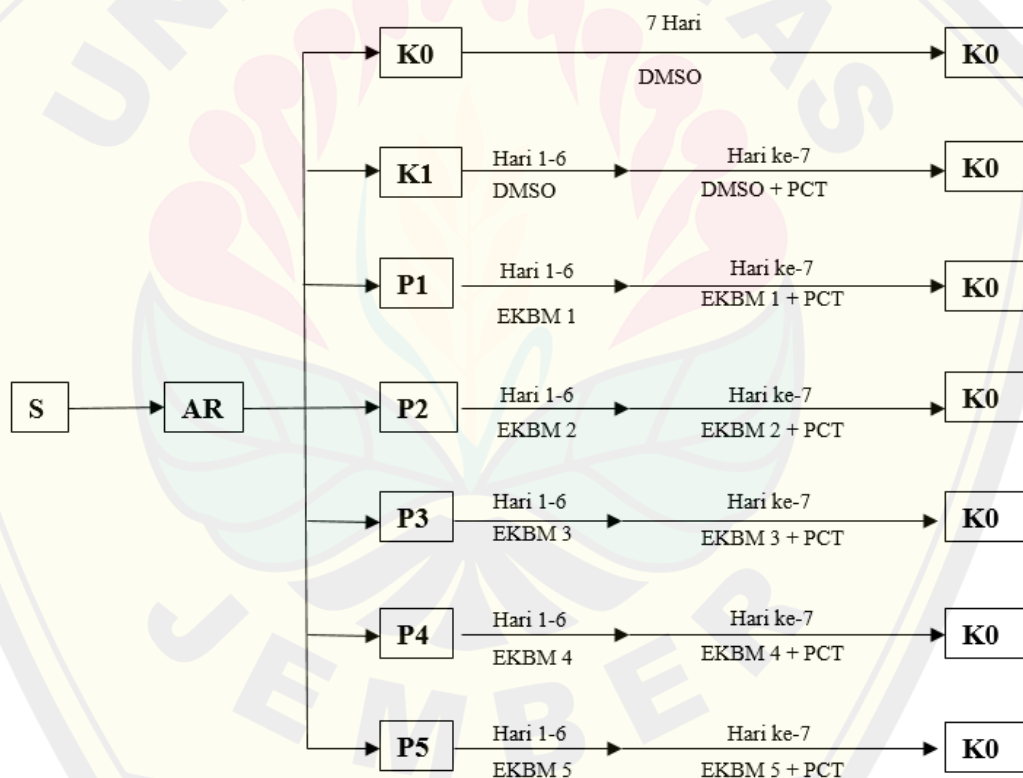
2.8 Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit bawang merah efektif dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan SK pada tikus yang diinduksi parasetamol.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental*. Penelitian dilakukan di laboratorium untuk mengetahui pengaruh suatu perlakuan terhadap subjek penelitian. Kemudian hasil dari kelompok perlakuan akan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini yaitu *post test only control group design*. Setelah pemberian perlakuan akan dilakukan *post test* dan tanpa melakukan pengukuran sebelum perlakuan *pre test*. Berikut skema rancangan penelitian ini:



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan:

- P : Populasi
- S : Sampel
- AR : Alokasi Randomisasi
- K0 : Kelompok kontrol normal yang diberikan DMSO per sonde
- K1 : Kelompok kontrol parasetamol yang diberi parasetamol intraperitoneal 1g/KgBB/ekor pada hari ke-7
- P1 : Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 150mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol intraperitoneal 1g/kgBB/ekor *single dose* di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
- P2 : Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 300mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol intraperitoneal 1g/kgBB/ekor *single dose* di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
- P3 : Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 600mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol intraperitoneal 1g/kgBB/ekor *single dose* di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
- P4 : Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 1200mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol intraperitoneal 1g/kgBB/ekor *single dose* di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
- P5 : Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 2400mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol intraperitoneal 1g/kgBB/ekor *single dose* di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
- EKBM : Ekstrak kulit bawang merah
- PCT : Parasetamol
- O1 : Analisis data kelompok K0
- O2 : Analisis data kelompok K1
- O3 : Analisis data kelompok P1
- O4 : Analisis data kelompok P2

- O5 : Analisis data kelompok P3
O6 : Analisis data kelompok P4
O7 : Analisis data kelompok P5

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bulan Maret 2022 hingga bulan Mei 2022, dan dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

3.3 Unit Eksperimen dan Replikasi

3.3.1 Unit Eksperimen

Unit eksperimen yang digunakan pada penelitian ini yaitu tikus *Ratus norvegicus strain wistar* jantan dengan rentang usia 2-3 bulan dengan berat badan 150-200 gram yang memenuhi kriteria sebagai berikut:

- a. Kriteria inklusi unit eksperimen pada penelitian ini ialah:
 1. Jenis kelamin jantan;
 2. Sehat;
 3. Bergerak aktif;
- b. Kriteria eksklusi unit eksperimen pada penelitian ini ialah tikus dengan gerakan yang lemah atau tikus mati saat masa penelitian.

3.3.2 Replikasi

Replikasi dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut:

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

$$(7 - 1)(r - 1) \geq 15$$

$$6r \geq 15 + 6$$

$$r \geq 3,5$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

r = jumlah replikasi

Penelitian ini memabgi unit eksperimen kedalam 7 kelompok dengan 4 ekor tikus di setiap kelompoknya. Maka Penelitian ini membutuhkan 28 ekor tikus dengan tidak menggunakan faktor koreksi. Pembagian tikus kedalam setiap kelompoknya menggunakan teknik *simple random sampling*.

3.4 Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan pada variabel penelitian ini menggunakan data primer dan bersifat kuantitatif. Data yang diperoleh merupakan data rasio. Data primer yang dimaksud didalam penelitian ini adalah data yang berupa angka yang diperoleh dari hasil pengukuran kadar BUN dan SK dari tikus.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian in yaitu pemberian Ekstrak Kulit Bawang Merah.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar BUN dan SK pada tikus

3.5.3 Variabel Terkendali

Variabel terkendali pada penelitian ini adalah:

1. Tikus usia 2-3 bulan
2. Berat tikus 100-200 gram
3. Tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan
4. Lingkungan hidup tikus
5. Lama perlakuan hewan coba

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel penelitian	Definisi operasional	Skala data
Parasetamol	Parasetamol sediaan baku yang dilarutkan dengan DMSO 4%. Parasetamol diberikan dengan dosis tunggal 1000mg/KgBB/Hari	rasio
Ekstrak Kulit Bawang Merah (EKBM)	Ekstrak Kulit Bawang Merah (EKBM) didapatkan dari pabrik bawang goreng dan pasar di Jember. Kulit bawang merah di ekstrak menggunakan metode maserasi dan diberikan kepada hewan coba dengan dosis bertingkat 150mg/KgBB/Hari, 300mg/KgBB/Hari, 600mg/KgBB/Hari, 1200mg/KgBB/Hari, 2400mg/KgBB/Hari,	rasio
<i>Blood Urea Nitrogen</i> (BUN)	Peningkatan kadar BUN menunjukkan terdapat penurunan fungsi ginjal. kadar BUN diperiksa menggunakan metode Urease-GLDH (<i>Glutamate dehydrogenase</i>) dengan bantuan reagen DiaSys. Pengukuran dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.	Interval
Serum Kreatinin (SK)	Peningkatan kadar SK menunjukkan terdapat penurunan fungsi ginjal. kadar SK diperiksa menggunakan metode <i>Jaffe</i> dengan reagen kit DiaSys. Pengukuran dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.	Interval

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah sebagai berikut:

Tabel 3.2 Interumen Penelitian

Prosedur	Instrumen laboratorium	Bahan Penelitian
Ekstraksi kulit bawang merah	Glass Beker, Toples, <i>Water Bath</i> , Kertas saring Whatman no.2, pengaduk	Etanol 96%, Air, Kulit Bawang Merah
Pemeliharaan hewan coba	Botol air, label, bak plastic, kawat penutup, timbangan	Air, Pakan Tikus, Label, Sekam
Perlakuan hewan coba	Handscoon, masker, gelas beker, spuit, sonde, tissue, pengaduk	Parasetamol, Aquadest, DMSO
Terminasi dan pengambilan serum	Reagen, tabung reaksi, cuvette, sentrifuge, rak kecil, spuit 3 cc	Reagen Kit DiaSys BUN, Reagen Kit DiaSys SK.
Pengamatan hasil	Spektrofotometri	

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 *Ethical* Clearance dan Uji Kelayakan Etik

Tikus jantan *strain* wistar digunakan sebagai subjek pada penelitian ini sebagai hewan coba, sehingga dalam sebuah penelitian dibutuhkan surat kelayakan etik yang diajukan ke komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan tujuan melindungi hewan coba, menjamin keamanan bagi hewan coba maupun peneliti, memperjelas tujuan peneliti.

3.8.2 Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Merah

Pembuatan ekstrak kulit bawang merah dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Bawang merah yang digunakan didapatkan dari pabrik bawang merah goreng yang berlokasi di Kecamatan Silo, Kabupaten Jember. Pembuatan ekstrak dimulai dari merendam kulit bawang merah menggunakan air garam dan dicuci dengan air mengalir agar residu pestisida hilang. Kulit bawang tersebut dikeringkan dibawah sinar matahari selama 1 hari. Kulit bawang merah yang sudah

dijemur kemudian di haluskan menggunakan blender dan dilakukan ekstraksi menggunakan metode maserasi. Ekstrak dibuat dengan merendam 600 gram bubuk kulit bawang merah dengan etanol 96% sampai mencapai 4,5 liter selama 24 jam. Proses ekstraksi dilakukan tiga kali pelarutan dan disaring dengan kertas saring Whatman No.2 untuk memisahkan filtrat dan residu. Filtrat yang diperoleh kemudian dipekatkan dengan *water bath* (Elsyana dan Tutik, 2018).

3.8.3 Perawatan dan Pemeliharaan Hewan Coba

Perawatan dan pemeliharaan hewan coba pada penelitian didampingi oleh dosen pembimbing dan tenaga analis. Pada saat penelitian untuk perlindungan keamanan peneliti menggunakan APD selama berada di rumah hewan Fakultas Kedokteran Universitas Jember berupa handsocon, jas laboratorium, masker. Pemeliharaan dan perlakuan hewan coba dilakukan dalam kandang dan diberikan sekam sebagai alas, setiap kandang berisi 2 ekor tikus dan pemberian makan berupa pellet dan minum pada tikus. Setiap tikus mendapatkan perawatan dan pemeliharaan yang sama.

3.8.4 Randomisasi

Sebanyak 28 hewan coba ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan dan dibagi menjadi 7 kelompok dengan masing-masing kelompok terdapat 4 hewan coba. Seluruh hewan coba dibagi kedalam kelompok menggunakan teknik *Simple* randomisasi.

3.8.5 Pembagian kelompok perlakuan

Pembagian kelompok perlakuan dijelaskan pada tabel 3.3

Tabel 3.3 Pembagian Kelompok Perlakuan

Kelompok	Perlakuan yang diberikan
K0	Kelompok kontrol normal yang diberikan DMSO per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7
K1	Kelompok kontrol parasetamol yang diberi parasetamol 1g/ekor <i>single dose</i> intraperitoneal pada hari ke-7
P1	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 150mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol 1g/kgBB/ekor <i>single dose</i> di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
P2	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 300mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol 1g/kgBB/ekor <i>single dose</i> di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
P3	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 600mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol 1g/kgBB/ekor <i>single dose</i> di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
P4	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 1200mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol 1g/kgBB/ekor <i>single dose</i> di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah
P5	Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak kulit bawang merah 2400mg/KgBB/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7 dan diberikan parasetamol 1g/kgBB/ekor <i>single dose</i> di hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah

3.8.6 Induksi parasetamol

Hewan coba yang sudah dilakukan aklimatisasi akan diberikan perlakuan dengan diinduksi parasetamol dengan dosis 1g/KgBB/ekor *single dose* secara intraperitoneal. Parasetamol yang digunakan pada penelitian ini yaitu parasetamol baku yang kemudian dicampurkan dengan DMSO. Pada kelompok perlakuan 1 sampai 5 dan kelompok K1 diberikan parasetamol dengan dosis 1g/KgBB/hari secara intraperitoneal pada hari ke-7 setelah 1 jam pemberian ekstrak kulit bawang merah terakhir.

3.8.7 Pemberian Ekstrak Kulit Bawang Merah

Setelah dilakukan ekstraksi pada kulit bawang merah menggunakan metode soxhlet menghasilkan ekstrak kulit bawang merah yang diberikan pada hewan coba dengan dosis yang berbeda pada perlakuan KI-K5, yang mana pada K1 diberikan EKBM sebanyak 150mg/KgBB/hari, K2 diberikan EKBM 300 mg/KgBB/hari, K3 diberikan EKBM sebanyak 600 mg/KgBB/hari, K4 diberikan EKBM sebanyak 1200 mg/KgBB/hari, dan K5 diberikan EKBM sebanyak 2400 mg/KgBB/hari. EKBM diberikan pada hewan coba secara oral selama tujuh hari pada hari ke-1 hingga hari ke-7, kemudian diterminasi pada hari ke-8.

3.8.8 Terminasi Hewan Coba

Setelah dilakukan perlakuan selama 7 hari, selanjutnya hewan coba akan di terminasi untuk pengambilan darah. Terminasi dilakukan sesuai etik penggunaan hewan coba dengan menggunakan anastesi Phenobarbital yang di injeksikan secara intraperitoneal. Setelah tikus mengalami penurunan kesadaran, diambil sampel darah maupun organ hepar dan ginjal untuk peneliti lain kemudian hewan coba di kremasi dan dikubur dalam tanah.

3.8.9 Pemeriksaan kadar BUN dan SK

a. Pemeriksaan kadar BUN

Pemeriksaan kadar BUN yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode Urease GLDH (*Glutamate dehydrogenase*). Prosedur ini membutuhkan 2 reagen dengan kandungan reagen 1: TRIS, 2-Oxoglutarate, ADP, Urease, dan GLDH dan kandungan reagen 2: *Nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen* (NADH). Kedua reagen tersebut dicampur dengan perbandingan 4:1 sehingga didapatkan reagen mono dan diinkubasi selama 30 menit pada suhu 15-25°C. 10µL serum dimasukkan ke dalam tabung reaksi 3cc. Lalu 1000 µL reagen mono ditambahkan ke dalam tabung reaksi yang telah diisi serum dan campurkan. Kemudian larutan dibaca dengan spektrofotometri dengan panjang gelombang 340nm. Kemudian hasil kadar BUN akan didapatkan dalam satuan mg/dl. Kadar BUN normal pada tikus berkisar antara 15-22 mg/dl.

b. Pemeriksaan kadar SK

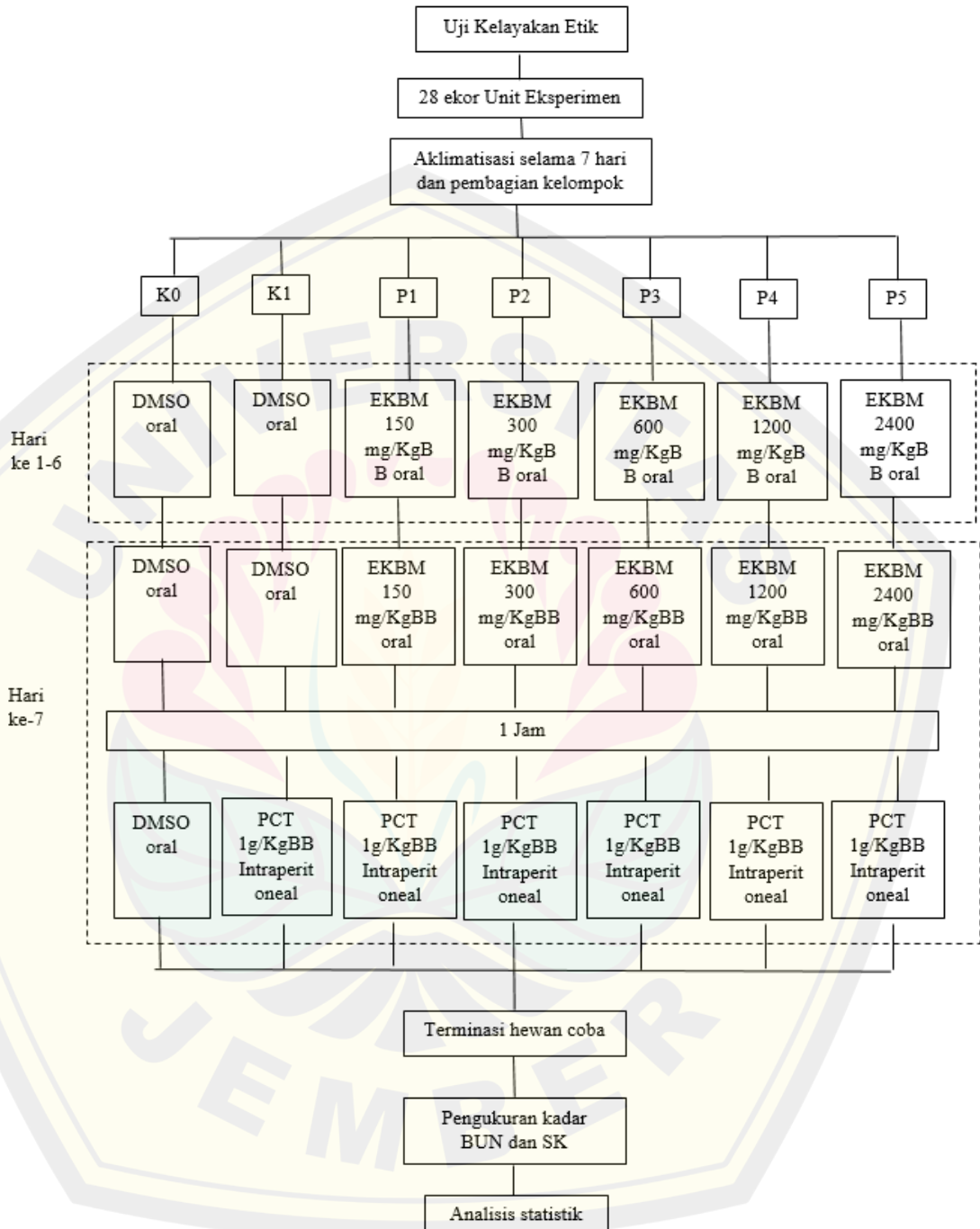
Pemeriksaan kadar SK pada penelitian ini yaitu menggunakan metode tes kinetik tanpa deproteinasi berdasarkan metode Jaffe. Pada metode pemeriksaan ini dibutuhkan dua reagen yang mana reagen 1 adalah *Sodium Hydroxide* dan reagen 2 adalah *Picric Acid*. Prosedur pemeriksaan ini yaitu dengan mencampurkan reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4:1 sehingga didapatkan reagen kerja. Kemudian 50 µL serum dimasukkan ke dalam tabung reaksi 3cc. lalu 1000 µL reagen kerja ditambahkan ke dalam tabung reaksi yang telah diisi serum kemudian dicampurkan. Larutan tersebut dibaca menggunakan alat Biolyzer 100 dengan panjang gelombang 492nm. Hasil kadar SK akan didapatkan dalam satuan mg/dL. Kadar SK normal pada tikus adalah 0,2-0,8mg/dl.

3.9 Analisis Data

Analisis data penelitian ini menggunakan komputerisasi dengan SPSS untuk menganalisis data kadar BUN dan SK dengan uji korelasi untuk mengetahui hubungan efektivitas EKBM dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan SK tikus pada kelompok parasetamol dan kelompok EKBM. Analisis korelasi ditentukan dengan melakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan homogenitas dengan menggunakan *Levene test*. Apabila data bersifat homogen maka uji korelasi yang dilakukan adalah uji *Pearson*. Apabila data bersifat tidak homogen maka uji yang dilakukan adalah uji *Spearman Rho* pada kelompok parasetamol dan kelompok EKBM yang dinyatakan dalam koefisien korelasi (Dahlan, 2011). Kemudian dilakukan uji *regresi* untuk mendapatkan dosis efektif maksimum EKBM. Uji regresi diawali dengan pembuatan kurva ideal (Sugiyono dan Susanto, 2015).

3.10 Alur Penelitian

Tabel 3.4 Alur Penelitian



BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menggunakan 28 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi tujuh kelompok, yaitu kelompok kontrol normal, kelompok parasetamol, dan lima kelompok perlakuan dengan EKBM. Dosis EKBM tiap kelompoknya adalah 150 mg/KgBB, 300 mg/KgBB, 600 mg/KgBB, 1200 mg/KgBB, 2400 mg/KgBB. Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Merah dilakukan menggunakan metode maserasi. Sebanyak 30 gram ekstrak didapatkan dari 500 gram simplisia bawang merah.

4.1.1 Kadar *Blood Urea Nitrogen*

Kadar BUN diukur dari serum tikus. Langkah pengukuran kadar BUN dapat dilihat pada Lampiran 4.1. Hasil pengukuran kadar BUN masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rata-rata Kadar BUN

Kelompok	Rata-Rata BUN (mg/dL)	Standar Deviasi
K0	20,00	2,36
K1	32,58	3,15
P1	31,18	4,54
P2	28,88	3,28
P3	21,26	5,99
P4	18,96	2,29
P5	18,75	3,16

Berdasarkan Tabel 4.1, dapat dilihat bahwa kadar BUN tertinggi berada pada kelompok parasetamol (K1) dengan nilai rata-rata 32,58 mg/dL, sedangkan kadar terendah terdapat pada kelompok perlakuan EKBM 2400 mg/KgBB (K5) dengan nilai rata-rata 18,75 mg/dL. Kadar BUN normal pada tikus yaitu 15-22 mg/dL

4.1.2 Kadar Serum Kreatinin

Kadar Serum Kreatinin diukur dari serum tikus. Langkah pengukuran kadar Serum Kreatinin dapat dilihat pada Lampiran 4.2. Hasil pengukuran kadar Serum Kreatinin masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Rata-rata Kadar Serum Kreatinin

Kelompok	Rata-rata Kadar Serum Kreatinin (mg/dL)	Standar Deviasi
K0	0,69	0,02
K1	1,25	0,20
P1	1,12	0,21
P2	0,87	0,21
P3	0,76	0,08
P4	0,75	0,09
P5	0,72	0,07

Berdasarkan Tabel 4.2, dapat dilihat bahwa kadar Serum Kreatinin tertinggi berada pada kelompok parasetamol (K1) dengan nilai rata-rata 1,25 mg/dL, sedangkan kadar terendah terdapat pada kelompok normal (K0) dengan nilai rata-rata 0,69 mg/dL. Kadar Serum Kreatinin normal pada tikus yaitu 0,2-0,8 mg/dL

4.2 Analisis Data

Data hasil penelitian dilakukan uji komparasi antara kelompok normal dan kelompok parasetamol. Selanjutnya dilakukan uji korelasi antara kelompok Parasetamol dan kelompok EKBM. Data yang sudah di uji korelasi kemudian dilakukan uji regresi untuk mengetahui dosis efektif maksimum EKBM terhadap kelompok kontrol.

4.2.1 Analisis *Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio*.

Analisis BUN/SK rasio dilakukan untuk mengetahui jenis kerusakan ginjal pada tikus. Analisis BUN/SK rasio dilakukan dengan cara melihat peningkatan kadar BUN dan SK tikus pada kelompok perlakuan parasetamol (K1). Kadar BUN dan SK tikus dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Rata-rata Kadar BUN dan SK

Kelompok	Rata-rata Kadar SK (mg/dL)	Rata-rata Kadar BUN
K1	1,25	32,58

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan kadar BUN dan SK pada kelompok parasetamol meningkat dengan rasio BUN/SK 1/26 dengan peningkatan kadar SK. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi kerusakan intrarenal pada tikus.

4.2.1 Uji Komparasi *Blood Urea Nitrogen* dan Serum Kreatinin antar kelompok perlakuan

Uji komparasi dilakukan untuk mengetahui apakah parasetamol dapat menyebabkan peningkatan kadar BUN dan SK. Langkah pertama yaitu dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan menunjukkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$). Uji homogenitas dilakukan menggunakan uji *Levene Test* dan menunjukkan data bersifat homogen ($p > 0,05$). Oleh karena itu, dilanjutkan dengan menggunakan uji *Independent Sample T Test*.

Tabel 4.4 Hasil Uji Komparasi BUN

		Independent Simple T Test				
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
Skor	Equal variances assumed	0,136	0,725	-6,379	6	0,001
	Equal variances not assumed			-6,379	5,555	0,001

Berdasarkan hasil analisis data pada Tabel 4.4, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok parasetamol dengan nilai signifikansi 0,001 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol meningkatkan kadar BUN.

Tabel 4.5 Hasil Uji Komparasi Serum Kreatinin

		Independent Simple T Test				
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
Skor	Equal variances assumed	5,045	0,066	-5,343	6	0,002
	Equal variances not assumed			-5,343	3,083	0,012

Berdasarkan hasil analisis data, terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok parasetamol dengan nilai signifikansi 0,002 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dapat meningkatkan kadar Serum Kreatinin.

4.2.3 Analisis Hubungan EKBM Terhadap Kadar *Blood Urea Nitrogen* dan Serum Kreatinin

Hasil penelitian di uji dengan *Shapiro Wilk* dan menunjukkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) (Lampiran 4.3), maka uji korelasi *Pearson* dapat dilakukan.

Tabel 4.6 Hasil korelasi Pearson BUN dan Kreatinin

	N	Pearson Correlation	Sign
Korelasi EKBM dan Kadar BUN	24	-,826	,000
Korelasi EKBM dan Kadar SK	24	-,768	,000

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan adanya hubungan antara EKBM dan kadar BUN dan SK ($p < 0,05$) dengan koefisien korelasi sebesar -0,826 untuk BUN dan -0,768 untuk SK. Angka 0,826 menunjukkan bahwa pemberian EKBM berhubungan sangat kuat dengan kadar BUN (0,81 – 1,00), sedangkan koefisien korelasi SK sebesar 0,768 yang menunjukkan bahwa pemberian EKBM berhubungan sangat kuat dengan kadar SK ($N = 0,61 - 0,80$). Jenis hubungan antar variabel bernilai negatif (-) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis EKBM yang diberikan maka semakin rendah kadar BUN dan SK.

4.2.5 Uji Regresi EKBM Dalam Menurunkan Kadar *Blood Urea Nitrogen*

Uji linearitas dilakukan sebagai syarat untuk dilakukan uji regresi pada data penelitian. Hasil uji linearitas didapatkan signifikansi *deviation from linearity* sebesar 0,643 ($p > 0,05$) yang berarti data tersebut bersifat linear (Lampiran 4.5).

Uji regresi dilakukan untuk mendapatkan dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar BUN pada tikus. Uji regresi akan menghasilkan tabel estimasi parameter, tabel konstanta, dan kurva regresi yang dapat dicari titik puncaknya apabila memiliki *peak effect*. Berdasarkan kurva regresi, didapatkan kurva kuadrat, kubik, dan eksponensial, *peak effect* ditemukan pada kurva kubik sehingga dapat dicari titik puncaknya. Berdasarkan tabel estimasi parameter kubik, *R square* menunjukkan angka 0,715 dengan signifikansi 0,000 dan nilai standar error 3.920 (Lampiran 4.7). Hal ini

menandakan bahwa 71,5% penurunan kadar BUN dipengaruhi oleh EKBM sementara 29,5% dipengaruhi hal lain. Dosis efektif maksimal dapat dicari dengan memasukan konstanta pada tabel koefisien (Lampiran 4.7) ke dalam persamaan dan menghitung hasil turunan pertama persamaan tersebut dengan hasil sebagai berikut:

$$y = -0,000000001697x^3 + 0,00001147x^2 - 0,024x + 33,618$$

$$y' = 0$$

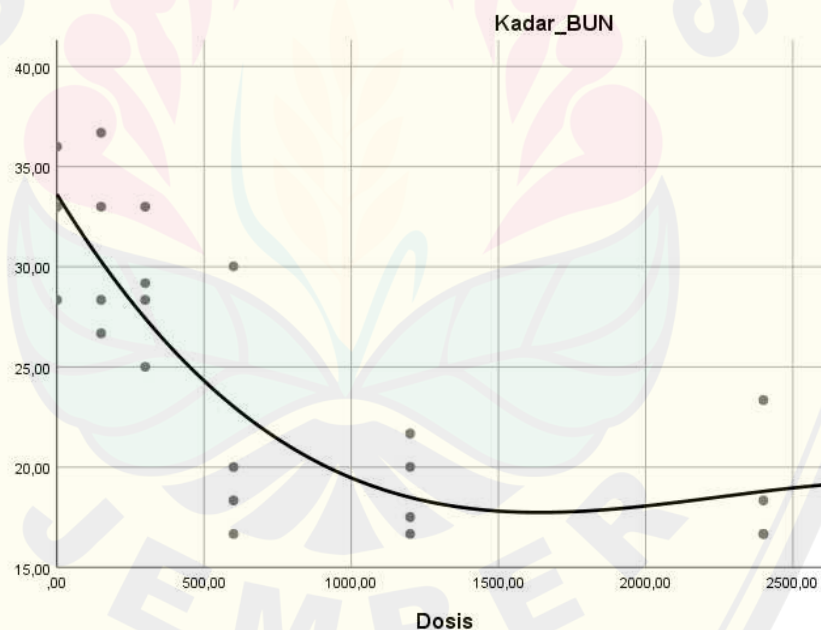
$$0 = -0,000000005091x^2 + 0,00002294x - 0,024$$

$$x = 1651$$

Berdasarkan hasil persamaan diatas, dapat ditentukan bahwa titik puncak maksimal dari grafik kurva regresi berada pada 1651. Hal ini menunjukkan bahwa dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar BUN adalah 1651mg/KgBB tikus.

Dari persamaan diatas didapatkan kurva dengan *peak effect* seperti berikut:

Gambar 4.1. Kurva Dosis Efektif Maksimal EKBM Terhadap Kadar BUN



4.2.6 Analisis Dosis Efektif Maksimal EKBM Dalam Menurunkan Kadar Serum Kreatinin

Uji linearitas dilakukan sebagai syarat untuk dilakukan uji regresi pada data. Berdasarkan uji linearitas, didapatkan signifikansi *deviation from linearity* sebesar 0,312 ($p > 0,05$) yang berarti data tersebut bersifat linear. Hasil uji linearitas Serum Kreatinin dapat dilihat pada Lampiran 4.6

Uji regresi dilakukan untuk mendapatkan dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar SK pada tikus. Uji regresi akan menghasilkan tabel estimasi parameter, tabel konstanta, dan kurva regresi yang dapat dicari titik puncaknya apabila memiliki *peak effect*. Berdasarkan kurva regresi, didapatkan kurva kuadrat, kubik, dan eksponensial, *peak effect* ditemukan pada kurva kuadrat sehingga dapat dicari titik puncaknya. Berdasarkan tabel estimasi parameter kuadrat, *R square* menunjukkan angka 0,577 dengan signifikansi 0,000 dan nilai standar error 0,172 (lampiran 4.8). Hal ini menandakan bahwa 57,7% penurunan kadar SK dipengaruhi oleh EKBM sementara 42,3% dipengaruhi hal lain. Dosis efektif maksimal dapat dicari dengan memasukan konstanta pada tabel koefisien (Lampiran 4.8) ke dalam persamaan dan menghitung hasil turunan pertama persamaan tersebut dengan hasil sebagai berikut:

$$y = 0,0000002145x^2 - 0,001x + 1181$$

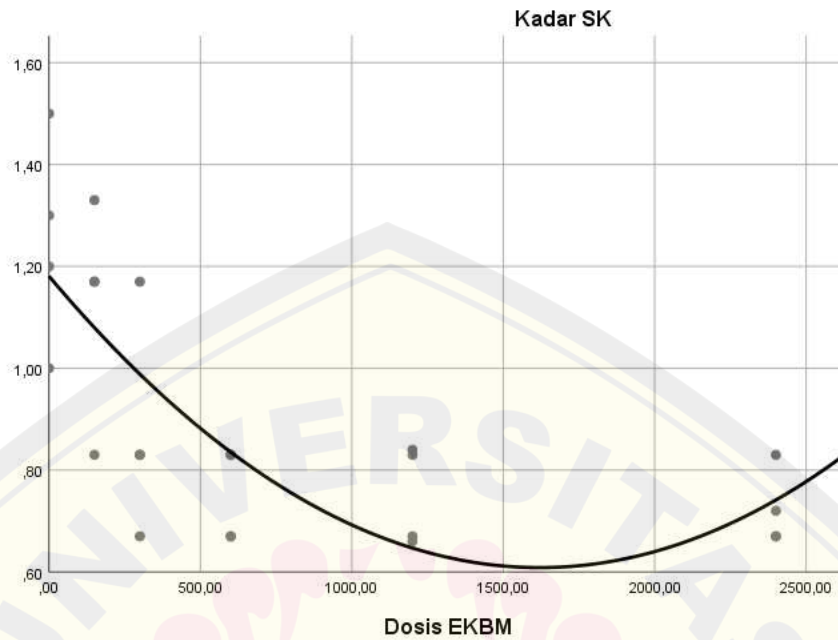
$$y' = 0$$

$$0 = 0,0000004290x - 0,001$$

$$x = 1546$$

Berdasarkan hasil persamaan berikut, dapat ditentukan bahwa titik puncak maksimal dari grafik kurva regresi berada pada 1546. Hal ini menunjukkan bahwa dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar SK adalah 1546 mg/KgBB tikus. Dari persamaan diatas didapatkan kurva dengan *peak effect* seperti berikut:

Gambar 4.2. Kurva Dosis Efektif Maksimal EKBM Terhadap Kadar SK



4.3 Pembahasan

Kadar BUN dan SK digunakan sebagai indikator terjadinya penurunan fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi parasetamol dosis tinggi. BUN dan SK bukan merupakan pemeriksaan fungsi ginjal paling akurat, namun sering digunakan karena mudah dilakukan dan ekonomis (Kamianowska dkk., 2019). Patogenesis peningkatan kadar BUN dan SK pada serum disebabkan kerusakan struktur histologis terutama pada tubulus ginjal. Sel epitel tubulus yang mengalami nekrosis akan mengendap sehingga menyebabkan obstruksi tubulus. Hal ini menyebabkan penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR), yaitu aliran plasma dari glomerulus ke kapsula bowman, sehingga urea dan kreatinin yang seharusnya dibuang melalui urin akan kembali ke dalam darah dan menyebabkan kadar BUN dan SK meningkat (Kaufman dkk., 2022). BUN merupakan hasil dari metabolisme protein sehingga dipengaruhi oleh *intake* protein, kemampuan tubuh untuk memecah protein, dan kemampuan ginjal untuk mengekskresikan urea. Asam amino yang berasal dari protein dideaminasi untuk menghasilkan amonia, kemudian amonia akan diubah menjadi urea oleh enzim di hepar (Gounden dan Bhatt, 2021). Berbeda dengan BUN, kadar kreatinin sangat sedikit dipengaruhi oleh *intake* protein, karena kreatin dibentuk secara endogen di hepar, pankreas, dan ginjal melalui transaminasi dari asam amino *arginine*, *glycine*, dan *methionine*. Kreatinin akan beredar di sirkulasi tubuh dan diubah menjadi fosfokreatinin oleh otot dan otak, sehingga kadar kreatinin sebagian besar dipengaruhi oleh massa otot. Pemeriksaan BUN dan SK dilakukan secara bersama untuk mengetahui rasio BUN/SK yang dapat menentukan kerusakan ginjal *pre-renal* atau *intra-renal* (Salazar, 2014). Pada gangguan *pre-renal*, rasio BUN/SK berkisar pada 20:1. Pada kerusakan *intra-renal*, rasio BUN/SK berkisar pada 10:1. Rasio BUN/SK dapat melebihi 30:1 pada kasus perdarahan gastrointestinal (Gounden dan Bhatt, 2021). Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar BUN tikus sebesar 32,58 dan SK tikus sebesar 1,25 pada kelompok parasetamol dengan rasio BUN/SK sebesar 1:26 dengan peningkatan kreatinin. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi kerusakan intrarenal pada tikus kelompok parasetamol.

Berdasarkan hasil analisis data, terdapat perbedaan kadar BUN dan SK yang signifikan antara kelompok kontrol normal dengan kelompok parasetamol ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol 1000 mg/KgBB selama tujuh hari secara signifikan dapat meningkatkan kadar BUN dan SK tikus wistar jantan. Pada penelitian ini pemberian parasetamol dosis tinggi dapat meningkatkan kadar BUN hingga 32,85 mg/dL. Hal ini sejalan dengan penelitian Shin (2016) bahwa pemberian parasetamol dosis tinggi meningkatkan kadar BUN hingga 33 mg/dL. Pemberian parasetamol dosis tinggi juga dapat meningkatkan kadar SK hingga 1,25mg/dL, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Ilbey (2009) bahwa pemberian parasetamol dosis tinggi dapat meningkatkan kadar serum kreatinin hingga 1,74 mg/dL. Hal ini dapat terjadi karena sebagian parasetamol dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 dan kemudian menjadi NAPQI yang bersifat toksik bagi tubuh. Dalam dosis yang normal, NAPQI dapat di detoksifikasi oleh GSH sehingga tidak terjadi kerusakan. NAPQI juga dapat diubah menjadi metabolit non toksik oleh enzim myeloperoksidase dan siklooksigenase-1. Pada kondisi overdosis atau pemakaian parasetamol berlebihan maka kadar NAPQI akan jauh lebih tinggi dan GSH tidak mampu untuk mendetoksifikasinya, sehingga kadar NAPQI dalam darah tetap tinggi. NAPQI yang terbentuk akan bereaksi dengan sulfhidril dan membentuk ikatan NAPQI-protein pada mitokondria sehingga terjadi disfungsi mitokondria dan kematian sel. Mitokondria yang rusak akibat NAPQI akan menyebabkan pembentukan ROS yang akan berikatan dengan protein, asam nukleat, dan membran sel sehingga menyebabkan kerusakan sel ginjal. Pada penelitian yang dilakukan Fadda (2019) bahwa parasetamol 1000 mg/KgBB berperan dalam peningkatan kadar BUN dan SK melalui proses stres oksidatif yang terjadi di ginjal.

Stres oksidatif adalah suatu kondisi dimana terjadi peningkatan radikal bebas yang sangat tinggi sehingga tidak dapat dinetralkan oleh antioksidan di dalam tubuh (endogen). Parasetamol dengan dosis yang berlebih dapat menyebabkan stres oksidatif dalam tubuh karena menghasilkan *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang merupakan zat nephrotoksik yang dihasilkan dari proses metabolisme parasetamol oleh sitokrom p450 di ginjal (Hamid dkk., 2012). NAPQI akan di detoksifikasi oleh glutathione intraseluler (GSH) dengan bantuan enzim *Gluthatione Peroxidase* menjadi bahan metabolit non-

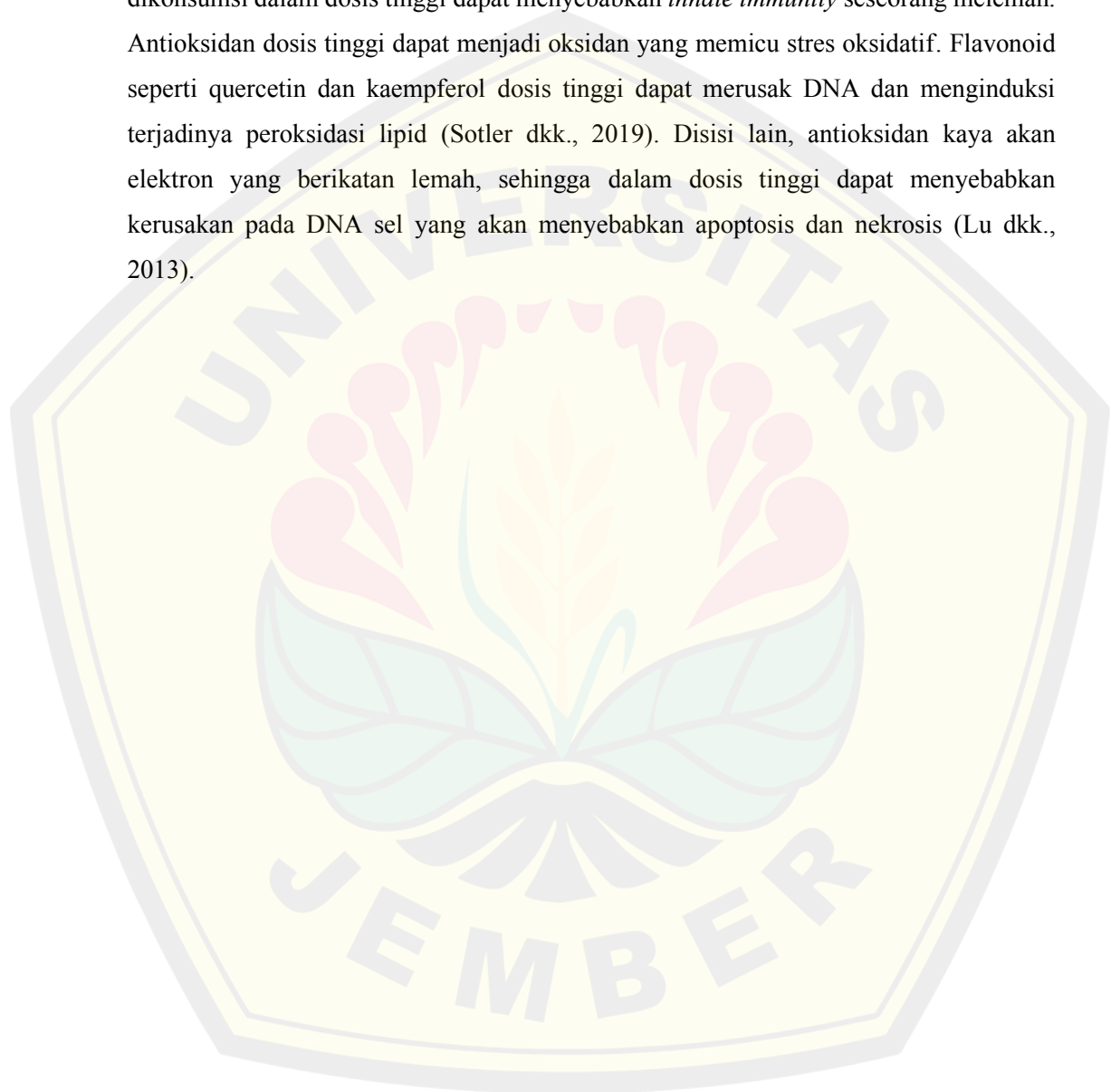
toksik dan GSH berubah menjadi *Gluthatione Disulfide* (GSSG), namun apabila kadar NAPQI terlalu tinggi maka GSH tidak dapat mendetoksifikasi sehingga terjadi stres oksidatif dan mengakibatkan kerusakan sel (Abdelmegeed dkk., 2017). GSSG dapat diubah kembali menjadi GSH dengan bantuan enzim *Gluthatione Reductase* dan vitamin B2 atau riboflavin. Kerusakan sel akibat stres oksidatif dapat ditandai dengan meningkatnya kadar malondealdehid (MDA) yang merupakan hasil akhir dari peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid adalah suatu kondisi dimana radikal bebas secara langsung merusak lemak yang mengandung carbon berikatan ganda seperti *Poly Unsaturated Fatty-Acids* (PUFA) yang terletak di membran sel (Ayala dkk., 2014). MDA akan berikatan dengan DNA dan membentuk DNA-MDA sebagai penanda terjadinya kerusakan DNA (Singh dkk., 2014). Pada ginjal, stres oksidatif menyebabkan kerusakan tubulus ginjal yang mengakibatkan kadar BUN dan SK meningkat dalam darah. Stres oksidatif dapat dicegah dengan cara meningkatkan konsumsi antioksidan (Aryantini, 2021; Chen dkk., 2017a).

Kulit bawang merah kaya akan kandungan flavonoid, tanin, dan saponin yang dapat berperan sebagai antioksidan. Pada penelitian ini, dosis EKBM terbukti memiliki korelasi ($p < 0,05$) terhadap kadar BUN dan SK tikus wistar jantan yang terpapar parasetamol dosis tinggi, dengan koefisien korelasi sebesar -0,826 untuk BUN dan koefisien korelasi sebesar -0,768 untuk SK. Koefisien korelasi tersebut menunjukkan bahwa EKBM memiliki hubungan negatif yang kuat terhadap penurunan kadar BUN dan SK, yang berarti semakin tinggi dosis EKBM maka semakin rendah kadar BUN dan SK. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar BUN dan SK akibat induksi parasetamol dapat dicegah oleh senyawa antioksidan EKBM (Črnivec dkk., 2021; Vijayalakshmi dkk., 2021). Peningkatan kadar BUN dan SK akibat induksi parasetamol dosis tinggi disebabkan mekanisme stres oksidatif. Senyawa antioksidan EKBM dapat mencegah terjadinya stres oksidatif baik secara langsung yaitu melalui aktivitas flavonoid, saponin, dan tanin, maupun secara tidak langsung dengan merangsang produksi *glutathione* (GSH) dalam sel (Li dkk., 2016). Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan Arif (2021) bahwa pemberian EKBM menurunkan kadar MDA ginjal pada tikus yang diinduksi diazinon.

EKBM mengandung flavonoid yang tinggi. Menurut Sagar (2020) bahwa kadar flavonoid total EKBM mencapai 75,36 g CE/kg. Jika dibandingkan dengan ekstrak kulit jeruk, kadar flavonoid EKBM 3 kali lebih tinggi dimana kadar flavonoid pada ekstrak kulit jeruk hanya mencapai 25 g CE/kg (Chen dkk., 2017b), dan jika dibandingkan dengan biji anggur, EKBM memiliki kadar flavonoid 9 g lebih tinggi dengan kadar flavonoid biji anggur sebesar 66 g CE/kg (Aldubayan, 2018). Jenis flavonoid pada EKBM adalah quercetin. Kadar quercetin EKBM mencapai 17,63 g/kg, bahkan jenis antioksidan lain yaitu kaempferol mencapai 481 mg/kg (Sagar dkk., 2020). Pada penelitian yang dilakukan Rusli (2020) bahwa kadar quercetin pada EKBM mencapai 7,39 g/kg. Perbedaan kadar quercetin pada EKBM dapat terjadi karena perbedaan jenis bawang merah, kulit bawang berwarna merah pekat seperti jenis NHRDF *Red* lebih tinggi kadar quercetannya dibandingkan dengan kulit bawang berwarna merah pucat seperti jenis *Bhima Shubra* (Sagar dkk., 2020).

Uji regresi dilakukan untuk menentukan dosis efektif maksimal EKBM dalam mencegah peningkatan kadar BUN dan SK tikus wistar jantan. Uji regresi dilakukan menggunakan tabel estimasi, tabel koefisien, dan kurva regresi yang memiliki *peak effect*. Pada penelitian ini, dari 5 dosis EKBM yang berbeda, didapatkan *peak effect* pada kurva regresi kuadrat pada SK dan kubik pada BUN sehingga dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar BUN dan SK dapat ditentukan. Dosis efektif dapat dicari dengan memasukan konstanta pada tabel koefisien kedalam persamaan dan menghitung hasil turunan pertama persamaan tersebut. Berdasarkan turunan pertama persamaan dari kurva regresi, didapatkan bahwa dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar BUN yaitu 1651 mg/KgBB, sedangkan dosis efektif maksimal EKBM dalam menurunkan kadar SK berdasarkan persamaan kurva adalah 1546 mg/KgBB. Pemberian EKBM dosis 150, 300, 600, 1200 mg/KgBB dapat menurunkan kadar BUN dan SK tikus putih yang diinduksi parasetamol dosis tinggi, namun pada EKBM dosis 2400 mg/KgBB terjadi peningkatan kembali kadar BUN dan SK. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Rahima dkk., 2022 yang menyatakan bahwa EKBM dapat menetralkan stres oksidatif pada dosis 1200 mg/kgBB.

Hal ini dapat terjadi karena antioksidan dosis tinggi dapat menyebabkan efek yang merugikan bagi tubuh bahkan meningkatkan mortalitas seseorang (Seifirad dkk., 2014). Antioksidan seperti flavonoid mencegah peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS merupakan suatu golongan senyawa reaktif yang menyebabkan kerusakan pada sel, namun ROS juga berfungsi untuk membunuh patogen sehingga apabila flavonoid dikonsumsi dalam dosis tinggi dapat menyebabkan *innate immunity* seseorang melemah. Antioksidan dosis tinggi dapat menjadi oksidan yang memicu stres oksidatif. Flavonoid seperti quercetin dan kaempferol dosis tinggi dapat merusak DNA dan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid (Sotler dkk., 2019). Disisi lain, antioksidan kaya akan elektron yang berikatan lemah, sehingga dalam dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada DNA sel yang akan menyebabkan apoptosis dan nekrosis (Lu dkk., 2013).



BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Ekstrak Kulit Bawang Merah efektif dalam menurunkan kadar BUN dan SK dalam darah tikus yang di induksi parasetamol.
2. Dosis efektif Ekstrak Kulit Bawang Merah dalam menurunkan kadar BUN dalam darah tikus adalah sebesar 1651 mg/KgBB.
3. Dosis efektif Ekstrak Kulit Bawang Merah dalam menurunkan kadar BUN dalam darah tikus adalah sebesar 1546 mg/KgBB.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji fitokimia terhadap Ekstrak Kulit Bawang Merah untuk mengetahui bahan aktif yang terkandung dan berpengaruh dalam mencegah peningkatan BUN dan SK.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait dosis toksik Ekstrak Kulit Bawang Merah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmegeed, M. A., Y. Choi, S. K. Ha, dan B. J. Song. 2017. Cytochrome p450-2e1 is involved in aging-related kidney damage in mice through increased nitroxidative stress. *Food and Chemical Toxicology*. 109:48–59.
- Abdul Hamid, Z., S. B. Budin, N. Wen Jie, A. Hamid, K. Husain, dan J. Mohamed. 2012. Nephroprotective effects of zingiber zerumbet smith ethyl acetate extract against paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 13(3):176–185.
- Adelman, R. D., W. L. Spangler, F. Beasom, G. Ishizaki, dan G. M. Conzelman. 1981. Frusemide enhancement of netilmicin nephrotoxicity in dogs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 7(4):431–440.
- Aldubayan, M. 2018. Qualitative and quantitative characterization of biologically active compounds of red grape (*vitis vinifera*) seeds extract. *Journal of Bioscience and Applied Research*. 4(4):410–417.
- Arif, M. H. 2021. Dosis Efektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Dalam Menurunkan Kadar Mda Ginjal Tikus Wistar Yang Diinduksi Diazinon. Jember: Universitas Jember.
- Aryantini, D. 2021. AKTIVITAS antioksidan dan kandungan tanin total ekstrak etanol daun kupu-kupu (*bauhinia purpurea* l.). *Jurnal Farmagazine*. 8(1):54.
- Asif, M. 2017. A review on various medicinal plants with for nephroprotective activity. *International Journal on Recent Advancement in Biotechnology & Nanotechnology [ISSN: 2582-1571 (Online)]*. 1(1):1–29.
- Athira, S., B. Mann, R. Sharma, dan R. Kumar. 2013. Ameliorative potential of whey protein hydrolysate against paracetamol-induced oxidative stress. *Journal of Dairy Science*. 96(3):1431–1437.

- Ayala, A., M. F. Muñoz, dan S. Argüelles. 2014. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014.
- Azizul Hanifah Hadi, Dian Eka Ratnawati, C. D. 2018. Identifikasi penyakit gagal ginjal menggunakan metode neighbor identifikasi penyakit gagal ginjal menggunakan metode neighbor weighted k-nearest neighbor (nwknn). *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi Dan Ilmu Komputer*. 2(September):2562–2569.
- Azra, K. 2014. Estimation of blood urea (bun) and serum creatinine. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*. 4(4):199–202.
- Banjarhanor, C. T. 2017. *PENGARUH EKSTRAK METANOL DAUN MANGKOKAN (Nothopanax Scutellarium Merr.) TERHADAP JUMLAH ERITROSIT DAN FISILOGI GINJAL TIKUS (Rattus Novergicus L.) JANTAN YANG DIPAPARI KARBON TETRAKLORIDA (CCl4)*
- Breshears, M. A. dan A. W. Confer. 2020. The urinary system 1 kidney 2. (January)
- Bystrická, J., J. Musilová, A. Vollmannová, M. Timoracká, dan P. Kavalcová. 2013. Bioactive components of onion (allium cepa l.) - a review. *Acta Alimentaria*. 42(1):11–22.
- Chen, X. M., A. R. Tait, dan D. D. Kitts. 2017a. Flavonoid composition of orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Chemistry*. 218:15–21.
- Chen, X. M., A. R. Tait, dan D. D. Kitts. 2017b. Flavonoid composition of orange peel and its association with antioxidant and anti-inflammatory activities. *Food Chemistry*. 218:15–21.
- Clark, R., J. E. Fisher, I. S. Sketris, dan G. M. Johnston. 2012. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clinical Pharmacology*. 12:12–15.

- Dahlan, M. S. 2011. *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. Edisi 6. Jakarta: Penerbit Salemba.
- Das, J., J. Ghosh, P. Manna, dan P. C. Sil. 2010. Taurine protects acetaminophen-induced oxidative damage in mice kidney through apap urinary excretion and cyp2e1 inactivation. *Toxicology*. 269(1):24–34.
- Das, T. K., D. Banerjee, D. Chakraborty, M. C. Pakhira, B. Shrivastava, dan R. C. Kuhad. 2012. Saponin: role in animal system. *Veterinary World*. 5(4):248–254.
- Eaton, D. dan J. Pooler. 2009. *Vander's Renal Physiology*. Edisi 7. New York Chicago San Francisco Lisbon London Madrid Mexico City Milan New Delhi San Juan Seoul Singapore Sydney Toronto: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Eghbal, M. A., M. Anoush, Ahmad. Ghoreyeshi, dan Reza. Heidari. 2019. The cytoprotective effects of allium cepa methanolic extract in freshly isolated hepatocytes. *Trends in Pharmaceutical Sciences*. 5(4):207–216.
- Ezeala, C. C., I. N. Nweke, dan P. C. Unekwe. 2010. Effects of fresh allium sativa extract on lipid peroxidation, glutathione depletion, and oxidative stress induced by acetaminophen in mice. *Internet Journal of Pharmacology*. 8(2):4.
- Fadda, L., H. M. Ali, G. A. Aldrees, dan N. M. Alquraishi. 2019. Nano ubiquinone: promising candidate for treatment of renal toxicity induced by over dose of paracetamol. *Toxicology Reports*. 6(March):712–717.
- George, I. dan J. Meldrum. 2020. A study to assess the prevalence of unintentional paracetamol overdose among patients presenting in dental pain in primary care. *British Dental Journal*. 4–7.
- Georgius Arizchi Satriyo Kaloko. 2008. Pemeriksaan urea nitrogen darah dan. *Skripsi: Universitas Airlangga*

- Gounden V, Bhatt H, J. I. 2021. *Renal Function Tests*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Gueutin, V., G. Deray, dan C. Isnard-Bagnis. 2012. Physiologie rénale. *Bulletin Du Cancer*. 99(3):237–249.
- Hart, S. G. E., W. P. Beierschmitt, D. S. Wyand, E. A. Khairallah, dan S. D. Cohen. 1994. Acetaminophen nephrotoxicity in cd-1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 126(2):267–275.
- Hostettmann, K. dan A. Marston. 1995. *Saponins*. Cambridge University Press.
- Ilbey, Y. Ö., E. Ozbek, M. Cekmen, A. Somay, L. Ozcan, A. Otüncemur, A. Simsek, dan F. Mete. 2009. Melatonin prevents acetaminophen-induced nephrotoxicity in rats. *International Urology and Nephrology*. 41(3):695–702.
- Jozwiak-Bebenista, M. dan J. Z. Nowak. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 71(1):11–23.
- Junquiera, L., J. Carneiro, dan O. Kelley. 2007. *Atlas Histologi Dasar*
- Kamianowska, M., M. Szczepański, dan A. Wasilewska. 2019. Tubular and glomerular biomarkers of acute kidney injury in newborns. *Current Drug Metabolism*. 20(5):332–349.
- Kaplowitz, N. 2000. Mechanisms of liver cell injury. *Journal of Hepatology*. 32:39–47.
- Kaufman, D. P., H. Basit, dan S. J. Knohl. 2022. *Physiology, Glomerular Filtration Rate*
- Levey, A. S., S. M. Titan, N. R. Powe, J. Coresh, dan L. A. Inker. 2020. Kidney disease, race, and gfr estimation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 15(8):1203–1212.

- Li, C., W. J. Zhang, J. Choi, dan B. Frei. 2016. Quercetin affects glutathione levels and redox ratio in human aortic endothelial cells not through oxidation but formation and cellular export of quercetin-glutathione conjugates and upregulation of glutamate-cysteine ligase. *Redox Biology*. 9:220–228.
- Lu, L. Y., N. Ou, dan Q. bin Lu. 2013. Antioxidant induces dna damage, cell death and mutagenicity in human lung and skin normal cells. *Scientific Reports*. 3
- Luengo, A., D. Y. Gui, dan M. G. Vander Heiden. 2017. Targeting metabolism for cancer therapy. *Cell Chemical Biology*. 24(9):1161–1180.
- Manizabayo, G., U. J. Chukwu, dan O. J. Abayeh. 2019. Extraction of “quercetin-rich” red onion skin with acetone and chemical modification using aromatic diazonium salts. *Makara Journal of Science*. 23(2)
- Margetis, P. I., M. H. Antonelou, I. K. Petropoulos, L. H. Margaritis, dan I. S. Papassideri. 2009. Increased protein carbonylation of red blood cell membrane in diabetic retinopathy. *Experimental and Molecular Pathology*. 87(1):76–82.
- McCrae, J. C., E. E. Morrison, I. M. MacIntyre, J. W. Dear, dan D. J. Webb. 2018. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 84(10):2218–2230.
- McGill, M. R., M. R. Sharpe, C. D. Williams, M. Taha, S. C. Curry, dan H. Jaeschke. 2012. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear dna fragmentation. *Journal of Clinical Investigation*. 122(4):1574–1583.
- Nadeak, B. 2016. Hipertensi sekunder akibat perubahan histologi ginjal. *Sari Pediatri*. 13(5):311.
- Naggayi, M., N. Mukiibi, dan E. Iliya. 2015. The protective effects of aqueous extract of carica papaya seeds in paracetamol induced nephrotoxicity in male wistar rats. *African Health Sciences*. 15(2):598–605.

- Nelson, S. D. 1995. Mechanisms of the formation and disposition of reactive metabolites that can cause acute liver injury. *Drug Metabolism Reviews*. 27(1–2):147–177.
- Ogobuiro, I. dan F. Tuma. 2021. *Physiology, Renal. StatPearls*.
- Ok, F., O. Erdogan, E. Durmus, S. Carkci, dan A. Canik. 2021. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of covid-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 93(2):786–793.
- Oktaviana, E., I. R. Hidayati, dan L. Pristianty. 2019. Pengaruh pengetahuan terhadap penggunaan obat parasetamol yang rasional dalam swamedikasi (studi pada ibu rumah tangga di desa sumberpoh kecamatan maron kabupaten probolinggo). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 4(2):44.
- Osojnik Črnivec, I. G., M. Skrt, D. Šeremet, M. Sterniša, D. Farčnik, E. Štrumbelj, A. Poljanšek, N. Cebin, L. Pogačnik, S. Smole Možina, M. Humar, D. Komes, dan N. Poklar Ulrih. 2021. Waste streams in onion production: bioactive compounds, quercetin and use of antimicrobial and antioxidative properties. *Waste Management*. 126:476–486.
- Pandya, R. N., K. S. Jhaveri, F. I. Vyas, dan V. J. Patel. 2013. IJBCP international journal of basic & clinical pharmacology prevalence , pattern and perceptions of self-medication in medical students. 2(3):275–280.
- Rahima, S. A., R. Dewi, N. S. Rumastika, dan D. Helianti. 2022. Shallot (allium cepa l.) skin ethanol extract neutralizes liver oxidative stress in diazinon-induced wistar rats. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 6(1)
- Rusli, Z., N. Herlina, B. L. Sari, dan S. H. Ulfa. 2020. Optimisasi metode microwave-assisted extraction terhadap kadar kuersetin dari limbah kulit bawang merah (allium cepa l.). *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*. 10(2):122–131.

- Sagar, N. A., S. Pareek, dan G. A. Gonzalez-Aguilar. 2020. Quantification of flavonoids, total phenols and antioxidant properties of onion skin: a comparative study of fifteen indian cultivars. *Journal of Food Science and Technology*. 57(7):2423–2432.
- Salazar, J. H. 2014. Overview of urea and creatinine. *Laboratory Medicine*. 45(1):e19–e20.
- Scully, C. 2013. Agents used in the treatment of patients with orofacial disease. *Oral and Maxillofacial Medicine*. 48–79.
- Seifirad, S., A. Ghaffari, dan M. M. Amoli. 2014. The antioxidants dilemma: are they potentially immunosuppressants and carcinogens? *Frontiers in Physiology*. 5 JUL
- Shin, J.-Y., J.-H. Han, J.-W. Ko, S.-H. Park, N.-R. Shin, T.-Y. Jung, H.-A. Kim, S.-H. Kim, I.-S. Shin, dan J.-C. Kim. 2016. Diallyl disulfide attenuates acetaminophen-induced renal injury in rats. *Laboratory Animal Research*. 32(4):200.
- Singh, Z., I. P. Karthigesu, P. Singh, dan R. Kaur. 2014. *Use of Malondialdehyde as a Biomarker for Assessing Oxidative Stress in Different Disease Pathologies: A Review*
- Škerget, M., L. Majhenič, M. Bezjak, dan Ž. Knez. 2009. Antioxidant, radical scavenging and antimicrobial activities of red onion (*allium cepa* L) skin and edible part extracts. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 23(4):435–444.
- Sotler, R., B. Poljšak, R. Dahmane, T. Jukić, D. Pavan Jukić, C. Rotim, P. Trebše, dan A. Starc. 2019. PROOXIDANT ACTIVITIES OF ANTIOXIDANTS AND THEIR IMPACT ON HEALTH. *Acta clinica Croatica*. December 1, 2019.

- Sugiyono dan A. Susanto. 2015. *Cara Mudah Belajar SPSS Dan Lisrel Teori Dan Aplikasi Untuk Analisis Data Penelitian*. Edisi 1. Bandung: Alfabeta.
- Sulistiyono, F. D., T. Sofihidayati, dan B. Lohitasari. 2018. Uji aktivitas antibakteri dan fitokimia kulit bawang merah (*allium cepa* L.) hasil ekstraksi metode microwave assisted extraction (mae). *Mandala Of Health*. 11(2):71.
- Suriani, N. 2011. *Bawang Bawa Untung*. Yogyakarta: Cahya Atma Pustaka. *Budidaya Bawang Merah Dan Bawang Putih*.
- Thomas, L. dan A. R. Huber. 2006. Renal function - estimation of glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 44(11):1295–1302.
- Umarudin, R. S. dan A. Yuniastuti. 2012. Efektivitas ekstrak tanin seledri terhadap profil hiperkolesterolemi lipid tikus putih. *Unnes Journal of Life Science*. 1(2):78–85.
- Vijayalakshmi, G., M. M. Raja, M. L. Naik, V. Carbone, G. L. Russo, dan P. S. S. V. Khan. 2021. Determination of antioxidant capacity and flavonoid composition of onion (*allium cepa* L.) landrace 'krishnapuram' bulb using hplc-esi-itms. *Journal of Biosciences*. 46(3):1–7.
- Yonekura-Sakakibara, K., Y. Higashi, dan R. Nakabayashi. 2019. The origin and evolution of plant flavonoid metabolism. *Frontiers in Plant Science*. 10(August):1–16.

LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Persetujuan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember
68121 – Email : fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL

Nomor : 16/H25.1.11/KE/2022

Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

EFEKTIVITAS EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH DALAM MENCEGAH PENINGKATAN KADAR BUN DAN SK TIKUS WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

Peneliti Utama : Wira Danujaya

Name of the principal investigator

NIM : 182010101048

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 28 Juni 2022
Ketua Komisi Etik Penelitian

Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik


(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian di atas dan telah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

1. Penelitian dilakukan sebelum mendapatkan persetujuan etik. Pada protokol, penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2021 s/d Januari 2022. Pengajuan etik tanggal 20 Mei 2022, apakah ini penelitian keris ?, kalau iya, apakah sudah ada ijin etiknya ? dan apa dilampirkan ?
2. Protokol pelaksanaan euthanasia/terminasi pada hewan coba belum diisi pada bagian check list. Pada naskah disebutkan terminasi menggunakan eter, berdasarkan AVMA guidelines 2020, eter tidak boleh digunakan pada terminasi hewan coba. Harap menuliskan sumber ilmiah yang mendukung metode terminasi yang peneliti lakukan.
3. Penelitian ini bukan penelitian payung, ijin etik yang dilampirkan adalah ijin etik mahasiswa, bukan etik payung. Jadi sebenarnya pengurusan etik wira adalah untuk menggunakan bahan biologik tersimpan, karena penelitian tikusnya ikut penelitian teman-temannya sedang penelitian wira menggunakan bahan dari penelitian tersebut. Jadi, tolong dibuat 1 protokol yg mengkompilasi alur penelitian tadi beserta protokol untuk bahan biologik tersimpan yg digunakan.

Mengaji,
Ketua Komisi Etik Penelitian

DR. dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 10 Juni 2022
Reviewer


dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed.

Lampiran 3.2 Prosedur Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Merah**A. Pembuatan simplisia kulit bawang merah**

1. Limbah kulit bawang merah direndam menggunakan air garam konsentrasi 2% lalu dicuci dengan air mengalir untuk menghilangkan sisa-sisa kotoran yang terdapat pada kulit bawang merah
2. Kulit bawang merah yang sudah dibersihkan kemudian di keringkan dibawah sinar matahari hingga mengering
3. Kulit bawang merah yang telah mengering kemudian dihaluskan menggunakan blender lalu disaring dan menghasilkan simplisia

B. Pembuatan ekstrak kulit bawang merah

1. Simplisia 500 gram direndam pada toples kaca dengan etanol 96% hingga volume mencapai 2,5 liter selama 24 jam
2. Hasil dari maserasi disaring menggunakan kertas saring Whatman No.2
3. Proses maserasi dilakukan tiga kali dengan penggantian pelarut
4. Hasil filtrat yang dihasilkan diuapkan menggunakan waterbath pada suhu 60° untuk menghasilkan ekstrak
5. Ekstrak yang dihasilkan sebanyak 52 gram yang berbentuk semi solid sehingga perlu dilarutkan menggunakan DMSO sebelum diberikan pada hewan coba

Lampiran 3.3 Induksi parasetamol

A. Tabel volume maksimal larutan sediaan yang dapat diberikan pada hewan uji

Jenis Hewan Uji	Volume Maksimal (mL) sesuai Jalur Pemberian				
	i.v	i.m	i.p	s.c	p.o
Mencit (20-30 gr)	0,5	0,5	1,0	0,5-1,0	1,0
Tikus (100 gr)	1,0	0,1	2-5	2-5	5,0
Hamster (50 gr)	-	0,1	1-2	2-5	2,5
Marmot (250 gr)	-	0,25	2-5	5,0	10,0
Merpati (300 gr)	2,0	0,5	2,0	2,0	10,0
Kelinci (2,5 kg)	5-10	1,0	10-20	5-10	20,0
Kucing (3 kg)	5-10	1,0	10-20	5-10	50,0
Anjing (5 kg)	10-20	5,0	20-50	10,0	100,0

Keterangan

i.v. : intravena

i.m. : intramuscular

i.p. : intraperitoneal

s.c. : subcutan

p.o. : peroral

(Purwastyastuti dkk., 1995. Farmakologi dan Terapi. Jakarta: Indonesia University)

B. Pembuatan larutan parasetamol

Parasetamol diberikan pada tikus dengan dosis 1 g/kgBB secara intraperitoneal. Pemberian parasetamol dengan pelarut DMSO sesuai berat badan tiap tikus.

Berat badan tikus max: 200 gr

Dosis yang dibutuhkan: 1 g/kgBB

$$\frac{1000 \text{ mg}}{1000 \text{ gr}} = x \frac{\quad}{200 \text{ gr}} \rightarrow 200 \text{ mg}$$

Parasetamol : 200 mg x 24 tikus x 1 hari = 4,8 gram

Aquadest : 2 mL x 24 tikus x 1 hari = 48 mL

DMSO 4% : 1,92 mL

C. Volume parasetamol yang diinjeksi

Kelompok	Nama tikus	Berat tikus (gram)	Volume yang diinjeksi (mL)
K1	Tikus 1	150	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$
			1000 150
	Tikus 2	158	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{158}$
			1000 158
	Tikus 3	176	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{176}$
			1000 176
	Tikus 4	167	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{167}$
			1000 167
P1	Tikus 1	150	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$
			1000 150
	Tikus 2	160	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{160}$
			1000 160
	Tikus 3	154	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{154}$
			1000 154
	Tikus 4	163	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{163}$
			1000 163
P2	Tikus 1	150	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$
			1000 150
	Tikus 2	160	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{160}$
			1000 160
	Tikus 3	150	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$
			1000 150
	Tikus 4	158	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{158}$
			1000 158
P3	Tikus 1	175	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{175}$
			1000 175
	Tikus 2	192	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{192}$
			1000 192

	Tikus 3	165	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{165}$
			1000 165
	Tikus 4	155	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{155}$
			1000 155
P4	Tikus 1	164	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{164}$
			1000 164
	Tikus 2	151	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{151}$
			1000 151
	Tikus 3	155	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{155}$
			1000 155
	Tikus 4	162	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{162}$
			1000 162
P5	Tikus 1	162	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{162}$
			1000 162
	Tikus 2	164	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{164}$
			1000 164
	Tikus 3	200	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{200}$
			1000 200
	Tikus 4	153	$\frac{5}{1000} = \frac{x}{153}$
			1000 153

Lampiran 3.4 induksi ekstrak kulit bawang merah

A. Pembuatan stok

1. Konversi dosis tertinggi (2400 mg/kgBB) dengan berat badan tikus tertinggi (200 gram) adalah 480×4 (jumlah tikus perkelompok) $\times 7$ (hari) = 16.800 mg ekstrak = 16,8 gram
2. Air yang dibutuhkan $2 \text{ (mL)} \times 5$ (jumlah tikus perkelompok) $\times 7$ (hari) = 70 mL
3. Sebelum ditambahkan air, ekstrak dicampur dengan pelarut DMSO 4%. Sehingga DMSO yang ditambahkan 2,8 mL
4. Menandai sebagai larutan stok

B. Pembuatan sediaan EKBM tiap dosis secara pengenceran bertingkat

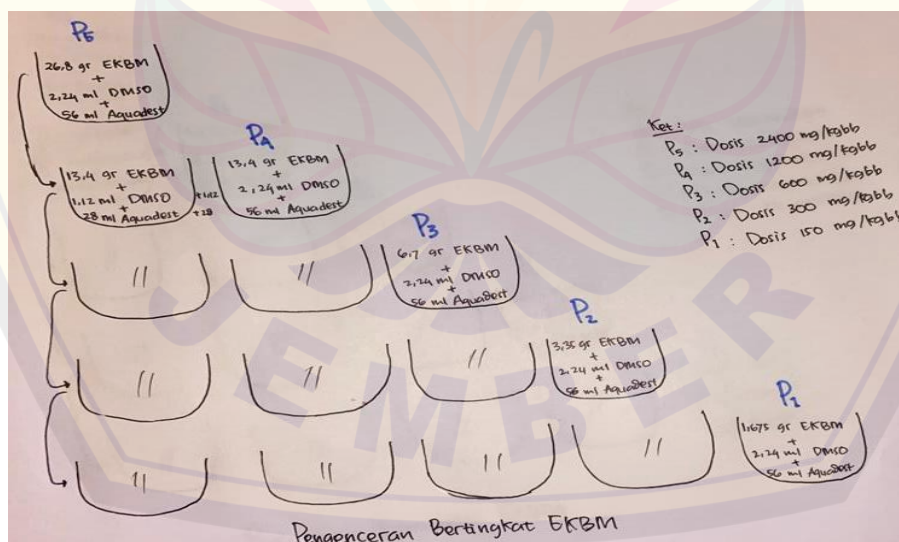
Pengenceran bertingkat dilakukan dari dosis tertinggi (2400 mg/kgBB) ke dosis yang terendah (150 mg/kgBB) sehingga meminimalisir kesalahan pada tiap tikus.

Dosis : 2400 mg/kgBB \rightarrow 480 mg/200 gr tikus

EKBM : 480×4 (jumlah tikus perkelompok) $\times 7$ (hari) = 13,4 gr ekstrak $\times 2$
= 26,8 gram

Aquadest : $2 \text{ (mL)} \times 4 \times 7 = 56 \text{ mL}$

DMSO 4% : 2,24 mL



Lampiran 4.1 Langkah pengukuran kadar BUN

Metode : Urease-GLDH (Glutamate dehydrogenase) enzymatic UV test.

Prinsip : $\text{Urea} + 2 \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{urease}} 2 \text{NH}_4^- + 2 \text{HCO}_3^-$

$2\text{-Oxoglutarate} + \text{NH}_4^- + \text{NADH} \xrightarrow{\text{GLDH}} \text{L-Glutamate} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O}$

Reagen

R1 : TRIS, 2-Oxoglutarate, ADP, urease, dan glutamate dehydrogenase (GLDH)

R2 : Nicotinamide adenine dinucleotide + hydrogen (NADH).

Pengaturan Biolyzer 100 :

1. Pastikan alat sudah hidup, alat akan meminta pencucian.
2. Melakukan pencucian dengan extran 10 menit.
3. Melakukan pencucian dengan akuades 10 menit.
4. Memilih menu pengukuran kadar BUN.
5. Melakukan pencucian ulang menggunakan akuades melalui sipper tube.
6. Melakukan pengaturan waktu inkubasi selama 2 menit.
7. Melakukan pengaturan panjang gelombang 340 nm.
8. Alat akan meminta reagen blanko, blanko dialirkan pada sipper tube.
9. Melakukan pengukuran standar pemeriksaan BUN.
10. Melakukan pemeriksaan BUN sesuai prosedur dibawah.

Prosedur Pemeriksaan :

1. Campur reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4 : 1 sehingga didapat reagen mono.
2. Reagen mono diinkubasi pada suhu 15-25⁰C selama 30 menit, dihindarkan dari sinar matahari.
3. 10 μL serum dimasukkan ke dalam tabung reaksi 3 cc.
4. 1000 μL reagen mono ditambahkan ke dalam tabung reaksi yang telah diisi serum.
5. Larutan dalam tabung reaksi dicampurkan.
6. Larutan dibaca dengan dialirkan pada sipper tube.
7. Secara otomatis didapatkan nilai BUN dalam satuan mg/dL.

Lampiran 4.2 Langkah pengukuran kadar SK

Metode : Tes kinetik tanpa deproteinasi berdasarkan metode Jaffe.

Prinsip : Kreatinin membentuk kompleks warna jingga-merah dalam larutan pikrat alkali. *Creatinine + Picric acid* → *creatinine picrate complex*

Reagen

R1 : Sodium Hydroxide

R2 : Picric Acid

Pengaturan Biolyzer 100 :

1. Pastikan alat sudah hidup, alat akan meminta pencucian.
2. Melakukan pencucian dengan extran 10 menit.
3. Melakukan pencucian dengan akuades 10 menit.
4. Memilih menu pengukuran kadar kreatinin.
5. Melakukan pencucian ulang menggunakan akuades melalui sipper tube.
6. Melakukan pengaturan waktu inkubasi selama 2 menit.
7. Melakukan pengaturan panjang gelombang 492 nm.
8. Alat akan meminta reagen blanko, blanko dialirkan pada sipper tube.
9. Melakukan pengukuran standar pemeriksaan kreatinin.
10. Melakukan pemeriksaan kreatinin sesuai prosedur dibawah.

Prosedur Pemeriksaan :

1. Campur reagen 1 dan reagen 2 dengan perbandingan 4 : 1 sehingga didapat reagen kerja.
2. 50 μ L serum dimasukkan ke dalam tabung reaksi 3 cc.
3. 1000 μ L reagen kerja ditambahkan ke dalam tabung reaksi yang telah diisi serum.
4. Larutan dalam tabung reaksi dicampurkan.
5. Larutan dibaca dengan dialirkan pada *sipper tube*.
6. Secara otomatis didapatkan nilai kreatinin dalam satuan mg/dL.

Lampiran 4.3 Analisis Pengaruh Parasetamol Terhadap Kadar BUN

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
normal	,261	4	.	,828	4	,163
paracetamol	,302	4	.	,923	4	,555
EKBM1	,233	4	.	,946	4	,689
EKBM2	,214	4	.	,980	4	,904
EKBM3	,333	4	.	,828	4	,163
EKBM4	,237	4	.	,940	4	,653
EKBM5	,303	4	.	,791	4	,086

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Kadar Bun	Based on Mean	1,073	6	21	,409
	Based on Median	,472	6	21	,821
	Based on Median and with adjusted df	,472	6	9,782	,814
	Based on trimmed mean	,945	6	21	,485

Lampiran 4.4 Analisis Pengaruh Parasetamol Terhadap Kadar Serum Kreatinin
Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
normal	,293	4	.	,860	4	,262
paracetamol	,155	4	.	,998	4	,995
EKBM1	,335	4	.	,887	4	,370
EKBM2	,335	4	.	,887	4	,370
EKBM3	,299	4	.	,845	4	,209
EKBM4	,292	4	.	,779	4	,070
EKBM5	,263	4	.	,819	4	,142

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Homogenitas

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
hasil pengukuran	Based on Mean	1,654	6	21	,182
	Based on Median	,913	6	21	,505
	Based on Median and with adjusted df	,913	6	9,263	,526
	Based on trimmed mean	1,551	6	21	,211

4.5 Analisis Besar Pengaruh EKBM Terhadap Kadar BUN

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
normal	,261	4	.	,828	4	,163
paracetamol	,302	4	.	,923	4	,555
EKBM1	,233	4	.	,946	4	,689
EKBM2	,214	4	.	,980	4	,904
EKBM3	,333	4	.	,828	4	,163
EKBM4	,237	4	.	,940	4	,653
EKBM5	,303	4	.	,791	4	,086

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Linearitas

Kadar BUN		Sign
Kelompok Perlakuan	<i>Linearity</i>	0,285
	<i>Deviation from Linearity</i>	0,643

4.6 Analisis Besar Pengaruh EKBM Terhadap Kadar Serum Kreatinin

Uji Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
normal	,293	4	.	,860	4	,262
paracetamol	,155	4	.	,998	4	,995
EKBM1	,335	4	.	,887	4	,370
EKBM2	,335	4	.	,887	4	,370
EKBM3	,299	4	.	,845	4	,209
EKBM4	,292	4	.	,779	4	,070
EKBM5	,263	4	.	,819	4	,142

a. Lilliefors Significance Correction

Uji Linearitas

Kadar SK dan		Sign
Kelompok	<i>Linearity</i>	0,000
Perlakuan	<i>Deviation from Linearity</i>	0,312

4.7 Analisis Dosis Efektif Maksimal EKBM Dalam Menurunkan Kadar BUN

Cubic**Model Summary**

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.845	.715	.672	3.920

The independent variable is Dosis.

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	769.664	3	256.555	16.698	.000
Residual	307.279	20	15.364		
Total	1076.943	23			

The independent variable is Dosis.

Coefficients

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Dosis	-.024	.010	-2.941	-2.425	.025
Dosis**2	1.147E-5	.000	3.534	.965	.346
Dosis**3	-1.697E-9	.000	-1.277	.	.
(Constant)	33.618	1.726		19.479	.000

4.8 Analisis Dosis Efektif Maksimal EKBM Dalam Menurunkan Kadar Serum Kreatinin

Tabel estimasi parameter dan tabel konstanta

Quadratic

Model Summary

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
.760	.577	.537	.172

The independent variable is Dosis EKBM.

ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	.846	2	.423	14.328	.000
Residual	.620	21	.030		
Total	1.465	23			

The independent variable is Dosis EKBM.

Coefficients

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Dosis EKBM	-.001	.000	-2.354	-4.305	.000
Dosis EKBM ** 2	2.181E-7	.000	1.822	3.332	.003
(Constant)	1.181	.062		19.029	.000

Lampiran 4.9 Dokumentasi Penelitian

