



**ANALISIS KADAR GSH PADA LAMBUNG TIKUS MODEL
GASTRITIS YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH**

SKRIPSI

Oleh
Bagas Wahyu Utama
NIM 162010101072

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**



**ANALISIS KADAR GSH PADA LAMBUNG TIKUS MODEL
GASTRITIS YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH**

SKRIPSI

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

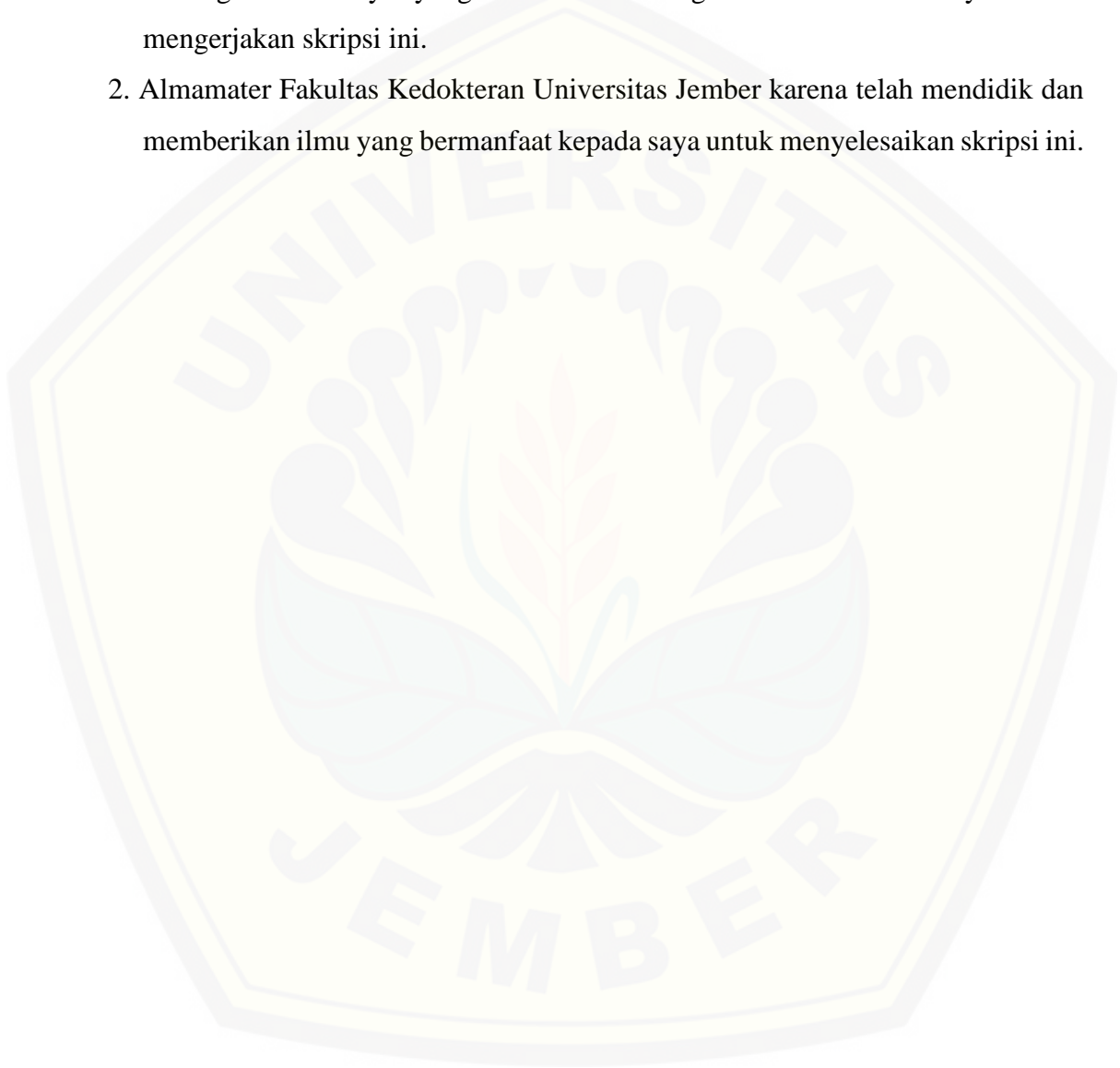
Oleh
Bagas Wahyu Utama
NIM 162010101072

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2020**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ibu saya, Alm. Umi Wahyuni dan ayah saya, Dwi Wahyudi serta seluruh anggota keluarga besar saya yang telah mendukung dan mendoakan saya dalam mengerjakan skripsi ini.
2. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember karena telah mendidik dan memberikan ilmu yang bermanfaat kepada saya untuk menyelesaikan skripsi ini.



MOTO

Sebaik – baik manusia adalah yang bermanfaat bagi manusia.

(HR. Ahmad, ath-Thabrani, ad-Daruqutni)*)



*) Albani, Muhammad Nashiruddin. 2008. *Shahih Al Jami' Ash-Shaghir* terjemahan Abu Muqbil Ahmad Yuswaji. Jakarta : Pustaka Azzam.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Bagas Wahyu Utama

NIM : 162010101072

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul "Analisis Kadar GSH pada Lambung Tikus Model Gastritis yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah" ialah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali beberapa kutipan yang telah saya ambil dan telah saya cantumkan sumbernya, belum pernah diajukan kepada institusi manapun, dan bukan hasil plagiasi. Saya bertanggung jawab atas kebenaran isi karya tulis ilmiah saya dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta saya bersedia mendapatkan sanksi apabila ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember,
Yang menyatakan,

Bagas Wahyu Utama
NIM 1620101072

SKRIPSI

**ANALISIS KADAR GSH PADA LAMBUNG TIKUS MODEL
GASTRITIS YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH**

oleh:

Bagas Wahyu Utama

162010101072

Pembimbing

Dosen Pembimbing 1 : dr. Zahrah Febianti, M.Biomed

Dosen Pembimbing 2 : dr. Adelia Handoko, M.Si

PENGESAHAN

Skripsi dengan judul “Analisis Kadar GSH pada Lambung Tikus Model Gastritis yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal : Jum’at, 20 November 2020

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji,

Ketua

dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si

NIP. 198409162008012003

Anggota I

dr. Dwita Aryadina Rachmawati, M.kes

NIP. 198010272008122002

Anggota II

dr. Zahrah Febianti, M.Biomed

NIP. 198802022014042001

Anggota III

dr. Adelia Handoko, M.Si

NIP. 1989010720140422001

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember



dr. Supangat M.Kes, Ph.D, Sp. BA

NIP 197304241999031002

RINGKASAN

Analisis Kadar GSH pada Lambung Tikus Model Gastritis yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah; Bagas Wahyu Utama; 162010101072; 2020; 70 halaman; Program Studi Pendidikan Dokter.

Gastritis merupakan peradangan atau perdarahan pada mukosa lambung, yang dapat bersifat akut atau kronis. Salah satu penyebab terjadinya gastritis yaitu obat-obatan *non-steroid anti inflammation drugs* (NSAID) seperti asam mefenamat. Asam mefenamat dapat menyebabkan gastritis melalui jalur stres oksidatif. Stres oksidatif dapat diatasi dengan meningkatkan antioksidan. Ekstrak kulit bawang merah memiliki kandungan flavonoid dan terpenoid yang dapat meningkatkan sintesis GSH yang dapat menghambat dan mengurangi radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan sel. Selain itu, ekstrak kulit bawang merah juga mengandung zat tannin yang dapat bekerja menghambat reaksi fenton sehingga dapat mengurangi stress oksidatif. Tujuan penelitian ini yaitu untuk menganalisis kadar GSH pada lambung tikus model gastritis yang diberi ekstrak kulit bawang merah.

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* dengan menggunakan sampel sebanyak 28 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu K0, K1, P1, P2. Tikus pada kelompok K0 diberi aquades 2 ml selama 14 hari, K1 diberikan Asam mefenamat 23,25 mg pada 7 hari pertama lalu 7 hari selanjutnya diberikan NaCMC, P1 diberikan asam mefenamat 23,25 mg pada 7 hari pertama lalu 7 hari selanjutnya diberikan ekstrak etanol kulit bawang merah 600 mg, P2 diberikan asam mefenamat 23,25 mg pada 7 hari pertama lalu 7 hari selanjutnya diberikan ekstrak etanol kulit bawang merah 1200 mg. Pengukuran kadar GSH lambung tikus menggunakan spektrofotometer yang dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Nilai rerata kadar GSH pada kelompok K0 sebesar $3,714 \pm 0,424$ mM/g, K1 sebesar $2,178 \pm 0,201$ mM/g, P1 sebesar $2,564 \pm 0,299$ mM/g, dan P2 sebesar $2,772 \pm 0,150$ mM/g. Dari hasil uji ANOVA didapatkan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$) dan hasil

uji post hoc menunjukkan bahwa kadar GSH menurun secara signifikan pada kelompok tikus yang diberi asam mefenamat (K1) jika dibandingkan dengan kelompok lainnya (K0, P1, dan P2). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian asam mefenamat 23,25 mg/hari secara peroral pada tikus Wistar dapat menyebabkan penurunan kadar GSH dan pemberian ekstrak kulit bawang merah pada dosis 600 dan 1200 dapat meningkatkan kadar GSH pada tikus Wistar yang diberi asam mefenamat tersebut. Hasil uji *post Hoc* juga menunjukkan bahwa tidak terjadi peningkatan kadar GSH yang signifikan antara kelompok P1 dan P2. Hal ini menyiratkan bahwa diperlukan rentang dosis yang lebih lebar untuk meningkatkan kadar GSH secara signifikan. Pemberian ekstrak kulit bawang merah pada dosis 600 dan 1200 sudah dapat meningkatkan kadar GSH, namun belum dapat mengembalikan kadar GSH pada kondisi normal. Hal ini menunjukkan bahwa diperlukan dosis yang lebih tinggi untuk mengembalikan kadar GSH pada kondisi normalnya. Hasil uji Regresi Linier dengan nilai $p=0,000$ ($p < 0,05$) dan nilai R sebesar 0,751 menunjukkan peningkatan dosis ekstrak kulit bawang merah berhubungan dengan peningkatan kadar GSH. Hal ini membuktikan adanya *dose-response relationship* antara ekstrak kulit bawang merah dengan kadar GSH. Nilai R square sebesar 0,565 menunjukkan bahwa pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang merah terhadap nilai kadar GSH sebesar 56,5%. Analisis statistik tersebut membuktikan bahwa pemberian ekstrak kulit bawang merah pada tikus model gastritis dapat meningkatkan kadar GSH pada jaringan lambung.

PRAKATA

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala karunia dan rahmat-Nya sehingga peneliti dapat dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “Analisis Kadar GSH pada Lambung Tikus Model Gastritis yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah”. Karya ilmiah ini disusun guna melengkapi tugas akhir dan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Jember (S1). Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih banyak kepada:

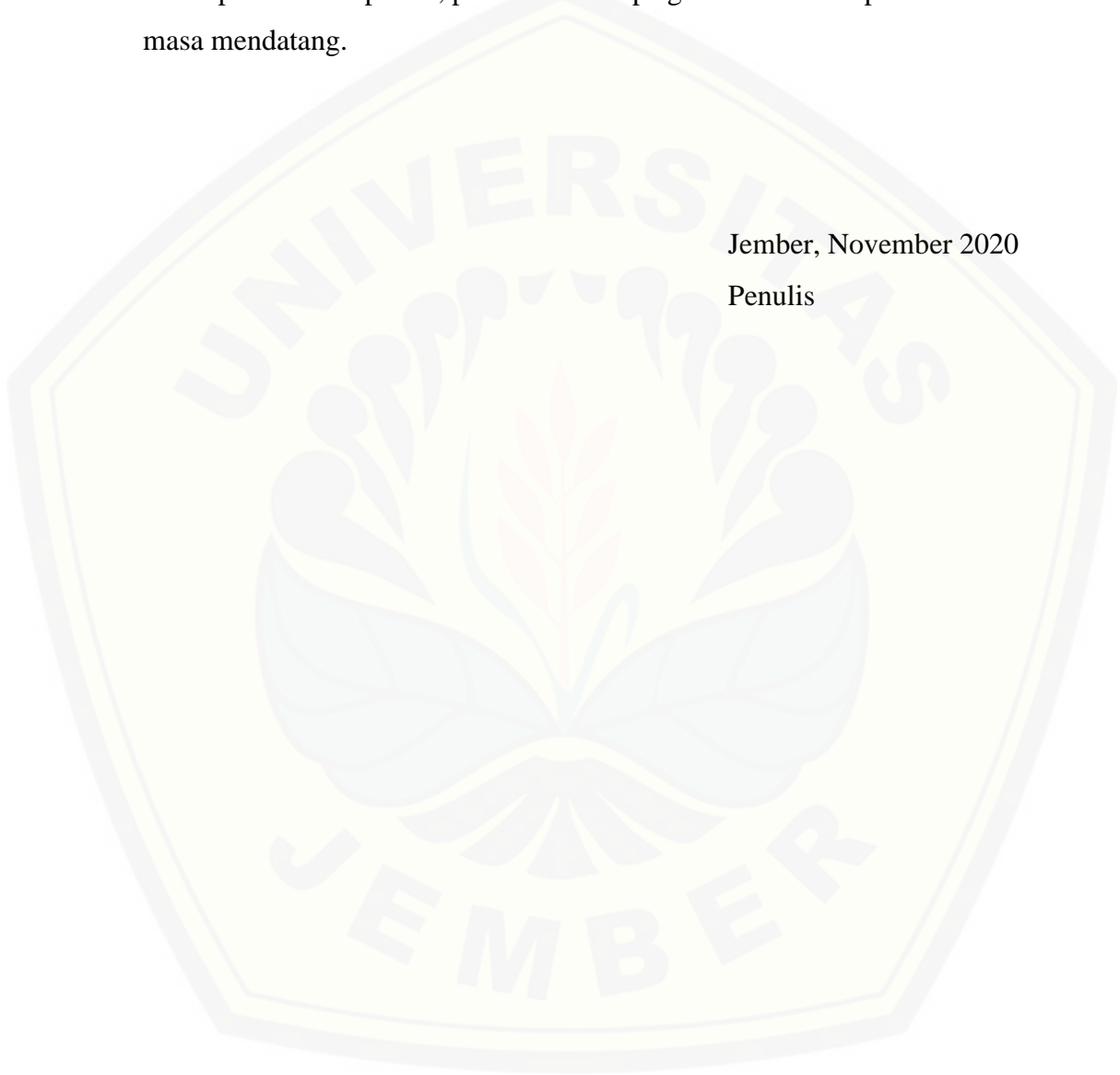
1. dr. Supangat, M.Kes, Ph.D, Sp. BA selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Jember;
2. dr. Zahrah Febianti, M.Biomed, selaku dosen pembimbing utama, dr. Adelia Handoko, M.Si, selaku dosen pembimbing anggota, dr. Elly Nurus Sakinah, M.Si, selaku dosen penguji utama, dan dr. Dwita Aryadina, M.Kes selaku dosen penguji anggota yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan membina saya dalam mengerjakan skripsi ini;
3. Lilik Maslian dan Nurul Istinaroh yang telah membantu saya dalam melakukan penelitian ini baik dalam perlakuan maupun penghitungan kadar GSH;
4. Kedua orang tua saya yang telah merawat dan mendidik saya sampai sekarang;
5. sahabat saya Salsabilla Galuh Alfani yang selalu memberi semangat dan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini;
6. teman saya Rafi Bintang Prasetyo yang mengerjakan penelitian bersama saya dan membantu saya menyelesaikan analisis data serta memberi masukan pada skripsi saya;
7. keluarga kos 007 Dika Febrian Frimana, Yehuda Tri Nugroho, Khoirul Fahri Arrijal, dan Khazimi Husein Asagiri yang mendukung dan menyemangati saya dalam menyusun skripsi ini;
8. teman-teman saya, Fellen, Aldi, Shiwi, Tyas, Asrori, Wahyu, Iqbal, Anang, Mush'ab, Affa dan, Danang yang telah membantu penelitian saya;

9. seluruh teman-teman seangkatan dan seperjuangan 2016 (LIGAMEN);
10. seluruh staf dan karyawan Dekanat Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini, penulis berharap agar tulisan ini dapat bermanfaat di masa mendatang.

Jember, November 2020

Penulis



DAFTAR ISI

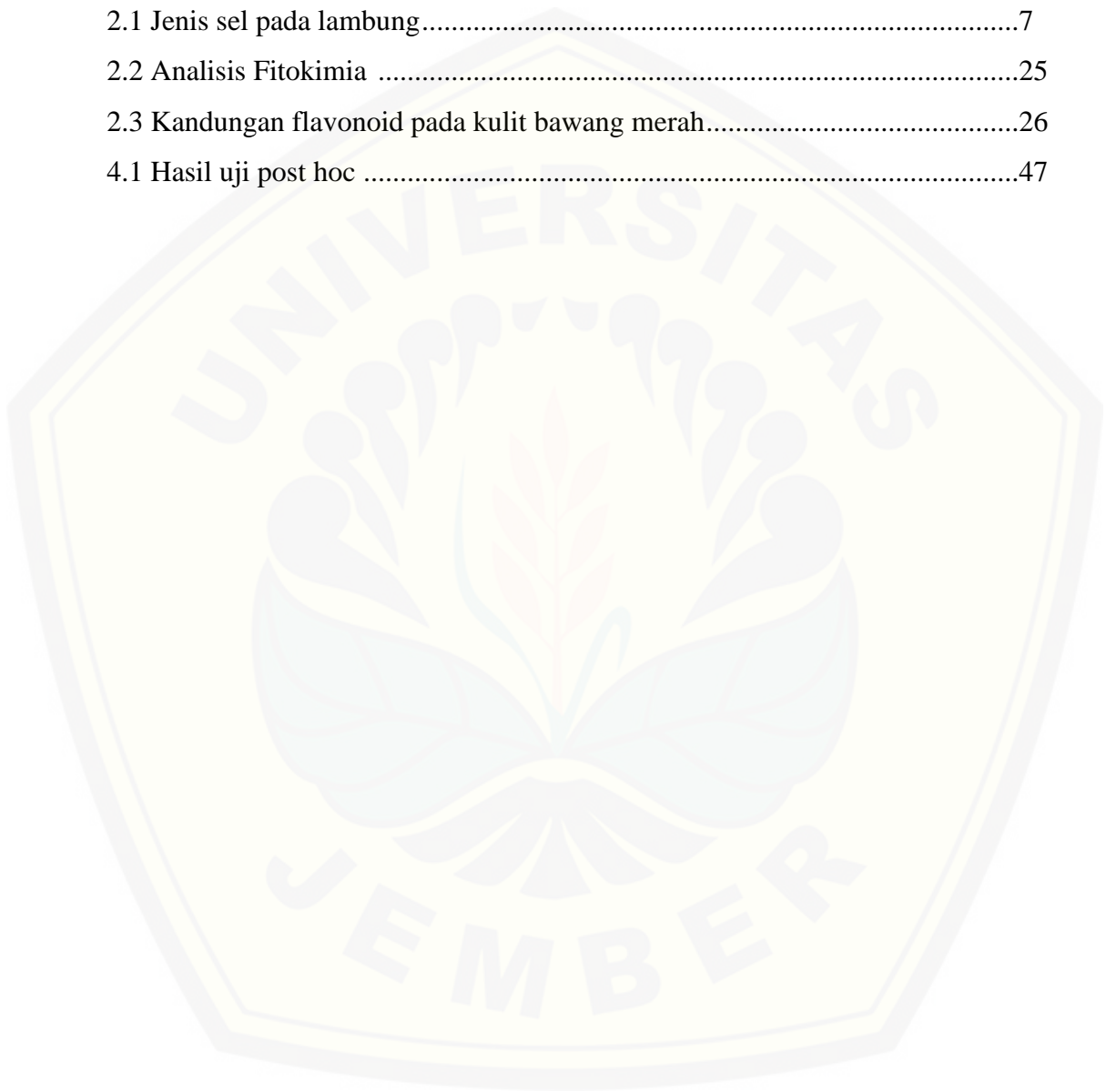
	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
PERSEMBAHAN	iii
MOTO	iv
PERNYATAAN	v
PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Lambung	5
2.1.1 Anatomi dan Histologi	5
2.1.2 Fisiologi	7
2.2 Gastritis	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Klasifikasi	9
2.2.3 Patofisiologi	10
2.2.4 Terapi	12
2.3 Antioksidan	15
2.3.1 Klasifikasi Antioksidan	15
2.3.2 Glutathione	18
2.3.3 Metode Pengukuran Kadar GSH	20

2.4 Asam Mefenamat	21
2.4.1 Farmakodinamik.....	22
2.4.2 Farmakokinetik.....	22
2.5 Bawang Merah	22
2.5.1 Kandungan Kulit Bawang Merah.....	24
2.5.2 Flavonoid.....	25
2.5.3 Antrakuinon.....	27
2.5.4 Cardiac glycoside	28
2.5.5 Tannin.....	28
2.5.6 Terpenoid.....	29
2.6 Model Hewan Coba Gastritis	30
2.7 Peran Kulit Bawang Merah pada Gastritis	30
2.8 Kerangka Teori	32
2.10 Hipotesis Penelitian	35
BAB 3. METODE PENELITIAN	36
3.1 Rancangan Penelitian	36
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.3 Sampel Penelitian	37
3.3.1 Sampel.....	37
3.3.2 Besar Sampel.....	38
3.4 Variabel Penelitian	38
3.4.1 Variabel Bebas	38
3.4.2 Variabel Berikat	39
3.4.3 Variabel Terkendali.....	39
3.5 Definisi Operasional	39
3.6 Instrumen Penelitian	40
3.6.1 Alat	40
3.6.2 Bahan.....	40
3.7 Prosedur Penelitian	41
3.7.1 Uji Kelayakan Etik	41
3.7.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah	41
3.7.3 Perlakuan Hewan Coba	42

3.7.4 Pengambilan jaringan lambung	42
3.7.5 Pemeriksaan kadar GSH.....	43
3.8 Analisis Data	43
3.9 Alur Penelitian.....	44
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	45
4.1 Hasil.....	45
4.2 Analisis Data.....	46
4.2.1 Uji Normalitas	46
4.2.2 Uji Homogenitas.....	46
4.2.3 Uji ANOVA	47
4.2.4 Uji Regresi.....	47
4.3 Pembahasan.....	48
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1 Kesimpulan	53
5.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54
LAMPIRAN.....	61

DAFTAR TABEL

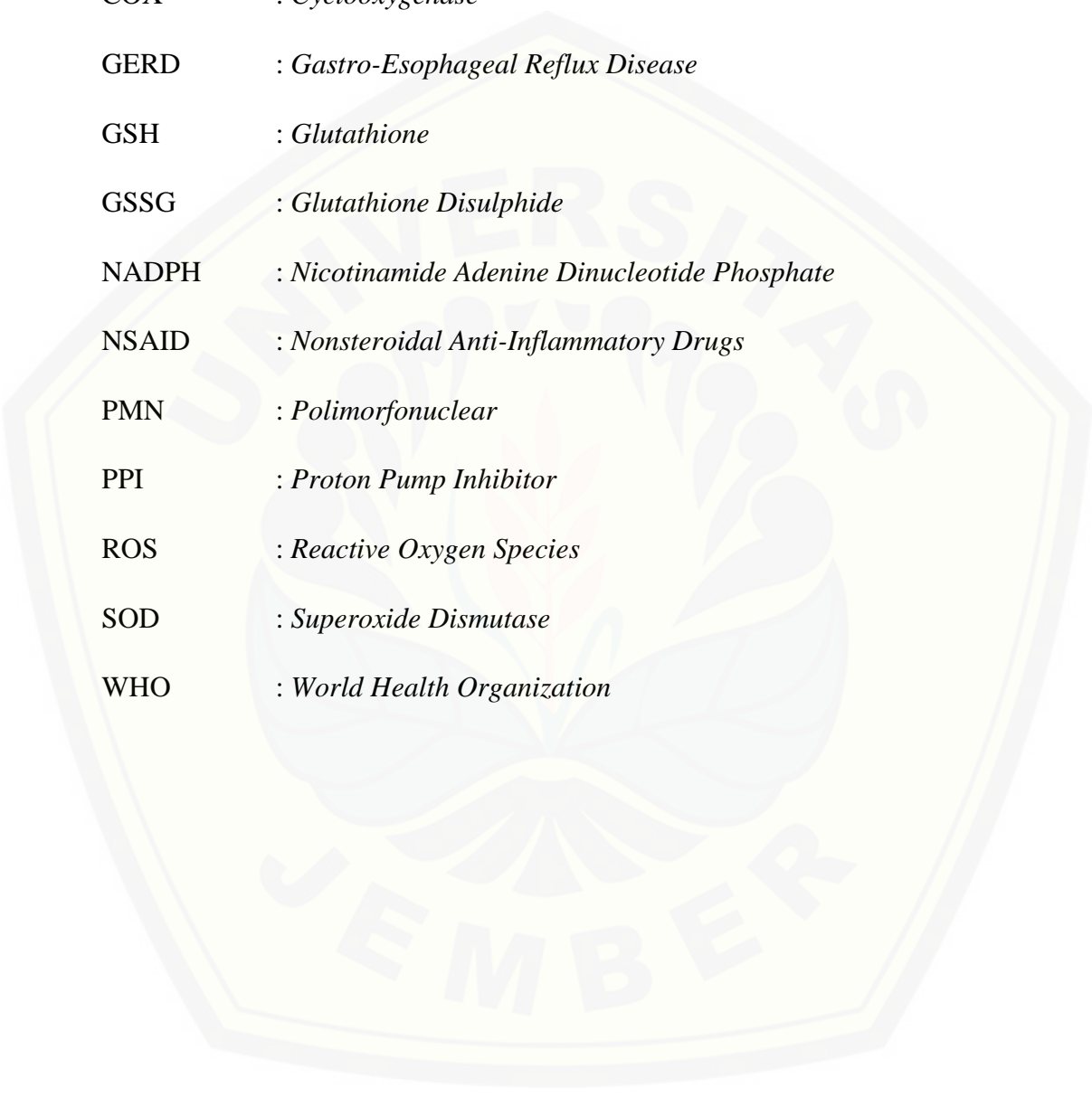
	Halaman
2.1 Jenis sel pada lambung.....	7
2.2 Analisis Fitokimia	25
2.3 Kandungan flavonoid pada kulit bawang merah.....	26
4.1 Hasil uji post hoc	47



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi Lambung	6
2.2 Proses <i>Uncoupling Mitochondria</i>	11
2.3 Struktur GSH.....	18
2.4 Siklus dalam melawan ROS.....	19
2.5 Struktur kimia asam mefenamat	22
2.6 <i>Allium cepa var. ascalonicum</i>	24
2.7 Struktur umum quercetin	26
2.8 Kerangka teori	33
2.9 Kerangka konsep	34
3.1 Rancangan Penelitian	37
3.2 Alur penelitian	44
4.1 Kadar GSH lambung tikus	46
4.2 Efek NSAID pada ulkus	50

DAFTAR SINGKATAN



COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
GERD	: <i>Gastro-Esophageal Reflux Disease</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
GSSG	: <i>Glutathione Disulphide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PMN	: <i>Polimorfonuclear</i>
PPI	: <i>Proton Pump Inhibitor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gastritis merupakan kondisi peradangan mukosa lambung yang ditandai oleh nyeri epigastrium, sendawa, mual, muntah, perdarahan, dan hematemesis. Menurut data WHO pada tahun 2015 angka kejadian gastritis di dunia mencapai 4,9 juta kasus. Kasus gastritis paling banyak terjadi di benua Asia dan Afrika. Angka kejadian gastritis pada beberapa daerah di Indonesia cukup tinggi dengan 274,396 kasus dari 238 juta jiwa penduduk. Gastritis dapat bersifat akut, kronis, difus, atau lokal. Gastritis dapat disebabkan oleh berbagai hal, salah satunya adalah konsumsi NSAID (*Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug*) (Muszyński dkk., 2016).

Asam mefenamat merupakan salah satu jenis NSAID yang sering digunakan karena termasuk golongan obat yang dijual bebas tanpa resep dokter. Masyarakat sering menggunakannya sebagai obat antinyeri. Prevalensi penggunaan NSAID di kota Surabaya mencapai angka 67,03% dan golongan NSAID yang banyak dibeli yaitu asam mefenamat mencapai 28,44% (Halim dkk., 2018). Asam mefenamat tergolong dalam kelompok NSAID non-selektif sehingga asam mefenamat mampu menghambat enzim cyclooxygenase (COX) baik COX-1 maupun COX-2. Penghambatan terhadap COX-1 menyebabkan tidak terbentuknya prostasiklin yang bersifat sitoprotektif terhadap mukosa lambung. Konsumsi asam mefenamat pada dosis maksimal menyebabkan peradangan pada mukosa lambung. Pada gastritis akibat penggunaan NSAID dapat ditemui adanya vasodilatasi, infiltrasi limfosit dan PMN, dan edema lamina propria. Pemberian asam mefenamat 23,25 mg/hari selama 7 hari pada tikus menyebabkan kondisi gastritis (Sembiring dkk., 2017).

Gastritis yang disebabkan oleh asam mefenamat juga dapat disebabkan oleh mekanisme *ion trapping*. Asam mefenamat merupakan asam organik lemah yang cenderung bersifat non-ionisasi didalam getah lambung sehingga lebih larut dalam lemak. Hal ini akan memudahkan asam mefenamat berdifusi melintasi membran sel epitel mukosa lambung ke sitoplasma yang memiliki pH netral. Dalam pH netral, asam mefenamat cenderung terionisasi dan relatif lipofobik. Oleh karena itu asam

mefenamat terperangkap dan menumpuk dalam sel epitel mukosa lambung sehingga mengubah pH sitoplasma menjadi lebih asam. Perubahan pH sitoplasma akan mengganggu fungsi mitokondria sehingga terjadi proses *uncoupling* pada transfer electron dan fosforilasi oksidatif. Molekul NSAID yang bersifat asam akan mempengaruhi *mitochondrial transmembran potential* (MTP). Proses *uncoupling* tersebut akan memicu elektron untuk masuk kembali ke matriks dan berikatan dengan oksigen sehingga terbentuk superoksida. Superoksida akan bergabung dengan ion H^+ membentuk hidrogen peroksida yang dapat merusak membran sel. Hal ini menyebabkan pembebasan sitokrom C dari ruang intermembran mitokondria ke dalam sitosol. Mekanisme tersebut menyebabkan peroksidasi lipid seluler, sehingga menyebabkan apoptosis seluler (Bjarnason dkk., 2018). Radikal bebas tersebut akan menyerang sel termasuk membran, mitokondria, dan DNA maka sel mempertahankan diri dengan menggunakan antioksidan enzimatik seperti superoksida dismutase (SOD) dan non-enzimatik seperti glutathione (GSH). Senyawa non-enzimatik seperti GSH disintesis oleh hepatosit dan dapat didistribusi ke sel atau jaringan lain. Asam mefenamat akan menyebabkan peroksidasi lipid pada jaringan lambung dengan mekanisme ion trapping. Hal ini akan memicu penurunan GSH pada jaringan lambung karena GSH bekerja melawan ROS untuk melindungi sel agar tidak terjadi cedera yang lebih parah (Lee dkk., 2014). Kadar GSH dalam tubuh dapat dipengaruhi oleh zat – zat fitokimia yang banyak terkandung pada tumbuhan seperti genistein, kaempferol, dan quercetin (Boadi dkk., 2016). Obat gastritis pada saat ini berdasarkan cara kerjanya terbagi menjadi tiga golongan, yaitu obat yang bekerja mengurangi sekresi asam lambung, analog prostaglandin bekerja untuk meningkatkan proteksi dari mukosa lambung dan obat yang bekerja menetralkan asam lambung (Goodman dan Gilman, 2001). Hingga saat ini belum ada obat gastritis yang cara kerjanya sebagai antioksidan, padahal NSAID dapat memicu terbentuknya ROS yang dapat melukai mukosa lambung sehingga menyebabkan gastritis (Matsui, 2011).

Bawang merah merupakan produk hortikultura terbesar kedua setelah tomat, tetapi kulit bawang merah banyak dibuang begitu saja. Berdasarkan prinsip *zero waste*, manusia harus memanfaatkan sumber daya semaksimal mungkin dan

meminimalisasi timbunan sampah. Berbagai penelitian membuktikan bahwa kulit bawang merah memiliki banyak manfaat (Arshad dkk., 2017).

Pada beberapa penelitian, kulit bawang merah mengandung flavonoid yang memiliki banyak manfaat untuk kesehatan. Kandungan flavonoid tertinggi pada kulit bawang merah ialah quercetin yang memiliki pengaruh pada aktivitas antioksidan pada tubuh (Lee dkk., 2014). Quercetin adalah flavonoid yang ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran, memiliki sifat biologis yang unik yaitu dapat meningkatkan kinerja mental atau fisik dan mengurangi risiko infeksi. Quercetin memiliki banyak manfaat potensial bagi kesehatan yaitu memiliki kemampuan untuk menghambat peroksidasi lipid, aktivitas anti-karsinogenik, antiinflamasi, antivirus, antioksidan, psikostimulan, agregasi platelet dan permeabilitas kapiler, serta menstimulasi biogenesis mitokondria (Li dkk., 2014). Penelitian terbaru menyebutkan bahwa quercetin memiliki aktivitas antioksidan bagi tubuh karena dapat menstimulasi sintesis GSH (Xu dkk., 2019).

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa flavonoid jenis quercetin mampu memperbaiki kondisi gastritis pada tikus yang diinduksi asam mefenamat (Pasaribu dkk., 2013, Shafira dkk., 2016, dan Sembiring dkk., 2017). Kulit bawang merah mengandung berbagai zat yang berpotensi sebagai antioksidan namun kurang dimanfaatkan, sementara itu sampai saat ini pengobatan gastritis yang bekerja melalui mekanisme antioksidan belum ada sehingga peneliti ingin mengetahui aktivitas antioksidan ekstrak etanol bawang merah terhadap model tikus gastritis.

1. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah dikemukakan, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu Apakah pemberian ekstrak kulit bawang merah mempengaruhi kadar GSH pada lambung tikus model gastritis?

1. 3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang dan rumusan masalah diatas, tujuan penelitian ini yaitu sebagai berikut.

a. Tujuan Umum

Untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang merah terhadap kadar GSH lambung tikus model gastritis.

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar GSH normal pada lambung tikus Wistar
2. Menganalisis pengaruh ekstrak kulit bawang merah terhadap kadar GSH lambung.
3. Menganalisis dosis efektif ekstrak kulit bawang merah yang berpengaruh terhadap kadar GSH lambung tikus model gastritis.
4. Menganalisis hubungan *dose-response relationship* dari ekstrak kulit bawang merah terhadap kadar GSH lambung

1. 4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu sebagai berikut.

a. Manfaat Bagi Peneliti

Manfaat penelitian bagi peneliti yaitu sebagai penerapan disiplin ilmu yang telah dipelajari guna mengembangkan dan menambah wawasan keilmuan peneliti.

b. Manfaat Bagi Masyarakat

Manfaat penelitian bagi masyarakat yaitu menambah wawasan masyarakat tentang manfaat dari kulit bawang merah.

c. Manfaat Bagi Lingkungan

Manfaat penelitian bagi lingkungan yaitu dapat memanfaatkan sumber daya alam secara efektif dan efisien.

d. Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan dan Institusi

Manfaat penelitian bagi ilmu pengetahuan dan institusi yaitu penelitian ini dapat dilanjutkan dengan penelitian yang lebih mendalam agar kulit bawang merah dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lambung

Lambung (gaster) merupakan bagian *tractus gastrointestinalis* yang berbentuk seperti huruf J dan memiliki kemampuan dilatasi paling besar. Lambung terletak diantara intestinum tenue dan esophagus pars abdominalis. Lambung berada pada regio epigastrium, umbilicalis, dan hypocondrium sinistra abdomen (Drake dkk., 2016).

2.1.1 Anatomi dan Histologi

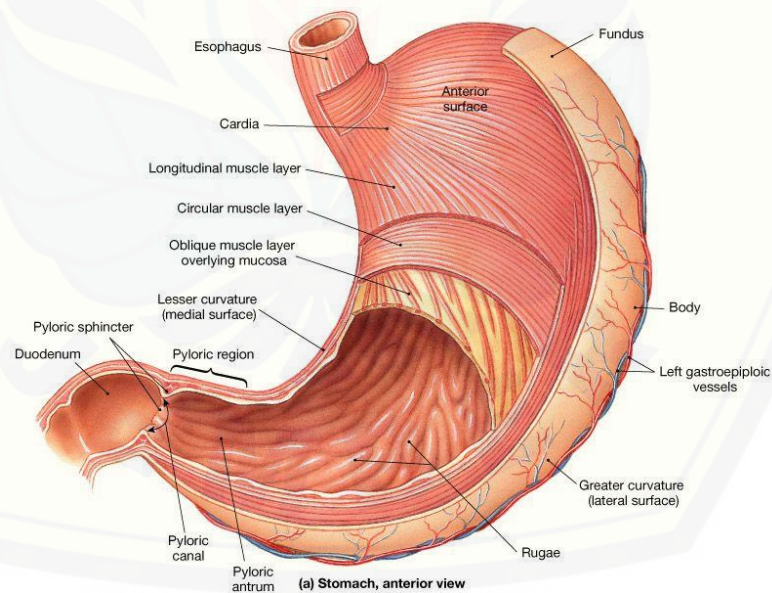
Lambung terbagi menjadi 4 regio, yaitu *pars cardiaca*, *fundus gastricus*, *corpus gastricum*, dan *pars pylorica*. *Pars cardiaca* yang terletak pada sebelah kanan fundus merupakan bagian yang mengelilingi lubang esophagus yang masuk ke dalam lambung. *Fundus gastricus* merupakan area yang terletak di atas ostium cardiacum. *Corpus gastricum* merupakan daerah terluar dan terbesar dari lambung. *Pars pylorica* merupakan regio paling distal dari lambung yang terbagi menjadi *canalis pyloricum* yang sempit dan *antrum pyloricum* yang lebar. Pylorus merupakan bagian paling distal dari pars pylorica gaster. Otot sirkular pada pylorus mengalami kontraksi kuat serta penebalan sehingga membentuk musculus sphincter pylori. Penebalan dari cincin musculorum atau sphincter pyloricum mengelilingi lubang distal lambung disebut ostium pyloricum. Kontraksi otot yang kuat pada pylorus menyebabkan canalis pyloricum menjadi sempit (Paulsen dan Waschke, 2013).

Curvatura gastrica major memiliki lengkungan hingga mencapai lien. Dari sisi ventral, sebagian besar permukaan lambung tertutup oleh lobus kiri hepar hingga mencapai abdomen atas kiri. Curvatura gastrica major merupakan letak perlekatan dari ligamentum gastrospleicum. Bursa omentalis terletak di belakang lambung sebagai celah peritoneal yang sempit dengan pankreas sebagai dinding belakang. Lambung dibungkus oleh peritoneum sehingga dapat bergeser dengan baik terhadap organ-organ yang berada di sekitarnya. Hal ini sangat penting untuk mempertahankan fungsi peristaltik. Curvatura minor merupakan tempat perlekatan omentum minus yang terletak pada sisi kanan lambung (Mahadevan, 2014).

Dinding keseluruhan lambung memiliki tebal sekitar 3-10 mm. Lapisan tunica muscularis lambung terdiri dari 3 lapis otot yaitu:

1. lapisan otot longitudinal (*stratum longitudinale*) yang dominan pada *curvatura gastrica major*;
2. lapisan otot melingkat dalam (*stratum circulare*) yang mencolok pada *corpus gastricum* dan paling kuat pada *canalis pyloricum*;
3. lapisan otot oblik paling dalam (*fibrae obliquae*) yang terbentuk dari *stratum circulare* dan dapat diamati dengan baik di *corpus*.

Tiga lapis otot pada lambung berfungsi untuk mencampur bolus makanan. Kontraksi dari otot lambung menyebabkan komponen makanan padat dalam cairan lambung dapat dihancurkan oleh dinding lambung. Campuran makanan yang telah hancur dapat melewati *ostium pylorus* tanpa hambatan. Lipatan-lipatan memanjang, *plicae gastricae*, tersusun membentuk *canalis gastricus* yang dapat mengarahkan cairan lambung yang berasal dari pintu masuk lambung menuju ke pylorus dengan cepat (Mescher, 2016). Anatomi lambung lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Anatomi Lambung (Sumber: Netter, 2014)

Kelenjar-kelenjar lambung terdapat pada bagian fundus dan corpus berfungsi membantu proses pencernaan secara kimiawi serta melindungi mukosa lambung. Jenis sel yang terdapat pada lambung disajikan dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Jenis sel pada lambung

Sel	Fungsi
<i>Mucous neck cells</i>	Mensekresi mukus bikarbonat yang berfungsi memberikan penghalang fisik antara lumen dan epitel serta sebagai buffer dari asam lambung untuk menghindari kerusakan epitel.
Sel Parietal	Mensekresikan HCl dan faktor intrinsik untuk mengaktifkan pepsin dan membunuh bakteri serta untuk absorpsi vitamin B12.
ECL Cells	Mensekresikan histamin untuk menstimulasi sekresi dari asam lambung.
Chieff cells	Mensekresikan <i>pepsinogen gastric lipase</i> untuk mencerna protein dan lemak.
G cells	Mensekresi gastrin untuk menstimulasi sekresi dari asam lambung.
D cells	Mensekresikan somatostatin untuk menghambat sekresi dari asam lambung.
Mucous cells (epitel gaster)	Mensekresikan mucus pepsinogen untuk memberikan penghalang fisik antara lumen dan epitel serta mencerna protein.

(Sumber; Arin dkk., 2017)

2.1.2 Fisiologi

Lambung merupakan sistem pencernaan yang terletak di kavitas abdomen bagian kiri atas. Lambung menerima bolus makanan dari esofagus melalui sfingter

gastroesofageal dan menyalurkan isinya ke duodenum melalui sfingter pilorus. Bolus makanan dicerna oleh getah lambung agar lebih mudah diserap sebagai nutrisi oleh usus halus. Lambung memproses makanan ini dengan cara melakukan kontraksi lapisan *inner oblique* dari *muscularis externa* secara kuat ke arah depan dan belakang. Lapisan *circular* dan *longitudinal* memfasilitasi pengosongan getah lambung melalui sfingter pilorus yang hanya memungkinkan cairan dan partikel makanan yang cukup kecil untuk melewatinya. Pengosongan lambung dapat diperlambat dengan adanya lemak dan asam dalam duodenum, stres, olahraga, dan beberapa hormon. Getah lambung yang tidak dapat disalurkan akan tetap berada di lambung sampai dapat melewati sfingter pilorus. Kontraksi otot polos lambung diatur oleh gelombang lambat yang dihasilkan oleh sel interstitial myenteric cajal, yang berfungsi sebagai alat pacu saluran pencernaan (Usselman, 2017).

Lambung tidak mengabsorpsi nutrisi tubuh secara signifikan tetapi beberapa zat seperti alkohol dan aspirin dapat diserap. Sel parietal mensekresikan faktor intrinsik yang berperan penting dalam penyerapan vitamin B12. Asam klorida (HCl) merupakan zat utama penyusun asam lambung yang disekresikan oleh sel parietal. Hidrogen (H^+) dan chlor (Cl^-) disekresikan secara terpisah oleh pompa hidrogen atau potassium ATPase dan kanal Cl di lambung. Pepsinogen merupakan proenzim dari pepsin yang disekresikan oleh *chieff cell*. Asam lambung menciptakan lingkungan asam yang dapat mendenaturasikan protein dan mengaktifasi perubahan pepsinogen menjadi pepsin. Pepsin memecah protein menjadi peptida yang lebih kecil sehingga dapat di proses dan diabsorpsi oleh usus halus. Sekresi dari asam diregulasi baik secara hormonal maupun neural, meliputi gastrin, histamin, prostaglandin, somatostatin, *gastric inhibitory polipeptide*, sekretin, dan nervus vagus. Penghambatan sekresi asam untuk menghindari berbagai komplikasi asam berlebih umumnya dilakukan dengan pemberian *proton pump inhibitor*. Lingkungan asam pada lambung tidak hanya berfungsi untuk mendenaturasi protein tetapi juga sebagai pertahanan terhadap agen infeksius. Terdapat sel sekretori pada kelenjar lambung yaitu sel foveolar dan sel enteroendokrin. Sel foveolar berfungsi sebagai pelindung lambung dari sifat korosif yang disebabkan oleh lingkungan asam dengan memproduksi mukus dan bikarbonat (HCO_3^-). Sel enteroendokrin mensekresikan

berbagai hormon pencernaan seperti gastrin, somatostatin dan ghrelin. Gastrin dilepaskan sebagai respon terhadap peningkatan distensi lambung, peningkatan pH lambung, dan adanya asam amino dalam lambung (Ramsay dkk., 2011).

2.2 Gastritis

2.2.1 Definisi

Gastritis adalah proses inflamasi yang terjadi pada lapisan mukosa dan submukosa lambung. Diagnosis gastritis paling sering ditegakkan hanya dengan melihat kondisi klinis pasien tanpa melakukan pemeriksaan histopatologi. Penyebab gastritis antara lain infeksi bakteri *Helicobacter pylori*, penggunaan antibiotik, autoimun, virus, dan konsumsi NSAID. Manifestasi klinis gastritis tidak khas. Namun, pada pasien gastritis dapat ditemui keluhan berupa dispepsia, nyeri epigastrium, sendawa, serta mual (Setiati dkk., 2011).

2.2.2 Klasifikasi

Gastritis dapat diklasifikasikan menjadi gastritis akut dan gastritis kronik. Gastritis akut merupakan proses peradangan mukosa lambung sementara. Gastritis akut pada umumnya tidak menimbulkan gejala, namun dapat dijumpai berbagai derajat nyeri epigastrium, mual, dan muntah. Erosi mukosa, ulkus, perdarahan, hematemesis, dan melena dapat ditemukan pada kasus yang berat. Gastritis kronis biasanya memiliki gejala lebih ringan daripada gastritis akut tetapi berlangsung lebih lama. Mual serta perasaan tidak nyaman pada abdomen bagian atas dapat disertai dengan muntah, namun kejadian hematemesis pada gastritis kronik jarang terjadi. Gastritis berdasarkan etiologi dapat diklasifikasikan yaitu gastritis akibat infeksi *H. pylori* dan *non H. pylori*. Gastritis *non H. pylori* dapat disebabkan oleh infeksi virus, jamur, dan konsumsi NSAID jangka panjang (Setiati dkk., 2011).

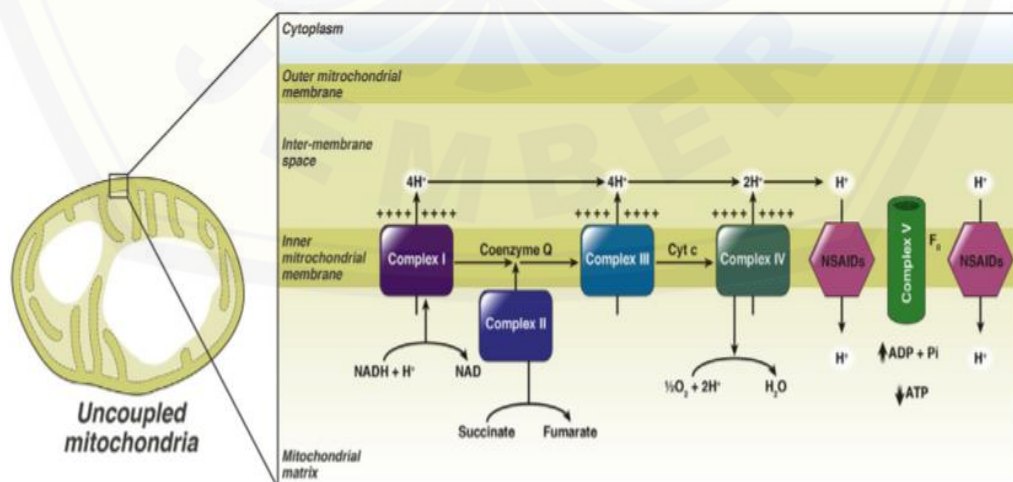
2.2.3 Patofisiologi

Patofisiologi gastritis akibat *Helicobacter pylori* dibagi menjadi dua yaitu gastritis kronis non atrofi predominasi antrum dan gastritis kronis atrofi multifokal. Gastritis kronis non atrofi predominasi antrum memiliki ciri khas antara lain terdapat inflamasi moderat pada mukosa antrum, inflamasi ringan pada korpus atau tanpa inflamasi. Regio antrum tidak ditemukan adanya atrofi maupun metaplasia. Kondisi klinis dari pasien biasanya asimtomatis, namun memiliki resiko penyakit berlanjut yaitu tukak duodenum. Gastritis kronis atrofi multifokal memiliki karakteristik berupa inflamasi pada hampir seluruh mukosa lambung. Inflamasi yang terjadi biasanya sangat berat hingga terdapat atrofi atau metaplasia pada regio korpus dan antrum. Gastritis kronis atrofi multifokal merupakan faktor risiko terbesar dari karsinoma lambung dan displasia epitel mukosa lambung (Kasper dkk., 2015).

Gastritis akibat NSAID memiliki patofisiologi yang berbeda dari gastritis akibat *H. pylori*. Teori pertama adalah NSAID akan menghambat kerja COX-1 dan COX-2 sehingga respon inflamasi tidak terbentuk. Penghambatan COX-1 menyebabkan penurunan sintesis prostaglandin sehingga menyebabkan penurunan proteksi mukosa lambung sehingga mukosa lambung lebih rentan mengalami cedera yang disebabkan oleh asam lambung (Greenberger, dkk., 2016). Peran COX-1 dalam proteksi mukosa lambung lebih besar daripada COX-2, namun kedua isoenzim ini berkontribusi penting dalam perlindungan mukosa lambung. Risiko inflamasi mukosa lambung akibat konsumsi NSAID non-selektif paling banyak ditemukan pada bagian corpus. Agen selektif COX-2 tetap memiliki efek gastropati atau gastritis (Kumar, dkk., 2018).

Teori kedua adalah teori *ion trapping*, NSAID terperangkap dan tertumpuk di dalam sel. Sebagian besar NSAID adalah asam organik lemah dimana didalam getah lambung bersifat non-terionisasi dan larut dalam lemak. Hal ini akan memudahkan NSAID berdifusi melintasi membran sel epitel mukosa lambung ke sitoplasma yang memiliki pH netral. Dalam pH netral, NSAID diubah menjadi bentuk terionisasi dan relatif lipofobik. Oleh karena itu NSAID masuk dan menumpuk dalam sel terutama pada organel mitokondria sehingga menyebabkan cedera sel (Matsui dkk., 2011). Selain itu, NSAID akan menembus lapisan mucus

lambung yang terdiri dari fosfolipid monolayer. NSAID juga dapat membentuk kompleks dan merusak membran fosfolipid bilayer penyusun epitel mukosa lambung serta merusak *tight junction* pada epitel mukosa lambung. Hal ini menyebabkan NSAID akan menumpuk dalam di dalam sitoplasma dan menembus *outer-membrane* mitokondria yang juga memiliki struktur fosfolipid bilayer. Selanjutnya, molekul NSAID akan membentuk kompleks dengan fosfolipid yang terdapat pada inner-membrane mitokondria dan membentuk ionopore. Ionopore bentukan NSAID ini akan menyebabkan ion H^+ yang menumpuk di ruang intermembran masuk ke matriks mitokondria melalui kanal ini, bukan melalui kanal ATP sintase. Akibatnya, tidak terbentuk ATP karena influx ion H^+ tidak diikuti dengan fosforilasi oksidatif. Hal inilah yang dinamakan *uncoupling*. Selain metabolisme energi, mitokondria juga berperan dalam regulasi kematian sel. Ketika terjadi *uncoupling*, maka akan memicu sinyal detrimental ke dalam mitokondria, seperti influx air ke dalam matriks mitokondria yang menyebabkan edema mitokondria. Kebocoran ini juga berdampak pada perubahan *mitochondrial transmembran potential* (MTP) sehingga elektron yang telah dilepas keluar kembali menuju matriks dan berikatan dengan oksigen membentuk O_2^- . Radikal bebas O_2^- di dalam matriks akan berikatan dengan 2 ion H^+ sehingga terbentuklah molekul hidrogen peroksida (H_2O_2). Peroksida ini dapat berikatan dengan fosfolipid membrane seluler (Bjarnason dkk.,2018). Proses *uncoupling mitochondria* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Proses *Uncoupling Mitochondria* (Sumber: Bjarnason dkk., 2018)

Radikal bebas yang berasal dari mitokondria tersebut akan menyebabkan terjadinya pelepasan sitokrom C. Mekanisme tersebut menyebabkan aktivasi kaspase 9 dan kaspase 3 serta peroksidasi lipid seluler, sehingga menyebabkan apoptosis seluler. Hambatan pada ikatan mitokondria juga menurunkan konsentrasi ATP intraseluler, kebocoran Ca^{2+} dari mitokondria, ketidakseimbangan osmotik seluler dan hilangnya kontrol dari sambungan intraseluler sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas dan kerusakan mukosa yang berkelanjutan (Matsui, 2011). Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar MDA jaringan lambung karena MDA merupakan salah satu hasil dari metabolisme peroksidasi lipid. Selain itu juga terjadi penurunan kadar SOD dan GSH pada jaringan lambung karena bekerja untuk melawan radikal bebas (Oktaviyanti dkk., 2016).

2.2.4 Terapi

Farmakologi obat gastritis terbagi menjadi tiga golongan berdasarkan cara kerjanya, yaitu mengurangi sekresi asam lambung, analog prostaglandin, dan menetralkan asam lambung.

1. Obat-obat yang mengurangi sekresi asam lambung

Obat golongan ini bertujuan mengurangi sekresi asam lambung sehingga volume asam lambung tidak bertambah. Terdapat dua jenis obat yaitu inhibitor pompa proton dan antagonis reseptor histamin H_2 .

a. *Proton Pump Inhibitor (PPI)*

PPI (*Proton Pump Inhibitor*) merupakan obat yang bekerja dengan cara menghambat pompa ion H^+ , K^+ -ATPase lambung (pompa proton). Obat-obatan yang termasuk jenis ini meliputi omeprazol, lasoprazol, rabeprazol, dan pantoprazol. Obat-obat tersebut merupakan alfa-piridilmetilsulfinil benzimidazole yang memiliki substituen berbeda pada gugus piridin atau benzimidazol. Obat jenis PPI diaktivasi oleh suasana asam, karena itu obat jenis ini diberikan secara peroral. Obat akan diserap oleh usus halus kemudian didistribusikan melalui aliran darah untuk mencapai sel targetnya, yaitu sel parietal. Obat akan menumpuk pada kanalikuli sel parietal karena bersifat basa lemah. Senyawa obat ini dikatalisis oleh proton pada sel parietal dan akan menghasilkan produk akhir berupa asam sulfenat atau sulfenamida

tiofilat. Senyawa ini teraktivasi dan akan membentuk ikatan kovalen dengan gugus sulfhidril dari sistein di ekstrasel dari kanal H^+ , K^+ -ATPase. Ikatan senyawa obat dengan sistein 813 dibutuhkan untuk menghambat sekresi asam. Produksi asam lambung harian dapat berkurang 95% atau lebih dengan pemberian PPI dosis terapi. Obat jenis PPI tidak stabil pada pH rendah, oleh karena itu senyawa yang terkandung dalam granul obat dilindungi oleh gelatin atau tablet salut enterik. Granul akan larut dalam suasana basa, oleh karena itu obat tidak akan terurai di lambung dan esofagus. Penggunaan terapeutik PPI ditujukan untuk pasien ulkus lambung dan duodenum, serta GERD (*Gastro-Esophageal Reflux Disease*). PPI merupakan terapi utama sindrom Zollinger-Ellison (Goodman dan Gilman, 2001).

b. Antagonis reseptor histamin H_2

Antagonis reseptor H_2 bekerja sebagai kompetitor reversibel histamin untuk berikatan pada reseptor H_2 di membran basolateral sel parietal. Beberapa contoh obat golongan ini yaitu simetidin, ranitidin, famotidin, dan nizatidin. Efek utama dari antagonis reseptor H_2 yaitu dapat menurunkan sekresi asam basal dan produksi asam yang distimulasi. Obat golongan ini efektif dalam menurunkan produksi asam pada malam hari yang dipengaruhi oleh aktivitas basal sel parietal. Relevansi klinis dari hal ini yaitu tingkat keasaman pada malam hari merupakan faktor utama dalam penyembuhan ulkus duodenum. Penyembuhan ulkus duodenum dapat dicapai dengan pemberian antagonis H_2 sekali dalam sehari di antara waktu makan malam dan tidur. Antagonis reseptor H_2 penting bagi penderita GERD yang mendapat terapi PPI karena pada malam hari masih terdapat sekresi asam lambung. Antagonis reseptor H_2 mengalami absorpsi segera setelah pemberian oral. Indikasi terapeutik utama untuk antagonis reseptor H_2 yaitu pengobatan GERD tanpa komplikasi, mempercepat penyembuhan ulkus lambung dan duodenum serta profilaksis ulkus akibat stress (Goodman dan Gilman, 2001).

2. Analog prostaglandin

Prostaglandin PGE_2 dan PGI_2 merupakan prostaglandin yang diproduksi oleh mukosa lambung yang memiliki fungsi menghambat produksi asam melalui pengikatan reseptor EP_3 pada sel parietal. Pengikatan prostaglandin terhadap reseptor EP_3 menyebabkan penghambatan adenilil siklase dan penurunan kadar AMP siklik

intrasel. PGE sehingga dapat mencegah terjadinya ulkus lambung karena bersifat sitoprotektif. Sifat sitoprotektif ini meliputi stimulasi sekresi musin dan bikarbonat serta peningkatan aliran darah pada mukosa lambung. NSAID dapat menghambat prostaglandin sehingga prostaglandin sintetik diperlukan untuk mengurangi kerusakan mukosa akibat NSAID. Misoprostol merupakan analog prostaglandin E1 dengan tambahan gugus metal ester pada C1. Hal ini menyebabkan misoprostol memiliki potensi serta durasi antisekretori yang lebih tinggi. Pemindahan gugus hidroksi dari C15 ke C16 disertai penambahan satu gugus metal menyebabkan peningkatan aktivitas kerja obat jika diberikan secara oral, perbaikan profil keamanan obat, dan peningkatan durasi kerja obat. Tingkat penghambatan sekresi asam lambung oleh misoprostol bergantung pada dosis yang diberikan. Indikasi utama misoprostol yaitu pencegahan ulkus mukosa lambung akibat NSAID (Goodman dan Gilman, 2001).

3. Antasida

Efektivitas kerja obat antasida bergantung pada laju disolusi bentuk sediaan, kelarutan dalam air, efek fisiologi kation, reaktivitas terhadap asam, serta keberadaan makanan dalam lambung. Keberadaan makanan dalam lambung dapat meningkatkan pH lambung hingga mencapai 5 dan memperpanjang efek netralisasi dari antasida selama 2 jam. Isi lambung yang mengalami alkalinisasi dapat memicu peningkatan motilitas lambung melalui kerja gastrin. Antasida dibersihkan dari lambung kosong membutuhkan waktu 30 menit. Antasida yang mengandung aluminium, kalsium, atau magnesium tingkat absorpsinya kurang sempurna dibandingkan dengan antasida yang mengandung NaHCO_3 . Absorpsi senyawa yang tidak ternetralisasi dapat menyebabkan alkalosis. Gangguan asam basa akibat antasida bersifat sementara dan secara klinis tidak berpengaruh secara signifikan pada individu dengan fungsi ginjal normal. Kemampuan mengubah pH lambung dan urin yang dimiliki antasida dapat menyebabkan perubahan laju disolusi, bioavailabilitas, absorpsi, serta eliminasi sejumlah obat (Goodman dan Gilman, 2001).

2.3 Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang dapat melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh molekul yang tidak stabil seperti radikal bebas. Antioksidan menghambat reaksi oksidasi molekul lain yang dapat menghasilkan radikal bebas. Vitamin A, Vitamin C, dan Vitamin E adalah antioksidan diet, umumnya terdapat dalam sayuran dan buah-buahan yang membantu menghambat radikal bebas. Banyak flavonoid tanaman memiliki sifat kaya akan antioksidan yang dapat digunakan untuk pengobatan gangguan peradangan (Lobo dkk., 2010).

2.3.1 Klasifikasi Antioksidan

Klasifikasi antioksidan menurut Mehta dan Gowder (2015) sebagai berikut.

a. Antioksidan enzimatik

Antioksidan enzimatik dikategorikan ke dalam pertahanan enzimatik primer dan sekunder. Pertahanan primer terdiri dari tiga enzim penting yang mencegah pembentukan atau menetralkan radikal bebas yaitu glutathione peroxidase yang menyumbangkan dua elektron untuk mengurangi peroksida dengan membentuk selenol dan juga menghilangkan peroksida; katalase yang mengubah hidrogen peroksida menjadi air dan molekul oksigen; dan SOD yang mengubah anion superoksida menjadi hidrogen peroksida sebagai substrat untuk katalase. Glutathione reductase dan glukosa-6-fosfat dehidrogenase terlibat dalam sistem pertahanan enzimatik sekunder. Glutathione reductase mengurangi glutathione (antioksidan) dari bentuk teroksidasi menjadi bentuk tereduksi, sehingga mendaur ulang dirinya untuk terus menetralkan lebih banyak radikal bebas. Glukosa-6-fosfat meregenerasi NADPH (koenzim yang digunakan dalam reaksi anabolik) menciptakan lingkungan pereduksi. Kedua enzim ini tidak menetralkan radikal bebas secara langsung tetapi memiliki peran pendukung terhadap antioksidan endogen lainnya (Shastri dkk., 2016).

b. Antioksidan Non-enzimatik

Antioksidan ini sangat sedikit, yaitu vitamin (A, C, E, dan K), kofaktor enzim (Q10), mineral (Zn dan Se), Senyawa organosulfur (allium dan allium sulfur),

senyawa nitrogen (asam urat), peptida (glutathione), dan polifenol (flavonoid dan asam fenolik). Vitamin A diproduksi sebagai hasil pemecahan β -karoten dan merupakan karotenoid yang diproduksi di hati. Vitamin A memiliki aktivitas antioksidan karena kemampuannya untuk bergabung dengan radikal peroksil sebelum mereka menyebarkan peroksidasi ke lipid. Vitamin A diketahui memiliki dampak menguntungkan pada kulit, mata, dan organ dalam (Barros, 2011).

Koenzim Q10 bertindak sebagai antioksidan dengan cara mencegah pembentukan radikal peroksil lipid dan menetralkan radikal bahkan setelah pembentukannya. Peran penting dari koenzim ini adalah regenerasi vitamin E. Regenerasi vitamin E melalui proses ini lebih memungkinkan daripada melalui vitamin C. Koenzim ini ada pada semua sel dan membran serta memainkan peran penting dalam rantai pernapasan dan proses metabolisme seluler lainnya. Asam urat mencegah lisis eritrosit dengan peroksidasi dan merupakan penangkap kuat oksigen singlet dan radikal hidroksil. Hal ini juga diketahui untuk mencegah kelebihan oksidan oksoheme yang dihasilkan dari reaksi hemoglobin dengan peroksida (Barros, 2011).

Glutathione adalah tripeptide endogen yang melindungi sel terhadap radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidrogen atau elektron. Glutathione juga memainkan peran penting dalam regenerasi antioksidan lain seperti askorbat. Namun, sistem antioksidan endogen tidak cukup, manusia bergantung pada antioksidan makanan untuk mengurangi konsentrasi radikal bebas. Asam askorbat dan tokoferol adalah nama umum untuk vitamin C dan vitamin E. Asam askorbat terdiri dari dua senyawa antioksidan: asam L-askorbat dan asam L-dehydroascorbic. Kedua senyawa ini diserap melalui saluran pencernaan dan dapat dipertukarkan secara *in vivo*. Asam askorbat bekerja dengan cara membersihkan anion radikal superoksida, hidrogen peroksida, radikal hidroksil, oksigen singlet, dan nitrogen oksida reaktif (Mirończuk-Chodakowska, 2018).

Vitamin E adalah satu-satunya antioksidan utama yang larut dalam lipid, rantai yang ditemukan dalam plasma, sel darah merah, dan jaringan, sehingga melindungi integritas struktur lipid, terutama membran. Vitamin E menghambat peroksidasi lipid dengan menyumbangkan hidrogen fenoliknya ke radikal peroksil

yang membentuk radikal tokoferoksil sehingga tidak dapat melanjutkan reaksi berantai oksidatif. Vitamin K adalah sekelompok senyawa yang larut dalam lemak, penting untuk konversi pasca translasi dari glutamat terikat protein menjadi γ -karboksilglutamat dalam berbagai protein target. Aktivitas antioksidan disebabkan oleh struktur 1, 4-naphthoquinone dari vitamin-vitamin ini (Sánchez dkk., 2019).

c. Antioksidan endogen

Antioksidan endogen dapat dikategorikan menjadi antioksidan primer dan antioksidan sekunder. SOD, katalase, dan glutathione peroxidase adalah enzim antioksidan utama yang dapat larut dalam air atau larut dalam lemak. Enzim antioksidan sekunder bertindak langsung untuk mendetoksifikasi ROS. Enzim – enzim tersebut mempertahankan homeostasis dengan cara mengurangi tingkat peroksida serta terus memasok NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) dan glutathione untuk enzim antioksidan primer. Glutathione reductase, glukosa-6-fosfat dehidrogenase, glutathione-s-transferase, dan ubiquinone adalah antioksidan sekunder. Zat besi, tembaga, seng, mangan, dan selenium juga meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (Kattappagari, 2015).

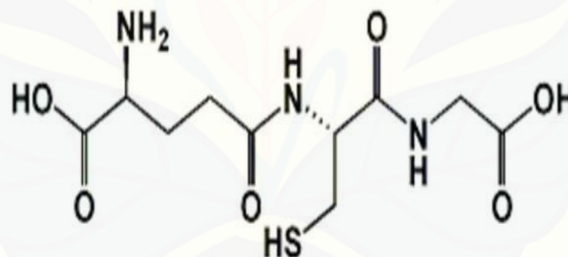
d. Antioksidan eksogen

Banyak makanan dan berbagai komponen makanan menunjukkan aktivitas antioksidan. Beberapa tumbuhan, rempah-rempah, vitamin, makanan, dan sayuran telah dilaporkan dapat menjadi sumber antioksidan eksogen. Banyak senyawa polifenol seperti flavonoid, isoflavon, flavon, anthocyanin, coumarin, lignan, katekin, isokatekin, epikatekin, dan asam fenolat seperti asam hidrokinamat, asam hidrobenzoat, asam galat, asam galat, asam ellagat memiliki peran penting sebagai antioksidan phytochemical. Senyawa bioaktif ini sedang diuji dalam uji klinis dan praklinis. Obat turunan dari tumbuhan bermanfaat secara medis karena mengandung phytochemical seperti terpenoid, alkaloid, glikosida, polifenol, dan steroid yang sangat penting di bidang penelitian. Nutrisi makanan, protein, dan asam amino berfungsi untuk sintesis enzim antioksidan dan

memainkan peran penting dalam mekanisme defensif. GSH, creatine, dan asam urat bertindak sebagai penangkap langsung metabolit reaktif. Antioksidan yang berasal dari alam seperti polifenol, tanin, dan flavonoid bertindak dengan menyumbangkan elektron ke radikal perantara yang terbentuk dalam stres oksidatif atau kerusakan jaringan yang membantu menghambat peroksidasi lipid (Mehta & Gowder, 2015).

2.3.2 Glutathione

Glutathione (GSH) adalah molekul utama yang mengandung peptida pada sebagian besar sel hidup dari bakteri hingga mamalia kecuali beberapa bakteri dan amoeba. Pertama kali ditemukan 130 tahun yang lalu pada ragi roti oleh J. de Rey Pailhade dengan nama Philothion. Struktur GSH pertama kali dikemukakan oleh Sir Federich Gowland Hopkins pada tahun 1926 dan diklaim sebagai tripeptida dengan struktur γ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine (Gaucher dkk., 2018). Struktur GSH dapat dilihat pada Gambar 2.3.

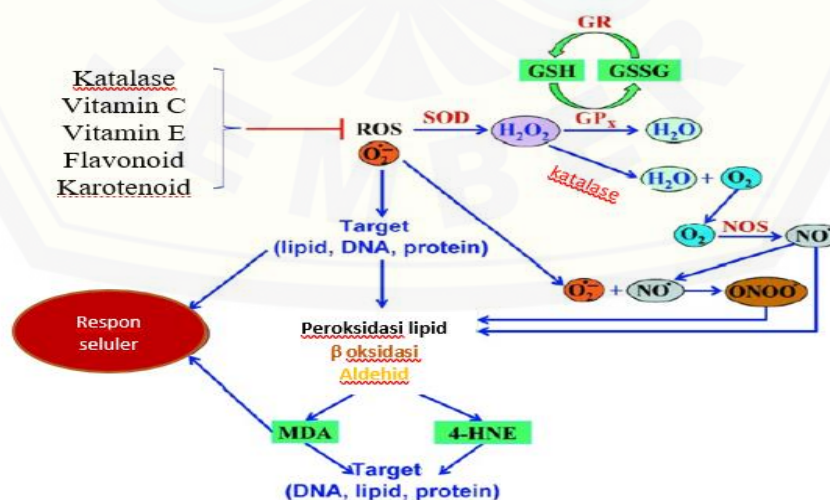


Gambar 2.3 Struktur GSH (Sumber: Gaucher dkk., 2018)

Biosintesis GSH didapatkan dari mengkatalisis L-glutamat, sistein, dan glisin melalui dua tahap reaksi enzimatik yang membutuhkan ATP. Sintesis GSH dengan dua tahap enzimatik menggunakan *glutamate-cysteine ligase* (GCL) dan *glutathione synthetase* (GS). GSH intraseluler didistribusi pada sitosol, nukleus, mitokondria, dan retikulum endoplasma. GSH yang terdapat di jaringan, terutama berasal dari hepatosit. GSH tersebut sebagian dibawa ke system sirkulasi dengan protein transport dan sebagian dialirkan ke dalam empedu melalui ductus empedu (Lv dkk., 2019). Pada mamalia, 80% yang ada di plasma diabsorpsi oleh ginjal karena ginjal merupakan organ utama yang mencerna dan mendegradasi GSH. Tubulus proksimal

ginjal merupakan tempat dimana seluruh proses transportasi, sintesis, dan degradasi GSH dilengkapi. Usus halus berpartisipasi dalam sirkulasi enterohepatik GSH (Bajic dkk., 2019).

Produk metabolisme seluler yang telah melaluis proses fisiologi dan biokimia disebut ROS. Penyeimbangan produksi dan eliminasi ROS merupakan hal yang penting untuk menjaga homeostasis tubuh. Stress oksidatif terjadi saat keseimbangan antioksidan terganggu. Umumnya sel dapat mengatasi stres oksidatif hingga tahap sedang. Apabila terjadi stres oksidatif yang parah hingga melebihi kapasitas antioksidan dapat menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan DNA serta dapat menyebabkan kematian sel. Antioksidan yang penting dalam sistem pertahanan tubuh untuk melawan ROS ialah GSH. Peran GSH intraseluler sebagai antioksidan dengan cara dioksidasi menjadi *glutathione disulphide* (GSSG) dibantu oleh *glutathione peroxidase* (GPX) yang juga berperan merubah H_2O_2 dan lipid-OOH menjadi H_2O dan lipid-OH. *Glutathione reductase* mereduksi GSSG menjadi GSH dengan bantuan NADPH untuk menjaga siklus redoks demi mencegah kerusakan oksidatif (Lv dkk., 2019). Pada penelitian oleh Mutoh, dkk. (1991) menyebutkan bahwa berkurangnya GSH pada jaringan lambung terjadi karena GSH berperan dalam mekanisme pertahanan terhadap cedera yang disebabkan oleh asam pada sel mukosa lambung tikus. Kadar GSH normal dalam plasma ialah 3.8-5.5 $\mu\text{mol/L}$ (Tualeka dkk., 2019). Siklus dalam melawan ROS dapat dilihat pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Siklus dalam melawan ROS (Sumber: Kwiecien dkk., 2014)

2.3.3 Metode Pengukuran Kadar GSH

Terdapat beberapa metode untuk mengukur kadar GSH dalam jaringan dan darah, yaitu:

a. Metode Ellman

Penelitian oleh (Ellman, 1959) menjelaskan bahwa pengukuran kadar GSH dapat dilakukan pada jaringan dan darah. Prosedur pengukuran kadar GSH dengan metode ellman yakni jaringan ditimbang dalam timbangan analitik kemudian dihomogenisasi menggunakan buffer HCl 0,1 M Tris (pH - 7,4). Homogenat disentrifugasi pada 3000 rpm selama 20 menit pada suhu 4°C. Siapkan reagen Ellman dengan cara mencampurkan 19,8 mg DTNB dengan 100 ml sodium sitrat 1%. Sebanyak 0,5 ml homogenat jaringan diendapkan dengan 2 ml TCA 5% dan disentrifugasi. Supernatan diambil sebanyak 1 ml kemudian ditambahkan dengan 3 ml buffer fosfat dan 0,5 ml reagen Ellman. Setelah itu diinkubasi selama 15 menit pada suhu kamar. Intensitas warna kuning yang terbentuk diukur pada 420nm. Serangkaian standar (10–50 µg) dibuat dengan cara yang sama bersama dengan blanko berisi 1 ml air suling.

b. Metode Tietze

Penelitian oleh Tietze (1969) menjelaskan pengukuran kadar GSH dapat dilakukan pada jaringan dan darah. Prosedur pengukuran kadar GSH jaringan ialah jaringan digiling menggunakan potter elvehjem dan teflon pastle pada suhu 0°C selama 1 sampai 2 menit dengan kecepatan 1000 rpm, kemudian dicampur dengan asam trikloroasetik dan disentrifuge dengan kecepatan 17000 g selama 15 menit dengan suhu 2°C. Hasil dari homogenisasi tersebut disimpan pada suhu 25°C. Analisis kadar GSH dapat dilakukan dengan mencampurkan homogenate dengan eter untuk menghilangkan presipitasi protein dari solusi supernatan. Residu dari eter dapat dihilangkan dengan cara mengaduk homogenat menggunakan *waterpam*. Supernatan digunakan untuk menentukan GSH menggunakan 5,5-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB). Absorbansi diukur pada 412 nm menggunakan spektrofotometer. Prosedur pengukuran kadar GSH pada darah yaitu 10 µl darah dihemolisis menggunakan 0,99 ml fosfat dingin 0,01 M atau buffer EDTA 0,005M pH 7,5. Analisis kadar GSH dapat dilakukan dengan

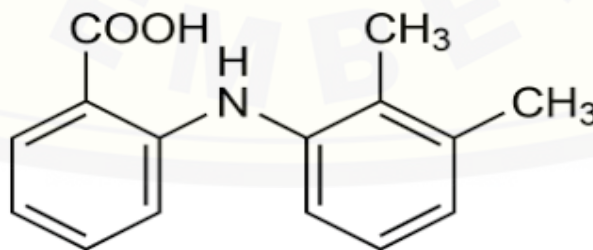
mengambil 25 μ l homogenat kemudian dicampur dengan *glutathione assay*. Absorbansi diukur pada 412 nm menggunakan spektrofotometer.

c. Metode Sedlak dan Lindsay

Penelitian oleh Sedlak dan Lindsay (1968) menjelaskan pengukuran kadar GSH dalam jaringan. Prosedur pengukuran GSH jaringan ialah sebanyak 0,2 g sampel jaringan ditimbang dan dihomogenisasi dalam 2 mL 50 mM Tris-HCl buffer yang mengandung 20 mM EDTA dan 0,2 mM sukrosa pada pH 7,5. Homogenat segera diendapkan dengan 0,1 mL asam trikloroasetat 25%, dan endapan dihilangkan setelah sentrifugasi pada 4200 rpm selama 40 menit pada suhu 4°C. Supernatan digunakan untuk menentukan GSH menggunakan 5,5-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB). Absorbansi diukur pada 412 nm menggunakan spektrofotometer.

2.4 Asam Mefenamat

Asam mefenamat merupakan asam organik lemah yang memiliki efek antiinflamasi dan analgesik. Pada tahun 1950 ditemukan bukti yang kuat mengenai aktivitas antiinflamasi dari asam mefenamat yang mengalahkan salisilat. Pada penelitian terbaru dari Malaysia, asam mefenamat termasuk NSAID yang paling sering digunakan (Dhabali dkk., 2011). Struktur asam mefenamat dapat dilihat pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Struktur kimia asam mefenamat (Sumber: Cimolai, 2013)

2.4.1 Farmakodinamik

Asam mefenamat memiliki mekanisme sebagai inhibitor sintesis dari prostaglandin. Asam mefenamat menghambat isoform COX-1 dan COX-2 dari enzim *cyclooxygenase*, sehingga sintesis dari prostaglandin akan terhambat. Efek inhibisi pada COX-1 lebih rendah daripada COX-2. Akan tetapi, asam mefenamat dapat menyebabkan erosi pada gastrointestinal sehingga digolongkan sebagai non-COX2 selektif. Selain itu, asam mefenamat memiliki efek terhadap platelet yaitu menghambat agregasi platelet, fibrinolitik, dan menyeimbangkan aktivitas hemolisis (Dhabali dkk., 2011).

2.4.2 Farmakokinetik

Asam mefenamat secara umum dimetabolisme oleh hepar melalui proses oksidasi yang dibantu sitokrom monooksigenase P450TB dan CYP2C. Analog enzim dari *UDP-glucuronyltransferase* bertanggung jawab membentuk *acyl glucuronides* dari asam mefenamat dan dua metabolit utamanya. *Glucuronides* mencapai level maksimal dalam darah setelah 2 - 6 jam dan sebagian besar menempel pada albumin. Oleh karena itu asam mefenamat dapat dieksresikan melalui urin. Metabolit asam mefenamat jarang ditemukan pada feses karena dapat diabsorpsi secara sempurna. Sebagian kecil asam mefenamat dapat diekskresikan melalui ASI. Absorpsi asam mefenamat menurun pada saat dikonsumsi bersamaan dengan air (Cimulai, 2013).

2.5 Bawang Merah

Bawang merah dalam taksonomi tumbuhan diklasifikasikan sebagai berikut.

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Monocotyledone
Ordo	: Liliales
Famili	: Liliacea
Genus	: Allium

Spesies : *Allium cepa var. ascalonicum*

Bawang merupakan tanaman yang dapat hidup di berbagai penjuru dunia dan paling banyak di temui di benua Asia. Ada berbagai varietas bawang yang memiliki ciri khas masing-masing dengan rasa yang unik, mulai dari yang agak manis hingga yang sangat kuat yaitu merah, kuning, putih dan hijau. Bawang merah (*Allium cepa var. ascalonicum*) merupakan salah satu hasil pertanian terbanyak di Indonesia. Bawang merah banyak dimanfaatkan sebagai bumbu penyedap makanan serta bahan obat tradisional. Bawang merah merupakan tanaman sempurna yang hidup semusim dan banyak tersebar di Indonesia. Akar tanaman bawang merah terdiri dari akar pokok, akar adventif, dan bulu akar. Akar bawang merah berwarna putih dan dapat tumbuh sedalam 30 cm. Batang tanaman ini berbentuk seperti cakram (batang sejati) dan beruas-ruas. Tempat tumbuh akar tepat berada di bawah cakram. Bagian atas batang sejati merupakan umbi lapis yang terbentuk dari modifikasi pangkal daun. Buah bawang merah merupakan umbi lapis berbentuk bulat berwarna merah keunguan. Bagian bawang merah yang biasa dimanfaatkan adalah bagian umbi dan bagian kulitnya dibuang begitu saja sehingga menumpuk sebagai limbah. Hal ini terjadi karena kurangnya pengetahuan masyarakat tentang manfaat dari kulit bawang merah. Sampai saat ini di Indonesia pemanfaatan kulit bawang merah hanya sebatas sebagai pewarna makanan (Arung dkk., 2011). Gambar bawang merah dapat dilihat pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Gambar *Allium cepa var. ascalonicum* (Sumber : Minh, 2019)

2.5.1 Kandungan Kulit Bawang Merah

Bawang merah diketahui memiliki banyak manfaat untuk kesehatan karena kandungan flavonoidnya. Kulit bawang merah sering ditinggalkan sebagai limbah padahal kulit bawang merah berpotensi dikembangkan untuk pengobatan kanker karena kandungan senyawa fitokimianya memiliki efek antikanker. Selain itu, penelitian lain yang melakukan uji skrining fitokimia ekstrak kulit bawang merah fraksi air menunjukkan adanya kandungan flavonoid, terpenoid, polifenol, alkaloid, dan saponin (Rahayu dkk., 2015).

Kandungan flavonoid yang tinggi pada kulit bawang merah memiliki banyak manfaat di dunia kesehatan karena memiliki efek antioksidan, peningkatan imun, dan sifat antikanker (Elberry dkk., 2014). Ekstrak kulit bawang merah dapat berfungsi sebagai agen kardiovaskular dan antikanker yang kuat karena memiliki efek hipokolesterolemia, trombolitik, dan antioksidan. Flavonoid utama dalam kulit bawang merah adalah quercetin yang memiliki susunan dalam bentuk terkonjugasinya, seperti quercetin 4'-O- β -glycopyranoside, quercetin 3,4'-O- β -diglycopyranoside, dan quercetin 3,7,4'-O- β -triglycopyranoside. Bawang merah memiliki kandungan quercetin yang lebih tinggi dibanding 28 sayuran dan 9 buah yang lain dimana kandungan paling banyak terletak pada kulit bawang (Lee dkk., 2014). Analisis fitokimia ekstrak kulit bawang merah disajikan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Analisis fitokimia ekstrak kulit bawang merah

Fitokimia	Ekstrak Etanol
Alkaloid	-
Anthraquinone	+
Cardiacglycosids	+
Flavonoid	+
Fenol	-
Reducing Sugar	-
Saponin	-
Steroid	-
Tannins	+
Terenoid	+

(Sumber: Verma dkk., 2018)

2.5.2 Flavonoid

Flavonoid berasal dari bahasa latin yaitu *Flavus* yang berarti kuning. Flavonoid adalah zat fenolik yang menunjukkan aktivitas biologis yang memiliki efek antialergi, antivirus, antiinflamasi, dan vasodilatasi. Flavonoid sebagian besar ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, dan minuman tertentu yang memiliki efek antioksidan yang bermanfaat untuk kesehatan (Sandhar, 2011). Kira-kira lebih dari 3000 varietas flavonoid telah diidentifikasi dan memiliki potensi yang menguntungkan terhadap kesehatan manusia. Flavonoid dikategorikan ke dalam enam kelas menurut struktur kimianya menjadi flavonol, flavon, flavanon, flavanol, isoflavon, dan antosianidin (Pal dan Dubey, 2013).

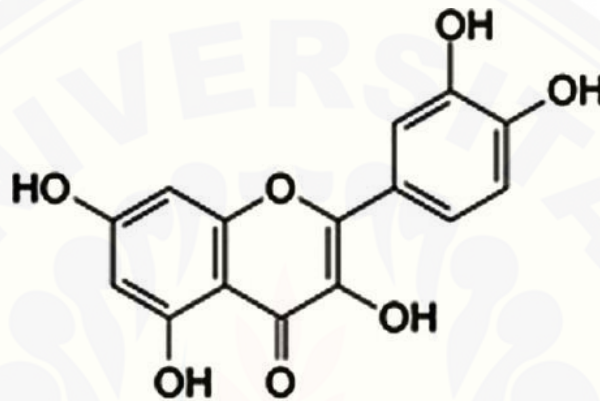
Flavonoid dapat mencegah cedera yang disebabkan oleh radikal bebas dengan cara menangkap ROS, aktivasi enzim antioksidan, aktivitas pelekat logam, pengurangan radikal α -tokoferil, penghambatan oksidasi, dan pencegahan stres oksidatif yang disebabkan oleh NO, meningkatkan kadar asam urat dan meningkatkan sifat antioksidan dari antioksidan molekul rendah. Flavonoid juga bertindak sebagai prooksidan dan meningkatkan oksidasi senyawa lain (Procházková dkk., 2011). Kandungan flavonoid dijabarkan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Kandungan flavonoid pada kulit bawang merah

Jenis flavonoid	Kandungan (%)
Quercetin	16,4
Quercetin-4'- <i>O</i> -glucoside	12,7
Quercetin-3- <i>O</i> -rhamnoside	10,2
Quercetin-3- <i>O</i> -glucoside	10,6
Kaempferol-3- <i>O</i> -glucoside	12,1
Isorhamnetin-3- <i>O</i> -glucoside	12,3
Quercetin-3,4'- <i>O</i> -diglucoside	8,3
Kaempferol-3,4'- <i>O</i> -diglucoside	8,5
Isorhamnetin-3,4'- <i>O</i> -diglucoside	8,9

(Sumber: Olech dkk., 2016)

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) berasal dari kata Latin "Quercetum" yang berarti Hutan Oak, tergolong dalam kelas yang disebut flavonol dan tidak dapat diproduksi dalam tubuh manusia. Warnanya kuning dan larut dalam air panas, larut dalam alkohol dan lipid serta tidak larut dalam air dingin. Quercetin dikatakan sebagai salah satu bioflavonoid yang paling banyak digunakan untuk pengobatan gangguan metabolisme dan inflamasi. Struktur quercetin dapat dilihat pada Gambar 2.7.



Gambar 2.7 Struktur umum quercetin (Sumber: David dkk., 2016)

Quercetin merupakan salah satu flavonoid makanan paling banyak ditemukan dalam buah-buahan (terutama jeruk), sayuran berdaun hijau serta banyak biji, kacang, bunga, kulit, brokoli, minyak zaitun, apel, bawang, teh hijau, anggur merah, merah anggur, ceri gelap, serta beri seperti blueberry dan cranberry. Konsentrasi flavonol tertinggi ditemukan dalam sayuran seperti bawang dan brokoli, buah-buahan seperti apel, ceri, dan beri, dan minuman seperti teh dan anggur merah (Nigam dan Sodhi, 2014).

Quercetin merupakan flavonoid glikosida berbentuk aglikon yang berasal dari tumbuhan. Quercetin telah digunakan sebagai suplemen nutrisi dan mungkin bermanfaat terhadap berbagai penyakit karena memiliki beberapa efek yang menguntungkan termasuk perlindungan kardiovaskular, antikanker, antitumor, antiulserasi, antialergi, antivirus, antiinflamasi, antidiabetes, efek gastroprotektif, antihipertensi, imunomodulator, dan anti-infeksi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa quercetin menghambat sekresi asam lambung dan peroksidasi

lipid dari sel-sel lambung sehingga berfungsi sebagai agen gastroprotektif. Pada salah satu penelitian yang mempelajari tentang efek antioksidan dan antiulcer quercetin 50 dan 100 mg / kg pada model tikus cedera mukosa lambung yang diinduksi oleh etanol menunjukkan bahwa quercetin memiliki aktivitas antiulserasi yang menguntungkan. Mekanisme kerja dari quercetin sebagai antiulserasi dengan cara membersihkan radikal bebas atau meningkatkan produksi lendir lambung (David dkk., 2016).

2.5.3 Antrakuinon

Antrakuinon adalah karbon aromatik yang terdapat dalam beberapa tumbuhan dan tanaman yang dapat dimakan baik sebagai anthrones atau bianthrones. Antrakuinon dan turunannya banyak digunakan sebagai pewarna tong, sebagai aditif dalam industri kertas, metode pengolahan benih, sebagai pestisida, produksi hidrogen peroksida, dan masih banyak lainnya. Antrakuinon juga memiliki sifat penyembuhan dan antikanker (Duval dkk., 2016).

Antrakuinon dapat digunakan untuk pengobatan medis seperti pengobatan konstipasi karena antrakuinon dapat meningkatkan konsentrasi cairan pada kolon dan merangsang gerak peristaltik kolon sehingga memungkinkan buang air besar dengan mudah. Selain itu, antrakuinon dapat meningkatkan sekresi osmotik ion klorida ke dalam lumen usus dan mempermudah ekskresi air. Antrakuinon juga dapat digunakan sebagai pengobatan antikanker karena dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan menginduksi apoptosis pada kanker payudara HER2 dan kanker ginjal (Chang dkk., 2012). Antrakuinon juga meningkatkan aktivitas sitotoksik pada EOL-1 *cell lines*, leukemia 1301 dan T *cell lines*. Antrakuinon juga memiliki kelemahan yakni dalam penggunaan jangka panjang akan menyebabkan ketergantungan dan penggunaan secara berlebihan dapat menyebabkan berbagai gangguan pada tubuh seperti diare, hipokalemia, dermatitis, kerusakan ginjal, dan kerusakan otot (Khan, 2019).

2.5.4 Cardiac glycoside

Cardiac glycoside dapat ditemukan di beberapa tanaman, biasanya terdiri dari aglikon yang terikat dengan satu atau lebih molekul gula. Aglikon *cardiac glycoside* dapat dibagi menjadi dua kelompok kimia yaitu cardenolides dan bufadienolides. Banyak tumbuhan yang mengandung *cardiac glycoside* yang diketahui beracun bagi hewan dan manusia. Tanaman yang paling dikenal adalah foxglove (*Digitalis purpurea*), paling banyak ditemukan di benua Afrika (Akinmoladun dkk., 2014).

Cardiac glycoside merupakan senyawa organik yang dapat meningkatkan *cardiac output* dan meningkatkan laju kontraksi dengan bekerja pada pompa ATPase natrium-kalium seluler. *Cardiac glycoside* masuk dalam glikosida steroid selektif yang merupakan obat penting untuk pengobatan gagal jantung dan gangguan irama jantung. Pengobatan dari tanaman yang mengandung *cardiac glycoside* sudah dilakukan sejak lama. Obat berbasis *cardiac glycoside* yang digunakan secara klinis adalah digoksin, digoksin, deasetil glukosida, dan glukosinolat K. Masing-masing obat memiliki karakteristik farmakodinamik yang serupa tetapi sifat farmakokinetik dan efek obatnya berbeda (Jing Fu, 2019).

2.5.5 Tannin

Tanin adalah kelompok metabolit sekunder tumbuhan yang memiliki kemampuan untuk mengubah kulit hewan menjadi kulit. Senyawa ini diklasifikasikan sebagai fenolat yang larut dalam air dengan massa molar antara 300 sampai 3000 serta memiliki kemampuan untuk mengendapkan alkaloid, gelatin, dan protein lainnya. Konsentrasi tanin yang tinggi ditemukan hampir di setiap bagian tumbuhan, seperti pada kulit kayu, kayu, daun, buah, akar, tumbuhan galls, dan biji. Pada jaringan batang, tanin banyak dijumpai pada daerah pertumbuhan pohon, seperti floem sekunder dan xilem serta lapisan antara korteks dan epidermis. Produksi tanin yang meningkat dapat dikaitkan dengan beberapa penyakit tanaman. Tanin berperan memberikan perlindungan terhadap infeksi mikroba, serangga atau aktivitas hewan pada tumbuhan. Banyak jenis senyawa tannin yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan seperti elagitanin, florotanin, dan stilbenoid beserta glikosidanya. (Okuda dan Ito, 2011).

Banyak data epidemiologi yang menunjukkan bahwa tanin berguna dalam pengobatan eksternal untuk peradangan dan cedera kulit, serta dapat mencegah timbulnya penyakit kronis. Tanin memiliki berbagai bioaktivitas *in vitro* yakni memiliki sifat antioksidan dan antimikroba. Banyak jenis senyawa tannin yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan seperti elagitanin, florotanin dan stilbenoid beserta glikosidanya. Tanin diketahui menghambat peroksidasi lipid dan memiliki kemampuan untuk mengais radikal bebas yang penting dalam status prooksidan seluler. Sebagian besar aktivitas tanin, termasuk kapasitas pembersihan radikal bebasnya sangat bergantung pada struktur dan derajat polimerisasinya (Tian dkk., 2012). Penelitian lain oleh (Amarowicz, 2007) menyebutkan bahwa tanin tidak hanya berfungsi sebagai antioksidan primer dengan cara menyumbangkan atom hidrogen atau elektron, tapi tanin juga berfungsi sebagai antioksidan sekunder. Tanin memiliki kemampuan untuk mengkelat ion logam seperti Fe (II) dan mengganggu salah satu langkah reaksi dalam reaksi fenton sehingga dapat menghambat oksidasi. Penghambatan peroksidasi lipid oleh konstituen tanin dapat bekerja melalui penghambatan siklooksigenase.

2.5.6 Terpenoid

Terpenoid adalah produk alami berbasis isoprena dengan peran mendasar dalam metabolisme semua organisme. Keanekaragaman kimia terpenoid sangat tinggi pada tumbuhan yang dapat dianggap sebagai metabolit sekunder. Beberapa jenis terpenoid seperti monoterpen, diterpen, triterpen, sesquiterpen, dan karotenoid diketahui memiliki bioaktivitas *in vitro* yakni memiliki sifat antioksidan. Karotenoid merupakan salah satu jenis terpenoid yang diketahui memiliki banyak peran untuk tumbuhan dan manusia (Graßmann, 2005). Triterpen dan triterpenoid diketahui dapat mengembalikan kondisi normal dari enzim antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase, glutathione peroksidase, glutathione reduktase, glutathione-S transferase dan antioksidan tingkat molekul seperti GSH. Karotenoid diketahui dapat menurunkan kadar ROS dan peroksidasi lipid serta dapat meningkatkan kadar GSH (Poljsak dkk., 2013).

Beberapa terpenoid aktif secara biologis memiliki kemampuan dalam melawan kanker, malaria, peradangan, dan berbagai penyakit menular. Meskipun demikian, beberapa senyawa dari kelompok ini menunjukkan efek toksik yang dapat menyebabkan masalah gastrointestinal atau gangguan sistem saraf pusat. Beberapa terpenoid bioaktif telah digunakan untuk pengobatan di Afrika dan terbukti memiliki efek perlindungan organ (Zhang dkk., 2005).

2.6 Model Hewan Coba Gastritis

Pada penelitian oleh Shafira, dkk. (2016) dan Sembiring, dkk. (2017), tikus *wistar* yang mendapat perlakuan asam mefenamat 23,25mg/hari dosis tunggal selama tujuh hari menunjukkan gambaran histopatologik gastritis akut dan adanya erosi mukosa. Asam mefenamat akan menghambat sintesis prostaglandin secara sistemik. Sehingga inhibitor sekresi asam lambung berkurang serta terjadi penurunan sekresi mukus pelindung mukosa lambung. Hal tersebut menyebabkan sistem pertahanan mukosa lambung terganggu dan terjadi proses peradangan akut. Pemberian asam mefenamat dosis maksimal selama tujuh hari diharapkan mampu mewakili kondisi gastritis akut akibat NSAID pada manusia. Tikus *wistar* dipilih sebagai hewan coba karena memiliki ukuran yang besar, resistensi terhadap penyakit tinggi, dan rentang hidup yang panjang (Suckow dkk., 2006).

2.7 Peran Kulit Bawang Merah pada Gastritis

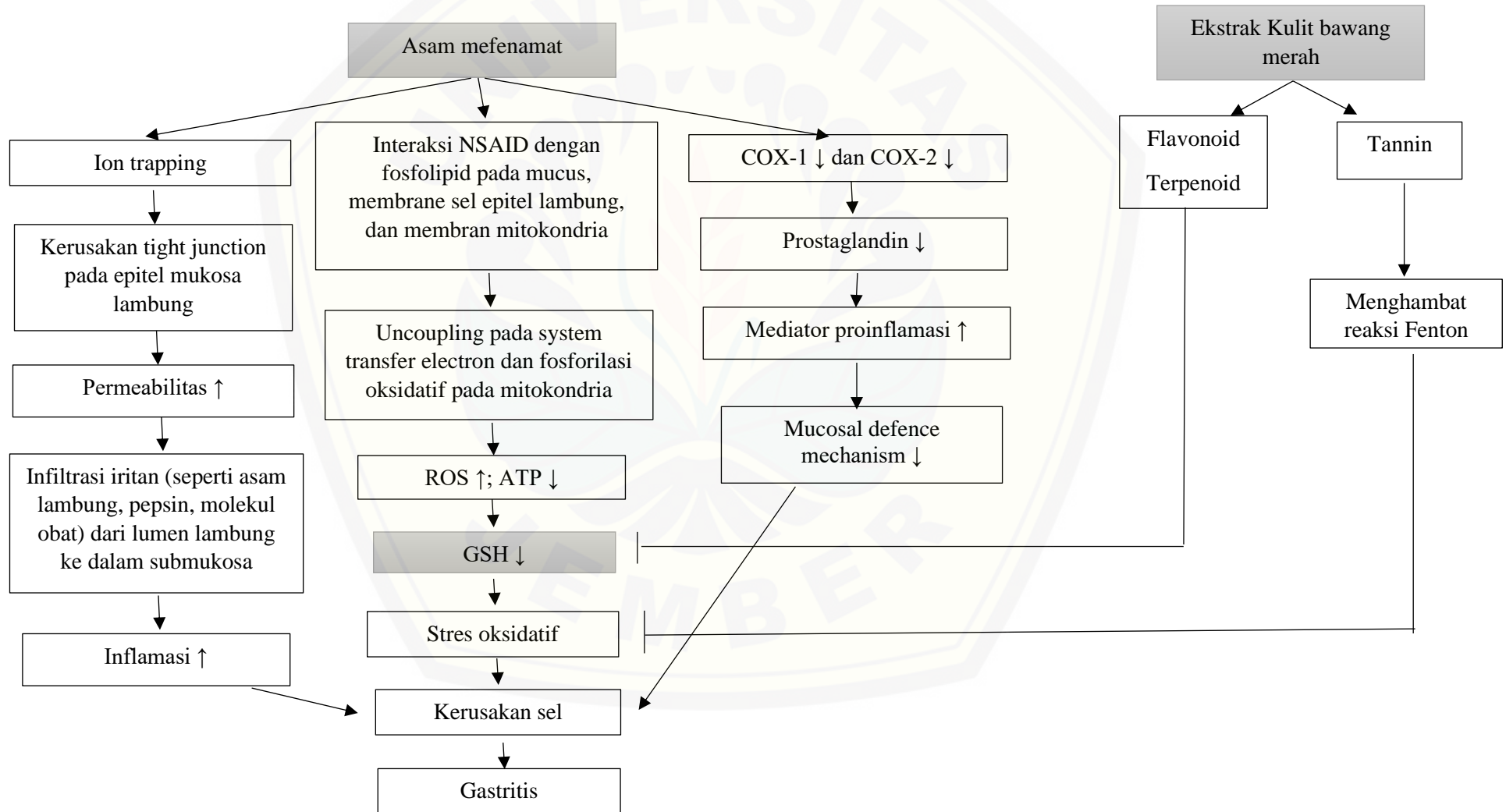
Flavonoid dalam kulit bawang merah dapat bekerja sebagai agen anti-ulkus pada lambung. Flavonoid dilaporkan mampu mempertahankan level glutathione pada mukosa lambung serta menurunkan kadar MDA. Mukus lambung dan glutathione bertindak sebagai molekul pelindung melawan kerusakan mukosa lambung (Cnubben dkk., 2011). Menurut Mota, dkk. (2009), mekanisme paling penting dari flavonoid sebagai agen anti-ulkus yaitu aktivitas antioksidan, seperti yang terlihat pada garcinol, rutin, dan quercetin. Kandungan flavonoid yang paling tinggi pada kulit bawang merah adalah quercetin (Lee dkk., 2014).

Quercetin meningkatkan kapasitas antioksidan tubuh dengan mengatur kadar GSH. Pada saat radikal bebas oksigen dihasilkan dalam tubuh, superoksida dismutase (SOD) dengan cepat menangkap O_2 dan mengubahnya menjadi H_2O_2 . Enzim ini selanjutnya mengkatalisis dekomposisi H_2O_2 menjadi H_2O yang tidak beracun. Reaksi ini membutuhkan GSH sebagai donor hidrogen. Penelitian yang dilakukan pada hewan menemukan bahwa quercetin menginduksi sintesis GSH (Kobori dkk., 2015).



2.8 Kerangka Teori

Kerangka konsep penelitian disajikan pada Gambar 2.8.



Keterangan :

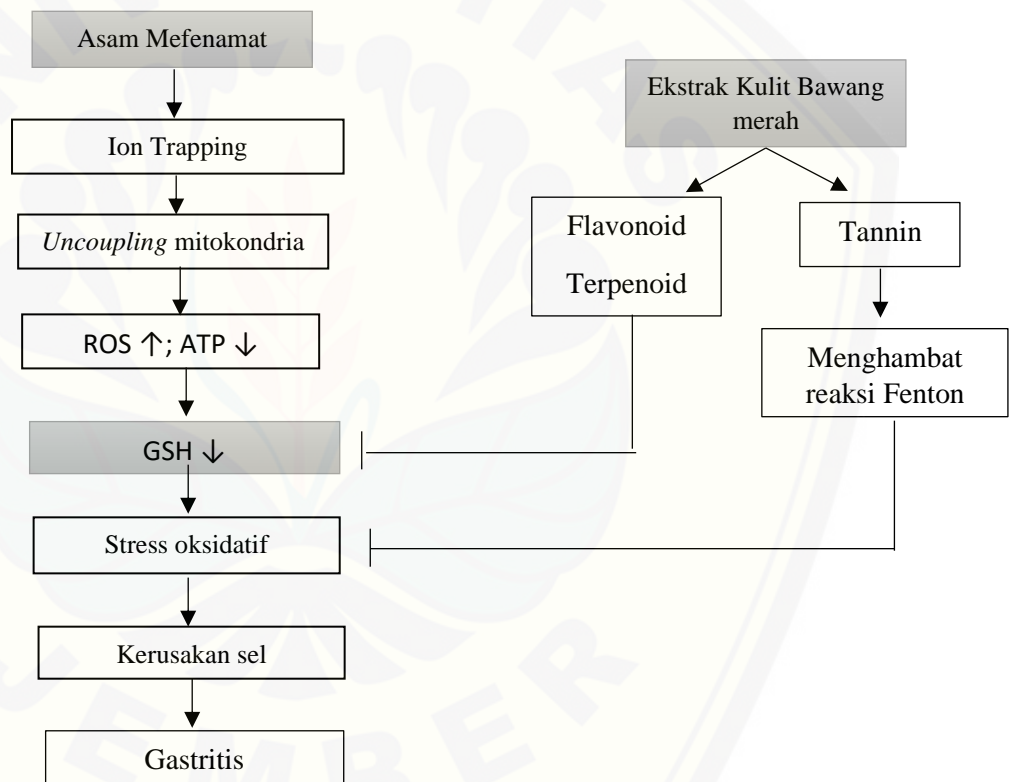
- : memicu
- | : menghambat
- : variabel yang diteliti

Gambar 2.8 Kerangka teori

Asam mefenamat dapat menyebabkan kondisi gastritis melalui berbagai macam mekanisme. Asam mefenamat dapat menghambat COX yang menyebabkan menurunnya mekanisme pertahanan dari mukosa lambung, selain itu juga dapat menyebabkan gastritis melalui mekanisme ion trapping. Asam mefenamat merupakan asam lemah yang akan diubah menjadi bentuk terionisasi dan relatif lipofobik dalam pH netral. Asam mefenamat tidak terionisasi dan relatif larut dalam lemak pada lingkungan yang asam seperti asam lambung. Hal ini akan menyebabkan asam mefenamat mudah berdifusi dan akan menumpuk di dalam sel khususnya membran mitokondria karena sel memiliki struktur fosfolipid. Akibatnya terjadilah proses *uncoupling* mitokondria yang mengakibatkan terputusnya rantai fosforilasi oksidatif dan menyebabkan kebocoran membran dalam mitokondria. *Uncoupling* mitokondria akan menyebabkan penurunan produksi ATP. Padahal, untuk mensintesis 1 molekul GSH diperlukan 2 ATP. Oleh sebab itu, *uncoupling* mitokondria menyebabkan penurunan kadar GSH. *Uncoupling* mitokondria juga dapat menyebabkan Ion H^+ pada ruang inter membran mitokondria kembali ke matriks dan terjadi perubahan *mitochondrial transmembran potential* (MTP) sehingga elektron yang telah dilepas kembali menuju matriks untuk menyeimbangkan muatan. Elektron – elektron tersebut akan berikatan dengan O_2 dan akan membentuk O_2^- . Ion H^+ dan O_2^- membentuk H_2O_2 yang akan terakumulasi sehingga merangsang pelepasan sitokrom C dari ruang intermembran mitokondria ke dalam sitosol yang memicu terbentuknya ROS seperti superoksida dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Langkah awal dari perusakan sel yang di mediasi oleh ROS adalah peroksidasi dari komponen membran seluler khususnya membran lipid, biasa disebut dengan peroksidasi lipid. ROS akan menyebabkan kerusakan sel dengan cara degradasi oksidatif dari komponen fosfolipid membran sel seperti *polyunsaturated*

fatty acid (PUFA). Mekanisme ion trapping juga dapat mengakibatkan kerusakan tight junction pada epitel mukosa lambung sehingga zat iritan dapat masuk kedalam sel dan mengakibatkan kerusakan sel. Ekstrak kulit bawang merah memiliki kandungan flavonoid dan terpenoid yang dapat meningkatkan sintesis GSH yang dapat menghambat dan mengurangi radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan sel. Selain itu, ekstrak kulit bawang merah juga mengandung zat tannin yang dapat bekerja menghambat reaksi fenton sehingga dapat mengurangi stress oksidatif.

2.9 Kerangka Konsep



Keterangan :

→ : memicu

—| : menghambat

■ : variabel yang diteliti

Gambar 2.9 Kerangka konsep

Asam mefenamat bersifat lipofilik saat berinteraksi dengan asam lambung sehingga akan menyebabkan terjadinya mekanisme ion trapping pada lambung. Ion trapping akan memicu terjadinya *uncoupling* mitokondria. Mekanisme tersebut mengakibatkan pembentukan ATP menjadi gagal sehingga menimbulkan penurunan kadar GSH dan peningkatan pembentukan ROS. Hal ini akan menyebabkan stress oksidatif yang akan menimbulkan terjadinya kerusakan seluler. Ekstrak kulit bawang merah memiliki kandungan flavonoid dan terpenoid yang dapat meningkatkan sintesis GSH yang dapat menghambat dan mengurangi radikal bebas sehingga mengurangi kerusakan sel. Selain itu, ekstrak kulit bawang merah juga mengandung zat tannin yang dapat bekerja menghambat reaksi fenton sehingga dapat mengurangi stress oksidatif.

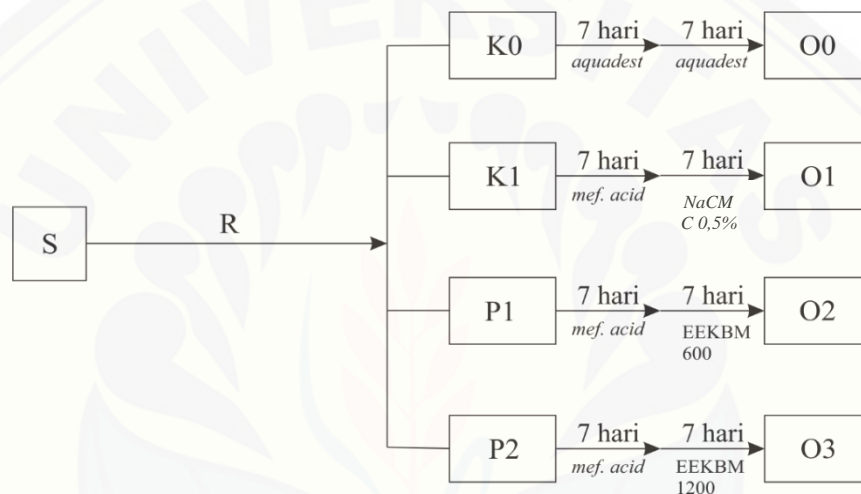
2.10 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini yaitu terdapat pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit bawang merah terhadap kadar GSH lambung pada tikus model gastritis.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental* yang dilakukan di laboratorium. Hasil intervensi kelompok perlakuan akan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rancangan penelitian yang digunakan yaitu *post test only control group design* secara *in vivo*. Berikut skema rancangan penelitian ini:



Keterangan:

S : Sampel

R : Randomisasi

K0 : Kelompok kontrol yang diberi *aquadest* 2 ml/ekor/hari per sonde

K1 : Kelompok kontrol yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/hari per sonde pada hari ke-1 sampai hari ke-7, kemudian diberi NaCMC 0,5% 2 ml/ekor/hari per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14

P1 : Kelompok perlakuan yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/hari per sonde, kemudian diberi ekstrak etanol 600mg/kgBB/hari per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14

P2 : Kelompok perlakuan yang diberi asam mefenamat 23,25 mg/hari per sonde, kemudian diberi ekstrak etanol 1200mg/kgBB/hari per sonde pada hari ke-8 sampai hari ke-14

EEKBM 600	: Ekstrak etanol kulit bawang merah 600mg/kgBB/hari
EEKBM 1200	: Ekstrak etanol kulit bawang merah 1200mg/kgBB/hari
O0	: Analisis data kelompok K0
O1	: Analisis data kelompok K1
O2	: Analisis data kelompok P1
O3	: Analisis data kelompok P2

Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bulan April hingga Mei 2020, di beberapa tempat sebagai berikut:

- Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember, untuk ekstraksi kulit bawang merah dan pemeliharaan hingga perlakuan hewan coba.
- Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember, untuk pengamatan kadar GSH pada jaringan lambung.

3.3 Sampel Penelitian

3.3.1 Sampel

Sampel pada penelitian merupakan tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan yang telah dinyatakan memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan *drop out* sebagai berikut:

- Kriteria inklusi sampel penelitian yaitu:
 - tikus *Rattus norvegicus strain wistar* jantan;
 - usia 2-3 bulan;
 - berat 150-200 gram;
 - tikus sehat yang ditandai dengan kemampuan bergerak aktif, rambut tidak kusam dan rontok.
- Kriteria eksklusi sampel penelitian yaitu:

1. tikus yang sakit ditandai dengan gerakan lemah atau kurang aktif ketika proses pengambilan sampel;
 2. tikus yang mengalami diare ketika proses pengambilan sampel
- c. Kriteria *drop out* sampel penelitian yaitu:
1. tikus yang sakit saat masa penelitian yang ditandai dengan gerakan kurang aktif serta diare;
 2. tikus yang mati saat masa penelitian.

3.3.2 Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini dapat dihitung menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut:

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

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

$$3r \geq 15 + 3$$

$$r \geq 6$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

r = jumlah sampel tiap kelompok perlakuan

Jumlah sampel dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok K0, K1, P1, dan P2. Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus *Federer*, jumlah sampel dalam penelitian ini yaitu 6 ekor tikus tiap kelompok dan jumlah total sebanyak 24 ekor tikus. Faktor koreksi digunakan atas pertimbangan drop out sebesar 10% tiap kelompok sehingga total sampel dalam penelitian ini yaitu 28 ekor tikus. Pembagian tikus kedalam kelompok berdasarkan teknik *random allocation*.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu dosis ekstrak etanol kulit bawang merah.

3.4.2 Variabel Berikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu kadar GSH lambung tikus *Rattus norvegicus strain Wistar* jantan.

3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini yaitu *strain*, jenis kelamin, serta berat badan hewan coba; umur hewan coba; lama perlakuan hewan coba; lingkungan hidup hewan coba; dan prosedur pembuatan ekstrak etanol kulit bawang merah.

3.5 Definisi Operasional

- a. Pemberian asam mefenamat dalam penelitian ini adalah pemberian asam mefenamat per sonde dengan dosis 23,25 mg/ekor/hari pada hari ke-1 sampai hari ke-7. Sediaan asam mefenamat yang digunakan ialah tablet 500 mg yang digerus dan diencerkan menggunakan aquadest. Pemberian asam mefenamat pada tikus dilakukan pagi hari. Asam mefenamat digunakan untuk membuat hewan coba model gastritis (Sembiring dkk., 2017). Skala data asam mefenamat ialah ratio.
- b. Ekstrak etanol kulit bawang merah dalam penelitian ini adalah ekstrak yang didapatkan dari kulit bawang merah melalui metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70% (Hendrawati, 2009). Dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah 600 mg/kgBB/hari dan 1200 mg/kgBB /hari diberikan sehari sekali selama tujuh hari dimulai sejak hari ke-8 sampai hari ke-14 (Dalimunthe, 2018 dan Sembiring, dkk., 2017). Bawang merah yang digunakan dalam penelitian ini merupakan bawang merah dengan nama spesies *Allium cepa var. ascalonicum*. Skala data ekstrak etanol kulit bawang merah ialah ratio.
- c. Pengukuran kadar GSH jaringan lambung dilakukan menggunakan spektrofotometer. Metode yang digunakan untuk melakukan pengukuran kadar GSH jaringan lambung ialah metode Ellman dengan beberapa modifikasi. Skala data kadar GSH ialah ratio.

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan yaitu instrumen laboratorium untuk melakukan prosedur ekstraksi kulit bawang merah, pemeliharaan hewan coba, perlakuan hewan coba, dan pemeriksaan kadar GSH lambung. Instrumen laboratorium yang digunakan dijelaskan sebagai berikut:

3.6.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut;

1. Alat untuk ekstraksi kulit bawang merah adalah botol kaca, *blender*, kertas saring Whatman No.2, corong *Buchner*, batang pengaduk, dan *water bath*.
2. Alat untuk pemeliharaan hewan coba adalah bak plastik, penutup kawat, tempat minum, dan timbangan.
3. Alat untuk perlakuan hewan coba adalah spuit, sonde, masker, handscoon, gelas beker.
4. Alat untuk pengambilan jaringan lambung adalah toples, handscoon, kapas, scalpel, pinset, timbangan, mortar, dan papan fiksasi.
5. Alat untuk pemeriksaan GSH lambung adalah vortex, mikropipet, *microtube*, dan *sentrifuge*.

3.6.2 Bahan

Bahan – bahan yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut;

1. Bahan untuk pembuatan ekstrak kulit bawang merah adalah kulit bawang merah dan etanol 70%.
2. Bahan untuk pemeliharaan hewan coba adalah sekam, pakan standart, dan minum.
3. Bahan untuk perlakuan hewan coba adalah asam mefenamat, aquadest, dan ekstrak kulit bawang merah.
4. Bahan untuk anastesi hewan coba adalah eter.
5. Bahan untuk pengambilan jaringan lambung adalah larutan PBS, dan *dry ice*.
6. Bahan untuk pemeriksaan GSH lambung adalah 50 mM Tris-HCl buffer, asam trikloroasetat 25%, dan DTNB.

3.7 Prosedur Penelitian

Rangkaian prosedur penelitian dalam penelitian ini meliputi ekstraksi kulit bawang merah, perlakuan hewan coba, pemeriksaan kadar GSH lambung, dan pengukuran hasil.

3.7.1 Uji Kelayakan Etik

Penelitian ini mendapat sertifikat kelayakan etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor 1411/H.25.1.11/KE/2020. Prosedur ini bertujuan untuk menjamin keamanan bagi peneliti maupun hewan coba, melindungi hewan coba, dan memperjelas tujuan serta kewajiban peneliti.

3.7.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah

Proses ekstraksi kulit bawang merah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Kulit bawang merah didapatkan dari limbah perusahaan bawang merah goreng yang berlokasi di Kelurahan Gebang, Kecamatan Gebang, Kabupaten Jember. Limbah kulit bawang merah akan dilakukan pencucian dengan air garam untuk menghilangkan residu pestisida (Fitriadi dan Putri, 2016). Metode maserasi digunakan dalam ekstraksi kulit bawang merah karena metode ini sederhana dan senyawa yang terdapat pada simplisia tetap stabil karena tidak menggunakan suhu yang tinggi (Sie, 2013). Pelarut yang digunakan yaitu etanol 70% (Marelli dkk., 2019). Kulit bawang merah yang telah dicuci kemudian dikeringkan menggunakan oven dengan suhu 40-45⁰C (Elsyana dan Tutik, 2018). Kulit bawang merah kering dihancurkan menggunakan *blender*. Ekstrak etanol dibuat dengan cara merendam 500 gram simplisia dalam 2,5 liter etanol 70% selama 24 jam dan sesekali diaduk. Proses ekstraksi dilakukan pengulangan sebanyak tiga kali dengan pelarut baru. Ekstrak yang dihasilkan disaring menggunakan kertas saring Whatman No.2 untuk memisahkan antara filtrat dan residu (Lee dkk., 2014). Filtrat yang diperoleh kemudian diuapkan menggunakan *water bath* dengan suhu 60⁰C untuk mendapatkan ekstrak kental.

3.7.3 Perlakuan Hewan Coba

Sebanyak 28 ekor tikus *wistar* jantan ditempatkan dalam kandang untuk proses aklimatisasi hewan coba. Tikus diberikan makan dan minum standar selama 7 hari, kemudian tikus dibagi menjadi 4 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri atas enam ekor tikus utama dan satu ekor tikus sebagai faktor koreksi. Kemudian, perlakuan dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

a. Induksi Asam Mefenamat

Dosis asam mefenamat yang diberikan pada kelompok K1, P1, dan P2 yaitu 23,25 mg/ekor/hari. Asam mefenamat sebelumnya dilarutkan dalam *aquadest* 2 ml. Pemberian asam mefenamat dilakukan secara peroral menggunakan sonde. Kelompok K0 diberikan *aquadest* 2 ml peroral menggunakan sonde untuk menyamakan tingkat stress yang diterima tikus. Pemberian asam mefenamat dilakukan pada hari ke-1 sampai hari ke-7.

b. Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Pembuatan sediaan ekstrak etanol kulit bawang merah dicapai dengan cara melarutkan ekstrak etanol kulit bawang merah dalam 5 ml Na-CMC 0,5% untuk setiap 1 kg berat badan tikus. Volume pelarut dipilih dengan pertimbangan volume lambung tikus yaitu antara 4-5 ml. Dosis ekstrak etanol kulit bawang merah yang diberikan pada kelompok P1 yaitu 600 mg/kgBB/hari (Dalimunthe, 2018 dan Sembiring dkk., 2017). Peneliti menggunakan dosis kedua yaitu sebesar 1200 mg/kgBB/hari untuk kelompok P2. Pemberian ekstrak etanol kulit bawang merah dilakukan peroral menggunakan sonde selama tujuh hari sejak hari ke-8 sampai hari ke-14.

3.7.4 Pengambilan jaringan lambung

Pada hari ke-14 dilakukan *euthanasia* tikus dengan metode *cervical dislocation*. Tikus dimasukkan ke dalam gelas beker kemudian kapas yang telah ditetesi eter dimasukkan ke dalam gelas beker. Gelas beker ditutup kuat agar tidak terjadi penguapan pada eter kemudian ditunggu beberapa saat hingga tikus pingsan.

Setelah itu dilakukan *cervical dislocation* dan tikus difiksasi pada tempat pembedahan dengan cara menusuk jarum kecil pada keempat kakinya. Kemudian dilakukan pembedahan dengan menggunakan gunting bedah tajam dari bawah perut sampai ke bagian dada dengan hati – hati agar tidak merusak organ dan pembuluh darah besar. Kemudian diambil sampel jaringan yang diperlukan dan bagian yang tidak digunakan dikremasi. Jaringan lambung dicuci bersih dengan menggunakan larutan PBS kemudian ditimbang dan diambil sebanyak 200 mg jaringan lambung yang rusak untuk dijadikan sampel.

3.7.5 Pemeriksaan kadar GSH

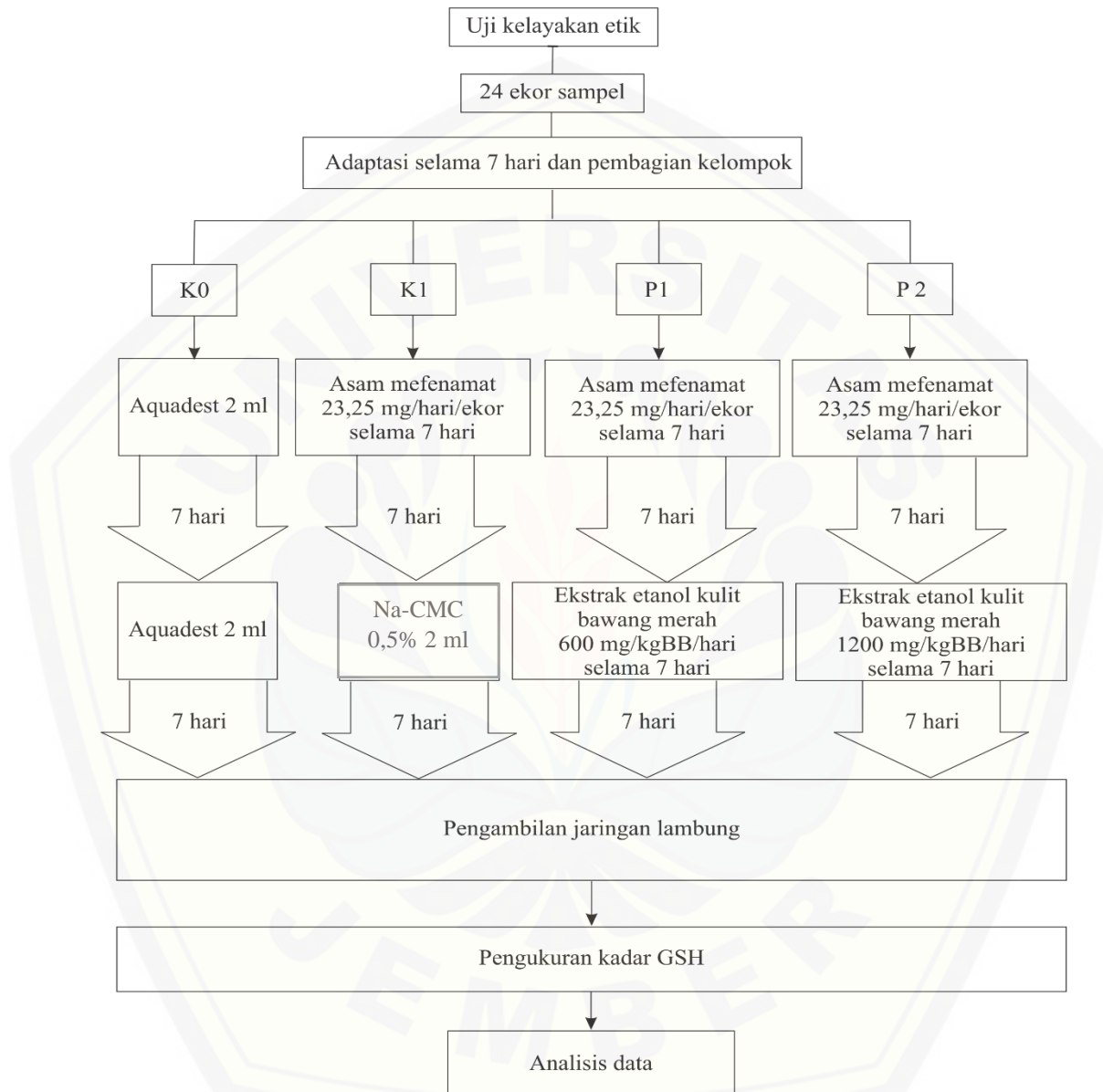
Jumlah total GSH dalam homogenat diukur sesuai dengan metode Ellman dengan beberapa modifikasi. Sampel dihomogenisasi dalam 2 mL Buffer fosfat 0,1M dengan pH 7,0 dan 500 μ L trichloroacetic acid (TCA) 10%. Homogenat kemudian disentrifugasi pada kecepatan 10000 rpm selama 10 menit pada suhu 4 $^{\circ}$ C. Supernatan dari masing- masing homogenate diambil sebanyak 100 μ L dan ditambahkan 1775 μ L 0.1 M Buffer fosfat dengan pH 8,0 kemudian divortex. Kemudian setelah homogen tambahkan 25 μ l larutan dTNB dan inkubasi pada suhu kamar selama satu jam (*Light protected*). Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 412 nm (Fahrudin dkk., 2015).

3.8 Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan program analisis statistik. Analisis data pada penelitian ini menggunakan statistik parametrik. Analisis uji normalitas dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk* karena sampel kurang dari lima puluh ($n < 50$). Uji komparatif menggunakan uji *One way ANOVA* yang dilanjutkan dengan uji regresi linear untuk mencari pengaruh variable independent terhadap variable dependen.

3.9 Alur Penelitian

Alur penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 3.2.



Gambar 3.2 Alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian tentang analisis kadar GSH pada lambung tikus model gastritis yang diberi ekstrak etanol kulit bawang merah, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

- a. Kadar normal GSH pada lambung tikus wistar pada penelitian ini adalah sebesar $3,714 \pm 0,424$ mM/g
- b. Pemberian ekstrak kulit bawang merah pada tikus model gastritis dapat meningkatkan kadar GSH pada jaringan lambung.
- c. Belum diketahui dosis efektif ekstrak kulit bawang merah yang berpengaruh terhadap kadar GSH lambung tikus model gastritis.
- d. Terdapat hubungan *dose-response relationship* dari ekstrak kulit bawang merah terhadap kadar GSH lambung

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan dari hasil penelitian ini adalah

- a. Bagi Peneliti
 1. Menggunakan rentang dosis yang lebih lebar agar didapatkan hasil yang maksimal
 2. Menggunakan varian dosis yang lebih banyak agar didapatkan hasil yang maksimal
- b. Bagi Institusi Fakultas Kedokteran Universitas Jember
 1. Fakultas Kedokteran Universitas Jember sebaiknya memperbaiki dan memperbarui tempat perawatan hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinmoladun, A. C., M. T. Olaleye, dan E. O. Farombi. 2014. *Cardiotoxicity and Cardioprotective Effects of African Medicinal Plants*. Elsevier Inc. *Toxicological Survey of African Medicinal Plants*.
- Amarowicz, R. 2007. Tannins: the new natural antioxidants? *European Journal of Lipid Science and Technology*. 109(6):549–551.
- Arin, R. M., A. Gorostidi, H. Navarro-Imaz, Y. Rueda, O. Fresnedo, dan B. Ochoa. 2017. Adenosine: direct and indirect actions on gastric acid secretion. *Frontiers in Physiology*. 8(9):1–16.
- Arshad, M.S., M. Sohaib, M. Nadeem, F. Saeed, A. Imran, A. Javed, Z. Amjad, dan S.M. Batool. 2017. Status and trends of nutraceuticals from onion and onion by-products: A critical review. *Congen Food & Agriculture*.
- Bajic, V. P., C. Van Neste, M. Obradovic, S. Zafirovic, D. Radak, V. B. Bajic, M. Essack, dan E. R. Isenovic. 2019. Glutathione “redox homeostasis” and its to cardiovascular disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Barros, A. I. R. N. A., F. M. Nunes, B. Goncalves, R. N. Bennett, dan A. P. Silva. 2011. Effect of cooking on total vitamin c contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*castanea sativa mill.*). *Food Chemistry*. 128(1):165–172.
- Bjarnason, I., C. Scarpignato, E. Holmgren, M. Olszewski, K. D. Rainsford, dan A. Lanas. 2018. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 154(3):500–514.
- Boadi, W. Y., P. K. Amartey, dan A. Lo. 2016. Effect of quercetin, genistein and kaempferol on glutathione and glutathione-redox cycle enzymes in 3t3-l1 preadipocytes. *Physiology & Behavior*. 176(1):139–148.
- Chang, C. Y., H. L. Chan, H. Y. Lin, T. Der Way, M. C. Kao, M. Z. Song, Y. J. Lin, dan C. W. Lin. 2012. Rhein induces apoptosis in human breast cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012
- Cnubben N.H.P., I.M.C.M. Rietjens, H. Wortelboer, J.P.J. Van Zanden, dan P.J. Van Bladeren. 2011. The interplay of glutathione related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 10(4): 141-52.
- Cimolai, N. 2013. The potential and promise of mefenamic acid. *Pharmacol*. 6(3):289–305.

- Dalimunthe, A. 2018. Aktivitas hepatoprotektor ekstrak etanol kulit bawah merah (*Allium cepa* L. *Corium*) terhadap mencit jantan yang diinduksi parasetamol. *TALENTA Conference Series: Tropical Medicine (TM)*. 1(3): 1-6.
- Dhabali, A. A. H., R. Awang, dan S. H. Zyoud. 2012. Clinically important drug-drug interactions in primary care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 37(4):426–430.
- Drake, R.L., A.W. Vogl, dan A.W.M. Mitchell. 2016. *Gray's Basic Anatomy*. 2nd edition. Canada: ELSEVIER.
- Duval, J., V. Pecher, M. Poujol, dan E. Lesellier. 2016. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: a review. *Industrial Crops and Products*. 94:812–833.
- Ellman, G. L. 1959. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 82(1):70–77.
- Elsyana, V., dan Tutik. 2018. Penapisan fitokimia dan skrining toksisitas ekstrak etanol kulit bawang merah. *Jurnal Farmasian Malahayati*. 1(2): 107-14.
- Fahrudin, F., D. Solihin Duryadi, N. Kusumorini, dan S. Ningsih. 2015. Isolasi efektifitas ekstrak gambir (*Uncaria gambir* (hunter) roxb.) sebagai hepatoprotektor pada tikus (*Rattus norvegicus* L.) yang diinduksi ccl4. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 13(2):115–122.
- Fitriadi, B. R. dan A. C. Putri. 2016. Metode-metode pengurangan residu pestisida pada hasil pertanian methods of pesticide residue reduction on agriculture products. 11(2)
- Fu, J., Z. Wu, dan L. Zhang. 2019. *Clinical Applications of the Naturally Occurring or Synthetic Glycosylated Low Molecular Weight Drugs*. Edisi 1. Elsevier Inc. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*.
- Gao, F. J., S. H. Zhang, P. Xu, B. Q. Yang, R. Zhang, Y. Cheng, X. J. Zhou, W. J. Huang, M. Wang, J. Y. Chen, X. H. Sun, dan J. H. Wu. 2017. Quercetin declines apoptosis, ameliorates mitochondrial function and improves retinal ganglion cell survival and function in in vivo model of glaucoma in rat and retinal ganglion cell culture in vitro. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 10(September):1–13.
- Gaucher, C., A. Boudier, J. Bonetti, I. Clarot, P. Leroy, dan M. Parent. 2018. Glutathione: antioxidant properties dedicated to nanotechnologies. *Antioxidants*. 7(5)

- Graßmann, J. 2005. Terpenoids as plant antioxidants. *Vitamins and Hormones*. 72(05):505–535.
- Greenberger, N.J., R.S. Blumberg, dan R. Burakoff. 2016. *Current Diagnosis & Treatment: Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy*. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Goodman, L.S. dan A. Gilman. 2001. *Goodman & Gillman's The Pharmacological Basics of Therapeutics*. 10th edition. Connecticut: The McGraw-Hill Companies, Inc. Terjemahan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. *Goodman & Gillman Dasar Farmakologi Terapi*. Edisi 10. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Halim, S., A. A. P. Setiadi, dan Y. I. Wibowo. 2018. Profil swamedikasi analgesik di masyarakat surabaya, jawa timur (self-medication with analgesic among surabaya, east java communities). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 16(1):86–93.
- Kasper, D.L., A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo, J.L. Jameson, dan J. Loscalzo. 2015. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Kattappagari, K. K., C. S. R. Teja, R. K. Kommalapati, C. Poosarla, S. R. Gontu, dan B. V. R. Reddy. 2015. Role of antioxidants in facilitating the body functions: a review. *Journal of Orofacial Sciences*. 7(2):71–75.
- Khan, Nida T. 2019. ANTHRAQUINONES – A Naturopathic Compound. *Journal of new developments in chemistry*. 2(2): 25
- Kumar, V., A.K. Abbas, dan J.C. Aster. 2018. *Robbins Basic Pathology*. 10th edition. Canada: ELSEVIER.
- Kobori, M., Y. Takahashi, Y. Akimoto, M. Sakurai, I. Matsunaga, H. Nishimuro, K. Ippoushi, H. Oike, dan M. Ohnishi-Kameyama. 2015. Chronic high intake of quercetin reduces oxidative stress and induces expression of the antioxidant enzymes in the liver and visceral adipose tissues in mice. *Journal of Functional Foods*. 15:551–560.
- Kwiecien, S., K. Jasnós, M. Magierowski, Z. Sliwowski, R. Pajdo, B. Brzozowski, T. Mach, D. Wojcik, dan T. Brzozowski. 2014. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 65(5):613–622.

- Lee, K.A., K.T. Kim, H.J. Kim, M.S. Chung, P.S. Chang, H. Park, dan H.D. Paik. 2014. Antioxidant activities of onion (*Allium cepa* L.) peel extracts produced by ethanol, hot water, and subcritical water extraction. *Food Science Biotechnology*. 23(2): 615-21.
- 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.
- Li, X., Q. Jin, Q. Yao, B. Xu, L. Li, S. Zhang, dan C. Tu. 2018. The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice. *Frontiers in Pharmacology*. 9(2):1–14.
- Lobo, V., A. Patil, A. Phatak, dan N. Chandra. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*. 4(8):118–126.
- Lushchak, V. I. 2012. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*. 2012:1–26.
- Lv, H., C. Zhen, J. Liu, P. Yang, L. Hu, dan P. Shang. 2019. Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019:1–16.
- Minh, N. P. 2019. Technical Factors Affecting To Pickle Shallot (*Allium Ascalonicum*) Fermentation. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 11(3):879-881
- Mehta, S. K. dan Gowder, S. J. T. 2015. Members of Antioxidant Machinery and Their Function. <http://dx.doi.org/10.5772/61884>. [Diakses pada 13 November 2019]
- Mescher, A. 2016. *Junqueira's Basic Histology Text & Atlas*. 14th edition. Canada: ELSEVIER
- Moore, K.L., A.F. Dalley, dan A.N.R. Agur. 2009. *Clinically Oriented Anatomy*. 6th edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins.
- Mota, K.S.L., G.E.N. Dias, M.E.F. Pinto, A. Luiz-Ferreira, A.R.M. Souza-Brito, C.A. Hiruma-Lima, J.M. Barbosa-Filho, dan L.M. Batista. 2009. Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 14: 979-1012.
- Mutoh, H., S. Ota, H. Hiraishi, K. J. Ivey, A. Terano, dan T. Sugimoto. 1991. Reduced glutathione protects cultured gastric mucosal cells from suckling rats

against acid. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 261(1 24-1).

Musumba, C., D. M. Pritchard, dan M. Pirmohamed. 2009. Review article: cellular and molecular mechanisms of nsaid-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 30(6):517–531.

Muszyński, J., B. Ziółkowski, P. Kotarski, A. Niegowski, B. Górnicka, M. Bogdańska, A. Ehrmann-Jósko, M. Zemlak, B. Młynarczyk-Bonikowska, dan J. Siemińska. 2016. Gastritis - facts and doubts. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 11(4):286–295.

Netter, F.H. 2014. *Atlas of Human Anatomy*. 6th edition. Canada: ELSEVIER

Niegawa, T., R. T. Kimitaka Takitani, Y. M. Manabu Ishiro, Yuichi Kuroyanagi, Keisuke Okasora, T. Matsuda, and H. Tamai, dan Department. 2018. Evaluation of uric acid levels, thyroid function, the society for free radical research japan 1880 50860912-0009 10.3164/j5cb .17-55 jjcbn kyj bn17-5 original article c oto, japan ournal of clinical biochemistry and nutrition and anthropometric parameters. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 62(2):179–186.

Nigam, V. dan J. S. Sodhi. 2014. Pharmacy and biological sciences. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 4(1):173–178.

Oktaviyanti, I. K., I. Thalib, dan E. Suhartono. 2016. The protective efficacy of quercetin on mefenamic acid-induced gastric mucosal damage. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 8(10):1390–1395.

Okuda, T. dan H. Ito. 2011. Tannins of constant structure in medicinal and food plants-hydrolyzable tannins and polyphenols related to tannins. *Molecules*. 16(3):2191–2217.

Pal, D. dan P. Dubey. 2013. Flavonoids: a powerful and abundant source of antioxidants. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 5(3):95–98.

Pasaribu, J., L. Loho, dan P. Lintong. 2013. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Noergicus*) yang diberikan lengkuas (*Alpinia galanga* Willd) setelah diinduksi oleh asam mefenamat. *Jurnal e-Biomedik*. 1(1): 402-7.

Paulsen F. & J. Waschke. 2013. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia : Anatomi Umum dan Muskuloskeletal*. Penerjemah : Brahm U. Penerbit. Jakarta : EGC.

Pobłocka-Olech, L., D. Głód, M. E. Zebrowska, M. Sznitowska, dan M. Krauze-Baranowska. 2016. TLC determination of flavonoids from different cultivars of *allium cepa* and *allium ascalonicum*. *Acta Pharmaceutica*. 66(4):543–554.

- Poljsak, B., D. Šuput, dan I. Milisav. 2013. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013
- Procházková, D., I. Boušová, dan N. Wilhelmová. 2011. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 82(4):513–523.
- Rahayu, S., N. Kurniasih., dan V. Amalia. 2015. Ekstraksi dan identifikasi senyawa flavonoid dari limbah kulit bawang merah sebagai antioksidan alami. *Al Kimiya*. 2(1): 1-8.
- Ramsay, P. T. dan A. Carr. 2011. Gastric acid and digestive physiology. *Surgical Clinics of North America*. 91(5):977–982.
- Sánchez, N. F. S., Coronado, R.S. Canongo, C.V., dan Carlos, B.V. 2019. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85270>. [Diakses pada 13 November 2019]
- Sedlak, J. dan R. H. Lindsay. 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*. 25(C):192–205.
- Sembiring, R., C. Kairupan, dan L. L. Loho. 2017. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diberi sari buah nenas (*Ananas comosus* (L.) Merr) setelah induksi asam mefenamat. *Jurnal e-Biomedik*. 5(1).
- Setiati, S., I. Alwi, A.W. Sudoyo, M. Simadibrata, B. Setiyohadi, A.F. Syam. 2014 *Buku Ajar Penyakit Dalam*. Edisi 6. Jakarta: Interna Publishing.
- Shafira, A. N., C. F. Kairupan, dan M. F. Durry. 2016. Gambaran histopatologik lambung tikus wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi asam mefenamat dan diberi susu kental manis. *Jurnal e-Biomedik*. 4(2).
- Shastri, A., R. Srivastava, B. Jyoti, dan M. Gupta. 2016. The antioxidants-scavengers of free radicals for immunity boosting and human health/ overall well being. *International Journal of Contemporary Medical Research*. 3(10):2454–7379.
- Sie, J. O. 2013. Daya antioksidan ekstrak etanol kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* linn.) hasil pengadukan dan reflux. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Universitas Surabaya*. 2(1):1–10.
- Suckow, M., S. Weisbroth, dan C. Franklin. 2006. *The Laboratory Rat*. 2nd edition. Canada: ELSEVIER

- Tian, Y., B. Zou, C. mei Li, J. Yang, S. fen Xu, dan A. E. Hagerman. 2012. High molecular weight persimmon tannin is a potent antioxidant both ex vivo and in vivo. *Food Research International*. 45(1):26–30.
- Tietze, F. 1969. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Analytical Biochemistry*. 27(3):502–522.
- Tualeka, A. R., T. Martiana, A. Ahsan, S. S. Russeng, dan W. Meidikayanti. 2019. Association between malondialdehyde and glutathione (l-gamma-glutamyl-cysteinyl-glycine/gsh) levels on workers exposed to benzene in indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 7(7):1198–1202.
- Usselman, C. W. N. S. S. J. R. B. 2017. The stomach in health and disease. *Physiology & Behavior*. 176(3):139–148.
- Verma, M., S. S. J. Singh, dan N. M. Rose. 2018. Phytochemical screening of onion skin (*Allium cepa*) dye extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 7(6):1414–1417.
- World Health Organization. 2015. Global Health Estimate 2015 Summary Tables: YLDs By Cause, Age, and Sex Bank Income Group. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/. [Diakses Pada November 2019]
- Xu, D., M. J. Hu, Y. Q. Wang, dan Y. L. Cui. 2019. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*
- Zhang, L. dan A. L. Demain. 2005. *Natural Products: Drug Discovery and Therapeutic Medicine*. December. *Natural Products: Drug Discovery and Therapeutic Medicine*.

LAMPIRAN 1 Ethical Clearance

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

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVA

Nomor : 1411 /H25.1.11/KE/2020

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 :

ANALISIS KADAR GSH PADA LAMBUNG TIKUS MODEL GASTRITIS YANG DIBERI EKSTRAK ETANOL KULIT BAWANG MERAH.

Nama Peneliti Utama : Bagas Wahyu Utama.
Name of the principal investigator

NIM : 162010101072

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

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

Jember, 6 April 2020
Komisi Etik Penelitian
Dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Tanggapan Anggota Komisi Etik

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

Review Proposal :

1. Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan (Penggunaan hewancoba dengan prinsip 3R : *reduce, replacement dan refinement*)
2. Harap diperhatikan control kualitas pembuatan ekstrak kulit bawang merah agar di dapatkan kadar yang diinginkan.
3. Harap diperhatikan kontro lkualitas reagen dan alat untuk mengukur kadar GSH.
4. Harap diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian



Jember, 29 Maret 2020

Reviewer

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

LAMPIRAN 2 Surat Ijin Penelitian



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Jember 68121
Telepon 0331-337877-Faximile 0331-337877
E-mail : fk@unej.ac.id

Nomor : 1149 /UN25.11/PD/2020
Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

13 APR 2020

Yth.: Kepala Laboratorium Farmakologi dan
Rumah Tikus
Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Dalam rangka penelitian tugas akhir mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember tersebut dibawah ini :

Nama : Bagas Wahyu Utama
NIM : 162010101072
Angkatan Tahun : 2016
Judul Skripsi : " Analisis Kadar GSH Pada Lambung Tikus Model Gastritis Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah "
Pelaksanaan : April - Mei 2020

Dengan ini kami mengajukan permohonan dapatnya mahasiswa tersebut diatas melakukan penelitian di Laboratorium Farmakologi dan Rumah Tikus Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Demikian permohonan ini, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.



Wakil Dekan I,

[Signature]
Ancah Caesarina N.M., Ph.D
NIP. 19820309 200812 2 002



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Jember 68121
Telepon 0331-337877-Faximile 0331-337877
E-mail : fk@unej.ac.id

Nomor : 1149 /UN25.11/PD/2020
Perihal : *Permohonan Ijin Penelitian*

13 APR 2020

Yth.: Kepala Laboratorium Biokimia
Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Dalam rangka penelitian tugas akhir mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember tersebut dibawah ini :

Nama : Bagas Wahyu Utama
NIM : 162010101072
Angkatan Tahun : 2016
Judul Skripsi : " Analisis Kadar GSH Pada Lambung Tikus Model Gastritis Yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah "
Pelaksanaan : April - Mei 2020

Dengan ini kami mengajukan permohonan dapatnya mahasiswa tersebut diatas melakukan penelitian di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Demikian permohonan ini, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Wakil Dekan I,



Dr. Ananda Caesarina N.M., Ph.D
0823092008122002

LAMPIRAN 3 Hasil Uji Statistik

UJI NORMALITAS

Tests of Normality

kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
GSH k0	.149	7	.200 [*]	.964	7	.854
k1	.155	7	.200 [*]	.981	7	.964
p1	.231	7	.200 [*]	.906	7	.367
p2	.160	7	.200 [*]	.950	7	.730

UJI HOMOGENITAS

Test of Homogeneity of Variances

GSH

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2.648	3	24	.072

UJI LINEARITAS

ANOVA Table

			Mean Square	F	Sig.
kadar_GSH * dosis	Between Groups	(Combined)	.636	12.494	.000
		Linearity	1.236	24.269	.000
		Deviation from Linearity	.037	.719	.408
Within Groups			.051		
Total					

UJI ANALISIS ONE-WAY ANOVA

ANOVA

GSH

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8.947	3	2.982	35.786	.000
Within Groups	2.000	24	.083		
Total	10.947	27			

UJI POST-HOC LSD

Multiple Comparisons

Dependent Variable: GSH
LSD

(I) kelompok	(J) kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
k0	k1	1.53571*	.15431	.000	1.2172	1.8542
	p1	1.15000*	.15431	.000	.8315	1.4685
	p2	.94143*	.15431	.000	.6229	1.2599
k1	k0	-1.53571*	.15431	.000	-1.8542	-1.2172
	p1	-.38571*	.15431	.020	-.7042	-.0672
	p2	-.59429*	.15431	.001	-.9128	-.2758
p1	k0	-1.15000*	.15431	.000	-1.4685	-.8315
	k1	.38571*	.15431	.020	.0672	.7042
	p2	-.20857	.15431	.189	-.5271	.1099
p2	k0	-.94143*	.15431	.000	-1.2599	-.6229
	k1	.59429*	.15431	.001	.2758	.9128
	p1	.20857	.15431	.189	-.1099	.5271

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

UJI ANALISIS REGRESI LINIER

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.751 ^a	.565	.542	.22401

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1.236	1	1.236	24.634	.000 ^b
	Residual	.953	19	.050		
	Total	2.190	20			

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.208	.077		28.569	.000
	dosis	.000	.000	.751	4.963	.000

a. Dependent Variable: kadar_GSH

LAMPIRAN 4 Lembar Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto. Kotak Pos Jember 68121
Telepon (0331) 337877, 324446, Faksimile (0331) 337877
Laman: fk.unej.ac.id Email : fk@unej.ac.id

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIASI
Nomor : 2047/UN25.11/ET/2020

Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya peningkatan kualitas dan originalitas karya tulis ilmiah mahasiswa berupa skripsi, telah melakukan pemeriksaan plagiasi atas skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Jember di bawah ini:

Nama : Bagas Wahyu Utama
NIM : 162010101072
Angkatan : 2016
Judul Skripsi : Analisis Kadar GSH pada Lambung Tikus Model Gastritis yang Diberi Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Bersama ini bahwa hasil uji turnitin kami menyatakan "Bebas Plagiasi"
Demikian surat rekomendasi ini dibuat agar dapat digunakan sebagaimana mestinya.

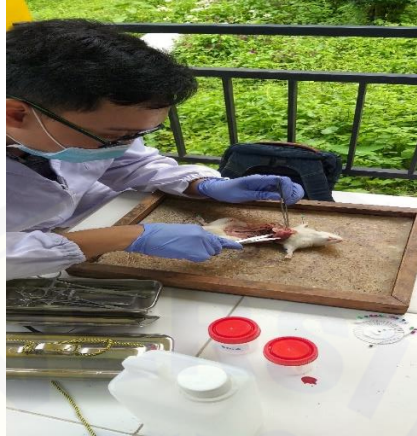


Mengetahui,
Wakil Dekan I,
Dr. Ancah Caesarina Novi M. Ph.D.
NIP 198203092008122002

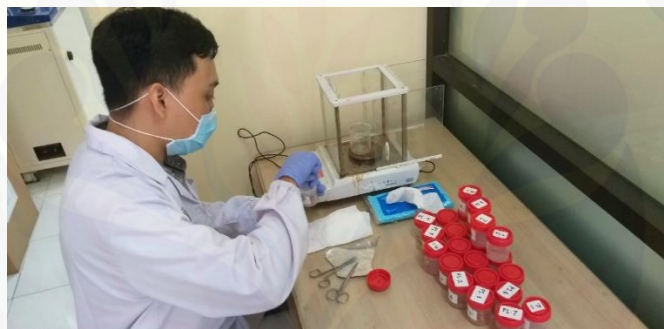
Jember, 02 SEP 2020
Komisi Bimbingan KTI dan Publikasi
Ketua,

Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes.
NIP 197406042001122002

LAMPIRAN 5 Dokumentasi Penelitian



Proses Teminasi dan Pengambilan Jaringan Lambung



Proses Penimbangan Jaringan Lambung



Proses Pembuatan Homogenat



Sampel Kadar GSH

