



**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH PADA JARINGAN HEPAR *RATTUS*
NOVERGICUS YANG TERPAPAR PARASETAMOL**

SKRIPSI

Oleh

**Ledy Maryana
NIM 162010101068**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2023**



**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH PADA JARINGAN HEPAR *RATTUS*
NORVEGICUS YANG TERPAPAR PARASETAMOL**

SKRIPSI

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

Oleh

Ledy Maryana
NIM 162010101068

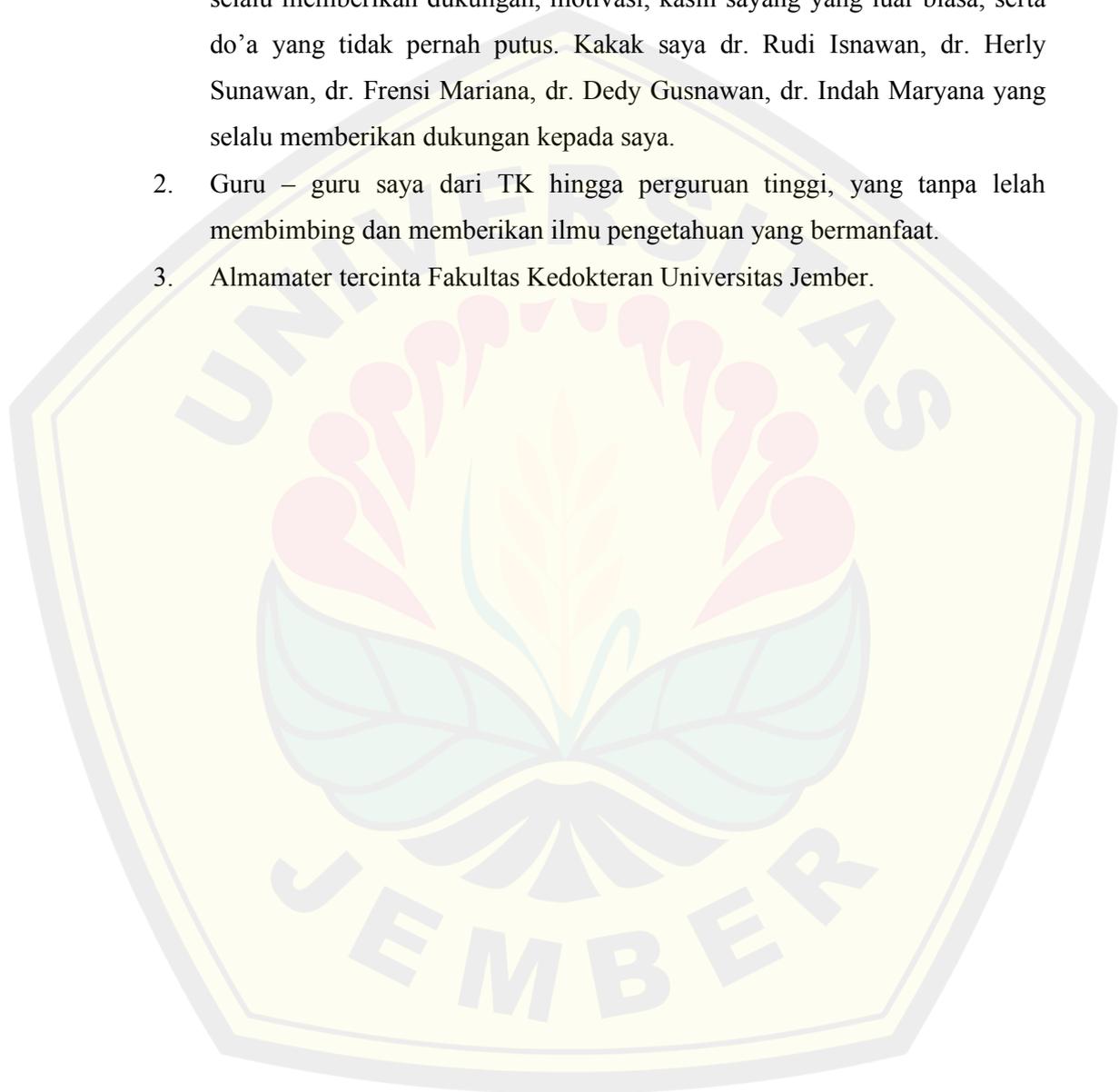
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER

2023

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Kedua orang tua tercinta, Papa Sumaryono dan Mama Triwinarsih yang selalu memberikan dukungan, motivasi, kasih sayang yang luar biasa, serta do'a yang tidak pernah putus. Kakak saya dr. Rudi Isnawan, dr. Herly Sunawan, dr. Frensi Mariana, dr. Dedy Gusnawan, dr. Indah Maryana yang selalu memberikan dukungan kepada saya.
2. Guru – guru saya dari TK hingga perguruan tinggi, yang tanpa lelah membimbing dan memberikan ilmu pengetahuan yang bermanfaat.
3. Almamater tercinta Fakultas Kedokteran Universitas Jember.



MOTTO

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya”.

(Al-Baqarah : 286)



SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ledy Maryana

NIM : 162010101068

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Pada Jaringan Hepar *Rattus Norvegicus* yang Terpapar Parasetamol ” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang telah disebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 2023

Yang menyatakan,

Ledy Maryana

NIM 162010101068

SKRIPSI

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KULIT
BAWANG MERAH PADA TIKUS *RATTUS NORVEGICUS*
YANG TERPAPAR PARASETAMOL**

Oleh

Ledy Maryana
NIM 162010101068

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Yuda Nurdian, M.Kes

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah pada Jaringan Hepar *Rattus Norvegicus* yang Terpapar Parasetamol” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji

Ketua

Anggota I

dr. Almunawir, M.Kes., Ph.D
NIP 196909011999031003

dr. Zahrah Febianti, M.Biomed
NIP 198802022014042001

Anggota II

Anggota III

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

dr. Yuda Nurdian, M.Kes
NIP 197110191999031001

Mengesahkan,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember,

dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE (K).
NIP 197607192001122001

RINGKASAN

Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Pada Jaringan Hepar *Rattus Norvegicus* yang Terpapar Parasetamol; Ledy Maryana, 162010101068; 2023; 96 halaman; Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Parasetamol merupakan antipiretik dan analgetik yang banyak digunakan masyarakat untuk mengatasi nyeri ringan. Parasetamol memberikan dampak yang baik apabila digunakan dalam dosis yang benar namun jika digunakan dalam dosis yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid sehingga menimbulkan efek negatif pada tubuh yaitu kerusakan pada histopatologi pada hepar. Bawang merah merupakan tanaman umbi-umbian yang digunakan sebagai bahan tambahan makanan serta mengandung senyawa fenolik yang dapat meningkatkan aktivitas antiproliferasi, menghambat mutasi gen dan kanker, anti radang pada lambung, anti kejang, dan anti diare. Kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak bawang merah juga menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dan pengikat radikal bebas, namun saat ini banyak masyarakat yang hanya memanfaatkan umbi nya saja padahal kulit bawang merah lebih banyak mengandung flavonoid dari pada umbi nya. Flavonoid yang paling banyak terdapat dalam kulit bawang merah adalah kuersetin bentuk bebas dan terikat dengan glikosida. Kadar flavonoid yang paling tinggi didapatkan pada kulit bawang merah. Berdasarkan penjelasan diatas kulit bawang merah dengan kandungan anti flavonoid nya mempunyai potensi dalam mencegah kerusakan hepar akibat penggunaan parasetamol dosis tinggi.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol kulit bawang merah terhadap jaringan hepar *rattus norvegicus* yang terpapar parasetamol Jenis penelitian yang digunakan adalah *true* eksperimental. Penelitian ini dilakukan menggunakan 24 ekor tikus yang dibagi 6 kelompok. Kelompok (KN) diberi DMSO 4% selama tujuh hari, (K-) diberi DMSO 4% selama tujuh hari dan parasetamol pada hari ketujuh, (K+) diberi NAC 20mg selama tujuh hari lalu diberi parasetamol 1g/kgBB pada hari ketujuh, (P1) diberi ekstrak etanol kulit bawang merah 150mg/kgBB selama tujuh hari lalu pada hari ketujuh diberi parasetamol 1g/kgBB, (P2) diberi ekstrak etanol kulit bawang merah 300mg/kgBB selama tujuh hari lalu pada hari ketujuh diberi parasetamol 1g/kgBB, (P3) diberi ekstrak etanol kulit bawang merah 600 mg/kgBB selama tujuh hari lalu pada hari ketujuh diberi parasetamol 1g/kgBB. Pemberian ekstrak kulit bawang merah dilakukan secara peroral dan pemberian parasetamol dilakukan injeksi intraperitoneal. Pada akhir penelitian, tikus diterminasi menggunakan sodium pentobarbital kemudian diambil organ pada tikus untuk dibuat preparat dan diamati jaringan.

Pembacaan skor pada preparat menggunakan skoring *Manja Roenigk* Hasil pembacaan preparat kemudian dihitung rata-rata dan standar deviasi setiap kelompok dan didapatkan KN ($23,06 \pm 0,98$), K- ($48,44 \pm 1,72$), K+ ($32,50 \pm$

0,46) P1 ($27,38 \pm 0,32$), P2 ($26,50 \pm 0,68$) P3 ($24,06 \pm 0,63$). Hasil skoring hepar tersebut dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Uji statistik yang pertama yang dilakukan adalah uji normalitas dengan *Saphiro Wilk* dan homogenis uji *Levene Test* yang menunjukkan data tersebut terdistribusi normal dan tidak homogen sehingga dilanjutkan uji komparasi menggunakan *Kruskal Wallis*. Kemudian uji selanjutnya yaitu uji *post hoc Mann Whitney*. Dari hasil uji *post hoc Mann Whitney* menunjukkan bahwa kelompok KN terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok K-, K+, P1, dan P2, namun tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P3 (0,144). Kelompok K- menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok K+ menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok. kelompok P3 terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok K-, K+, P1, dan P2, namun tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok KN (0,144). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit bawang merah mampu mencegah kerusakan pada jaringan hepar yang diinduksi parasetamol, semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit bawang merah semakin mencegah kerusakan jaringan hepar.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah terhadap Kerusakan Jaringan Hepar *Rattus Norvegicus* yang Terpapar Parasetamol”. Skripsi ini disusun guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penyusunan ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada pihak-pihak sebagai berikut:

1. Kedua orang tua tercinta, Papa Sumaryono dan Mama Triwinarsih yang selalu memberikan dukungan, motivasi, kasih sayang yang luar biasa, serta do'a yang tidak pernah putus. Kakak saya dr. Rudi Isnawan, dr. Herly Sunawan, dr. Frensi Mariana, dr. Dedy Gusnawan, dr. Indah Maryana yang selalu memberikan dukungan kepada saya.
2. dr. Ulfa Elfiah, M.Kes., Sp.BP-RE (K). selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
3. Dr. dr. Dina Helianti, M.Kes selaku dosen pembimbing utama dan dr.Yuda Nurdian, M.Kes selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. dr. Almunawir, M.Kes, Ph.D dan dr. Zahrah, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang membangun serta bimbingan dalam penulisan skripsi ini;
5. dr. Ida Srisurani M.Kes selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa;
6. Seluruh civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Jember yang turut ikut membantu dalam proses administrasi skripsi ini;
7. Sahabat saya Chivalery Adita afwiliana, Lintang laily Aprilia Putri, Ni Luh Putu Dinda Rahayu Dermana, Devisda Syafi Annisa yang senantiasa ada saat

dibutuhkan, memberi dukungan, semangat dan doa agar saya bisa menyelesaikan tugas akhir ini;

8. Teman-teman kelompok penelitian, Daniyar Auliya Fairuzah, Minki Nida dan Wira Danujaya yang telah bersedia berjuang bersama, saling membantu, memberikan dukungan, dan semangat untuk menyelesaikan penelitian dan menyusun skripsi ini;

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa bermanfaat.

Jember,



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|-------------|
| HALAMAN SAMPUL | i |
| HALAMAN JUDUL | ii |
| PERSEMBAHAN | iii |
| MOTTO | iv |
| SURAT PERNYATAAN | v |
| HALAMAN PEMBIMBING | vi |
| PENGESAHAN | vii |
| RINGKASAN | viii |
| PRAKATA | x |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR TABEL | xvi |
| BAB 1. PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 2 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 2 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 3 |
| BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA | 4 |
| 2.1 Parasetamol | 4 |
| 2.1.1 Sifat Farmakologis Parasetamol | 4 |
| 2.1.2 Farmakodinamik Parasetamol | 4 |
| 2.1.3 Farmakokinetik dan Metabolisme Parasetamol | 5 |
| 2.1.4 Parasetamol Menyebabkan Kerusakan Hepar | 6 |
| 2.2 Hepar | 6 |
| 2.2.1 Anatomi Hepar Tikus | 6 |
| 2.2.2 Histologi Hepar Tikus | 7 |
| 2.2.3 Anatomi Hepar Manusia | 9 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 2.2.4 Histologi Hepar Manusia..... | 10 |
| 2.2.5 Fisiologi hepar..... | 11 |
| 2.2.6 Patologi Hepar..... | 12 |
| 2.3 Skoring Manja Roenigk | 13 |
| 2.4 Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>)..... | 14 |
| 2.5 Bawang Merah | 15 |
| 2.6 Peran Kulit Bawang Merah Terhadap Histopatologi Hepar..... | 16 |
| 2.7 Kerangka Teori | 17 |
| 2.8 Kerangka Konsep..... | 18 |
| 2.9 Hipotesis | 19 |
| BAB 3. METODE PENELITIAN..... | 20 |
| 3.1 Jenis Penelitian | 20 |
| 3.2 Rancangan Penelitian | 20 |
| 3.3 Tempat dan Waktu Penelitian | 21 |
| 3.4 Unit Eksperimen dan Replikasi | 22 |
| 3.4.1 Unit Eksperimen | 22 |
| 3.4.2 Replikasi..... | 22 |
| 3.4.3 Jumlah Replikasi..... | 22 |
| 3.4.4 Teknik Pengambilan Sampel .. | Error! Bookmark not defined. |
| 3.5 Variabel Penelitian..... | 23 |
| 3.5.1 Variabel Bebas | 23 |
| 3.5.2 Variabel Terikat | 23 |
| 3.5.3 Variabel Terkendali | 23 |
| 3.6 Definisi Operasional..... | 23 |
| 3.7 Alat dan Bahan Penelitian | 25 |
| 3.7.1 Alat | 25 |
| 3.7.2 Bahan | 25 |
| 3.8 Prosedur Penelitian..... | 26 |

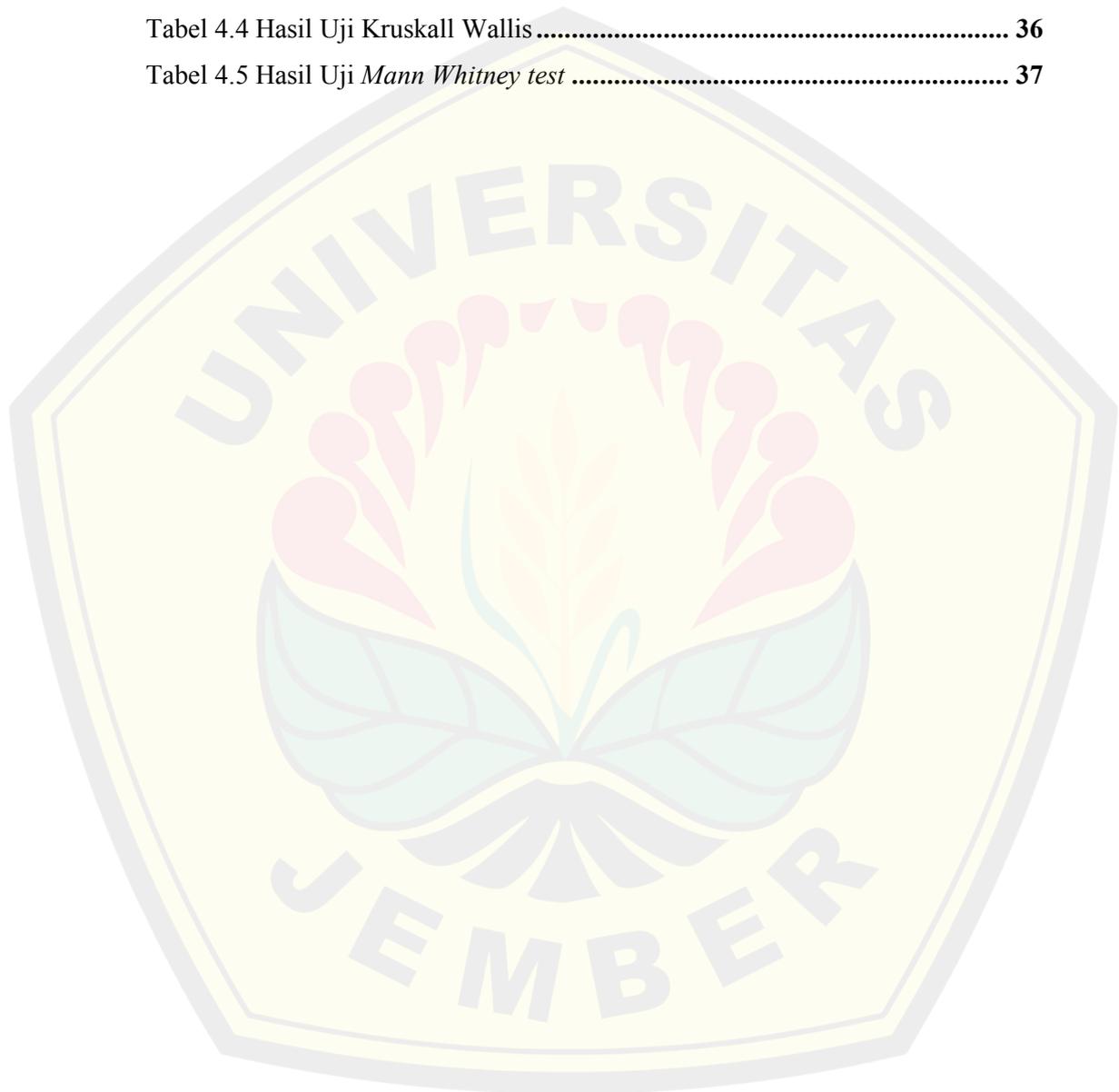
| | |
|--|-------------------------------------|
| 3.8.1 Uji Kelayakan Etik | 26 |
| 3.8.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah..... | 26 |
| 3.8.3 Pemilihan Sampel | Error! Bookmark not defined. |
| 3.8.4 Persiapan Sampel..... | Error! Bookmark not defined. |
| 3.8.5 Pembuatan Larutan Parasetamol..... | 27 |
| 3.8.6 Perlakuan | 27 |
| 3.8.7 Pengambilan Hepar | 28 |
| 3.8.8 Pembuatan Preparat Histopatologi (Pewarnaan HE)..... | 28 |
| 3.8.9 Pengamatan Preparat Histopatologi..... | 29 |
| 3.9 Analisis Data..... | 29 |
| 3.10 Alur Penelitian..... | 30 |
| BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN | 31 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 31 |
| 4.2 Analisis Data | 35 |
| 4.3 Pembahasan | 37 |
| BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN | 43 |
| 5.1 Kesimpulan | 43 |
| 5.2 Saran | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 44 |
| LAMPIRAN..... | 45 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 2.1 Anatomi hepar tikus dan pembagian lobus pada tikus | 7 |
| Gambar 2.2 Gambaran histologi hepar tikus normal dengan perbesaran 40x10 | Error! |
| Bookmark not defined. | |
| Gambar 2.3 Hepar Tampak Anterior dan Tampak Posterior | 9 |
| Gambar 2.4 Histologi hepar manusia dengan perbesaran 30x | 11 |
| Gambar 4.1 Gambaran histopatologi hati kelompok KN dengan perbesaran 400x | 32 |
| Gambar 4.2 Gambaran histopatologi hati kelompok K- dengan perbesaran 400x | 33 |
| Gambar 4.3 Gambaran histopatologi hati kelompok K+ dengan perbesaran 400x..... | 34 |
| Gambar 4.4 Gambaran histopatologi hati kelompok P1 dengan perbesaran 400x | 34 |
| Gambar 4.5 Gambaran histopatologi hati kelompok P2 dengan perbesaran 400x | 35 |
| Gambar 4.6 Gambaran histopatologi hati kelompok P3 dengan perbesaran 400x | 35 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 4.1 Rata-rata Histopatologi pada tikus wistar | 31 |
| Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Skor Histopatologi Hati..... | 36 |
| Tabel 4.3 Hasil Uji Homogenitas Skor Histopatologi Hati | 36 |
| Tabel 4.4 Hasil Uji Kruskall Wallis | 36 |
| Tabel 4.5 Hasil Uji <i>Mann Whitney test</i> | 37 |



DAFTAR SINGKATAN

Cyp P450 : *Cytochrome P450*

NAPQI : *N acetyl p benzoquinone imine*



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Parasetamol merupakan antipiretik dan analgetik yang banyak digunakan masyarakat untuk mengatasi nyeri ringan (Katzung, 2012). Parasetamol memberikan dampak yang baik apabila digunakan dalam dosis yang benar namun jika digunakan dalam dosis yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid sehingga menimbulkan efek negatif pada tubuh yaitu salah satunya kerusakan pada hepar (Kandemir dkk., 2017). Overdosis parasetamol merupakan overdosis obat yang paling sering terjadi (McGill dkk., 2012).

Pada tahun 2007, Wolf melakukan penelitian terhadap 500 orang yang mencari pengobatan primer di Chicago dan Atlanta untuk menilai pola dalam mengonsumsi obat bebas. Data yang diperoleh menunjukkan sebanyak 23,8% mengonsumsi parasetamol melebihi dosis maksimal, yaitu 4 g selama 24 jam, sekitar 5,2% mengonsumsi sebanyak 6 g, dan 45,6% mengalami overdosis akibat mengonsumsi dua parasetamol yang bersamaan (Wolf, 2007).

Parasetamol dimetabolisme oleh hepar dan dieksresi melalui urin. Metabolisme parasetamol melalui tiga jalur yaitu glukoronidasi, sulfasi dan mekanisme sitokrom P450. Sebagian besar parasetamol dimetabolisme melalui jalur glukuronidasi, sulfasi hanya 5%. Metabolisme parasetamol melalui mekanisme oksidatif, dikonversi menjadi metabolit reaktif *N-acetyl-p-benzoquinoneimine* (NAPQI) yang merupakan radikal bebas (Malar dan Bai, 2012)

Pada dosis terapi, NAPQI dikonjugasi oleh glutathione menghasilkan asam merkapturat dan sistein yang kemudian diekresikan lewat urin. Namun pada kondisi overdosis parasetamol, jumlah metabolit reaktif meningkat sedangkan cadangan glutathione di hepar berkurang. Hepatotoksik terjadi jika cadangan *glutathione* berkurang hingga 30% dari jumlah normal. NAPQI yang terakumulasi akan membentuk ikatan kovalen dengan protein atau asam nukleat hepatosit sehingga menyebabkan nekrosis (Malar dan Bai, 2012).

Efek toksik parasetamol dengan dosis yang berlebihan pada hepar telah

dibuktikan dengan adanya perubahan sel hepatosit tikus berupa degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidropik dan nekrosis sel hepar baik karioreksis dan kariolisis (Farina., 2007).

Bawang merah merupakan tanaman umbi-umbian yang digunakan sebagai bahan tambahan makanan serta mengandung senyawa fenolik yang dapat meningkatkan aktivitas antiproliferasi, menghambat mutasi gen dan kanker, anti radang pada lambung, anti kejang, dan anti diare. Kandungan flavonoid yang terdapat pada ekstrak bawang merah juga menunjukkan aktivitas sebagai antioksidan dan pengikat radikal bebas, namun saat ini banyak masyarakat yang hanya memanfaatkan umbi nya saja padahal kulit bawang merah lebih banyak mengandung flavonoid dari pada umbi nya. Flavonoid yang paling banyak terdapat dalam kulit bawang merah adalah kuersetin bentuk bebas dan terikat dengan glikosida. Kadar flavonoid yang paling tinggi didapatkan pada kulit bawang merah (Kemendag RI, 2020).

Berdasarkan penjelasan di atas, kulit bawang merah dengan kandungan flavonoidnya mempunyai potensi dalam mencegah kerusakan hepar akibat penggunaan parasetamol dosis tinggi. Oleh karena itu, peneliti berusaha mengungkapkan masalah ini dengan penelitian yang berjudul “Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah pada Jaringan Hepar *Rattus Norvegicus* yang Terpapar Parasetamol”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, rumusan masalah penelitian ini ialah “apakah ekstrak etanol kulit bawang merah mempunyai efek hepatoprotektif terhadap jaringan hepar *rattus norvegicus* yang terpapar paracetamol ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui efek hepatoprotektif ekstrak etanol kulit bawang merah terhadap jaringan hepar *rattus norvegicus*

yang terpapar parasetamol.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui hubungan peningkatan dosis ekstrak kulit bawang merah terhadap gambaran histopatologi jaringan hepar yang terpapar parasetamol.
- b. Untuk membandingkan ekstrak kulit bawang merah dengan NAC dalam memproteksi jaringan hepar dari paparan parasetamol.
- c. Untuk mengetahui efek toksik parasetamol terhadap gambaran histologi jaringan hepar.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Bagi Peneliti

Dapat meningkatkan kemampuan peneliti dalam menulis karya ilmiah dan berpikir kritis untuk mencari efek hepatoprotektif ekstrak etanol kulit bawang merah pada tikus *rattus norvegicus*.

b. Bagi Institusi Pendidikan

Penelitian ini dapat digunakan sumber informasi serta menambah bahan kepustakaan. di perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

c. Bagi Masyarakat

Penelitian ini bermanfaat dalam menambah pengetahuan dan wawasan masyarakat tentang efek toksik parasetamol dan mengetahui kegunaan ekstrak kulit bawang merah.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Parasetamol

2.1.1 Sifat Farmakologis dan Terapeutik obat Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen) adalah salah satu obat analgetik-antipiretik yang digunakan secara luas di sebagian besar negara tanpa resep dokter (Canayakin dkk., 2016). Parasetamol merupakan metabolit aktif dari Fenasetin, memiliki efek analgesik dan anti piretik, tetapi memiliki efek anti inflamasi yang lemah (Goodman dan Gilman, 2012). Parasetamol bermanfaat bagi pasien yang dikontraindikasikan menggunakan aspirin, misalnya pasien tukak lambung. Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Selain itu, parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan (Goodman dan Gilman, 2012). Dosis oral parasetamol sebesar 325 - 1000 mg, sedangkan secara rectal 650 mg. Dosis total harian parasetamol tidak boleh melebihi 4000 mg (Goodman dan Gilman, 2012). Berbeda dengan orang dewasa, menurut BPOM (2015) dosis parasetamol pada anak-anak dikelompokkan berdasarkan usia yang dapat dilihat pada tabel 2.1

Tabel 2.1 Dosis Parasetamol pada Anak Sesuai Usia (BPOM, 2015)

| Usia | Dosis |
|-------------------|----------------------------------|
| 2 bulan | 60 mg pasca imunisasi |
| 3 bulan | 10 mg/ KgBB *dengan resep dokter |
| 3 bulan – 1 tahun | 60 mg – 120 mg |
| 1-5 tahun | 120 mg – 250 mg |
| 6 -12 tahun | 250 mg – 500 mg |

2.1.2 Farmakodinamik Parasetamol

Studi ulasan tentang parasetamol menggambarkan dua mekanisme utama untuk menjelaskan efek antipiretik dan analgesik parasetamol: penghambatan selektif dari siklo-oksigenase (COX) dalam sistem saraf pusat dan efek tidak langsung pada kanabinoid dan vaniloid. Pada tahun 1970-an, efek antipiretik parasetamol terbukti berhubungan dengan penghambatan prostaglandin sintetase di otak. Berbeda dengan obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), yang

menghambat aktivitas enzim COX di pusat dan jaringan perifer, parasetamol telah terbukti memberikan efek penghambatan yang spesifik terhadap suatu jaringan dengan kadar peroksida yang rendah, seperti pada sel neuron yang intak. Penghambatan ini dilakukan parasetamol melalui reaksi reduksi terhadap enzim COX. Penelitian telah dilakukan pada berbagai aspek efek parasetamol pada COX (Jefferies dkk., 2012).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa parasetamol adalah pro-drug. Pro-drug dari amida asam lemak yang dinamakan N-arachidonoylphenolamine (AM404). Molekul ini berikatan dengan reseptor vaniloid sub tipe 1 dan memiliki efek tidak langsung pada reseptor kanabinoid tipe satu (CB1) pada pusat termoregulator di SSP dan jalur nososeptif. Dalam sistem saraf pusat, AM404 dibentuk dari konjugasi p-aminofenol (parasetamol terdeasetilasi) dengan asam arakidonat dengan adanya katalis, asam lemak amida hidrolase. AM404 telah terbukti menghambat aktivitas COX dan pembentukan prostaglandin E2, dan untuk meningkatkan kadar neurotransmitter kanabinoid endogen, N-arachidonoylethanolamide (anandamide), melalui penghambatan reuptake anandamide. Cannabinoid bekerja pada reseptor cannabinoid untuk menurunkan suhu dan memodifikasi sinyal nosiseptif secara in-vitro (Jozwiak-Bebenista dan Nowak, 2014).

2.1.3 Farmakokinetik dan Metabolisme Parasetamol

Parasetamol dipakai secara oral, dan kecepatan absorpsinya tergantung pada kecepatan pengosongan lambung serta kadar konsentrasinya di dalam darah (Katzung, 2012). Asetaminofen diabsorpsi secara cepat dan hampir sempurna dari saluran cerna. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncak dalam waktu 30 sampai 60 menit, waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam setelah dosis terapeutik. Asetaminofen terdistribusi relatif seragam hampir di seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini dalam protein plasma beragam; hanya 20% sampai 50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik, 90% sampai 100% obat ini mungkin ditemukan dalam urine selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan

asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%); sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi (Goodman dan Gilman, 2012).

2.1.4 Parasetamol Menyebabkan Kerusakan Hepar

Pada keadaan overdosis, parasetamol akan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati *cytochrome* P450 dan menghasilkan metabolit parasetamol yaitu *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. NAPQI bereaksi dengan molekul penyusun membran sel seperti fosfolipid dan protein yang bergugus sulfhidril. Mekanisme detoksifikasi awal dilakukan oleh *glutathione* tereduksi (GSH) sehingga membentuk senyawa yang bisa diekskresi oleh hepar. Produksi NAPQI yang berlebihan dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara GSH dan NAPQI. Jumlah metabolit NAPQI semakin banyak dan akan berikatan dengan makromolekul hati dan menyebabkan nekrosis sentrolobuler, (Yousef dkk, 2010).

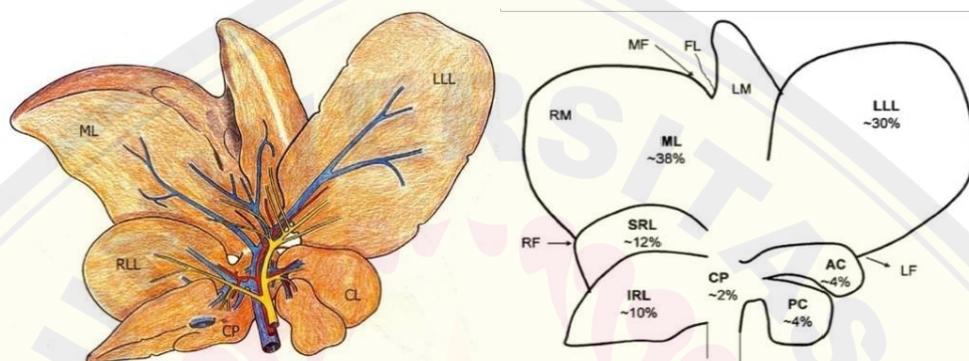
Parasetamol juga menginduksi terbentuknya radikal oksigen, peroksinitrit, dan nitrit oxide. Peroksinitrit sendiri dapat terbentuk melalui reaksi antara superoxide dan nitrit oxide. Superoxide memicu terjadinya *mitochondrial permeability transition* yang mengawali terbentuknya peroksinitrit dan *tyrosine nitration* dan mengakibatkan kerusakan jaringan hati. Radikal oksigen sisa metabolit dari parasetamol juga menginduksi terbentuknya hidrogen peroksida yang menimbulkan oksidatif stress sehingga terjadi peningkatan enzim-enzim hati. Stress oksidatif bersamaan dengan terbentuknya lipid peroksida juga menyebabkan kerusakan jaringan hati (Zhao dkk., 2011).

2.2 Hepar

2.2.1 Anatomi Hepar Tikus

Hepar merupakan organ yang berfungsi mendetoksikasi berbagai metabolit, mensintesis protein, dan memproduksi senyawa biokimiawi yang diperlukan dalam pencernaan (Misih dkk., 2010). Cara kerja hepar dalam detoksifikasi racun adalah dengan memecah senyawa beracun menjadi menjadi beberapa senyawa seperti

urea, ammonia, dan asam urat. Fungsi hepar sebagai detoksifikasi racun ini memiliki konsekuensi yaitu hepar menjadi rentan mengalami kerusakan karena zat-zat toksik. Hepar tikus memiliki lobus lebih dari satu seperti pada mamalia lainnya. Massa hepar pada tikus adalah 5% dari total berat badan tikus tersebut (Martins dan Neuhans, 2007). Berbeda dengan manusia, anjing, dan babi, tikus tidak memiliki empedu.



Gambar 2.1 Anatomi hepar tikus dan pembagian lobus pada tikus: ML = *median lobe*, RM = *right medial lobe (lobus medius dextra)*, LM = *left medial lobe (lobus medius sinistra)*, LLL = *left lateral lobe (lobus lateralis sinistra)*, SRL = *superior right lobe (lobus superior dextra)*, IRL = *inferior right lateral (lobus inferior dextra)*, PC = *posterior caudalis (lobus kaudal posterior)*, AC = *anterior caudalis (lobus kaudal anterior)*, CP = *caudate process (prosesus kaudatus)* (Martins dan Neuhans 2007).

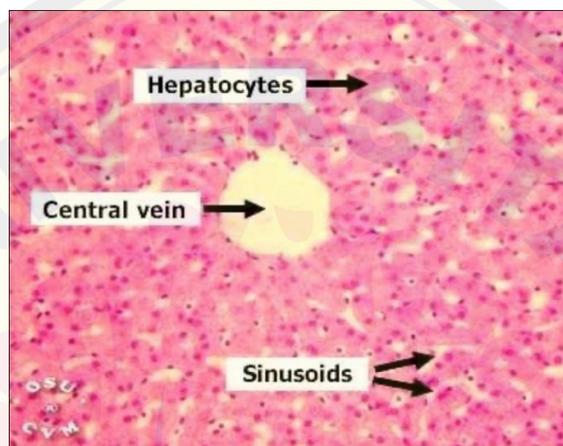
Gambar 2.1 menunjukkan pembagian hepar dibagi menjadi 4 lobus yaitu lobus dextra, lobus sinistra, lobus medial, dan lobus kaudal. Lobus dextra dibagi menjadi dua bagian yaitu lobus superior dextra dan lobus inferior dextra, kemudian lobus kaudal dibagi menjadi dua yaitu lobus kaudal superior dan lobus kaudal inferior, lobus medial dibagi menjadi dua yaitu lobus medial dextra dan lobus medial sinistra sedangkan lobus sinistra hanya ada satu bagian.

2.2.2 Histologi Hepar Tikus

Area pada portal hepar mengandung elemen dari segitiga hepatic (*hepatic triad*) yang mengandung percabangan kecil dari vena portalis, percabangan dari

arteri hepatis, dan saluran atau duktus empedu yang kecil, bersama dengan pembuluh limfatik dapat diidentifikasi dengan pewarnaan Haematoxilin Eosin (Baratta dkk., 2009).

Sel parenkim hati adalah sel hepatosit, sedangkan sel non parenkim hati adalah sel Kuppfer, sel leukosit, dan sel endotel. Sel kuppfer merupakan makrofag hati yang terletak pada sinusoid. Struktur hepatosit pada hepar tikus memiliki kemiripan pada spesies mamalia lainnya (Baratta dkk., 2009).

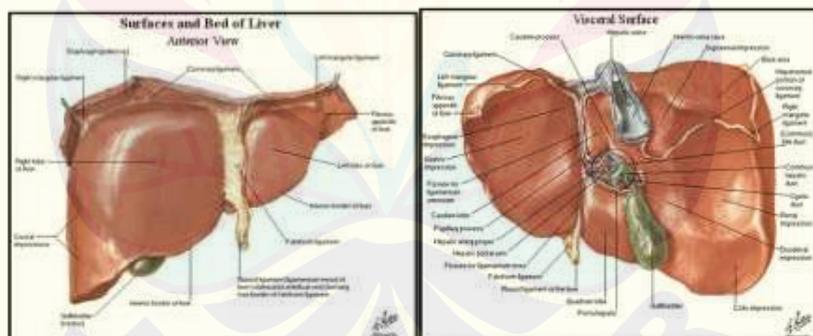


Gambar 2.2 Gambaran histologi hepar tikus normal dengan perbesaran 40x10 (Eroschenko, 2010)

Gambar 2.2 menunjukkan struktur sel hepar yang telah diwarnai dengan pewarnaan Haematoxilin-Eosin (HE). Sel hepatosit hepar memiliki ciri khas yaitu memiliki nukleus yang besar dan bulat dan seringkali memiliki dua nucleus. Sebagian besar sitoplasma diisi oleh mitokondria, retikulum sitoplasmakasar dan halus, dan partikel glikogen. Bagian basal hepatosit menghadap kapiler sinusoid, pada bagian apikal dari hepatosit tersambung dengan kanalikuli. Kanalikuli merupakan ruang intraseluler yang membesar. Analisis histopatologi dari jaringan hepar yaitu melalui perubahan sitoplasma terutama pada sekeliling sel pada vena sentralis, sel hepar yang membentuk vakuola dan dilatasi sinusoid (Baratta dkk., 2009).

2.2.3 Anatomi Hepar Manusia

Hepar merupakan organ atau kelenjar terbesar di dalam tubuh (Wibowo dan Paryana, 2009), memiliki berat sekitar 1-2, 3 kg (Waugh dan Grant, 2011). Hepar memiliki 4 lobus. Dua lobus yang berukuran paling besar dan terlihat adalah lobus kanan yang berukuran lebih besar sedangkan lobus kiri berukuran lebih kecil diantara kedua lobus tersebut terdapat vena portae hepatis, jalur masuk dan keluarnya pembuluh darah, saraf, dan ductus (Waugh dan Grant, 2011). Lobus kanan terbagi menjadi lobus quadratus dan lobus caudatus karena adanya vesicel biliaris, fisura untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fisura untuk ligamentum venosum. Hillus hepatis atau porta hepatis terdapat pada permukaan posteroinferior dan terletak diantara lobus caudatus dan lobus quadratus. Bagian atas ujung bebas omentum minus melekat pada pinggir porta hepatis dan terdapat ductus hepaticus dexter dan sinister, cabang dextra dan sinistra arteria hepatica, vena porta, serabut-serabut saraf simpatik dan parasimpatik, serta beberapa kelenjar limfe hepar (Junqueira dan Carneiro, 2012). Anatomi hepar dapat dilihat pada Gambar 2.3



Gambar 2.3 Hepar Tampak Anterior dan Tampak Posterior

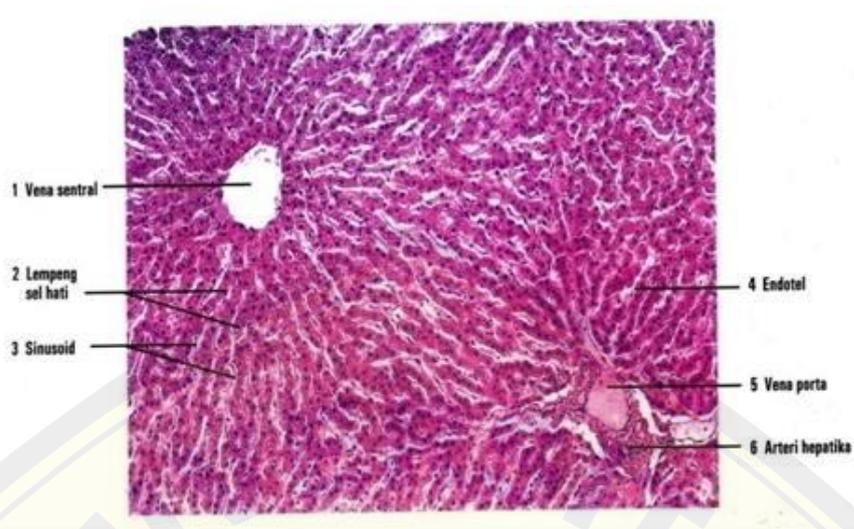
Lobulus-lobulus hepatis adalah penyusun hepar. Vena sentralis pada masing-masing lobus bermuara ke vena hepatica dan di antara lobulus-lobulus terdapat canalis hepatis, yang berisi cabang-cabang arteri hepatica, vena porta, dan sebuah cabang dari ductus choleodochus. Darah arteri dan vena berjalan di antara sel hepatosit melalui sinusoid dan di alirkan ke vena sentralis (Snell,

2012). Ligamentum falciforme memisahkan lobus dexter dan lobus sinister dan diantara kedua lobus ini terdapat porta hepatis, yang merupakan jalur masuk dan keluar antar pembuluh darah, saraf, dan ductus. Ligamentum falciforme berjalan ke permukaan anterior dan kemudian ke permukaan superior hepar serta akhirnya membelah menjadi dua lapis. Lapisan kanan akan membentuk lapisan atas ligamentum coronarium dan lapisan kiri membentuk membentuk lapisan atas ligamentum triangulare. (Snell, 2012).

Vaskularisasi hepar didapatkan dari arteri hepatica propria. Pembuluh-pembuluh darah yang mengalirkan darah ke hepar adalah arteri hepatica propia (30%) dan vena porta (70%). Arteri hepatica propia membawa darah yang mengandung banyak oksigen ke hepar, dan vena porta membawa darah yang banyak mengandung hasil metabolisme pencernaan yang telah di absorpsi dari traktus gastrointestinalis. Darah arteri dan vena dialirkan ke vena centralis masing- masing lobulus hepatis melalui sinusoid hepar. Vena centralis mengalirkan darah ke vena hepatica dextra dan sinistra (Snell, 2012), sistem porta membawa darah dari pancreas, limpa, dan usus. Nutrient terakumulasi dan diubah dalam hepar, dan zat toksik dinetralkan dan dihilangkan ditempat tersebut.

2.2.4 Histologi Hepar Manusia

Unsur utama struktur hepar adalah sel hepatosit. Hepatosit terbentuk atas susunan-susunan yang saling berhubungan sehingga membentuk suatu unit struktural yang dinamakan lobulus hepar. Struktur lobulus dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu, lobulus klasik yang berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat, saluran portal yang berbentuk segitiga dengan dengan vena sentralis sebagai sudut-sudut nya dan segitiga kiernan atau saluran portal sebagai pusat, dan asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar (Junquiera dan Carneiro, 2012). Sel yang terdapat pada hepar adalah, sel hepatosit, sel endotel, dan sel makrofag atau sel kuppfer. Sel hepatosit tersusun berderet secara radian didalam lobulus hepar didalam sel hepatosit ini terdapat celah yang mengandung kapiler yang disebut sinusoid hepar.



Gambar 2.4 Histologi hepar manusia dengan perbesaran 30x (Eroschenko, 2012).

Gambar 2.4 menunjukkan hepatic yang terletak di traktus portal. Asinus terletak diantara venula hepatic terminal tempat darah mengalir dari traktus portalis ke sinusoid. Asinus dapat dibedakan menjadi 3 zona yaitu, zona 1 terletak dekat dengan traktus portal sehingga banyak menerima darah yang mengandung oksigen. Zona 2 merupakan zona yang terletak diantara zona 1 dan 3, zona 2 ini zona yang paling mudah terkena jejas iskemik. Zona 3 terletak paling jauh dan hanya sedikit menerima oksigen.(Eroschenko, 2012)

2.2.5 Fisiologi hepar

Hepar merupakan organ yang memegang peranan penting dalam metabolisme. Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat adalah berfungsi sebagai penyimpanan glikogen, glukoneogenesis, dan mengubah fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa. Hepar juga berfungsi sebagai metabolisme lemak dengan cara mengoksidasi asam lemak untuk dijadikan energi, membentuk fosfolipid, dan lipoprotein. Selain itu hepar juga berperan sebagai metabolisme protein dengan cara deaminasi asam amino, membentuk ureum untuk mengeluarkan ammonia, membentuk protein plasma, serta interkonversi berbagai macam asam amino. Hepar juga berperan dalam proses biotransformasi

senyawa endogen maupun senyawa eksogen (Sherwood, 2012).

2.2.6 Patologi Hepar

a. Inflamasi

Inflamasi merupakan respon fisiologis tubuh terhadap infeksi maupun cedera jaringan. Beberapa tanda inflamasi yaitu, rubor (kemerahan), calor (peningkatan suhu tubuh), dolor (nyeri), tumor (pembengkakan), dan *functio laesa* (menjadikan jaringan menjadi tidak normal atau menjadi tidak berfungsi). Pada pemeriksaan patologi inflamasi biasanya ditandai dengan adanya sel fagosit seperti sel polimorfik dan sel monosit (Robbins dan Kumar, 2012).

b. Fibrosis

Fibrosis adalah rusaknya sel yang tidak ditandai dengan regenerasi, dalam pemeriksaan makroskopik hanya ditemukan sel atrofi atau hipertrofi (Robbins dan Kumar, 2012).

c. Degenerasi

Degenerasi merupakan perubahan yang terjadi pada sel atau jaringan. Degenerasi dapat dibagi menjadi beberapa jenis diantaranya, degenerasi albumin, degenerasi albumin merupakan degenerasi yang sifatnya paling ringan ditandai dengan adanya timbunan albumin didalam sitoplasma kemudian sel tampak keruh dan bengkak biasanya ditemukan pada sel hepar dan sel tubulus ginjal. Kedua adalah degenerasi hidrofik, degenerasi hidrofik merupakan degenerasi yang reversible, sel nya menjadi lebih pucat dan ditemukan vakuola kecil dan besar didalam sitoplasma. Ketiga degenerasi lemak, degenerasi lemak merupakan degenerasi yang sering terjadi pada hepar, otot jantung maupun parenkim karena sel pada daerah tersebut mempunyai sifat metabolik yang tinggi apabila tidak mampu memetabolik lemak yang ada didalam sitoplasma maka akan menyebabkan sitoplasma membesar apabila hal ini terjadi pada hepar maka akan berkembang dan mengakibatkan serosis hepatis (Robbins dan Kumar, 2012).

d. Nekrosis

Nekrosis merupakan kematian jaringan biasanya ditandai dengan inti sel yang mengecil dan serabut retikuler menjadi berlipat (Robbins dan Kumar, 2012).

2.3 Skoring Manja Roenigk

Kriteria terjadinya kerusakan dapat dinilai skor tiap sel dengan model scoring histopathology Manja Roenigk. Jenis kerusakan hepar yang diamati meliputi nekrosis, degenerasi parenkimatososa dan degenerasi hidropik.

Tabel 2.2 Kriteria Penilaian Derajat Histopatologi Sel Hepar Model Skoring Histopatologi Manja Roenigk (Maulida, *et al.*, 2013)

| Tingkat kerusakan | Skor |
|--|------|
| Normal | 1 |
| Degenerasi parenkimatososa | 2 |
| Degenerasi hidropik | 3 |
| Nekrosis (sel piknotik, karioreksis, kariolisis) | 4 |

Degenerasi parenkimatososa merupakan degenerasi yang sangat ringan dan reversible. Degenerasi ini hanya terjadi pada mitokondria dan retikulum endoplasma akibat rasangan yang menghasilkan oksidasi (Widyarini, 2010). Sehingga terjadi kegagalan oksidasi yang menyebabkan tertimbunnya air di dalam sel dan mengakibatkan transportasi protein yang telah diproduksi ribosom mengalami gangguan. Hal tersebut menyebabkan pembengkakan sel sitoplasma dan pengeruhan sitoplasma dengan munculnya granul-granul dalam sitoplasma akibat endapan protein (Tamed, *et al.*, 2011).

Degenerasi hidropik pada dasarnya sama dengan degenerasi parenkimatososa, degenerasi ini juga bersifat reversible. Namun, derajat degenerasi hidropik lebih berat dibanding dengan degenerasi parenkimatososa, karena pada degenerasi ini tampak vakuola berisi air dalam sitoplasma yang tidak mengandung lemak atau glikogen. (Tamad, *et al.*, 2011). Degenerasi hidrofobik ditandai dengan sitoplasma pucat, mengalami vakuolisasi, dan vakuola tampak jernih karena adanya penimbunan cairan dalam sel dan kemudian air memasuki vakuola-vakuola tersebut (Hastuti, 2006). Menurut (Kumar, *et al.*, 2010) yang dikutip oleh

(Sutrisna, *et al.*, 2013) .Tampak gambaran hepatosit yang mengalami degenerasi hidropik yang ditandai dengan adanya pembengkakan sel.

Jika terjadi robekan membran plasma dan terjadi perubahan inti maka jejas sel menjadi ireversibel dan sel mengalami nekrosis atau kematian sel. (Rafita, 2015). *Nekrosis*, adalah kematian sel atau jaringan pada makhluk hidup. (Amalina, 2009). Sel yang mengalami kematian atau nekrosis mempunyai perubahan inti yang tipikal yaitu karioreksis fragmentasi material isi (karioreksis), kromatin inti menjadi lisis (kariolisis), dan penggumpalan kromatin (piknotik) (Widyarini, 2010).

2.4 Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) banyak digunakan sebagai hewan coba karena mempunyai respon yang cepat serta dapat memberikan gambaran secara ilmiah, yang mungkin terjadi pada manusia maupun hewan lain. Dalam kode etik penelitian kesehatan dicantumkan bahwa salah satu prinsip dasar riset biomedis, dimana manusia sebagai subjek harus memenuhi prinsip ilmiah yang telah diakui dan harus didasarkan atas eksperimen laboratorium dan hewan percobaan yang memadai, serta berdasarkan pengetahuan yang lengkap dari literatur ilmiah. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) termasuk hewan nokturnal dan sosial. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan baik ditinjau dari segi lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Temperatur yang baik untuk tikus putih (*Rattus norvegicus*), yaitu 19°C–23°C, sedangkan kelembaban 40-70% (Wolfenshon and Lloyd, 2013). Menurut Sugiyanto (2015) tikus putih (*Rattus norvegicus*) dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Kelas : *Mamalia*
Ordo : *Rodensia*
Famili : *Muridae*
Subfamili : *Murinae*

Genus : *Rattus*
Spesies : *Norvegicus*

Kelebihan dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai binatang percobaan antara lain bersifat omnivora (pemakan segala), mempunyai jaringan yang hampir sama dengan manusia, dan gizi yang dibutuhkan juga hampir sama dengan manusia. Selain itu dari segi ekonomi memiliki harga yang murah, ukuran yang kecil, dan berkembang dengan cepat. Tikus putih (*Rattus norvegicus*) percobaan galur *Wistar* yang dikembangkan secara luas sangat mudah menyesuaikan diri dengan lingkungan. Makanan tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga mempunyai variasi susunan, meliputi: protein 20-25 %, karbohidrat 45-50%, serat 5%. Setiap hari seekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) dewasa membutuhkan makanan antara 12-20 gr, air minum antara 20-45 ml, mineral berupa besi sebesar 35 mg/kg (Smith dan Mangkoewidjojo, 2015).

2.5 Bawang Merah

Bawang merah merupakan sayuran unggulan yang sejak lama dikelola petani di Indonesia yang dapat dikelola sebagai sayuran dan obat tradisional. Penanaman bawang merah merupakan salah satu sumber pendapatan dan memberikan ruang kerja yang berperan cukup tinggi terhadap perkembangan suatu wilayah di Indonesia. Menurut Tjitrosoepomo (2010) bawang merah dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : *Plantae*
Divisi : *Spermatophyta*
Subdivisi : *Angiospermae*
Kelas : *Monocotyledonae*
Ordo : *Liliales*
Famili : *Liliaceae*
Genus : *Allium*
Spesies : *Allium ascalonicum L.*

Morfologi bawang merah dapat dibedakan menjadi beberapa bagian seperti, batang, daun, bunga, dan biji. Bawang merah mempunyai akar serabut

dengan sistem perakaran yang dangkal serta bercabang terpencah pada kedalaman 15-20 cm didalam tanah. Daun bawang merah berbentuk silindris kecil memanjang sekitar 50-70 cm berwarna hijau tua dan biji bawang merah berwarna putih kemudian akan berubah menjadi merah gelap seiring dengan usia tanaman (Sudirja, 2007).

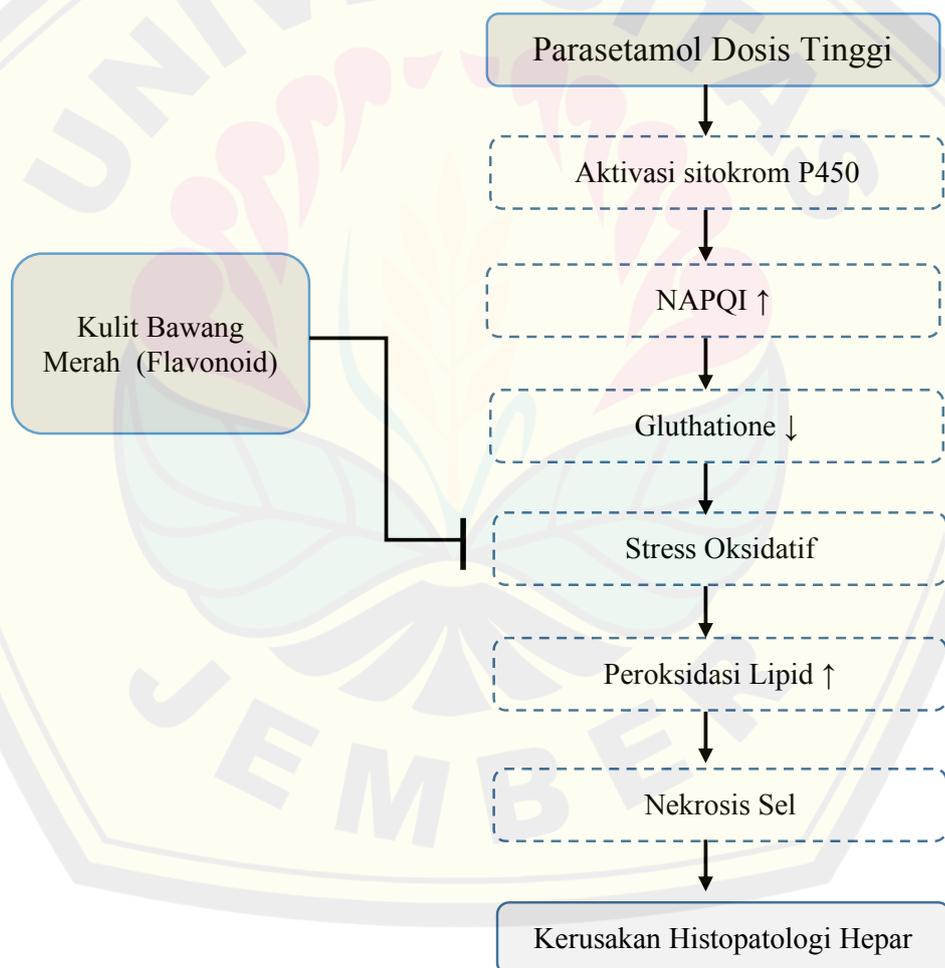
Di Indonesia sangat banyak tanaman yang dimanfaatkan masyarakat sebagai bahan pangan maupun obat-obatan salah satunya adalah bawang merah. Akan tetapi saat ini masyarakat hanya memanfaatkan buah dan daunnya saja tanpa memikirkan limbah dari kulit bawang merah tersebut. Pada penelitian, limbah kulit bawang merah dimanfaatkan dan dibuat ekstrak yang berfungsi sebagai antioksidan. Salah satu jenis antioksidan yang terkandung didalam kulit bawang merah adalah flavonoid. Flavonoid dapat berfungsi sebagai pencegah radikal bebas didalam tubuh serta mampu memperbaiki sel-sel tubuh yang rusak (Soebagio, 2007).

2.6 Peran Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Terhadap Histopatologi Hepar

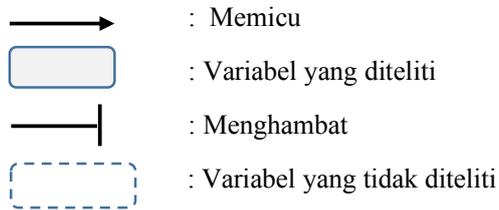
Hepar merupakan organ yang berfungsi sebagai penetralisir zat toksik yang masuk dalam tubuh dan menjadi sasaran peningkatan konsentrasi radikal bebas. Radikal bebas adalah zat kimia yang sangat reaktif karena hanya memiliki satu elektron yang tidak berpasangan (Halliwell dan Gutteridge 2007). Konsentrasi radikal bebas yang tidak seimbang dengan antioksidan yang ada didalam tubuh menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif mengakibatkan peroksidasi lipid sehingga dapat mengakibatkan kerusakan sel dan menimbulkan penyakit degeneratif seperti penyakit liver sehingga perlindungan terhadap hepar diperlukan untuk mencegah kerusakan oksidatif (El-Missiry, 2012). Kerusakan akibat radikal bebas dalam tubuh dapat dicegah menggunakan antioksidan. Antioksidan berfungsi sebagai substansi yang dapat mencegah kerusakan oksidatif pada molekul target seperti: protein, dan lipid (Halliwell dan Gutteridge 2007). Tubuh secara alami sudah memproduksi antioksidan yang mampu mengatasi radikal bebas, namun saat jumlah radikal bebas meningkat diperlukan

antioksidan tambahan. Antioksidan dapat berasal dari bahan alami dan sintetis, sumber antioksidan alami banyak ditemukan pada tanaman. Salah satu tanaman yang dapat dijadikan sebagai sumber antioksidan adalah kulit bawang merah. Kandungan antioksidan yang terdapat didalam bawang merah adalah flavonoid. Kandungan flavonoid yang terdapat dalam kulit bawang merah mampu memerangi radikal bebas yang ada didalam tubuh sehingga dapat menghambat terjadinya kerusakan pada membran sel (Chaturvedula dan Prakash, 2011).

2.7 Kerangka Teori

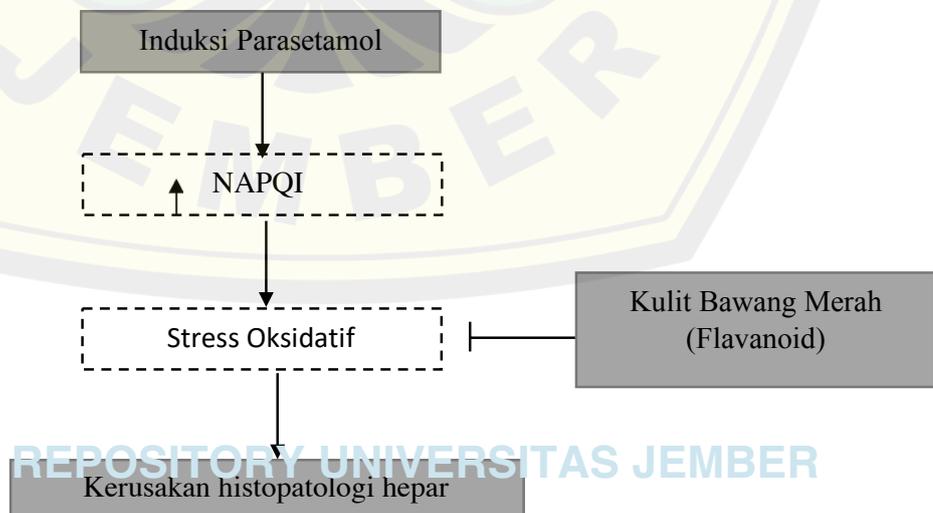


Keterangan :



Pada keadaan overdosis, parasetamol akan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hepar *cytochrome* P450 dan menghasilkan metabolit parasetamol yaitu *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. NAPQI bereaksi dengan molekul penyusun membran sel seperti fosfolipid dan protein yang bergugus sulfhidril. Mekanisme detoksifikasi awal dilakukan oleh glutathione tereduksi (GSH) sehingga membentuk senyawa yang bisa diekskresi oleh hepar. Produksi NAPQI yang berlebihan dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara GSH dan NAPQI. Parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan NAPQI meningkat dan menyebabkan penurunan pada glutathione sehingga menyebabkan stress oksidatif dan terjadi peningkatan pada peroksidasi lipid. Peningkatan peroksidasi lipid dapat menyebabkan terjadinya nekrosis sel pada hepar. Kulit bawang merah mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dapat menghambat proses kerusakan radikal bebas sehingga dapat mencegah kerusakan histopatologi hepar.

2. 8 Kerangka Konsep



Keterangan:

-  : memicu
-  : menghambat
-  : variabel yang diteliti
-  : variable yang tidak diteliti

Parasetamol dosis tinggi dapat menyebabkan NAPQI meningkat sehingga memicu stress oksidatif sehingga menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid. Peningkatan peroksidasi lipid dapat menyebabkan stress oksidatif sehingga terjadi kerusakan pada sel hepar. Kulit bawang merah mengandung flavonoid yang berperan sebagai antioksidan yang dapat menetralsir radikal bebas sehingga tidak terjadi kerusakan histopatologi hepar.

2.9 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah ekstrak etanol kulit bawang merah memiliki efek hepatoprotektif pada jaringan hepar *rattus norvegicus* terpapar yang parasetamol.

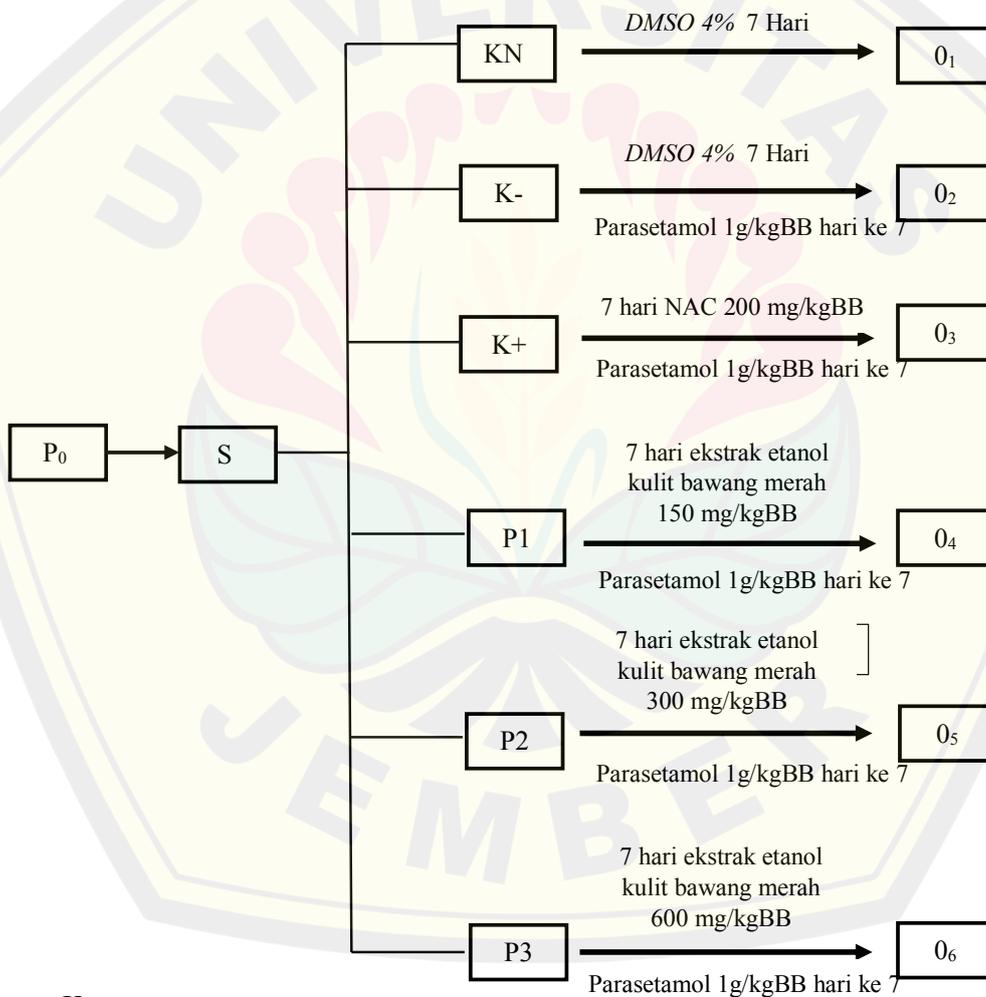
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true* eksperimental secara *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*.

3.2 Rancangan Penelitian

Dalam penelitian ini terdapat enam kelompok.



Keterangan :

P_0 : Populasi Tikus *Rattus Norvegicus* Jantan

- S : Sampel Hewan Coba
- KN : Hewan coba diberikan *DMSO* 2 ml
- K- : Hewan coba diberikan *DMSO* 2 ml kemudian diberikan larutan parasetamol 1 g/kgBB pada hari ke 7
- K+ : Hewan coba diberikan NAC (N-acetyl cystein) 200 mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1 g/kgBB pada hari ke 7
- P1 : Hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 150 mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1 g/kgBB pada hari ke 7
- P2 : Hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 300 mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1 g/kgBB pada hari ke 7
- P3 : Hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 600 mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1 g/kgBB pada hari ke 7
- 0₁ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok KN
- 0₂ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok K-
- 0₃ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok K+
- 0₄ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok P1
- 0₅ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok P2
- 0₆ : Terminasi dan pengamatan jaringan histopatologi hepar kelompok P3

3.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di beberapa tempat. Pemeliharaan dilakukan di Rumah Tikus Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Perlakuan dan pembuatan larutan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Pembuatan sediaan histopatologi dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNEJ. Pengamatan dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran

Universitas Jember. Waktu penelitian pada bulan Februari-Maret 2020.

3.4 Unit Eksperimen dan Replikasi

3.4.1 Unit Eksperimen

Unit eksperimen yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus *rattus norvegicus*.

3.4.2 Replikasi

a Kriteria Inklusi Sampel Penelitian

1. Tikus *Rattus Norvegicus* Jantan
2. Usia 2-3 bulan
3. Berat 150 – 250 gram
4. Tikus sehat yang ditandai dengan kemampuan bergerak aktif

b Kriteria *drop out* Sampel Penelitian

1. Tikus yang sakit saat masa penelitian yang ditandai dengan gerakan kurang aktif
2. Tikus yang mati pada saat penelitian

3.4.3 Jumlah Replikasi

Penelitian ini terdiri dari 6 kelompok perlakuan. Perkiraan jumlah replikasi dalam penelitian dapat ditentukan berdasarkan rumus Federer sebagai berikut;

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

$$(r - 1) (6 - 1) \leq 15$$

$$(r - 1) 5 \leq 15$$

$$5r - 5 \leq 15$$

$$5r \leq 20$$

$$r \leq 4$$

Keterangan :

r : Replikasi

t : Jumlah Kelompok

Berdasarkan perhitungan tersebut, besar sampel hewan coba untuk

masing-masing kelompok sebanyak 4 ekor. Jadi dalam penelitian ini jumlah sampel yang digunakan untuk 4 kelompok ialah 24 ekor tikus.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu dosis pemberian larutan parasetamol pada seluruh kelompok kecuali kelompok KN yang diberikan secara intraperitoneal masing-masing sebesar 1g/kgBB, pemberian ekstrak etanol kulit bawang merah sebesar 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB, pemberian NAC 200mg/kgBB.

3.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu gambaran histopatologi hepar yang dilihat secara mikroskopik. Perubahan histologi hepar akan diukur dengan menggunakan skor.

3.5.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah :

- a Jenis dan pemeliharaan hewan coba;
- b Lama perlakuan hewan coba;
- c Prosedur penelitian;
- d Frekuensi pemberian Paracetamol.
- e Dosis paracetamol
- f Dosis Ekstrak etanol kulit bawang merah.

3.6 Definisi Operasional

a Parasetamol

Parasetamol yang digunakan parasetamol baku 5,6 gram dengan dosis 1 g/kgBB, dosis yang akan diberikan pada hewan coba dilarutkan dalam 2 ml

aquadest. Pemberian dosis parasetamol pada hewan coba dengan cara intraperitoneal.

b Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

Ekstrak yang didapatkan dari kulit bawang merah melalui metode maserasi. Kemudian sebagai pelarut tambahan etanol 96% (pro Analisa) hingga seluruh bahan terendam dengan perbandingan 1:5 (Senja dkk., 2015) Kulit bawang merah yang diambil yaitu berupa limbah (kulit yang tidak dapat diolah menjadi bahan pangan) yang didapatkan dari produsen bawang merah goreng rumahan yang berlokasi di Gebang, Jember. Dosis yang digunakan untuk pencegahan radikal bebas dari parasetamol adalah 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB dan 600 mg/kgBB diberikan sehari sekali selama tujuh hari di sonde.

c Gambaran Histopatologi Hepar Tikus *Rattus Norvegicus*

Gambaran histopatologi hepar tikus adalah gambaran hepar yang diamati secara mikroskopik dengan perbesaran melalui pembuatan preparat organ hepar dengan metode paraffin dan pewarnaan hematoxylin eosin setelah masa percobaan selesai, variabel pada gambaran histopatologi hepar tikus *rattus norvegicus* ini ditampilkan dalam bentuk skala pengukuran rasio. Sediaan histopatologi dilihat dengan mikroskop cahaya perbesaran 400x. Pengamatan preparat histopatologi hepar dilakukan pada 5 lapang pandang, yaitu pada keempat sudut dan bagian tengah preparat lalu skor dihitung dan dikalikan sesuai skor kerusakan. Parameter yang dilihat pada pemeriksaan mikroskopik adalah derajat kerusakan hepar. Derajat histopatologi untuk memudahkan analisis statistik menggunakan skor penilaian kerusakan sel hati kriteria *Manja Roenigk*.

Skor 1 Normal: Sel berbentuk polygonal, sitoplasma merah hoogen, dan dinding sel berbatas tegas.

Skor 2 Degenerasi Parenkimatososa: Kerusakan sel hati ditandai sitoplasma yang tampak keruh, membengkak, dan munculnya granula granula dalam sitoplasma.

Skor 3 Degenerasi Hidrofik: Kerusakan sel hati ditandai dengan

sitoplasma yang tampak pucat (jernih), mengalami vakuolisasi, dan terjadi pembengkakan sel.

Skor 4 Nekrosis : kerusakan sel hati ditandai dengan perubahan struktur inti. Proses terjadinya nekrosis dapat dibagi menjadi 3 yaitu, piknolitik, karioreksis, dan kariolisis. Sel hati dikategorikan mengalami nekrosis jika inti sel tampak piknolitik (bulat, ukuran lebih kecil, berwarna gelap), karioreksis (inti sel hancur membentuk fragmen kromatin yang menyebar), kariolisis (kromatin dan inti sel larut sehingga tidak tampak). Cara menghitung skoring *Manja Roenigk* yaitu menghitung jumlah sel yang tampak kemudian dikalikan sesuai dengan angka yang ada pada *Manja Roenigk* (Maulida, et al., 2013).

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu:

- a. Pemeliharaan hewan coba : kandang, tempat makan dan, tempat *minum*.
- b. Pembuatan larutan parasetamol : *beaker glass*, timbangan, sendok, pengaduk, dan pipet.
- c. Pembuatan ekstrak etanol bawang merah : *beaker glass*, *blender*, kertas saring Whatman No. 2, corong *Bucher*, batang pengaduk, oven, *water bath*.
- d. Pemberian parasetamol : *handscoon*, masker, spuit, dan sonde.
- e. Terminasi dan pengambilan organ tikus : *handscoon*, kapas, toples, dan *minor set*.
- f. Pemeriksaan histopatologi : mikroskop dan kamera.

3.7.2 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu,

- a. Pemeliharaan hewan coba : minum, pakan standart, serbuk kayu
- b. Pembuatan larutan parasetamol : parasetamol tablet dan *aquadest*
- c. Pembuatan ekstrak etanol kulit bawang merah : kulit bawang merah dan

- etanol 96%
- d. Terminasi dan pengambilan organ tikus : larutan NaCl dan buffer formalin 10%.
- e. Pemeriksaan histopatologi : preparat histopatologi

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Uji Kelayakan Etik

Pada penelitian ini hewan coba yang digunakan adalah tikus *rattus norvegicus* jantan sebagai subjek penelitian. Uji kelayakan etik untuk menjamin keamanan peneliti dan hewan coba. Uji kelayakan etik dilakukan oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember Pemilihan Sampel. Surat uji kelayakan akan diterbitkan apabila penelitian ini, memenuhi uji kelayakan etik. Hal ini terlampir pada lampiran 3.1.

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini merupakan tikus *rattus norvegicus* jantan berumur 2 – 3 bulan dengan berat badan 150 – 250 gram, sebanyak 24 ekor yang terbagi dalam 6 kelompok. Tiap – tiap kelompok terdiri dari 4 ekor tikus. Tikus yang digunakan harus yang sehat dan normal.

3.8.2 Ekstraksi Kulit Bawang Merah

Pembuatan ekstraksi kulit bawang merah dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Kulit bawang merah yang digunakan berupa limbah kemudian dicuci menggunakan garam untuk menghilangkan sisa-sisa pestisida yang masih ada di kulit bawang merah dan dikeringkan. Proses ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi. Pelarut yang digunakan adalah etanol 96% (Nteziyaremye, 2016). Kulit bawang merah yang telah kering dihaluskan menggunakan *blender*. Ekstrak etanol kulit bawang merah dibuat dengan cara merendam 500 gram simplisia dalam etanol 96% selama 24 jam sesekali diaduk. Proses ekstraksi dilakukan dengan cara pengulangan sebanyak tiga kali dengan menggunakan etanol yang baru kemudian ekstrak yang dihasilkan disaring menggunakan kertas saring Whatman No. 2 guna untuk memisahkan filtrat dan residu kemudian filtrat yang diperoleh

diuapkan menggunakan *water bath* menggunakan suhu 600 °C berguna untuk mendapatkan ekstrak yang kental. Hasil determinasi tanaman bawang merah pada penelitian ini dapat dilihat pada lampiran 3.2.

3.8.3 Aklimatisasi Hewan Coba

Hewan coba diadaptasikan selama 7 hari sebelum dilakukan perlakuan dengan tujuan agar hewan coba dapat beradaptasi dengan lingkungan baru. Tempat makanan dan minuman diisi dan diulang setiap hari. Tikus diberikan minuman dan makanan standart secara *ad libitum*. Kandang dibersihkan dan serbuk kayu di ganti setiap 4 hari sekali untuk menghindari stres.

3.8.4 Pembuatan Larutan Parasetamol

Parasetamol dengan sediaan baku, sebanyak 5,6 gram lalu dilarutkan menggunakan DMSO 4% dan aquadest diaduk hingga homogen. Prosedur induksi terlampir pada lampiran 3.3.

3.8.5 Perlakuan

Pemberian larutan dilakukan secara intraperitoneal setiap hari selama 7 hari. Langkah pertama dalam pemberian larutan yaitu pengambilan larutan menggunakan sonde sesuai dengan dosis yang sudah di tentukan. Lalu tikus dipegang dibagian kepala sehingga mulut tikus menengadah ke atas, agar memudahkan untuk dilakukannya sonde. Kemudian sonde dimasukkan melalui mulut secara perlahan ke lambung. Hewan coba dibagi menjadi 6 kelompok.

- 1 Kelompok KN , hewan coba diberikan *DMSO* 2ml
- 2 Kelompok K-, hewan coba diberikan *DMSO* 2ml dan parasetamol 1g/kgBB pada hari ke 7
- 3 Kelompok K+, hewan coba diberikan NAC (*N-acetyl cysteine*) 20mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1g/kgBB pada hari ke 7.
- 4 Kelompok P1, hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 150mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1g/kgBB pada

hari ke 7.

- 5 Kelompok P2, hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 300mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1g/kgBB pada hari ke 7.
- 6 Kelompok P3, hewan coba diberikan ekstrak kulit bawang merah 600mg/kgBB, kemudian diberikan larutan parasetamol 1g/kgBB pada hari ke 7

3.8.6 Pengambilan Hepar

Tikus diterminasi setelah tahap perlakuan selesai dilakukan. Tikus dimasukkan ke dalam toples yang telah diberi eter dan ditunggu hingga pingsan, kemudian dilakukan dislokasi servikal. Setelah itu, dilakukan diseksi dibagian abdominal untuk mengambil hepar dari tikus. Pembedahan dan pengambilan organ menggunakan alat – alat bedah (*minor set*), dilakukan dengan hati – hati agar organ tidak rusak.

Pot organ dipersiapkan sesuai dengan ukuran hepar untuk menyimpan organ. Pot diberi label sesuai kelompok perlakuan. Pot diisi dengan larutan buffer formalin 10% dengan volume minimal 5 kali dari volume hepar. kemudian hepar dicuci dengan NaCl 0,9% dan dilakukan irisan sejajar dengan jarak sekitar 1 cm agar seluruh bagian terpapar oleh formalin. setelah itu hepar dimasukkan ke dalam pot. Prosedur pembedahan hewan uji dapat dilihat pada lampiran 3.4.

3.8.7 Pembuatan Preparat Histopatologi (Pewarnaan HE)

Sampel organ direndam dengan larutan buffer formalin 10% minimal selama 24 jam. Setelah itu proses pembuatan preparat dengan dehidrasi cairan etanol, *clearing* untuk mengeluarkan alkohol, *blocking*, pemotongan, dan dilakukan pewarnaan. Setiap satu sampel hepar dibuat 1 preparat, sehingga dari 6 kelompok terdapat 24 preparat. Protokol pembuatan preparat histopatologi hepar pada penelitian ini dapat dilihat pada lampiran 3.5.

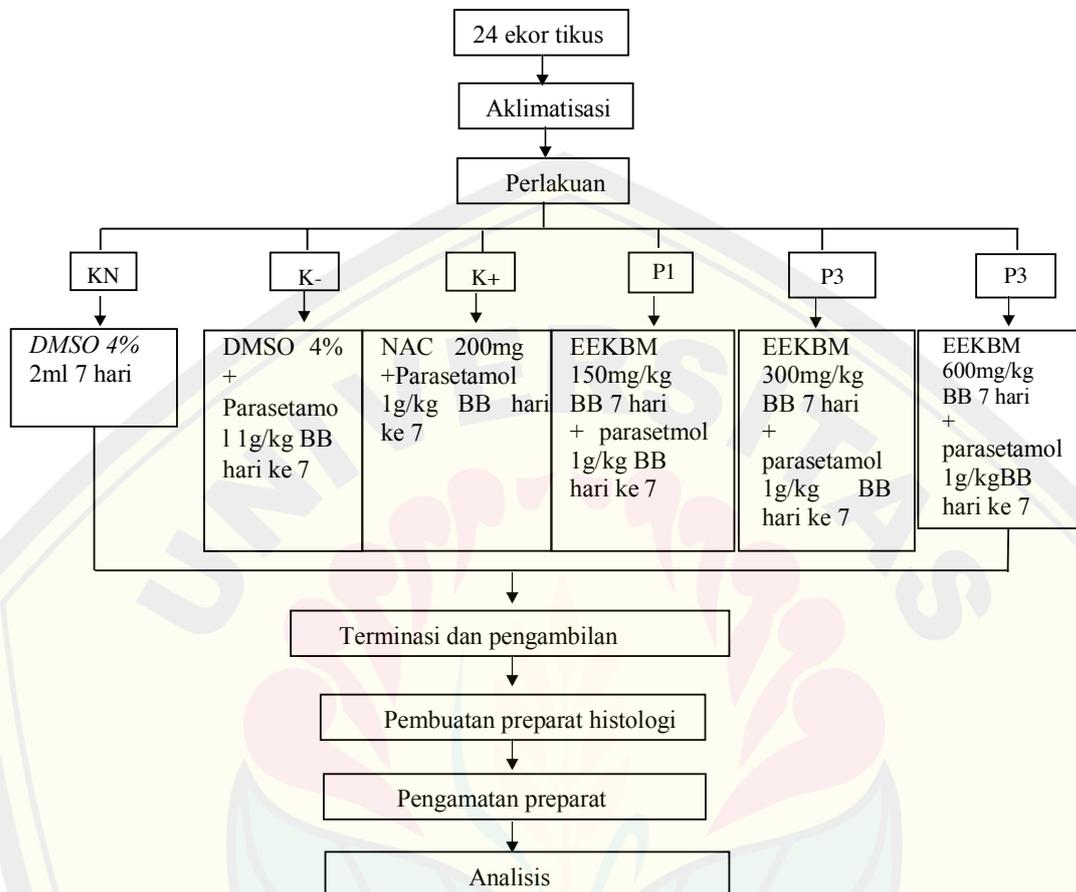
3.8.8 Pengamatan Preparat Histopatologi

Pengamatan dilakukan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dan dibaca dalam lima lapang pandang.

3.9 Analisis Data

Data hasil penelitian diperoleh dengan cara menghitung rerata skor berdasarkan klasifikasi Manja Roenigk kemudian dianalisis dengan uji statistik. Peneliti menggunakan uji komparatif untuk menganalisis data hasil penelitian yang bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan pada uji masing masing kelompok. Uji analisis diawali dengan melakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan Uji *Levene*. Jika hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan data terdistribusi normal dan homogen ($p > 0,05$) maka dilakukan uji *One Way Anova*. Uji *One Way Anova* menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$) maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* yang bertujuan mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok. Namun jika hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan data tidak terdistribusi normal atau tidak homogen ($p < 0,05$) maka dilakukan uji *Kruskal Wallis*. Jika setelah dilakukan uji *Kruskal Wallis* menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$) maka dapat dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* yang bertujuan mengetahui perbedaan bermakna antar kelompok.

3.10 Alur Penelitian



Keterangan

EEKBM : Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang menguji efek hepatoprotektif ekstrak etanol kulit bawang merah pada *rattus norvegicus* yang terpapar parasetamol. Total sampel dalam penelitian ini ialah 24 ekor tikus dibagi menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok KN, K-, kelompok K+, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 dengan masing-masing kelompok terdiri atas 4 ekor tikus. Pembuatan EEKBM menggunakan metode maserasi, simplisia yang digunakan sebanyak 500 gr kemudian direndam kedalam etanol 96% sebanyak 2,5 liter dan menghasilkan 51 gram EEKBM. Hasil ekstrak berupa endapan kental dan di encerkan menggunakan DMSO 4% secara bertingkat sesuai dengan dosis perlakuan.

Hasil penelitian yang diperoleh berupa data hasil skoring histopatologi hepar tikus sesuai dengan kriteria *Manja Roenigk*. Rata-rata kerusakan histopatologi hepar pada *rattus norvegicus* pada setiap perlakuan dapat diketahui melalui penjelasan Tabel 4.1 :

Tabel 4.1 Rata-rata Histopatologi pada *rattus norvegicus*

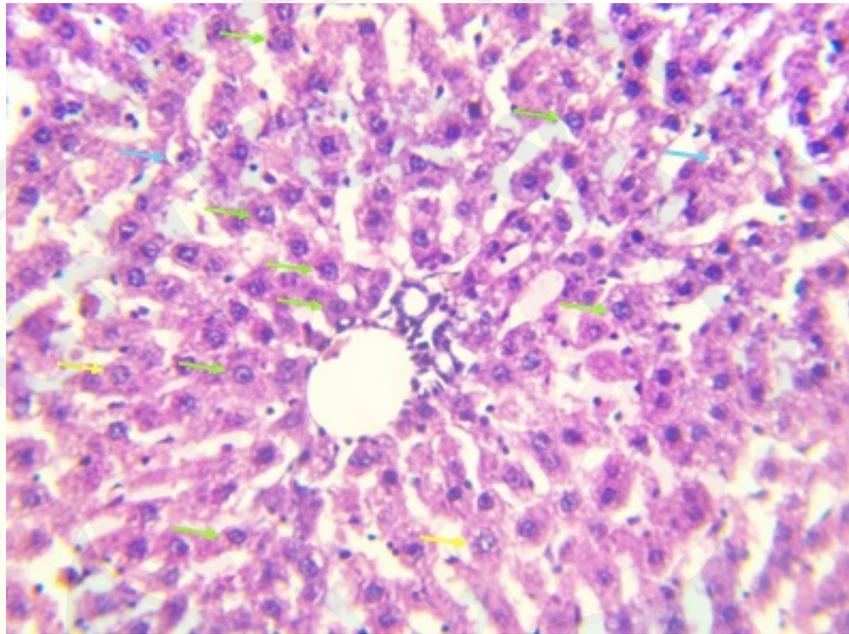
| Perlakuan | Rata-Rata ± Standard Deviasi |
|-----------|------------------------------|
| KN | 23.06 ± 0.98 |
| K- | 48.44 ± 1.72 |
| K+ | 32.50 ± 0.46 |
| P1 | 27.38 ± 0.32 |
| P2 | 26.50 ± 0.68 |
| P3 | 24.06 ± 0.63 |

Tabel 4.1 menginformasikan bahwa pada *rattus norvegicus* dengan kelompok K- menghasilkan rata-rata kerusakan histopatologi sebesar 48,44 kelompok K+ sebesar 32,50 kelompok P1 sebesar 27,38 kelompok sebesar 25,50 kelompok normal sebesar 23,06 dan kelompok P3 sebesar 24,06.

Berdasarkan analisis deskriptif dari keenam perlakuan terhadap

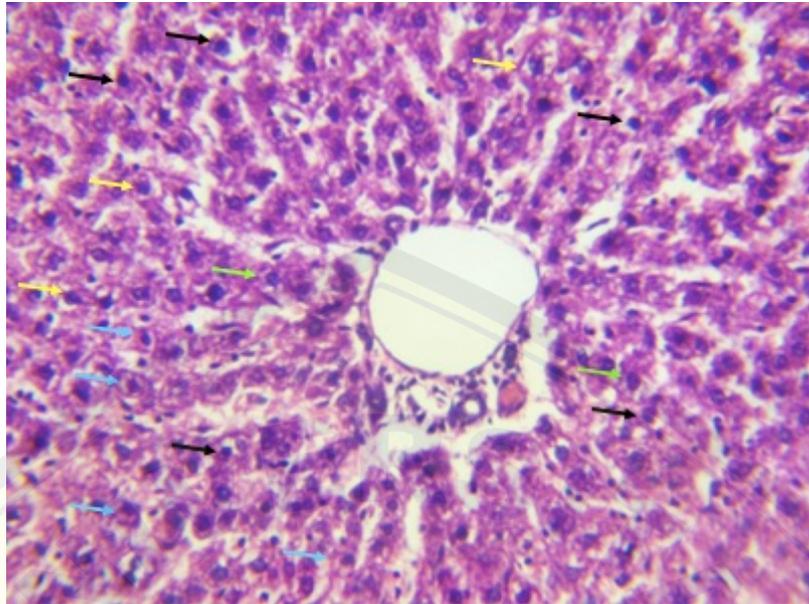
histopatologi *rattus norvegicus* tersebut dapat diketahui bahwa kerusakan rata-rata histopatologi yang paling tinggi adalah tikus *rattus norvegicus* dengan kelompok parasetamol, dan tikus *rattus norvegicus* dengan kelompok normal menghasilkan rata-rata kerusakan histopatologi yang paling rendah

pengamatan histopatologi pada setiap perlakuan didapatkan gambaran sebagai berikut:



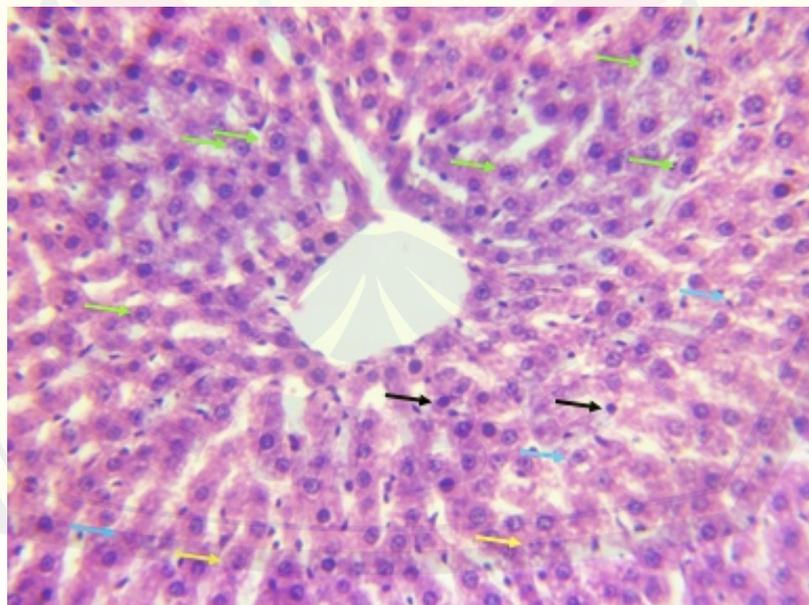
Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan normal (→); degenerasi parenkim (→); degenerasi hidrofik (→). Tampak sel dominasi normal.

Gambar 4.1 Gambaran histopatologi hati kelompok KN dengan perbesaran 400x



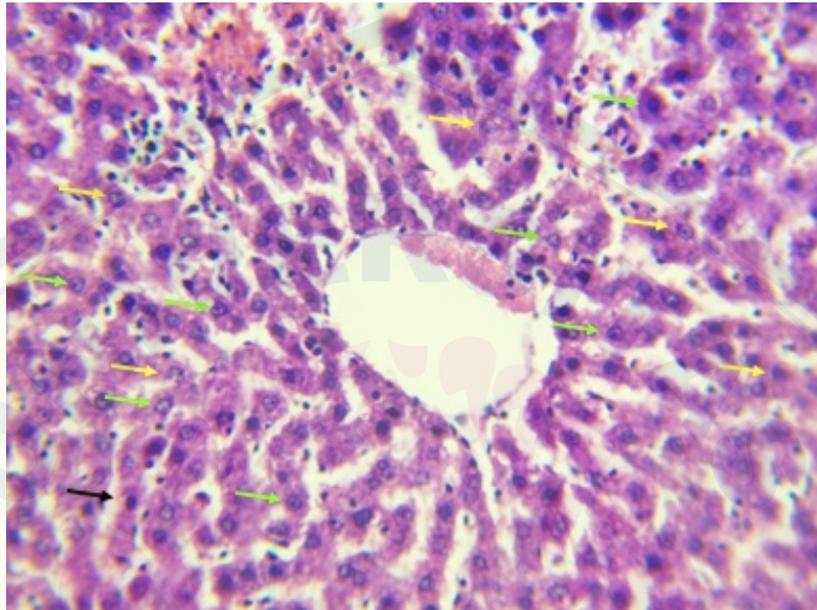
Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan, normal (→); degenerasi parenkim; (→) degenerasi hidrofik; (→) nekrosis piknotik; (→). Tampak dominasi sel degenerasi parenkim degenerasi hidrofik dan nekrosis piknotik.

Gambar 4.2 Gambaran histopatologi hati kelompok K- dengan perbesaran 400x



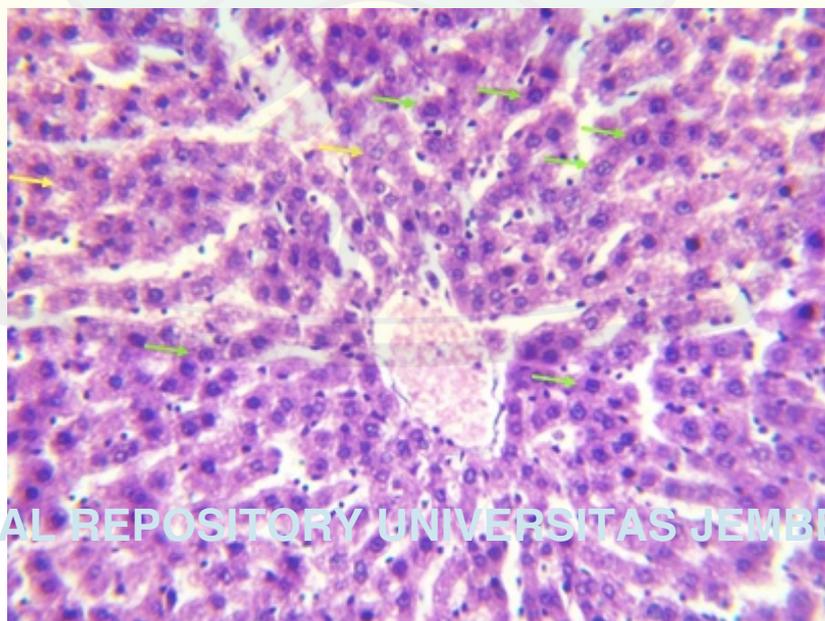
Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan, normal (→); degenerasi parenkim (→); degenerasi hidrofik (→); nekrosis (→). Tampak sel dominasi normal dan sel degenerasi.

Gambar 4.3 Gambaran histopatologi hati kelompok K+ dengan perbesaran 400x



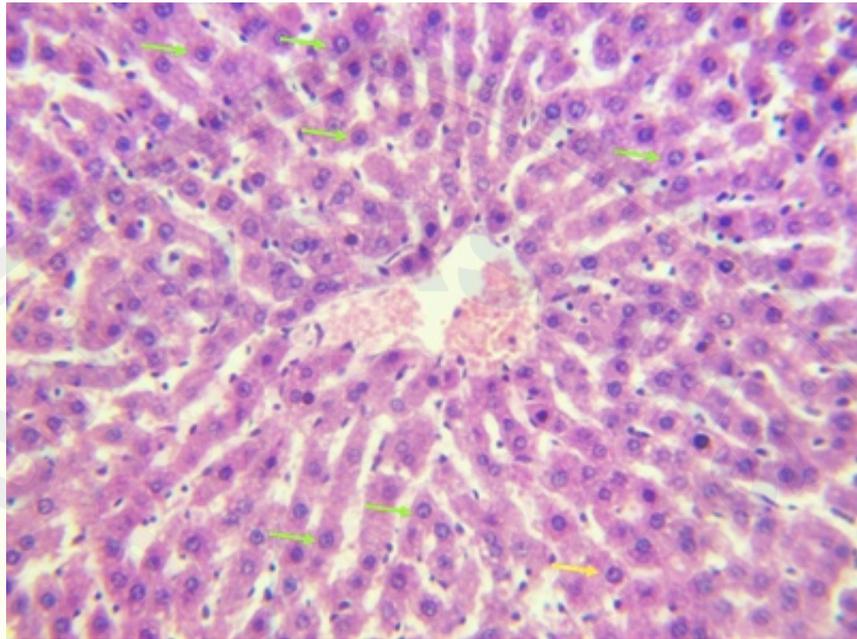
Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan, normal (→) degenerasi parenkim; (→); nekrosis (→). Tampak dominasi sel normal dan sel degenerasi parenkim.

Gambar 4.4 Gambaran histopatologi hati kelompok P1 dengan perbesaran 400x



Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan normal (→); degenerasi parenkim (→). Tampak sel dominasi normal.

Gambar 4.5 Gambaran histopatologi hati kelompok P2 dengan perbesaran 400x



Tanda panah menunjukkan sel hepar dalam berbagai tingkat kerusakan normal (→); degenerasi parenkim (→). Tampak sel dominasi normal.

Gambar 4.6 Gambaran histopatologi hati kelompok P3 dengan perbesaran 400x

4.2 Analisis Data

Hasil perhitungan sel hepar tikus yang telah dihitung dengan skor *Roenigk* selanjutnya ditentukan nilai rata-rata dari masing-masing hewan coba. Setelah didapatkan nilai rata-rata tiap kelompok perlakuan, kemudian dilakukan uji analisis statistik. Analisis data statistik diawali dengan melakukan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro Wilk*, kemudian dilanjutkan dengan uji homogenitas menggunakan *Levene Test*.

Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk*, dengan kriteria apabila ($p > 0,05$) dinyatakan terdistribusi normal. Hasil uji normalitas dapat dilihat melalui tabel 4.2 berikut :

Tabel 4.2 Hasil Uji Normalitas Skor Histopatologi Hati

| Histopatologi <i>rattus norvegicus</i> | Shapiro Wilk | df | Sig. |
|--|---------------------|-----------|-------------|
| | 0.942 | 24 | 0.184 |

Uji homogenitas dilakukan menggunakan *Levene Test*, dengan kriteria apabila ($p > 0,05$) dinyatakan homogen. Hasil uji homogenitas dapat dilihat melalui tabel 4.3 berikut:

Tabel 4.3 Hasil Uji Homogenitas Skor Histopatologi Hati

| Histopatologi <i>rattus norvegicus</i> | Levene Statistics | df1 | df2 | Sig. |
|--|--------------------------|------------|------------|-------------|
| | 2.989 | 5 | 18 | 0.039 |

Berdasarkan tabel 4.3 menunjukkan bahwa data tidak homogen ($p < 0,05$). Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa varian data tidak homogen ($p < 0,05$). Selanjutnya, peneliti melanjutkan dengan uji komparasi *Kruskal Wallis*. Kriteria pengujian menyebutkan apabila ($p < 0,05$) maka H_0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa minimal ada satu pasang perlakuan pemberian ekstrak kulit bawang merah pada histopatologi *rattus norvegicus* jantan yang terpapar parasetamol yang berbeda signifikan. Hasil uji *Kruskal Wallis* dapat dilihat melalui tabel 4.4 berikut :

Tabel 4.4 Hasil Uji Kruskall Wallis

| Chi-Square Statistic | df | Sig. |
|-----------------------------|-----------|-------------|
| 21.971 | 5 | 0.000 |

Pengujian efek hepatoprotektif ekstrak kulit bawang merah pada *rattus norvegicus* jantan yang terpapar parasetamol menghasilkan statistik uji *Chi-square* sebesar 21,971 dengan probabilitas sebesar 0.000. Hal ini dapat diketahui bahwa probabilitas $< \alpha$ (5%), sehingga H_0 ditolak. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa minimal ada satu pasang perlakuan pemberian ekstrak kulit bawang merah pada histopatologi *rattus norvegicus* jantan yang terpapar parasetamol yang berbeda signifikan.

Untuk melihat perlakuan pemberian ekstrak kulit bawang merah pada histopatologi *rattus norvegicus* jantan yang terpapar parasetamol yang berbeda signifikan maka dilakukan uji lanjut (*post hoc*) menggunakan *Mann Whitney test*. Berikut hasil pengujian *post hoc* menggunakan *Mann Whitney test*

Tabel 4.5 Hasil Uji *Mann Whitney test*

| Kelompok | Rata-Rata | Probabilitas Mann Whitney | | | | | |
|----------|-----------|---------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | | KN | K- | K+ | P1 | P2 | P3 |
| KN | 23.00 | | 0.021 | 0.021 | 0.021 | 0.020 | 0.144* |
| K- | 48.44 | 0.021 | | 0.021 | 0.021 | 0.020 | 0.021 |
| K+ | 32.50 | 0.021 | 0.021 | | 0.021 | 0.020 | 0.021 |
| P1 | 27.38 | 0.021 | 0.021 | 0.021 | | 0.028 | 0.021 |
| P2 | 26.50 | 0.020 | 0.020 | 0.020 | 0.028 | | 0.020 |
| P3 | 24.06 | 0.144* | 0.021 | 0.021 | 0.021 | 0.020 | |

Berdasarkan Tabel 4.5 dapat diinformasikan bahwa *rattus norvegicus* kelompok normal terdapat perbedaan yang signifikan dengan kelompok K-, K+, P1, dan P2, namun tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok P3 (0.144). Kelompok K- menunjukkan perbedaan yang signifikan ini artinya parasetamol mampu merusakkan hepar pada tikus *rattus norvegicus* jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok K+ menunjukkan perbedaan yang signifikan ini artinya NAC mampu mencegah kerusakan hepar namun tidak seperti kelompok KN jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok. Kelompok P2 menunjukkan perbedaan yang signifikan jika dibandingkan dengan semua kelompok ini artinya dosis P1 dan P2 mampu mencegah kerusakan hepar namun tidak sampai seperti KN. kelompok P3 terdapat perbedaan yang signifikan ini artinya dosis P3 dengan kelompok K-, K+, P1, dan P2, namun tidak berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok KN (0.144) ini artinya dosis P3 mampu mencegah kerusakan hingga hepar nya mirip dengan kondisi normal.

5. Pembahasan

Hepar merupakan organ yang memegang peranan penting dalam metabolisme. Fungsi hepar dalam metabolisme karbohidrat adalah berfungsi sebagai penyimpanan glikogen, glukoneogenesis, dan mengubah fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa. Hepar juga berfungsi sebagai metabolisme lemak dengan cara mengoksidasi asam lemak untuk dijadikan energi, membentuk fosfolipid, dan lipoprotein. Selain itu heparan hepar juga sebagai metabolisme

protein dengan cara deaminasi asam amino, membentuk ureum untuk mengeluarkan ammonia, membentuk protein plasma, serta interkonversi berbagai macam asam amino. Hepar juga berperan dalam proses biotransformasi senyawa endogen maupun senyawa eksogen.

Unsur utama struktur hepar adalah sel hepatosit. Hepatosit terbentuk atas susunan-susunan yang saling berhubungan sehingga membentuk suatu unit struktural yang dinamakan lobulus hepar. Struktur lobulus dapat dikelompokkan menjadi tiga yaitu, lobulus klasik yang berbentuk heksagonal dengan vena sentralis sebagai pusat, saluran portal yang berbentuk segitiga dengan dengan vena sentralis sebagai sudut-sudut nya dan segitiga kiernan atau saluran portal sebagai pusat, dan asinus hepar yang merupakan unit terkecil hepar (Junquiera dan Carneiro, 2012).

Hasil uji coba pada *rattus norvegicus* antara kelompok normal dengan kelompok parasetamol terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0,021$). Artinya, terjadi kerusakan sel hepar pada kelompok yang hanya diberi parasetamol 1g/kgBB. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hamidi *et al.*, (2009) bahwa pemberian parasetamol selama 7 hari dengan dosis 500mg/kgBB menyebabkan kerusakan hepar berupa adanya sel radang di sekitar vena sentralis, nekrosis dengan nukleus piknotik, dan disorganisasi dimana susunan sel hepatosit tampak tidak beraturan. Penelitian Adeneye dan Olaguncu (2008) juga menyebutkan bahwa pemberian parasetamol dapat menyebabkan kerusakan hepar berupa degenerasi hidropik, nekrosis dengan inti piknotik, dan infiltrasi limfosit di area trias porta. Pada penelitian Indahsari (2017) menyebutkan bahwa tikus yang diinduksi parasetamol selama 7 hari dengan dosis 2g/200gBB ditemukan adanya peradangan yang banyak, bitnik-bintik hitam yang tersebar dan terkonsentrasi pada sekitar dan dekat segitiga Kiernan dan ada banyak nekrosis dimana sel kehilangan intinya.

Hal ini sebagaimana teori bahwa parasetamol merupakan salah satu obat yang dapat menyebabkan kerusakan hepar. Pada keadaan overdosis, parasetamol akan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati *cytochrome* P450 dan menghasilkan metabolit parasetamol yaitu *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) yang bersifat hepatotoksik. *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQ) bereaksi dengan

molekul penyusun membran sel seperti fosfolipid dan protein yang bergugus *sulfhidril*. Mekanisme detoksifikasi awal dilakukan oleh glutathione tereduksi (GSH) sehingga membentuk senyawa yang bisa diekskresi oleh hepar. Produksi *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) yang berlebihan dapat mengakibatkan ketidakseimbangan antara GSH dan *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI). Jumlah metabolit *Nasetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) semakin banyak dan akan berikatan dengan makromolekul hati dan menyebabkan nekrosis sentrolobuler (Yousef dkk, 2010).

Kelompok K+, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok K- dengan kelompok KN terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) namun hasil berbeda pada kelompok P3 terhadap KN, kelompok ini memiliki perbedaan yang tidak signifikan ($p = 1,44$). Varian data pada kelompok yang diberikan ekstrak kulit bawang merah dosis 150 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB menunjukkan semakin tinggi dosis yang diberikan mampu memperbaiki gambaran histopatologi hepar yang dapat dilihat dari rerata skor histopatologi hepar. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis pemberian ekstrak kulit bawang merah berpengaruh dalam efektivitasnya untuk memperbaiki gambaran histopatologi hati tikus yang diakibatkan oleh diazinon. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozougwu dan Eyo (2014) yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak bawang merah (200 mg/kgBB, 300 mg/kgBB, dan 450 mg/kgBB) berpengaruh pada efektivitasnya dalam menurunkan kadar ALT, AST, dan ALP serta mengurangi kerusakan sel hati secara signifikan pada tikus yang diinduksi parasetamol (Ozougwu & Eyo, 2014).

Perbaikan gambaran histopatologi hati dapat terjadi karena senyawa flavonoid jenis quercetin yang terkandung dalam kulit bawang merah memiliki aktivitas scavenging terhadap agen radikal bebas, sehingga dapat mengurangi jumlah radikal bebas (Xu et al., 2019). Selain itu, kandungan senyawa quercetin ini mampu memperbaiki kerusakan pada sel hati dengan cara menginduksi kerja dari enzim 8-Oxoguanine DNA glycosylase (hOGG1) (Oliveira et al., 2014). Mekanisme tersebut tentunya dapat mengurangi agen yang menyebabkan kerusakan sel dan membantu proses perbaikan sel. Quercetin memiliki beberapa

efek pada berbagai jalur transduksi sinyal, seperti mengaktifkan, menghambat, meningkatkan, atau menurunkan banyak molekul tubuh. Quercetin mampu mengaktivasi sistem pertahanan terhadap ROS yang dimediasi oleh enzim dan yang tidak dimediasi oleh enzim. Sistem pertahanan terhadap ROS yang dimediasi oleh enzim terjadi melalui mekanisme peningkatan aktivitas enzim SOD, CAT, dan GSH-Px yang berfungsi untuk mengatalis ROS agar menjadi bentuk yang lebih stabil. Sementara itu, sistem pertahanan terhadap ROS yang tidak dimediasi oleh enzim terjadi melalui mekanisme peningkatan glutathione (GSH). GSH merupakan antioksidan yang membantu melindungi sel dari ROS dengan cara bertindak sebagai donor elektron (Hu et al., 2015; Xu et al., 2019)

Kelompok K+, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 dengan kelompok K- terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Kelompok K+, kelompok P1, kelompok P2, dan kelompok P3 menunjukkan hasil rata-rata histopatologi yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K-. Artinya NAC mampu mencegah kerusakan hepar yang diinduksi parasetamol. Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Syaema Maulida *et al.*, 2020 yang memberikan NAC 2,52 mg/200grBB mampu mengatasi terjadinya hepatoksisitas setelah diinduksi parasetamol. Hal ini menunjukkan bahwa kerusakan yang terjadi pada struktur hepar akibat induksi dosis toksik dapat diperbaiki dengan pemberian NAC. NAC merupakan antidotum untuk keracunan parasetamol yang berfungsi meningkatkan kadar *gluthation* sehingga yang aktif akan mengikat NAPQI dan NAC berperan mencegah berikatannya NAPQI dengan hepatosit, sehingga mencegah terjadinya hepatotoksitas (Nofanni dan Dwi, 2019).

Pada kelompok perlakuan EEKBM juga didapatkan hasil rata-rata histopatologi yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok parasetamol. Artinya EEKBM mampu mencegah kerusakan hepar yang diinduksi parasetamol. Hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bardos *et al.*, 2018 yang menggunakan ekstrak kulit bawang merah dosis 300 mg/kgBB, 450 mg/kgBB, dan 600 mg/kgBB sebagai senyawa yang mampu mencegah kerusakan sel hati tikus akibat parasetamol menunjukkan bahwa seluruh kelompok yang diberi perlakuan ekstrak kulit bawang merah memiliki perbedaan yang signifikan rata-

rata skor histopatologi sel hati terhadap kelompok kontrol negatifnya. Hasil penelitian ini juga relevan dengan penelitian Harianti, *et al* 2018 dimana hasilnya menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah memiliki aktivitas antioksidan IC50 sebesar 65.074 $\mu\text{g/ml}$, dengan jumlah total fenol sebesar 544.26 mg GAE/g dan total flavonoid sebesar 218.315 mg QE/g. Pemberian ekstrak kulit bawang merah selama 2 minggu pada tikus *rattus norvegicus* jantan mampu meningkatkan kadar SOD menurunkan kadar MDA serum darah, menurunkan kadar SGPT dan SGOT. Pemberian ekstrak bawang merah secara rutin pada tikus *rattus norvegicus* yang dipapar parasetamol dosis toksik mampu menekan peningkatan kadar MDA, SGPT dan SGOT serta mempertahankan kadar SOD didalam tubuh, serta mampu melindungi sel-sel hati dari kerusakan akibat paparan parasetamol dosis toksik.

Penelitian ini juga relevan dengan penelitian Harsa (2021) bahwa Uji kemaknaan dengan One Way ANOVA, pada data kadar SGPT nilai f didapatkan 10,426 dengan $p=0,000$. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan bermakna sesudah diberikan perlakuan pada keempat kelompok coba ($\alpha < 0,05$). Ekstrak etanol bawang putih (*Allium sativum*) berfungsi sebagai hepatoprotektor pada tikus jantan putih galur *wistar* (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol dosis hepatotoksik. Sementara itu penelitian Saputri (2015) didapatkan bahwa pada degenerasi dan nekrosis hepar yang diberi ekstrak bawah merah mengalami penurunan dibandingkan dengan kelompok perlakuan K- yang diberikan parasetamol. Hasil uji statistik degenerasi sel hepar menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antar kelompok perlakuan. Sedangkan pada uji statistik nekrosis sel hepar menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata antar kelompok perlakuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa ekstrak bawah merah dapat memperbaiki gambaran histopatologi hepar tikus putih yang diinduksi aloksan.

Kelompok NAC, dengan kelompok EEKBM dosis 1, kelompok EEKBM dosis 2, dan kelompok EEKBM dosis 3 terdapat perbedaan yang signifikan ($p<0,05$) dengan hasil rata-rata histopatologi kelompok EEKBM lebih rendah, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol kulit bawang merah lebih dapat mencegah kerusakan pada hepar yang diinduksi parasetamol. Hal ini disebabkan karena

dalam ekstrak etanol bawang merah terdapat kandungan senyawa aktif yang bersifat hepatoprotektor melalui berbagai mekanisme, diantaranya salah satu kandungan aktif yang terkandung dalam bawang merah yaitu flavonoid. Kandungan flavonoid yang terdapat dalam kulit bawang merah mampu memerangi radikal bebas yang ada didalam tubuh sehingga dapat menghambat terjadinya kerusakan pada membran sel. Oleh karena itu, kerusakan pada hepar yang terjadi dapat dicegah dan diperbaiki dengan adanya kandungan antioksidan yang ada pada kulit bawang merah yaitu flavonoid. Kulit bawang merah sangat bermanfaat untuk kesehatan tubuh karena kaya akan kandungan antioksidan yaitu kadar flavonoid yang tinggi sehingga kulit bawang merah sangat baik digunakan sebagai antioksidan untuk menghambat radikal bebas. Hal ini sesuai dengan pernyataan Galeone *et al.*, (2006) bahwa bawang merah diyakini mengandung komponen kimia yang mempunyai efek antiinflamasi, antikolesterol, antikanker dan antioksidan.

Penelitian ini hanya membandingkan perbedaan histopatologi hepar tanpa melihat mekanisme lebih lanjut efek hepatoprotektif ekstrak kulit bawang merah pada penelitian ini dan masih memiliki keterbatasan, yaitu pengambilan foto preparat masih menggunakan kamera tidak terintegrasi dengan mikroskop, sehingga kualitas foto setiap gambar berbeda beda, baik dari segi sudut maupun tingkat kecerahan warna.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Kesimpulan dalam penelitian ini ialah ekstrak etanol kulit bawang merah memiliki efek hepatoprotektif pada jaringan hepar *rattus norvegicus* terpapar yang parasetamol.

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan uji fotokimia secara kuantitatif untuk mengetahui senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit bawang merah
2. Terkait patofisiologi kerusakan hepar oleh parasetamol perlu dilakukan pemeriksaan indicator stress oksidatif dan inflamasi
3. Perlu adanya penelitian lebih lanjut untuk mengetahui uji keamanan dari pemberian konsentrasi ekstrak kulit bawang merah pada berbagai dosis dan kondisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Agungpriyono, DR., Rahayu, E., Pratiwi. 2008. Uji Toksikopatologi Hati dan Ginjal Mencit pada Pemberian Ekstrak Pauh Kijang. *Majalah Farmasi Indonesia*. 19(4): 172-177.
- Baratta, Janie L., Kenneth J. Longmuir, Sherry M. Haynes, Natasha Kasabwalla dan Richard T. Robertson. 2009. Liposomal Delivery of Dexorubicin to Hepatocytes in *Vivo* by Targeting Heparan Sulfate. *International Journal of Pharmaceutics*. 382 (1-2): 222-233.
- Blaylock, RL. 2000. Excitotoxins, Neurodegeneration and Neurodevelopment. *The Medical Sentinel Journal*.
- Cahyadi, W. 2012. *Analisis dan Aspek Kesehatan Bahan Tambahan Pangan*. Jakarta: Bumi Aksara.
- Chaturvedula, V.S.P dan Prakash, I. 2011. The Aroma, Taste, Color and Bioactive Constituents of Tea. *Journal of Medical Plants Research* 5: 11
- El-Missiry, Mohammed Amr. 2012. *Antioxydant Enzym 3rd Edition*. Mesir: Universitas Mansoura.
- Eroschenko, VP. 2012. *Atlas Histologi Diflore: dengan Korelasi Fungsional Edisi 11*. Jakarta: EGC.
- Farina, M. 2007. Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar Setelah Pemberian Asitaminofen Berbagai Dosis. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
- Fawcett, DW. 2002. *Buku Ajar Histologi Edisi 12*. Jakarta: EGC.
- Gartner, LP dan Hiatt, JL. 2012. *Atlas Berwarna Histologi Edisi 5*. Tangerang: Binarupa Aksara.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11*. Jakarta: EGC
- Halliwell, B. dan Gutteridge J.M.C. 2007. *Free Radikal in Biology and Medicine*. New York: Oxford University.
- Harianto, C.E.W. Tabita Hasian. Tri Dewanti Widyaningsih. 2018. Uji Efektivitas Sifat Hepatoprotektor Ekstrak Bawang Lanang pada Tikus Wistar Jantan yang diinduksi Parasetamol. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* Vol.6 No.4: 1
- Harsa, I.M.S. 2020. Efek Pemberian Ekstrak Etanol Bawang Putih (*Allium*

sativum) sebagai Hepatoprotektor pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi Parasetamol dosis Hepatotoksis. *Intisari Sains Medis* 11 (1): 118-121. DOI: 10.15562/ism.v11i1.666

Jefferies, S., M. Saxena, dan P. Young. 2012. Paracetamol in critical illness: a review. *Critical Care and Resuscitation*. 14(1):74-80.

Jozwiak-Bebenista, M. dan J. Z. Nowak. 2014. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 71(1):11-23.

Junquiera, LC and Carneiro, J 2012. *Histologi Dasar, Edisi 10*. Jakarta: EGC.

Kandemir, F. M., S. Kucukler, E. Eldutar, C. Caglayan, dan I. Gülçin. 2017. Chrysin protects rat kidney from paracetamol-induced oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy: a multi-biomarker approach. *Scientia Pharmaceutica*. 85(1).

Katzung, Bertram G. 2012. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 10*. Jakarta: EGC. Malar, V., dan Bai, S.M.M. 2012. Beware of Paracetamole Toxicity. *Journal Clinical Toxicology*. 6: 1-3.

Martins, P. N. dan Neuhaus P. 2007. Surgical Anatomy of The Liver, Hepatic Vasculature and Bile Ducts in The Rat. *The International Association for The Study of Liver*. 27(3): 384-392.

Mcgill, Mitchell R., C. David Williams, Yuchao Xie, Anup Ramachandran dan Hartmut Jaeschke. 2012. Acetaminophen-Induced Liver Injury in Rats and Mice: Comparison of Protein Adducts, Mitochondrial Dysfunction and Oxydative Stress in The Mechanism of Toxicity. *Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics University of Kansas Medical Center*. 264: 387-394.

Misih, Abdel., Sherif R. Z. dan Mark Bloomston. 2010. Liver Anatomy. *Plum X Metrics Surgical Clinic*. 90: 643-653.

Nteziyaremye, P. 2016. DECLARATION i, papias enteziyaremye, a student in university of rwanda, department of chemistry, option of environmental chemistry, hereby declare that this internship conducted in university of rwanda, huye campus chemistry laboratories from 2. *Extraction of Oil*

Ozougwu, J.C., dan Eyo, J.E. (2014). Hepatoprotective Effects of *Allium cepa* (Onion) Extracts Against Paracetamol-Induced Liver Damage in Rats. *African Journal of Biotechnology*. 13(26): 2679-2688.

Palawe, C.Y. Carla F. Kairupan. Poppy M. Lintong. 2021. Efek Hepatoprotektif

Tanaman Obat. *Medical Scope Journal*. 3(1): 61-73.

Senja, R. Y., E. Issusilaningtyas, dan E. P. Setyowati. 2015. The Comparison Of Extraction Method and Solvent Variation on Yield and Antioxidant Activity of Brassica Oleracea L. var. *capitata f. Traditional Medical Journal*. 19(1):43– 48.

Sherwood, Lauralee. 2011. *Fisiologi Manusia Edisi 6*. Jakarta: EGC

Skerget, M., Majheniè, L., Bezjak, M., dan Knez, Z. (2009). Antioxidant, Radical Scavenging and Antimicrobial Activities of Red Onion (*Allium cepa* L.) Skin and Edible Part Extracts. *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*. 23(4): 435–444.

Sloane, E., 2014. *Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula*. Jakarta: EGC. Snell, RS. 2012. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jakarta: EGC.

Soebagio, B., Rusdiana T. dan Khairudin. 2007. *Pembuatan Gel dengan Aquapec HV-505 dari Ekstrak Umbi Bawang Merah (Allium cepa, L.) sebagai Antioksidan*. Bandung: Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran.

Sudirja. 2007. *Pedoman Bertanam Bawang*. Yogyakarta: Kanisius. Tjitrosoepomo, Gembong. 2009. *Taksonomi Tumbuhan*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.

Suputri, N.K.A.W. 2015. Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum, L.*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi Alokstan. Surabaya: Universitas Airlangga

Waugh, A., Grant, A. 2011. *Dasar-Dasar Anatomi dan Fisiologi*. Jakarta: Salemba Medika.

Wibowo, Daniel S. dan Widjaja Paryana. 2009. *Anatomi Tubuh Manusia*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

Wolf, M.S. 2007. To Err is Human: Patient Misinterpretations of Prescription Drug Label Instruction; Patient education and Conselling. *National Library of Medicine*. 67(3): 293 – 300.

Yenny, Herwana, E, Marwoto, W dan Setiabudy, R. 2010. Efek Schizandrine C Terhadap Kerusakan Hati Akibat Pemberian Parasetamol pada Tikus. *Universa Medicina*; 24(4): 161-166.

Yousef, M. I., S. A. M. Omar, M. I. El-Guendi, dan L. A. Abdelmegid. 2010. Potential protective effects of quercetin and curcumin on paracetamol-

induced histological changes, oxidative stress, impaired liver and kidney functions and haematotoxicity in rat. *Food and Chemical Toxicology*. 48(11):3246–3261.

Zhao, Y. L., G. De Zhou, H. B. Yang, J. B. Wang, L. M. Shan, R. sheng Li, dan X. H. Xiao. 2011. Rhein protects against acetaminophen-induced hepatic and renal toxicity. *Food and Chemical Toxicology*. 49(8):1705–1710.



LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Surat Uji Kelayakan Etik


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

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK
ETHICAL APPROVAL
 Nomor : 105/H25.1.11/KE/2022

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

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

**EFEK HEPATOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL KULIT BAWANG MERAH
 PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Peneliti Utama : Ledy Maryana
Name of the principal investigator

NIM : 162010101068

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

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

Jember, 14 Januari 2022
 Ketua Komisi Etik Penelitian


 Dr. dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Jember, 14 Januari 2022

Tanggapan Anggota Komisi Etik untuk protokol penelitian:

Nama : Ledy Maryana

NIM : 162010101068

Judul : Efek Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah pada Tikus Wistar yang Diinduksi Paracetamol

Berdasarkan pertimbangan 3 prinsip etika, 7 standar, dan 25 butir pedoman etik penelitian pada manusia oleh CIOMS-WHO. Maka pertimbangan etik untuk penelitian dengan judul tersebut diatas adalah:

1. Penelitian dapat dilanjutkan dengan memastikan pengakhiran kehidupan hewan coba secara cepat dan sesuai prosedur baku.
2. Peneliti harus memperhatikan dan menjaga dampak akibat limbah hewan cobaterhadap lingkungan.

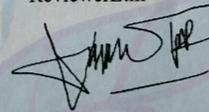
Kesimpulan: Penelitian dapat dilanjutkan dengan syarat mematuhi pertimbangan etik tersebut diatas.

Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian



dr. Rini Riyanti, Sp.PK

Reviewer Etik



dr. Angga M. Raharjo, Sp.P
NIP. 198003052008121002

Lampiran 3.2 Determinasi Tanaman Bawang Merah



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL
MATERIA MEDICA BATU
 Jl. Lahor 87 Kota Batu
 Jl. Raya 228 Kejayan Kabupaten Pasuruan
 Jl. Kolonel Sugiono 457 – 459 Kota Malang
 Email : materiamedicabatu@jatimprov.go.id



Nomor : 074/ 607/ 102.20-A/ 2022
 Sifat : Biasa
 Perihal : **Determinasi Tanaman Bawang Merah**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : LEDY MARYANA
 NIM : 162010101068
 Fakultas : KEDOKTERAN, UNIVERSITAS JEMBER

1. Perihal determinasi tanaman bawang merah
 - Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
 - Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
 - Kelas : Liliopsida (Berkeping satu/ monokotil)
 - Sub Kelas : Liliidae
 - Ordo : Liliales
 - Famili : Amaryllidaceae
 - Genus : Allium
 - Spesies : *Allium cepa* L.
 - Nama Umum : Bawang merah, brambang.
 - Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10a-92b-100a-101b-102b: Amaryllidaceae - 1a-2b-3a-4a: *Allium-1a-2a-3b: A. cepa.*
2. Morfologi : Habitus: Herba semusim, tidak berbatang. Daun: Daun tunggal memeluk umbi lapis; umbi lapis menebal dan berdaging, warna merah keputihan. Bunga: Perbungaan berbentuk bongkol, mahkota bunga berbentuk bulat telur. Buah: Buah batu bulat, berwarna hijau. Biji: Biji segi tiga warna hitam.
3. Bagian yang digunakan : Kulit bawang.
4. Penggunaan : Penelitian.
5. Daftar Pustaka
 - Backer, C.A. & Bakhuizen Van Den Brink, R.C. 1968. *Flora of Java (Spermatophytes Only)*, Vol.III. N.V.P. Noordhoff, Groningen.
 - Van Steenis, C.G.G.J. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.

Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 30 Agustus 2022

KEP. KEP. UPT LABORATORIUM HERBAL
 MATERI & MEDICA BATU




ACHMAD MASRUR, SKM, M.Kes.
 PEMBINA
 NIP. 19680203 199203 1 004

Lampiran 3.3 Induksi Parasetamol

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

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

Keterangan

i.v. : intravena

i.m. : intramuscular

i.p. : intraperitoneal

s.c. : subcutan

p.o. : peroral

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

B. Pembuatan larutan paracetamol

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

Berat badan tikus max: 200 gr

Dosis yang dibutuhkan: 1 g/kgBB

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

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

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

DMSO 4% : 1,92 mL

B. Volume paracetamol yang diinjeksi

| Kelompok | Nama tikus | Berat tikus (gram) | Volume yang diinjeksi (mL) |
|-----------|------------|--------------------|---|
| K1 | Tikus 1 | 150 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$ $X = 0,75$ |
| | Tikus 2 | 158 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{158}$ $X = 0,79$ |
| | Tikus 3 | 176 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{176}$ $X = 0,88$ |
| | Tikus 4 | 167 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{167}$ $X = 0,83$ |
| P1 | Tikus 1 | 150 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$ $X = 0,75$ |
| | Tikus 2 | 160 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{160}$ $X = 0,8$ |
| | Tikus 3 | 154 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{154}$ $X = 0,77$ |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 4 | 163 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{163}$ |
| | | X = 0,81 |

| | | | |
|-----------|---------|-----|----------------------------------|
| P2 | Tikus 1 | 150 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$ |
| | | | X = 0,75 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 2 | 160 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{160}$ |
| | | X = 0,8 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 3 | 150 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{150}$ |
| | | X = 0,75 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 4 | 158 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{158}$ |
| | | X = 0,79 |

| | | | |
|-----------|---------|-----|----------------------------------|
| P3 | Tikus 1 | 175 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{175}$ |
| | | | X = 0,87 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 2 | 192 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{192}$ |
| | | X = 0,96 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 3 | 165 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{165}$ |
| | | X = 0,8 |

| | | |
|---------|-----|----------------------------------|
| Tikus 4 | 155 | $\frac{5}{1000} = \frac{x}{155}$ |
| | | X = 0,77 |

Lampiran 3.4 Prosedur Pembedahan Hewan Uji**A. Persiapan**

1. Pot organ hati tikus dipersiapkan dan diberi label sesuai dengan nomor tikus yang akan dibedah.
2. Pot organ diisi dengan BNF 10%.
3. Alat-alat bedah yang digunakan:
 - a. Gunting bedah: lurus panjang, lurus pendek, dan bengkok
 - b. Pinset
 - c. Cawan petri
 - d. Papan bedah, tempat fiksasi tikus yang akan dibedah
 - e. Pins
 - f. Gelas beker
4. Perlengkapan pendukung pembedahan yang akan digunakan:
 - a. Blangko
 - b. Kamera digital
 - c. Jas lab, masker, dan *gloves*

B. Pembedahan Tikus

1. Tikus diterminasi dengan larutan eter. Tikus dipastikan sudah benar-benar mati.
2. Tikus diposisikan pada papan bedah. Tubuh tikus dipastikan terfiksasi pada papan dengan baik.
3. Gunting digunakan untuk proses pembedahan tikus.
4. Organ hati diambil dan dipisahkan dari jaringan sekitar.
5. Organ hati dibersihkan dari lemak yang masih tertempel dengan hati-hati.
6. Organ dicuci dengan *aquadest* berulang-ulang hingga bersih dari darah.
7. Organ dicuci dengan NaCl 0,9% berulang-ulang.
8. Organ dimasukkan dalam pot berisi BNF 10%.
9. Proses pembedahan didokumentasikan.

C. Sanitasi

1. Sisa organ yang tidak terpakai dimasukkan dalam kantong plastik dan ditutup dengan rapat.
2. Kantong plastik yang berisi sisa organ diserahkan kepada analis laboratorium untuk dilakukan insinerasi.
3. Sampah medis dimasukkan dalam kantong plastik berbeda.
4. Area kerja sisa pembedahan dibersihkan dengan sabun kemudian disinfektasi dengan alkohol.



Lampiran 3.5 Protokol Pembuatan Preparat

A. Cara Fiksasi

1. Organ hati dipersiapkan segera setelah tikus diterminasi (maksimal 2 jam).
2. Organ hati dimasukkan dalam larutan fiksasi dengan urutan sebagai berikut:
 - a. Difiksasi dalam larutan BNF 10%,
 - b. Dehidrasi dengan alkohol 30% selama 20 menit I, 20 menit II, dan 20 menit III, dilanjutkan dengan alkohol 40%, 50%, 70%, 80%, 90%, 96% masing-masing selama 1 jam. Alkohol 70% dan 80% dapat ditunda hingga keesokan harinya,
 - c. Larutan xylol alkohol 1: Dengan waktu kurang lebih 24 jam,
 - d. *Clearing* dengan larutan *xylol* 1,2,3 dengan waktu masing-masing 20 menit, sehingga jaringan terlihat tembus pandang,
 - e. *Xylol* paraffin 1:1 selama 20 menit/24 jam dengan dipanaskan dalam oven 60°C,
 - f. *Embedding* dan *blocking*: paraffin 1,2,3 selama 20 menit lalu jaringan dicetak blok paraffin, kemudian didinginkan, sehingga cetakan dapat dibuka,
 - g. *Trimming*: Jaringan dipotong membentuk balok.

B. Cara pemotongan blok (*sectioning*)

1. Kaca objek dipersiapkan sebelum pembuatan preparat.
2. Kaca objek diberi albumin di bagian tengah.
3. Balok organ dipotong dengan ketebalan 5 mikron. Potongan organ dimasukkan dalam air panas kurang lebih 60 °C. Jaringan diambil apabila telah terampung dan diletakkan pada kaca objek.
4. Dikeringkan.
5. Paraffin yang ada pada kaca objek atau jaringan dihilangkan dengan cara dipanaskan dalam oven 60 °C atau dengan tungku.

C. Pewarnaan Slide jaringan dimasukkan dalam:

1. Xylol 1, xylol 2, xylol 3 masing-masing 10 menit.
2. Direhidrasi dengan alkohol xylol selama 5 menit.
3. Dibilas alkohol 30-96% masing-masing kurang lebih 30 menit.
4. Dibilas aquades satu kali kurang lebih 10 menit.
5. Direndam dalam hematoksin kurang lebih 10 menit.
6. Dibilas dengan air mengalir sampai bersih.
7. Dibilas aquades, lalu acid alkohol (alkohol+NACl 0,9%).
8. Dibilas alkohol 50-96%.
9. Dibilas eosin kurang lebih 2-58 menit.
10. Dibilas alkohol 96% sebanyak dua kali.
11. Dibilas alkohol xylol.
12. Dikeringkan dengan ketas saring, langsung dibersihkan kotoran-kotoranyang ada di sekitar jaringan.
13. Xylol 1(15 menit), xylol 2 (5 menit), tetesi asam Canada, langsung ditutupkaca penutup.
14. Preparat siap digunakan.

Lampiran 4.2. Analisis Efek Hepatoprotektif Ekstak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Rattus Norvegicus* Jantan yang Diinduksi Parasetamol

LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis Deskriptif

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Histopatologi

| Perlakuan | Mean | Std. Deviation | N |
|-----------|---------|----------------|----|
| KN | 23.0000 | .97895 | 4 |
| K- | 48.4375 | 1.72452 | 4 |
| K+ | 32.5000 | .45644 | 4 |
| P1 | 27.3750 | .32275 | 4 |
| P2 | 26.5000 | .67700 | 4 |
| P3 | 24.0625 | .62500 | 4 |
| Total | 30.3125 | 8.87420 | 24 |

Lampiran 2. Analisis Efek Hepatoprotektif Ekstak Kulit Bawang Merah pada Tikus *Rattus Norvegicus* Jantan yang Diinduksi Parasetamol

Pengujian Asumsi Normalitas

| | Tests of Normality | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
| | Statistic | df | Sig. | Statistic | df | Sig. |
| Residual for Y | .145 | 24 | .200* | .942 | 24 | .184 |

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Pengujian Asumsi Homogenitas

| Levene's Test of Equality of Error Variances ^{a,b} | | | | | | |
|---|--------------------------------------|------------------|-----|-------|------|--|
| | | Levene Statistic | df1 | df2 | Sig. | |
| Histopatologi | Based on Mean | 2.989 | 5 | 18 | .039 | |
| | Based on Median | 2.201 | 5 | 18 | .099 | |
| | Based on Median and with adjusted df | 2.201 | 5 | 8.100 | .152 | |
| | Based on trimmed mean | 2.945 | 5 | 18 | .041 | |

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Dependent variable: Histopatologi

b. Design: Intercept + X

Pengujian Kruskal Wallis

| Ranks | | | |
|---------------|-----------|----|-----------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank |
| Histopatologi | KN | 4 | 3.25 |
| | K- | 4 | 22.50 |
| | K+ | 4 | 18.50 |
| | P1 | 4 | 14.38 |
| | P2 | 4 | 10.63 |
| | P3 | 4 | 5.75 |
| | Total | 24 | |

Test Statistics^{a,b}

| Histopatologi | |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 21.971 |
| df | 5 |
| Asymp. Sig. | .001 |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

Post Hoc (Uji Lanjut) Mann Whitney**Kelompok KN dengan Kelompok K-**

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | KN | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | K- | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| Histopatologi | |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok KN dengan Kelompok K+

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | KN | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | K+ | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok KN dengan Kelompok P1

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | KN | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | P1 | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok KN dengan Kelompok P2

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | KN | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | P2 | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.323 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .020 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok KN dengan Kelompok P3

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | KN | 4 | 3.25 | 13.00 |
| | P3 | 4 | 5.75 | 23.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 3.000 |
| Wilcoxon W | 13.000 |
| Z | -1.461 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .144 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .200 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K- dengan Kelompok K+

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K- | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | K+ | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K- dengan Kelompok P1

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K- | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P1 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K- dengan Kelompok P2

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K- | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P2 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.323 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .020 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K- dengan Kelompok P3

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K- | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P3 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K+ dengan Kelompok P1

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K+ | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P1 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K+ dengan Kelompok P2

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K+ | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P2 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.323 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .020 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok K+ dengan Kelompok P3

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | K+ | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P3 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok P1 dengan Kelompok P2

| | Ranks | | | |
|---------------|-----------|---|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | P1 | 4 | 6.38 | 25.50 |
| | P2 | 4 | 2.63 | 10.50 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .500 |
| Wilcoxon W | 10.500 |
| Z | -2.191 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .028 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok P1 dengan Kelompok P3

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | P1 | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P3 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.309 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .021 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Kelompok P2 dengan Kelompok P3

| | | Ranks | | |
|---------------|-----------|-------|-----------|--------------|
| | Perlakuan | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Histopatologi | P2 | 4 | 6.50 | 26.00 |
| | P3 | 4 | 2.50 | 10.00 |
| | Total | 8 | | |

Test Statistics^a

| | Histopatologi |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | .000 |
| Wilcoxon W | 10.000 |
| Z | -2.323 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .020 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .029 ^b |

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran Data Skoring Histopatologi Hepar

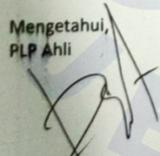


KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS JEMBER
LABORATORIUM BIOMEDIK KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jln. Kalimantan No. 37 Jember Telp. 0331-333536 Fax. 0331-331991

| No | Kode preparat | Sampel | Kontrol Positif | | | | Rata-rata preparat | SKOR | SKOR DALAM ANGKA |
|----|---------------|---------|-----------------|-------|------|-------|--------------------|---------|------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| 1 | K (+) | K-1 | 31 | 35 | 31 | 32 | 32,25 | 3,25 | 3 |
| | | K-2 | 31 | 31 | 32 | 34 | 32 | | |
| | | K-3 | 34 | 31 | 36 | 31 | 33 | | |
| | | K-4 | 36 | 31 | 31 | 33 | 32,75 | | |
| | | Ulangan | 33 | 32 | 32,5 | 32,5 | 32,5 | | |
| 2 | K (-) | K-1 | 44 | 47 | 52 | 45 | 47 | 4,84375 | 4 |
| | | K-2 | 49 | 50 | 50 | 46 | 48,75 | | |
| | | K-3 | 53 | 46 | 52 | 52 | 50,75 | | |
| | | K-4 | 44 | 46 | 52 | 47 | 47,25 | | |
| | | Ulangan | 47,5 | 47,25 | 51,5 | 47,5 | 48,4375 | | |
| 3 | KN | KN1 | 25 | 24 | 21 | 23 | 23,25 | 2,29125 | 2 |
| | | KN2 | 21 | 22 | 24 | 23 | 22,5 | | |
| | | KN3 | 22 | 23 | 21 | 22 | 22 | | |
| | | KN4 | 25 | 24 | 25 | 23 | 24,25 | | |
| | | Ulangan | 23,25 | 23,25 | 21 | 22,75 | 22,5625 | | |

| No | Kode preparat | Sampel | P1 | | | | Rata-rata preparat | SKOR | SKOR DALAM ANGKA |
|----|---------------|---------|-------|-------|------|-------|--------------------|---------|------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | | | |
| 4 | P1 | P1.1 | 27 | 27 | 28 | 28 | 27,5 | 2,7375 | 4 |
| | | P1.2 | 27 | 26 | 27 | 23 | 27 | | |
| | | P1.3 | 28 | 26 | 27 | 28 | 27,25 | | |
| | | P1.4 | 28 | 26 | 30 | 27 | 27,75 | | |
| | | Ulangan | 27,5 | 26,25 | 28 | 27,75 | 27,375 | | |
| 5 | P2 | P2.1 | 27 | 26 | 28 | 27 | 27 | 2,65625 | 3 |
| | | P2.2 | 27 | 26 | 27 | 28 | 27 | | |
| | | P2.3 | 27 | 24 | 26 | 25 | 25,5 | | |
| | | P2.4 | 26 | 28 | 27 | 26 | 26,75 | | |
| | | Ulangan | 26,75 | 26 | 27 | 26,5 | 26,5625 | | |
| 6 | P3 | P3.1 | 25 | 25 | 23 | 23 | 24 | 2,40625 | 2 |
| | | P3.2 | 24 | 24 | 22 | 23 | 23,25 | | |
| | | P3.3 | 23 | 24 | 25 | 25 | 24,25 | | |
| | | P3.4 | 25 | 25 | 24 | 25 | 24,75 | | |
| | | Ulangan | 24,25 | 24,5 | 23,5 | 24 | 24,0625 | | |

Mengetahui,
PLP Ahli



Bagus Setiawan, S.P., M.Si.

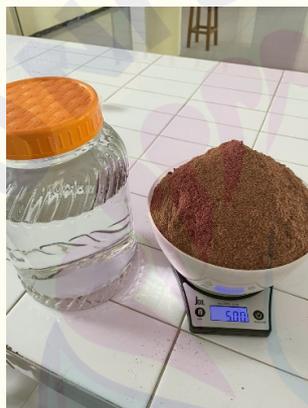
DOKUMENTASI



Proses Penjemuran Kulit Bawang Merah Setelah dibersihkan



Proses Penghalusan Kulit Bawang Merah



Etanol dan Kulit Bawang Merah yang direndam



Proses Perendaman Serbuk Bawang Merah



Proses Penyaringan Kulit Bawang Merah



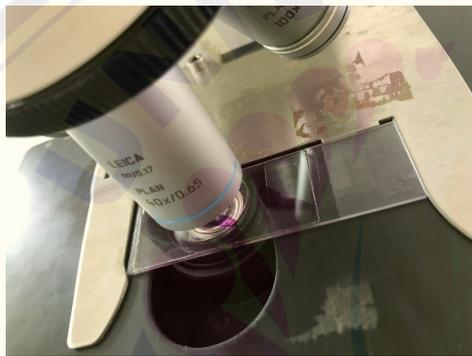
Serbuk Kulit Bawang Merah yang Sudah Menjadi Ekstrak



Proses Penyondean Ekstrak Pada Hewan Coba



Proses Pengambilan Organ Pada Hewan Coba



Proses Pengamatan Preparat Dibawah Mikroskop

