

**POTENSI EKSTRAK BLACK GARLIC (*Allium sativum*, Varietas Lumbu  
Kuning) TERHADAP KERUSAKAN HISTOLOGI GINJAL DAN  
LAMBUNG MENCIT BETINA YANG DIINDUKSI ASPIRIN**

**SKRIPSI**



**UIN SUNAN AMPEL  
S U R A B A Y A**

**Disusun Oleh:**

**NADYA RAMADHANI**

**H71217055**

**PROGRAM STUDI BIOLOGI  
JURUSAN SAINS  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL  
SURABAYA  
2021**

## PERNYATAAN KEASLIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Nadya Ramadhani

NIM : H71217055

Program Studi : Biologi

Angkatan : 2017

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul: "POTENSI EKSTRAK BLACK GARLIC (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) TERHADAP KERUSAKAN HISTOLOGI GINJAL DAN LAMBUNG MENCIT BETINA YANG DIINDUKSI ASPIRIN".

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian pernyataan keaslian ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 16 JUNI 2021

Yang menyatakan



Nadya Ramadhani

NIM. H771217055

## LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING

Skripsi oleh

NAMA : NADYA RAMADHANI

NIM : H71217055

JUDUL : POTENSI EKSTRAK BLACK GARLIC (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) TERHADAP KERUSAKAN HISTOLOGI GINJAL DAN LAMBUNG MENCIT BETINA YANG DIINDUKSI ASPIRIN.

Telah diperiksa dan disetujui untuk diujikan.

Surabaya, 21 JUNI 2021:

Dosen Pembimbing Utama



IRUL HIDAYATI M.KES

NIP. 198102282014032001

Dosen Pembimbing Pendamping



ESTI TYASTIRIN, M.KM

NIP. 198706242014032001

## PENGESAHAN TIM PENGUJI SKRIPSI

Skripsi Nadya Ramadhani ini telah dipertahankan  
di depan tim penguji skripsi  
di Surabaya, 21 JUNI 2020

Mengesahkan,  
Dewan Penguji

Penguji I



Iruul Hidayati, M.Kes  
NIP. 198102282014032001

Penguji II



Esti Tyastirin, M.KM  
NIP. 198706242014032001

Penguji III



Nova Lusiana, M.Keb  
NIP. 198111022014032001

Penguji IV



Nirmala Fitria Firdhausi, M.Si  
NIP. 198506252011012010

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Sains dan Teknologi  
UIN Sunan Ampel Surabaya



Dr. Poni Fatmahan Rusydiyah, M.Ag.  
NIP. 197512272005012003



**KEMENTERIAN AGAMA**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN AMPEL SURABAYA**  
**PERPUSTAKAAN**  
Jl. Jend. A. Yani 117 Surabaya 60237 Telp. 031-8431972 Fax. 031-8413300  
E-Mail: [perpus@uinsby.ac.id](mailto:perpus@uinsby.ac.id)

---

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika UIN Sunan Ampel Surabaya, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nadya Ramadhani  
NIM : H71217055  
Fakultas/Jurusan : SAINS DAN TEKNOLOGI/BIOLOGI  
E-mail Address : [nadya869@gmail.com](mailto:nadya869@gmail.com)

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif atas karya ilmiah:

Skripsi  Thesis  Disertasi  Lain-lainnya (.....)

Yang berjudul:

**POTENSI EKSTRAK BLACK GARLIC (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) TERHADAP KERUSAKAN HISTOLOGI GINJAL DAN LAMBUNG MENCIT BETINA YANG DIINDUKSI ASPIRIN.**

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain secara *fulltext* untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan UIN Sunan Ampel Surabaya, segala tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam Karya Ilmiah saya ini.

Dengan demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 21 JUNI 2021  
Penulis

Nadya Ramadhani



















Menurut hasil penelitian Novianty (2018) bahwasanya obat aspirin yang diproduksi oleh pabrik PT. Bayer Indonesia ini sebanyak 2000 ton/pertahun. Banyaknya produksi aspirin di Indonesia menempati urutan nomor 5 dari 6 negara yang memproduksi aspirin. Dimana Indonesia menempati posisi terendah nomor 2 setelah negara Arab Saudi yang memproduksi aspirin sebanyak 1200 ton/tahunnya. Sehingga pembelian obat ini di Indonesia sangat mudah untuk dilakukan, dikarenakan obat ini dapat dikonsumsi baik dengan menggunakan resep ataupun tanpa menggunakan resep dokter.

Aspirin merupakan salah satu jenis obat anti-inflamasi dari golongan non steroid, obat ini mempunyai beberapa fungsi, antara lain sebagai analgesik, anti-koagulan, anti inflamasi, dan antipiretik. Zat antipiretik ini dapat menurunkan rasa demam, serta dapat meredakan gejala-gejala seperti demam. Aspirin apabila digunakan secara berkepanjangan dan terus menerus, serta tanpa memperhatikan dampak negatif yang timbulkan, maka dapat menyebabkan kerusakan organ pada tubuh salah satunya, seperti ginjal, dan lambung (Yuni et al., 2016).

Ginjal adalah salah satu organ penting dalam tubuh. Ginjal memegang peranan penting sebagai ekskresi zat sisa-sisa metabolisme, hal ini bertujuan untuk menetralkan terjadinya toksik dalam tubuh (Kumar et al., 2015). Apabila proses ekskresi pada ginjal mengalami penghambatan, hal ini dikarenakan jaringan ginjal mengalami interaksi dengan sisa-sisa zat metabolisme, sehingga akan menimbulkan suatu penyakit (Soeksmanto, 2006). Timbulnya penyakit pada ginjal ini akibat karena adanya kerusakan jaringan pada ginjal. Apabila kerusakan tersebut terjadi secara terus-menerus, dan tidak dilakukan suatu pengobatan, maka akan menyebabkan kematian (Price dan Wilson, 2005).

Aspirin dapat meningkatkan terjadinya angka gastritis, karena aspirin dapat menurunkan kadar regenerasi sel mukosa pada lambung. Menurut Stefan et al. (2010) menyatakan bahwa efek penggunaan NSAID secara terus menerus dapat menimbulkan penyakit ulkus duodenum dan *prepyloric ulcer*. Duodenum adalah usus dua belas jari yang salah satu bagian dari organ usus halus. Apabila duodenum terluka, maka terjadi pengikisan lapisan mukosa gastrointestinal.

Jika pengikisan ini terjadi secara terus menerus, dan tanpa dilakukan suatu pengobatan, maka akan menyebabkan penurunan kemampuan kelenjar mukosa, sehingga menimbulkan penyakit tukak lambung (Joyce dan Evelyn, 1996).

Aspirin dapat mengaktivasi enzim siklooksigenase (COX). Enzim siklooksigenase terbagi menjadi 2, yaitu enzim siklooksigenase-1 (COX-1), dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Enzim siklooksigenase-1 (COX-1) akan lebih banyak terhambat oleh aspirin dibandingkan dengan siklooksigenase-2 (COX-2). COX dapat mensintesis prostaglandin. Pembentukan prostaglandin pada tubuh dipengaruhi oleh COX-1, dan COX-2. Apabila COX terhambat, maka pembentukan prostaglandin tidak dapat dibentuk. Apabila prostaglandin tidak dapat dibentuk, maka akan menyebabkan penyakit pada organ tubuh. Penyakit tukak lambung disebabkan karena terhambatnya COX-1, yang dikarenakan COX-2 mengalami pengambatan juga. Terhambatnya proses prostaglandin dapat merusak mukosa lambung, sehingga akan menurunkan kadar aliran darah ke mukosa lambung, proses regenerasi epitel mukosa lambung, sekresi mukus, dan bikarbonat (Sing, 2005).

Cara pencegahan akibat penggunaan aspirin terhadap kerusakan mukosa lambung dapat menggunakan berbagai senyawa efektif. Penyembuhan tukak lambung dapat diatasi dengan cara mengonsumsi obat-obatan yang dapat menetralkan penyakit tukak lambung. Obat-obatan yang digunakan dapat berasal dari obat tradisional maupun obat dari bahan kimia sintetik (Astuti, 2008).

Dampak negatif akibat aspirin dapat dinetralkan dengan menggunakan jenis obat-obatan tradisional maupun secara kimia sintetik. Kedua jenis obat tersebut mempunyai sistem kerja penanganan yang berbeda. Obat-obatan kimia sintetik mempunyai sistem dalam penanganan suatu penyakit lebih cepat dan instan dibandingkan dengan sistem kerja penanganan dengan menggunakan obat tradisional. Sehingga masyarakat lebih banyak mengonsumsi obat-obatan kimia sintetik. Namun disamping penggunaan obat-obatan kimia sintetik yang instan ini dapat menimbulkan lebih banyak efek samping bagi organ tubuh lainnya dibandingkan efek samping menggunakan obat-obatan tradisional. Sehingga masyarakat beralih ke penggunaan obat



bawang putih berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan merupakan sifat senyawa dari zat antosianin. Zat ini dapat melindungi lambung, dan dapat meningkatkan produksi mukus lambung (Hanani, 2013).

Berdasarkan beberapa penelitian telah menyebutkan bahwa dampak aspirin dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung. Akibat dampak tersebut muncul berbagai penelitian yang menggunakan beberapa ekstrak tanaman yang dapat mengurangi kerusakan mukosa pada lambung, diantaranya penggunaan ekstrak daun sirsak (*Annona muricata* L.) dengan dosis 400 mg/kgBB yang diberikan terhadap tikus jantan. Hasil penelitiannya menyebutkan bahwa ekstrak daun sirsak tidak dapat memberikan pengaruh perbaikan pada lambung. Dikarenakan daun sirsak mempunyai mekanisme anti-inflamasi yang sama dengan aspirin, sehingga daun sirsak dan aspirin mempunyai dampak negatif pada lambung (Chelyne et al., 2016).

Aspirin juga dapat menyebabkan kerusakan pada hati. Berdasarkan hasil penelitian menyebutkan bahwa ekstrak kulit pisang kapok dapat menetralkan pengaruh dari aspirin, hal ini dikarenakan kulit pisang kapok mempunyai kandungan antioksidan yang mampu menghambat terjadinya toksistas pada hati (Qomariyah, 2015).

Menurut Luisa et al., (2016) menyatakan bahwa aspirin dapat mencegah agregasi dan pembentukan trombosit didalam limpa. Aspirin dengan dosis rendah dapat dijadikan sebagai pencegahan sekunder dalam menangani penyakit kardiovaskuler akut. Dosis yang disarankan oleh dokter untuk pasien yang mengalami penyakit tersebut, yaitu aspirin dengan dosis 75 mg/hari.

Berdasarkan hasil penelitian Hafsia et al., (2016) bahwa pengaruh negatif yang ditimbulkan oleh aspirin, dapat dinetralkan dengan menggunakan ekstrak daun pinus. Daun pinus mengandung minyak atsiri. Minyak atsiri mengandung senyawa flavonoid. Ekstrak daun pinus dapat melindungi kerusakan pada organ ginjal akibat penggunaan aspirin.

Menurut Tanzelaa et al., (2015) menyatakan bahwa tanaman akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) dapat digunakan sebagai pengobatan tukak lambung yang diakibatkan karena penggunaan aspirin. Tanaman akar manis mengandung senyawa antioksidan yang sangat kuat, sehingga mempunyai aktivitas







yang tidak seimbang. Dosis salisilat dikatakan jenuh apabila dosisnya melampaui 600 mg. Pada dosis aspirin lebih 600 mg/hari, maka waktu paruhnya meningkat dari 3-5 jam, sedangkan pada dosis aspirin lebih dari 3.6 gr/hari, maka waktu paruh menjadi 12-16 jam. Sehingga peningkatan pada dosis aspirin akan mempengaruhi waktu paruh eliminasi aspirin (Furst dan Ulrich, 2012).

Aspirin digunakan sebagai obat peradangan rasa nyeri, serta demam. Aspirin dapat menghambat sintesis prostaglandin melalui mengaktivasi enzim siklooksigenase (COX). Siklooksigenase (COX) terbagi menjadi 2, yaitu COX-1, dan COX-2. COX-1 bertugas untuk mempertahankan duodenum, dan integritas mukosa gaster, aktivitas koagulasi dan aliran darah ke ginjal (renal blood flow). Apabila OAINS dapat menghambat COX-1 akan menyebabkan perdarahan duodenum dan gaster, serta renal insufisiensi. Penghambatan yang dialami oleh COX-1, sebelumnya akan menghambat COX-2 terlebih dahulu, dikarenakan COX-2 lebih selektif dalam proses inflamasi. Terhambatnya COX-2 oleh OAINS dapat mengurangi proses inflamasi (Simon and Namazy, 2003).

Aspirin dapat menghambat agregasi platelet dengan menghambat jalur COX-1 terlebih dahulu. Aspirin berikatan secara irreversible dan kovalen dengan enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX-1 berperan dalam pembentukan prostaglandin yang dibutuhkan oleh tubuh, sehingga dapat mengurangi adanya proteksi gastrointestinal. Pemberian aspirin dapat meningkatkan HCl serta menurunkan sekresi mukus yang melindungi lambung (Simadibrata, 2005). Mukus adalah jaringan yang melindungi lambung, sehingga dapat mencegah difusi asam dari lumen ke mukosa (Amirudin dan Usman, 1991). Apabila mukosa lambung dapat ditembus oleh asam, maka akan terluka serta mengalami pendarahan pada lambung (Valle, 2005). Aspirin juga dapat menyebabkan kerusakan sel pada ginjal dengan menghambat pembentukan prostaglandin pada ginjal ( $PGE_2$ ). Kerusakan pada ginjal ditandai dengan adanya penyempitan pada lumen tubulus proksimal, yang akan menyebabkan nekrosis pada tubulus proksimal ginjal (Lusiana et al., 2013).







Divisi : Magnoliophyta  
Class : Liliopsida  
Ordo : Liliales  
Family : Liliaceae  
Genus : *Allium*  
Spesies : *Allium sativum*

### 2.3.2 Morfologi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan salah satu tanaman tergolong dalam famili *Liliaceae*. Bawang putih mempunyai banyak sebutan nama lokal di beberapa daerah Indonesia, diantaranya yaitu bawang (Jawa Tengah), bawang bodas (Sunda), bawa fiufer (Irian Jaya), dan lain sebagainya (Santoso, 2000).

Bawang putih adalah tanaman herba berbentuk umbi. Umbi bawang putih berwarna putih, setiap umbi terdiri dari 8-20 siung, terdapat kulit tipis, dan terdapat batang tipis terletak diantara siung satu dengan siung lainnya. Batang tipis tersebut berfungsi untuk memperkuat dan merapatkan antar siung. Dalam siung terdapat lembaga yang dapat masuk ke pucuk siung akan menghasilkan tunas baru, serta terdapat daging pembungkus lembaga. Daging pembungkus lembaga tersebut berfungsi sebagai simpanan persediaan makanan. Umbi bawang putih ini berasal dari batang pokok yang mengalami rudimentasi (penyesuaian) (Santoso, 2000).

Bawang putih mempunyai helaian daun berbentuk pita berukuran panjang 3-6 cm, serta lebar 1-2.5 cm. Jumlah helai daun sebanyak 7-10 helai, dan pelapah daun panjang. Bunga tanaman bawang putih berbunga majemuk berbentuk membulat, serta membentuk infloresensi payung berdiameter 4-9 cm. Perhiasan bunga berbentuk tenda bunga, dan tepala 6 berbentuk bulat telur. Tanaman bawang putih mempunyai stamen sebanyak 6, panjang filamen berukuran 4-5 mm, dan stamen bertumpu di dasar perhiasan bunga. Ovarium superior tersusun 3 ruangan berbentuk kapsul loculicidal (Hernawan, 2003).

### 2.3.3 Kandungan Kimiawi Bawang Putih (*Allium sativum*)

Umbi bawang putih sebanyak 100 gr mengandung beberapa zat, diantaranya lemak 0.20 gr, hidrat arang 23.10 gr, protein 4.5 gr, vitamin C 15 mg, air 71 gr, besi 1 mg, kalori 95 kalori, kalsium 42 mg, dan fosfor 134 mg (Ipteknet, 2008). Bawang putih mempunyai kadar vitamin C sebanyak 25.90 mg/100 gr (Putra, 2011). Dari hasil beberapa penelitian mengenai bawang putih menyebutkan bahwa bawang putih mengandung beberapa zat aktif (Ipteknet, 2008).

Bawang putih mengandung senyawa aktif, diantaranya berupa alinase, dan  $\gamma$ -glutamilsistein. Mekanisme bawang putih dalam melepas enzim alinase akan mengubah sistein sulfoksida menjadi tiosulfinat. Tiosulfinat terdapat dalam allixin sebanyak 70% yang terbentuk beradal dari reaksi alinase (Nagpurkar et al., 2000).

Bawang putih mempunyai beberapa kandungan zat aktif yang menguntungkan bagi tubuh manusia, diantaranya allixin, flavonoid, dan fenolik. Umbi bawang putih mempunyai kandungan kimia sebanyak 2.3%. Kandungan tersebut dapat meningkat mencapai 82% dari total keseluruhan kandungan organsulfur yang terdapat dalam umbi bawang putih (Hernawan, 2003).

Allixin dalam bawang putih berperan sebagai membawa aroma khas, serta kandungan sulfur yang ada didalamnya muda terurai. Kandungan sulfur di dalam allixin mempunyai struktur yang tidak jenuh. Disamping itu allixin dapat merusak membrane sel parasit, sehingga dapat menghambat pertumbuhan parasit (Hanani, 2013).

Senyawa flavonoid dalam umbi bawang putih berperan sebagai antioksidan. Senyawa flavonoid dan fenolik merupakan senyawa dengan gugus -OH terikat pada karbon cincin aromatik (Djuned et al., 2017). Flavonoid ini terikat pada gula sebagai glikosida. Glikosida terbagi menjadi 2, yaitu aglikon, dan glikon. Flavonoid mengandung senyawa fenol. Senyawa ini bersifat asam. Senyawa fenol dapat mendenaturasi protein serta merusak membrane sel (Ary, 2007).



kamu minta) dari tumbuh-tumbuhan itu. (Lalu dipukulkan) ditimpakan (atas mereka kenistaan) kehinaan dan kenistaan (dan kemiskinan) yakni bekas-bekas dan pengaruh kemiskinan berupa sikap statis dan rendah diri yang akan selalu menyertai mereka walaupun mereka kaya, tak ubahnya bagai mata uang yang selalu menurut dan tidak akan lepas dari cetakannya, (dan kembalilah mereka) (membawa kemurkaan dari Allah, demikian itu), yakni pukulan dan kemurkaan Allah itu (disebabkan mereka) (mengkikari ayat-ayat Allah dan membunuh para nabi) seperti Nabi Zakaria dan Yahya (tanpa hak) hanya karena keaniayaan semata. (Demikian itu terjadi karena mereka selalu berbuat kedurhakaan dan karena mereka melanggar batas) artinya batas-batas peraturan hingga jatuh ke dalam maksiat. Kalimat pertama diulangnya untuk memperkuatnya." (Qs: Al-Baqarah (2): 61).

Menurut tafsir Ibnu Katsir (2018) bahwa Allah SWT telah memberikan kenikmatan terhadap Bani Israil, berupa "manna" dan "salwa" yang mempunyai makna sebagai makanan yang bermanfaat serta baik, mudah didapatkan, dan menyenangkan. Dan telah kalian menolak serta menyuruh Musa A.S untuk menggantinya dengan makanan-makanan yang rendah berupa sayuran dan sejenisnya.

Pada zaman sekarang tanaman herba dapat diambil manfaatnya sebagai obat-obatan, bumbu masakan, serta dapat digunakan sebagai bahan pembuatan kosmetik. Sampai sekarang pengaruh negatif akibat mengkonsumsi bawang putih sebagian besar tidak memiliki bukti kuat, hanya ada studi kasus epidemiologi, dugaan diet bawang putih terkait dengan kanker mulut tersebut tidak benar. Terdapat satu bukti kuat mengenai penelitian ekstrak bawang putih bernilai untuk detoksifikasi dan antioksidasi pada kadar 1 mM, dan pada kadar 5 mM dapat menurunkan viabilitas sel, menurunkan aktivitasnya, dan mengubah morfologinya (Udhi dan Ahmad, 2003).

### **2.3.5 Varietas Bawang Putih (*Allium sativum*)**

Pada berbagai daerah yang tertanam bawang putih mempunyai karakteristik masing-masingnya. Karakteristik ini dapat dilihat dari segi



baik dibandingkan dengan bawang putih dari varietas lumbu hijau, dan kating. Menurut Utami dan Mardiana (2013) menyebutkan bahwa perbandingan kadar senyawa aktif yang dimiliki varietas lanang, yakni setara dengan 5-6 siung pada varietas bawang putih lainnya. Hal ini dikarenakan varietas tersebut hanya mempunyai satu umbi saja. Sehingga dapat disimpulkan bahwa bawang putih mempunyai kandungan kimia yang sama, namun yang membedakannya yaitu kadar yang dimilikinya.

Menurut Mona et al., (2018) menyebutkan bahwa umbi bawang putih dapat digunakan sebagai anti-mikroba. Kemampuan anti-mikroba ini disebabkan karena adanya senyawa organosulfur yang ada didalamnya. Senyawa ini yang didapatkan pada berbagai varietas jenis bawang putih namun dengan kadar yang berbeda. Perbedaan kadar tersebut dipengaruhi oleh faktor proses pengolahan, dan proses ekstraksinya.

## **2.4 Ekstraksi**

Ekstraksi adalah suatu penarikan senyawa-senyawa kimia yang terkandung didalam tubuh makhluk hidup dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Metode yang digunakan dalam ekstraksi ini dipengaruhi pada kandungan air dan jenis senyawa yang ditarik dari suatu makhluk hidup, sehingga dapat memaksimalkan hasil penarikan senyawa tersebut tanpa mengalami perubahan sifat dan strukturnya, serta tergantung pada tekstur. Pelarut yang digunakan dalam ekstraksi ini dipengaruhi dari kandungan kimia metabolit sekunder yang akan diambil. Sehingga apabila simplisia tersebut mengandung senyawa polar, maka pelarutnya menggunakan pelarut polar, dan sebaliknya apabila simplisia mengandung senyawa non polar, maka menggunakan pelarut non polar (Harbone, 1987).

Pelarut dibedakan menjadi dua jenis, yaitu pelarut polar dan pelarut non polar, namun terdapat jenis pelarut yang dapat digunakan untuk senyawa polar ataupun non polar, yaitu pelarut ethanol. Ekstraksi dibagi menjadi dua teknik, yaitu teknik ekstraksi panas dan ekstraksi dingin. Ekstraksi panas

terdiri dari metode soxletasi, arus balik, dan ultrasonik. Sedangkan ekstraksi dingin terdiri dari metode maserasi, perkolasi, reperiolasi, evakolasi, dan dialokasi (Harbone, 1987).

#### 2.4.1 Maserasi

Maserasi berasal dari bahasa latin “macere” yang berarti merendam. Jadi maserasi adalah proses perendaman dengan menggunakan pelarut yang sesuai, dengan tujuan agar melunakkan susunan sel, sehingga zat-zat yang mudah larut akan melarut. Maserasi adalah cara ekstraksi sederhana, dengan merendam simplisia dalam pelarut yang sesuai selama 2-14 hari. Pelarut akan menembus dinding sel, sehingga masuk ke dalam rongga sel yang mengandung zat aktif. Larutan zat aktif baik yang berada di dalam dan di luar ini memiliki perbedaan konsentrasi, sehingga terjadinya interaksi. Interaksi ini bertujuan untuk mengeluarkan larutan yang pekat. Proses tersebut terjadi secara terus menerus, agar terjadi keseimbangan konsentrasi di antara larutan di dalam sel dan di luar sel (Depkes, 1986).

Maserasi dilakukan selama 2-14 hari, dengan dilakukan pengadukan sesekali. Pengadukan ini bertujuan agar pelarut segar secara berulang akan masuk ke bahan yang sudah halus. Dilakukan pemisahan antara endapan dan hasil filtranya. Maserasi dilakukan pada suhu  $15^{\circ} - 20^{\circ} \text{C}$  (Ansel, 1989). Menurut Aning dan Bambang (2016) menyebutkan bahwasanya metode maserasi mempunyai kelebihan dalam mengisolasi senyawa bahan alam. Dikarenakan mudah dilakukan serta mudah. Perendaman yang dilakukan ini akan mengakibatkan terjadinya pemecahan dinding serta membran sel. Hal tersebut dikarenakan adanya perbedaan tekanan yang berada di luar dan di dalam sel, sehingga mengakibatkan terlarutnya metabolit sekunder yang ada di dalam sitoplasma, serta ekstraksi senyawa akan menjadi sempurna, hal tersebut disebabkan adanya pengontrolan lamanya perendaman yang dilakukan. Pelarut yang masuk dapat mengakibatkan pembengkakan protoplasma, dan terlarutnya bahan kandungan sel. Pemilihan pelarut mempengaruhi dampak efektivitas yang tinggi serta memperhatikan kelarutan senyawa bahan alam dalam pelarut tersebut.

Menurut Handayani et al., (2016) menyebutkan bahwasanya perbandingan pelarut dengan bahan akan memberikan dampak terhadap hasil rendemennya. Hal ini dikarenakan semakin banyak pelarut yang ditambahkan akan menyebabkan interaksi bahan dengan pelarut akan semakin banyak. Setelah didapatkan hasil rendemen untuk mendapatkan hasil ekstrak yang kental dan kering, maka dilakukan penguapan dengan menggunakan rotary evaporator.

Rotary evaporator adalah alat yang menggunakan sistem vakum yang digunakan untuk menurunkan tekanan yang ada di cairan sampel dengan menurunkan titik didih dari komponen dalam cairan atau larutan tersebut. Dengan dilakukannya rotary evaporator ini akan mendapatkan suatu proses penguapan yang tanpa diawali dengan pemanasan yang berlebih sehingga dapat menghindari terjadinya kerusakan sampel yang digunakan (Laurence dan Christopher, 1989).

Dalam proses evaporasi pelarut yang digunakan adalah air. Evaporasi dilakukan dengan menguapkan sebagian dari pelarut sehingga akan menghasilkan larutan yang pekat, serta konsentrasinya tinggi. Dalam proses evaporasi ini tidak sama dengan proses pengeringan. Hal ini dikarenakan hasil akhir dari proses evaporasi ini akan didapatkan zat cair yang kental, bukan berupa zat padat. Hal ini juga berbeda dengan proses destilasi (Cabe et al., 1993).

Menurut Haryanto dan Masyithah (2006) mengatakan bahwa dalam proses evaporasi terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhinya, diantaranya:

1. Luas permukaan bidang kontak. Dimana proses ini dapat mempengaruhi laju kecepatan dalam evaporasi. Hal ini terjadi akibat semakin banyak molekul air yang teruap.
2. Tekanan. Apabila tekanannya dinaikkan sebanding dengan kenaikan titik didih, hal tersebut dapat mempercepat proses penguapan.
3. Karakteristik. Dalam karakteristik ini terdapat 4 kategori, yaitu konsentrasi, kerak, pembentukan busa, serta kepekaan terhadap suhu.



Tabel 2. 2 Sifat Biologis Mencit (*Mus musculus*)

<b>Sifat Biologis Mencit (<i>Mus musculus</i>)</b>	<b>Keterangan</b>
Lama hidup	1-3 Tahun
Lama reproduksi	9 Bulan
Lama bunting	19-21 Hari
Umur sapih	21 Hari
Umur dewasa	35 Hari
Umur dikawinkan	8 Minggu
Berat dewasa jantan	20-40 gr/ekor
Berat dewasa betina	18-35 gr/ekor
Berat lahir	0.5-1 gr/ekor
Berat sapih	18-20 gr/ekor
Jumlah anak	Rata-rata 5-15 ekor
Suhu tubuh	35°-39° C
Putting susu	4 Pasang
Kecepatan tumbuh	1 gr/hari
Siklus estrus	4-5 hari
Aktivitas	Malam hari

Sumber: Suardi, 2006

Tabel 2. 3 Data Fisiologis Mencit (*Mus musculus*)

Berat badan dewasa jantan	20-40 gr
Berat badan dewasa betina	25-40 gr
Berat lahir	0.5-1.5 gr
Luas permukaan badan	36 cm
Angka diploid	40
Jangka waktu hidup	1.5-3 Tahun
Konsumsi makanan	15 gr/100gr/Hari
Konsumsi air	15 ml/100gr/Hari
Waktu transit pencernaan	8-14 Jam
Onset perkawinan jantan	50 Hari
Onset perkawinan betina	50-60 Hari
Siklus birahi	4-5 Hari
Lama kebuntingan	19-21 Hari
Estrus postpartum	Fertil
Jumlah kelahiran	10-12 Kelahiran
Umur penyapihan	21-28 Hari
Lama perkembangbiakan	7-9 Bulan
Produksi anak	8 Minggu
Komposisi air susu	Laktosa 3.2%
	Protein 9%
	Lemak 12.1%
Temperatur tumbuh	36.5°-38° C
Laju pernapasan	94-163/Mencit
Laju denyut jantung	325-780/Mencit

Sumber: Marcellino, 1985





mempunyai banyak mikrovili yang berukuran panjang 1  $\mu\text{m}$ , dan membentuk suatu brush border (Guyton dan Hall, 2007). Ansa Henle merupakan bagian berbentuk U. Ansa henle (lengkung henle) terdiri atas ruas tebal desenden, dan mempunyai struktur yang mirip dengan tubulus proksimal. Sedangkan pada ruas tipis asenden, ruas tebal asenden, dan ruas tipis desenden mempunyai struktur yang mirip dengan tubulus distal.

Sel epitel tubulus sangat sensitif terhadap anoksia dan rentan terhadap toksin. Sehingga ketoksikan yang ada didalam tubuh ini terjadi di tubulus, termasuk permukaan bermuatan listrik untuk reabsorpsi tubulus, sistem transpor aktif untuk ion dan asam organik, dan kemampuan melakukan pemekatan secara efektif. Untuk mendetoksi senyawa toksik yang berada didalam tubuh membutuhkan kadar sitokrom sebanyak P450. Ketoksikan pada ginjal terjadi akibat penggunaan obat-obat yang dapat menyebabkan toksik pada nefron, sehingga terjadi nefrotoksik. Nefrotoksik bisa di akibatkan karena penggunaan parasetamol, sehingga menyebabkan nekrosis tubulus akut. Nekrosis tubulus akut akan terlihat paling menonjol pada tubulus kontortus proksimal, dan pada bagian membran basal tubulus tidak terkena (Cotran et al., 2007).

Berdasarkan hasil penelitian Yuni et al., (2016) bahwasanya penggunaan aspirin yang tergolong dalam senyawa toksik ini dapat mengakibatkan kerusakan ginjal seperti nekrosis tubuler. Kerusakan ginjal ini dipengaruhi oleh kemampuan ginjal mengkonsentrasikan senyawa xenobiotik di dalam sel. Jika suatu zat kimia di ekskresikan secara aktif dari darah ke urin, zat kimia tersebut akan diakumulasikan terlebih dahulu dalam tubulus proksimal atau direabsorpsi, maka sel epitel tubulus konsentrasinya akan tinggi. Sehingga menyebabkan kerusakan pada sel tubulus proksimal, dan mengakibatkan pembengkakan sel tubulus, dan menyebabkan tubulus proksimal menutup, dan lumen akan menyempit.









### 3.3 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut: rotary evaporator, alat bedah, block parafin, waterbath, slide glass, obyek glass, jarum sonde, cover glass, kandang mencit (*Mus musculus*), kawat kandang mencit, sekam, tempat minum, mikroskop cahaya, mikrotom, pipet tetes, cetakan parafin, jangka Sorong, oven, dan kuas kecil. Sedangkan bahan yang digunakan adalah black garlic (*Allium sativum*) varietas lumbu kuning, aquades, tisu, kloroform, etanol 70%, etanol 80 %, etanol 96 %, formalin 10%, xylol, aspirin, vitamin C, pewarna HE (Haematoxylin Eosin), dan ethanol 70%, dan hewan coba mencit betina berumur 2-3 bulan dengan berat 18-22 gr.

### 3.4 Variabel Penelitian

#### 3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) yang diberikan secara per oral kepada mencit (*Mus musculus*).

#### 3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kerusakan histologi ginjal mencit betina dengan mengamati parameter nekrosis glomerulus, degenerasi tubulus, dan nekrosis tubulus, sedangkan kerusakan histologi lambung mencit betina dengan mengamati parameter kerusakan epitel mukosa, dan inflamasi mukosa, dan perubahan konsistensi ginjal dan lambung pada mencit (*Mus musculus*) betina.

#### 3.4.3 Variabel Kontrol

Variabel kontrol pada penelitian ini adalah umur mencit, berat badan mencit, kandang hewan coba, dan jenis kelamin mencit betina.

### 3.5 Prosedur Penelitian

#### 3.5.1 Identifikasi Hewan Coba dan Bawang Putih

Pada penelitian ini menggunakan hewan coba berupa mencit (*Mus musculus*) betina. Mencit diperoleh dari PUSVETMA. Mencit (*Mus*



menggunakan suhu diatas  $70^{\circ}\text{C}$  akan menghasilkan bau busuk yang menyengat, tekstur sangat keras, serta terlihat terbakar berubah menjadi warna hitam sangat pekat. Dan menurut Nelwida et al., (2019) menyebutkan bahwasannya black garlic hasil dari pengeringan bawang putih akan menghasilkan kandungan nutrisi yang baik, yaitu dengan dilakukan pengeringan selama 15 hari dengan suhu  $70^{\circ}\text{C}$ . Menurut Sasaki et al., (2007) menyebutkan bahwa bawang putih pada saat dikeringkan menjadi black garlic mempunyai peningkatan kandungan senyawa kimia yang secara signifikan. Dimana kandungan flavonoid yang terkandung dalam bawang putih segar akan meningkat secara signifikan pada saat bawang putih mengalami proses pengeringan. Sehingga proses pengeringan ini bertujuan untuk mendapatkan kandungan senyawa flavonoid yang lebih banyak dibandingkan dengan pada bawang putih segar.

3. Setelah di oven bawang putih berubah menjadi hitam kemudian bawang putih di ekstraksi dengan metode maserasi dengan perbandingan (1:11) dengan ethanol 70%. Menurut Handayani et al., (2016) menyebutkan bahwa semakin banyak pelarut yang digunakan akan menghasilkan rendeman ekstrak yang tinggi. Hal ini dikarenakan terjadinya interaksi antara bahan dan pelarut akan semakin banyak.
4. Proses maserasi dilakukan dengan menyimpan serbuk black garlic didalam bejana maserasi selama 3 hari dengan sesekali dilakukan pengadukan. Larutan hasil maserasi disaring dan dikumpulkan. Kemudian diuapkan dengan vacum evaporatry pada suhu  $50^{\circ}\text{C}$  sampai didapatkan hasil ekstrak yang pekat. Hasil ekstrak diambil, dan disimpan dalam gelas beaker, kemudian ditimbang hasil ekstrak dan diencerkan dengan aquadest, untuk mendapatkan konsentrasi yang diinginkan.





Berdasarkan penentuan dosis dan didapatkan kelompok perlakuan sebagai berikut:

- K(+): Diinjeksi dengan dosis vitamin C 0.195 mg/gr BB dan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB.
- K(-): Diinjeksi dengan Aquades 0.25 ml dan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB.
- P1: Diinjeksi dengan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB dan ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) dosis 0.375 mg/g BB.
- P2: Diinjeksi dengan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB dan ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) dosis 0.75 mg/g BB.
- P3: Diinjeksi dengan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB dan ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) dosis 1.5 mg/g BB.
- P4: Diinjeksi dengan dosis aspirin 0.14 mg/gr BB dan ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) dosis 2.25 mg/g BB.

### 3.5.7 Penentuan Dosis Aspirin Untuk Mencit

Pada penggunaan dosis aspirin ini digunakan dosis tertinggi pada manusia sebagai obat antitrombotik, yaitu 75 mg/hari (Ema et al., 2015). Dosis tersebut dikonversikan ke berat badan mencit 20-30 gr dengan faktor konversi 0.0026 (Laurence and Bacharach, 1964). Sehingga dari perhitungan tersebut diperoleh hasil dosis untuk mencit sebesar 0.14 mg/20 gr BB mencit. Pemberian dosis tersebut pada mencit dilakukan selama 7 hari, dan 1 jam diberikan setelah pemberian ekstrak bawang putih (Yuni et al., 2016).

### 3.5.8 Proses Pembedahan

Pada proses pembedahan ini awalnya mencit (*Mus musculus*) dilakukan pembiusan dengan menggunakan klorofom, dengan tujuan agar mencit mati, kemudian mencit diletakkan diatas alat pembedahan untuk dilakukan proses pembedahan sesuai dengan kode etik dan



5. Simpan dalam refrigerator, ambil seperlunya saat diperlukan Merapikan blok, menempelkan pada holder mikrotom dengan menggunakan pisau panas. Perhatikan, tempelan label juga pada holder.
6. Tempelkan holder pada mikrotom.
7. Set mikrotom pada ketebalan 10 sampai 15  $\mu\text{m}$  (hati-hati dengan ketajaman pisau mikrotom, oleh karena itu pastikan pisau dalam keadaan tertutup, dan posisi holder dalam keadaan terkunci).
8. Potong pelan-pelan blok hingga bagian dalam jaringan dalam blok terpotong. Set mikrotom pada ketebalan yang diinginkan, potong lagi jaringan.
9. Pindahkan pita-pita hasil potongan ke dalam permukaan waterbath dengan suhu  $55^{\circ}\text{C}$  hingga pita mengembang, kemudian ambil pita parafin tersebut dengan gelas obyek (perhatikan letak potongan jaringan diusahakan terletak di ujung yang berlawanan dengan letak label. Sampai tahap ini, hasil potongan dapat dievaluasi di bawah mikroskop.
10. Memindahkan gelas obyek berisi potongan tipis jaringan ke dalam parafin oven.
11. Biarkan 1 jam atau lebih.
12. Menyiapkan seri staining atau pewarnaan.
13. Memindahkan masing-masing gelas obyek berturut-turut ke dalam staining jar berisi: xylol ( $2 \times 10$  menit), etanol bertingkat (mulai etanol absolut 5 menit, 96% 5 menit, 80% 5 menit, dan 70% 5 menit), lalu terakhir aquades. Agar etanol absolut tidak cepat jenuh oleh xylol, praktikan dapat mengisap sisa-sisa xylol di permukaan slide dengan kertas saring bersih sebelum dipindahkan ke etanol absolut.
14. Memindahkan slide ke pewarnaan Haematoxylin selama 10 menit, dilanjutkan dengan pencucian menggunakan air mengalir selama 5 menit, etanol asam (etanol 70% + HCl) selama 30 detik,











Menurut Dewi et al., (2014) menyebutkan bahwa morfologi organ lambung mencit normal menunjukkan organ lambung yang berwarna merah mudah, permukaannya licin, dan konsistensinya kenyal. Berdasarkan hasil pengamatan ini tidak sesuai menurut pernyataan dari penelitian sebelumnya. Berdasarkan hasil pengamatan menunjukkan bahwa konsistensi lambung, yaitu sedikit kenyal, dan tidak kenyal. Hal ini dikarenakan adanya kerusakan lambung akibat induksi aspirin, dan pemberian ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) yang berbeda-beda konsentrasi pada setiap perlakuan.

## **4.2 Pengamatan Histologi Pada Organ Ginjal dan Lambung**

### **a. Pengamatan Histologi Pada Organ Ginjal**

Sistem metabolisme yang terdapat dalam tubuh akan berakhir pada proses ekskresi di organ ginjal. Zat-zat hasil metabolisme akan mengalami proses filtrasi di glomerulus, kemudian akan di reabsorpsi di tubulus proksimal, lengkung henle, serta tubulus distal, dan yang terakhir akan dikeluarkan dalam bentuk urin oleh tubulus collectivus.

Berdasarkan hasil pengamatan didapatkan adanya tanda-tanda kerusakan histologi pada organ ginjal, diantaranya terdapatnya nekrosis glomerulus, degenerasi tubulus, dan nekrosis tubulus. Guna mendapatkan rata-rata hasil adanya tanda-tanda kerusakan histologis ginjal, maka dilakukan pengamatan secara mikroskopis yaitu dengan mengamati 10 titik lapang pandang dengan perbesaran 400x.



(*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) 1.5 mg/gr BB, dan black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) 2.25 mg/gr BB memberikan pengaruh nyata dalam penurunan nekrosis pada glomerulus akibat pemberian zat toksin, seperti aspirin.

Nekrosis pada glomerulus ini ditandai dengan adanya intinya hitam padat. Tempat fungsional terbesar pada ginjal ini terletak pada glomerulus. Sehingga kerusakan yang terlihat pada glomerulus akan menunjukkan hasil yang signifikan, akibat pemberian benda asing, yaitu aspirin, dan dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning). Glomerulus dikatakan normal, yaitu terlihat sedikit berwarna ungu, terlihat kromatin yang jelas, dan mempunyai dinding dengan selaput yang pipih (Hafsia et al., 2016).

Selanjutnya pengamatan berdasarkan adanya degenerasi tubulus. Apabila terlihat adanya degenerasi sel. Terlihatnya degenerasi pada tubulus ini dapat diakumulasi akibat adanya zat toksik dalam hal ini, yaitu pemberian aspirin, dan dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) pada ginjal dapat menyebabkan terganggunya proses ekskresi, sehingga menyebabkan gangguan struktur sel ginjal (Maulana, 2010).

Berdasarkan tabel 4.3 terlihat dari setiap kelompok perlakuan yang memperlihatkan adanya degenerasi tubulus, namun dari seluruh kelompok perlakuan terdapat kelompok perlakuan yang menunjukkan degenerasi tubulus yang tidak terlalu berat, yaitu pada kelompok perlakuan P3. Sedangkan degenerasi tubulus pada kelompok perlakuan yang lain mengalami degenerasi yang berat.

Hal ini kemungkinan pada kelompok perlakuan lain terdapat pengaruh dari faktor eksternal, seperti pada saat fiksasi dengan menggunakan formalin 10%, formalin tersebut kurang bisa menembus ke dalam sel, sehingga proses fiksasinya kurang bisa menghindari atau memperkecil kerusakan sel. Fiksasi bertujuan untuk menahan proses degeneratif yang dimulai segera setelah jaringan lepas dari kontrol tubuh, dan kehilangan pasokan darahnya. Proses degeneratif ini disebut dengan penghentian metabolisme yang berujung

terhadap kematian sel dan penghancuran sel. Selain dari proses degeneratif (proses penurunan metabolisme), kehilangan dan difusi zat terlarut di dalam sel harus dihindari semaksimal mungkin dengan mekanisme pengendapan atau koagulasi komponen ini dengan mekanisme “cross linked” dengan komponen struktural lain yang tidak dapat larut. Jaringan harus dilindungi dari kerusakan akibat proses pematangan jaringan termasuk infiltrasi pada suhu tinggi di dalam parafin cair (Erick dan Dewi, 2017).

Pengamatan selanjutnya berdasarkan nekrosis tubulus. Pada nekrosis tubulus ini terlihat bahwa kelompok perlakuan K-, dan P3 mempunyai hasil kerusakan yang tidak terlalu berat. Namun pada kelompok perlakuan P3 menunjukkan hasil yang optimum dibandingkan dengan kelompok perlakuan P1, P2, dan P4. Yang artinya nekrosis tubulus yang terjadi pada kelompok perlakuan pemberian dosis ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) 0.375 mg/gr BB, 0.75 mg/gr BB, 2.25 mg/gr BB ini terjadinya nekrosis tubulusnya masih dalam kategori nekrosis yang sedang, akan tetapi pada kelompok perlakuan pemberian dosis ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) 1.5 mg/gr BB terjadi penurunan nekrosis tubulus. Dari setiap kerusakan yang ditimbulkan pada setiap kelompok perlakuan ini terdapat faktor eksternal yang sama dalam mempengaruhinya, yaitu pengaruh dari proses fiksasi.

Dari hasil skoring pengamatan adanya nekrosis glomerulus, nekrosis tubulus, dan degenerasi tubulus pada setiap kelompok perlakuan, maka tahap selanjutnya yaitu memodifikasi hasil pada setiap kelompok perlakuan itu dalam tingkatan kerusakan ringan, sedang, ataupun berat, setelah dilakukan modifikasi data dilakukan perhitungan rata-rata. Perhitungan rata-rata ini untuk dilakukan untuk melihat dari seluruh kelompok perlakuan yang terdapat hasil yang optimum. Setelah dilakukan hasil modifikasi data yang berdasarkan hasil dari pengamatan adanya nekrosis glomerulus, degenerasi tubulus, dan nekrosis tubulus pada histologi ginjal setiap kelompok perlakuan. Berikutnya akan mengakumulasi dan dilakukan uji Kruskal Wallis untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang secara signifikan. Sehingga didapatkan hasil pada



















Berdasarkan pada tabel 4.6 secara deskripsi didapatkan hasil yang berbeda. Berdasarkan pengamatan dari kerusakan epitelnya pada kelompok perlakuan kontrol positif, dan P3 terdapat kerusakan epitel ringan dibandingkan kelompok perlakuan kontrol negatif, P1, P2, dan P4. Kerusakan epitel mukosa ini terjadi akibat adanya indikasi dari adanya iritasi mukosa lambung yang terlalu tinggi. Hal ini akibat pengaruh pemberian aspirin, yang mana aspirin dapat mengiritasi mukosa lambung, dan pemberian dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) mempunyai pengaruh yang terlalu berat sehingga dapat menyebabkan kerusakan epitel semakin banyak pada masing-masing kelompok perlakuan dengan pemberian dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning). Sedangkan pada pengamatan inflamasi mukosa lambung terlihat hasil yang secara optimum pada kelompok perlakuan P3 menunjukkan bahwa dosis ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) 1.5 mg/gr BB dapat mengurangi adanya inflamasi mukosa pada lambung, dibandingkan dengan kelompok perlakuan P1, P2, dan P3, yang mana adanya inflamasi mukosa yang terlalu berat.

Dari hasil skoring pengamatan adanya kerusakan epitel, dan inflamasi mukosa pada setiap kelompok perlakuan, maka tahap selanjutnya yaitu memodifikasi hasil pada setiap kelompok perlakuan itu dalam tingkatan kerusakan ringan, sedang, ataupun berat, setelah dilakukan modifikasi data dilakukan perhitungan rata-rata. Perhitungan rata-rata ini untuk dilakukan untuk melihat dari seluruh kelompok perlakuan yang terdapat hasil yang optimum. Setelah dilakukan hasil modifikasi data yang berdasarkan hasil dari pengamatan adanya kerusakan epitel, dan inflamasi mukosa pada histologi lambung setiap kelompok perlakuan. Berikutnya akan mengakumulasi dan dilakukan uji *Kruskal Wallis* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang secara signifikan. Sehingga didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4. 7 Hasil rata-rata Uji Stastistik Tingkatan Kerusakan Sel Pada Histologi Lambung

Perlakuan	Hasil skoring Tingkatan Kerusakan Sel				Rata-rata	Nilai p (Uji Kruskall Wallis)
	U1	U2	U3	U4		
	<b>K+</b>	1	1	2		
<b>K-</b>	1	3	1	1	1.5	
<b>P1</b>	2	2	2	1	1.75	
<b>P2</b>	1	2	2	2	1.75	
<b>P3</b>	1	2	1	2	1.5	
<b>P4</b>	2	2	1	2	1.75	

Berdasarkan tabel 4.7 menunjukkan hasil rata-rata tingkatan kerusakan sel pada histologi lambung setiap kelompok perlakuan ini didapatkan bahwa hasil rata-rata tingkatan kerusakan pada kelompok perlakuan kontrol negatif (K-), dan kelompok perlakuan P3 mempunyai hasil rata-rata yang sama. Namun pada kelompok perlakuan P3 menunjukkan hasil yang optimum dibandingkan hasil rata-rata pada kelompok perlakuan P1, P2, P4, yang artinya pemberian aspirin dan dosis bertingkat ekstrak black garlic (*Allium sativum*, Varietas Lumbu Kuning) berpengaruh pada histologi lambung. Namun berdasarkan hasil dari uji *kruskall wallis* yang menunjukkan nilai signifikan sebesar 0.668, dimana nilai  $p > 0.05$ , yang berarti  $H_0$  diterima. Apabila  $H_0$  diterima, maka tidak terdapat pengaruh nyata terhadap tingkatan kerusakan sel pada histologi lambung.

Berdasarkan pengamatan secara mikroskopis terlihat pengaruh yang berbeda-beda terhadap gambaran histologi lambung mencit (*Mus musculus*) betina. Kerusakan pada organ lambung ini terjadi pada lapisan mukosa lambung yang diakibatkan adanya induksi aspirin. Mukosa lambung merupakan barrier antara lambung dengan berbagai bahan, seperti makanan, toksin, obat-obatan mikroorganisme, serta produk-produk pencernaan yang berupa asam ataupun enzim proteolitik yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan pada mukosa lambung (Ahmed et al., 2009).

Penggunaan aspirin (asam asetil salisilat) pada penelitian ini berfungsi sebagai faktor agresif pada lambung. Pemberian aspirin dapat menyebabkan terjadinya penurunan pH cairan getah lambung akibat sekresi asam lambung yang meningkat cukup signifikan (Silbernagl dan Lang, 2000). Mekanisme











sehingga dapat mengakibatkan kerusakan pada epitel mukosa lambung (Kauffman, 1989).

Kerusakan pertahanan mukosa lambung pada kelompok K-, K+, P1, P2, P3, dan P4 kemungkinan terjadi akibat efek OAINS (Obat Anti Inflammation Non-Steroid) secara lokal. Beberapa OAINS bersifat asam lemah, sehingga bila berada dalam lambung yang lumennya bersifat asam ( $\text{pH} < 3$ ), sehingga terbentuk partikel yang tidak terionisasi. Selanjutnya partikel obat tersebut akan mudah berdifusi melalui membran lipid ke dalam sel epitel mukosa lambung bersama dengan ion  $\text{H}^+$ . Dalam epitel lambung, suasana menjadi netral sehingga bagian obat yang mengalami difusi akan terperangkap dalam sel epitel dan terjadi penumpukan obat pada lapisan epitel mukosa. Pada epitel tersebut selanjutnya terjadi ulserasi, pembentukan prostaglandin terhambat, dan terjadi proses inflamasi. Selain itu, adanya gangguan proses fosforilasi oksidatif di mitokondria dapat berakibat pada penurunan produksi adenosine triphosphate (ATP), peningkatan adenosine monophosphate (AMP), dan peningkatan adenosine diphosphate (ADP) dapat mengakibatkan kerusakan sel. Perubahan itu diikuti oleh kerusakan mitokondria, peningkatan produksi radikal oksigen, dan gangguan keseimbangan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , sehingga dapat menurunkan ketahanan mukosa lambung. Kondisi ini memungkinkan penetrasi asam, pepsin, empedu, dan enzim proteolitik dari lumen lambung ke mukosa dan menyebabkan sel nekrosis (Blandizzi, 2008).

Kerusakan mukosa lambung dapat disebabkan oleh faktor lain selain penghambatan prostaglandin, kerusakan tersebut juga terjadi karena adanya peroksidasi lipid yang merupakan reaksi berantai yang terjadi secara terus menerus. Reaksi peroksidasi ini akan berlanjut pada membran sel sehingga rantai asam lemak terputus menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksik terhadap sel. Hal tersebut dapat mengakibatkan hilangnya fluiditas membran, kegagalan transport ion, serta kerusakan membran, sehingga berakibat pada hilangnya kemampuan sel untuk memproduksi mukus yang berperan sebagai faktor defensif untuk pertahanan mukosa lambung (Priyanto, 2007).

Berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai paparan adanya aspirin terhadap kerusakan histologi organ lambung pada mencit menyebutkan









- Chatterjee, A., Chatterjee, S., Biswas, A., Bhattacharya, S., Chattopadhyay, S., and Bandypadhyay, S.K. 2012. Gallic Acid Enriched Fraction of *Phyllanthus embelica* Indometachin-Induced Gastric Ulcer Healing Via E-NOS-Dependent Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 12(10).
- Chelyne, F., Sundalangi, Lily, L., dan Carla, F. Kairupan. 2016. Gambaran Histopatologik Lambung Tikus Wistar Yang Diberikan Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Setelah Induksi Aspirin. *Jurnal e-Biomedik (eBm)*, 4(1).
- Chyka, P.A., Erdman, A.R., Christianson, G., Wax P.M, Booze, L.L., and Manoguerra, A.S. 2007. Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*, 45:95-131.
- Cotran, R.S., Rennke, H., dan Kumar, V. 2007. *Ginjal dan Sistem Penyalurnya*. Dalam: Kumar V., Cotran R. S., dan Robbins S. L. (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins Volume 2. Edisi VII*. EGC, Jakarta.
- Cronquist, A. 1981. *An Integrates System of Classification of Flowering Plants*. Columbia University Press, New York.
- Dargan, P.I., Wallace, C.I., and Jones, A.L. 2002. An Evidence Based Flowchart to Guide The Management of Acute Salicylate (Aspirin) Overdose. *Emerg Med J*, 19: 206-209.
- Dellmann, H.D., dan Eurell, J.O. 2006. *Textbook of Veterinary Histology Edisi ke 6*. Blackwell Publishing, Oxford.
- Depkes, R.I. 1986. *Sedian Galenik*. Ditjen POM, Jakarta.
- Dewi, F.K., Poppy, M.L., dan Lily, L. 2014. Gambaran Histopatologis Lambung Tikus Wistar (*Rattus novergicus*) Yang Diberikan Alkohol. *Jurnal e-Biomedik (eBM)*, 2(2): 442-451.
- Djuned, P., Eriska, R., dan Meirina, G. 2017. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*). *ODONTO Dental Journal*, 4(2): 122-128.
- Driskell, J.A., and Ira, W. 2006. *Sports Nutrition. Vitamins and Trace Elements. Second Edition*. CRC Press, USA.
- Ema, P.Y., Bambang, S.Z., dan Aminuddin, M. 2015. Resistensi Aspirin pada Pasien Penyakit Jantung Koroner dengan Hipertensi. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 4(1): 28-38.
- Erick, K., dan Dewi, I. 2017. *Sitohistoteknologi*. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medis (TLM). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Fan, H.Y., Wang, J., Yan, G.C., Huo, X.H., Mu, L.J., Chu, J.K., Niu, W.N., Duan, Z.Y., Ma, J.C., Wang, J., Wang, Z.Y. 2013. Increasing Gastric Juice pH Level Prior to Anti-Helicobacter Pylori Therapy May be Beneficial to the

- Healing of Duodenal Ulcer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 5(1): 912-916.
- Furst, D.E., dan Ulrich, R.W. 2012. *Obat antiinflamasi nonsteroid: obat antireumatik pemodifikasi penyakit, analgesik nonopioid, dan obat yang digunakan pada gout. Dalam: Katzung BG, editor. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi ke-10.* EGC, Jakarta.
- Ganong, W.F. 1999. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* EGC, Jakarta.
- Gartner, P.L., and Hiatt, J.L. 2007. *Color Textbook of Histology. Edisi ke-2.* Elsevier Saunders, China.
- Guyton, A. C., dan Hall, J. E. 2007. *Ginjal dan Cairan Tubuh. Dalam: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi XI.* EGC, Jakarta.
- Harbone, J.B. 1987. *Metode Fitokimia, Penuntun Cara Modern Menganalisis Tumbuhan. Terbitan Kedua.* Penerbit ITB, Bandung.
- Hafsia, B., Noura, S., Etaya, A., Sakhria, M., Zied, T., Ilhem, R., Abdelfattah, E., Helene, T., and Najla, H. 2016. Protective Effects of *Pinus halepensis* L. Essential Oil on Aspirin-induced Acute Liver and Kidney Damage in Female Wistar Albino Rats. *Journal of Oleo Science*, ISSN 1345-8957.
- Hanani, S. 2013. Uji Efektivitas Larutan Bawang Putih Sebagai Insektisida Nabati Untuk Membunuh Larva Nyamuk *Aedes aegypti*. *Skripsi.* Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo.
- Handayani, H., H.S. Feronika, dan Yunianta. 2016. Ekstraksi antioksidan daun sirsak metode ultrasonic bath (kajian rasio bahan:pelarut dan lama ekstraksi). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 4(1):262-272.
- Haryanto, B., dan Masyithah, Z. 2006. *Perpindahan Panas.* USU, Medan.
- Hermes. 2001. *Ensiklopedia Juice Buah dan Sayur untuk Penyembuhan.* Terjemahan Heinerman's Encyclopedia of Healing Juice. Pustaka Delaprasta, Jakarta.
- Hernawan, U. 2003. Senyawa Organosulfur Bawang Putih (*Allium Sativum*) Dan Aktivitas Biologi. *Jurnal Biofarmasi*, 1(2): 65-67.
- Idris, F. 2014. Gambaran Toksikopatologi Organ Hati Dan Ginjal Mencit C3H Pasca Pemberian Capsaicin. *Skripsi.* Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Iskandar, D. 2015. Sintesis Senyawa Asetil Vanilat Sebagai Komponen Senyawa Analgesik. *Skripsi.* Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, Yogyakarta.
- Ipteknet. 2008. *Tanaman Obat Indonesia.* Jakarta.
- Jain, N., Raghuwanshi, A.K., and Shrivastava, V.K. 2011. The Effect Acetylsalicylic Acid on Hematological and Biochemical Parameters in Female Albino Rats. *IJABPT*, 2(3): 412-418.

- Joyce, L.K, dan Evelyn, R.H. 1996. *Farmakologi: Pendekatan Proses Keperawatan*. Alih Bahasa oleh Peter Anugrah. EGC, Jakarta.
- Junqueira, L.E., Carneiro, J., and Kelley, R.O. 2005. *Basic Histology. 11th ed.* Mc Graw Hill, USA.
- Kauffman, G. 1989. Aspirin-Induced Gastric Mucosal Injury: Lessons Learned From Animal Models. *Gastroenterology*, 96(2): 606-614.
- Khakim, J.L. 2007. Pengaruh Jus Buah Pepaya (*Carica papaya*) Terhadap Kerusakan Histologi Lambung Mencit Yang Diinduksi Aspirin. *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Khairani, A. 2014. *Bawang Putih Raja Tanaman Kedokteran*. Alfasyam Publishing, Surabaya.
- Kulsum, H. 2014. Aktivitas Antifungi Ekstrak Bawang Putih dan Black Garlic Varietas Lumbu Hijau dengan Metode Ekstraksi yang Berbeda Terhadap Pertumbuhan *Candida albicans*. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N., and Aster, J.C. 2015. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition*. Elsevier, Philadelphia (US).
- Kusumawati, D. 2004. *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.
- Laurence, and Bacharach. 1964. Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics, cit: Ngatidjan, 1990. *Metode Laboratorium dalam Toksikologi*: Hakim, L., Pusat Antar Universitas Bioteknologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Laurence, M.H., and Christopher, J.M. 1989. *Experimental Organism Chemistry: Principles and Practice* (Illustrated ed.). pp. 47-51.
- Lestari, P. 2008. Uji Efek Antiulcer Perasan Umbi Ganyong (*Canna edulis* ker) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Skripsi*. Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Lina, W.H., dan Darmawan, S. 2018. Respon Beberapa Varietas Bawang Putih (*Allium sativum*) dalam Pertumbuhan dan Potensi Pembentukan Umbi Mikro Terhadap Pemberian Berbagai Konsentrasi Sukrosa. *Jurnal Produksi Tanaman*, 6(9): 2166-2174.
- Luisa, F.Z.C., Janh, S.S.T., Carlos, A., and Navia, A. 2016. The Role of Platelet and its Interaction with Aspirin. *Rev. Fac. Med*, 64(2): 351-363.
- Lusiana, F.N., Anak, A.G.A., dan I. Ketut, B. 2013. Madu Berefek Protektif Terhadap Infiltrasi Sel Radang Dan Perdarahan Ginjal Akibat Induksi Aspirin. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*, 2(1): 102 – 114.
- Majeed, B., Bhatti, H.N., and Fatimah, K. 2003. Renal handling of Aceylsalicylic acid in female volunteers, Pakistan. *Journal Biol Sci*, 6(3):1191-1194.

- Marcellino, M. 1985. Mencit (*Mus musculus*) Sebagai Hewan Percobaan. *Skripsi*. Institut Petanian Bogor, Bogor.
- Marminah, M.T., Arini, R., dan Isna, Q. 2011. Efek Ekstrak Bekatul Beras Hitam (*Oryza sativa* L.) Terhadap Perbaikan Luka pada Mukosa Lambung Mencit Yang Dipapar Aspirin. *Prosiding Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta*, 4(2): 100-106.
- Maulana, A.I. 2010. Pengaruh Ekstrak Tauge (*Phaseolus radiatus*) Terhadap Kerusakan Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Parasetamol. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
- Miller, G.K.L. 1996. *Comparative Anatomy of the Vertebrates. Eight Edition*. Gannon University. WCB WMC. Brown Publisher, US.
- Mona, N.M., Rizal, S., Evi, S.I., Harsi, D.K., dan Nugraha, E.S. 2018. Antimikroba Ekstrak Bawang Putih. *Pangan*, 27(1): 55-66.
- Moore, K.L., dan Agur, A.M.R. 2002. *Anatomi Klinis Dasar*. Hipokrates, Jakarta.
- Muliartha, I Ketut, G., Sriwahyuni, E., dan Yuliawati. 2009. Pemberian Kombinasi Vitamin C dan E Peroral Memperbaiki Kerusakan Hepar Akibat Paparan Rokok Kretek Sub Kronik. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 24: 24-25.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., and Rodwell, V.W. 1995. *Biokimia Harper, Ed. 22*, Diterjemahkan oleh Hartono, A., 679. EGC, Jakarta.
- Nagpurkar, A., J. Pescell, and B.J. Holub. 2000. *Garlic Constituents and Disease Prevention G. Mazza dan B.D Oomah (Editor). Herbs, Botanical, and Teas*. Crc Press, New York.
- Nahdiyah, N. 2018. Aktivitas Hepatoprotektif dari Ekstrak Kurma Ruthab (*Phoenix dactylifera*) Pada Histologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Diinduksi Paracetamol. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Sunan Ampel Surabaya, Surabaya.
- Nelwida, N., Berliana, B., dan Nurhayati, N. 2019. Kandungan Nutrisi Black garlic Hasil Pemanasan dengan Waktu Berbeda. *Jurnal Ilmiah Ilmu-ilmu Peternakan*, 22(1): 53-64.
- Nesia, M.H.S., I. Ketut, B., dan Anak, A.G.A. 2013. Studi Histopatologi Hepar Tikus Putih yang Diinduksi Aspirin Pasca Pemberian Madu Per Oral. *Indonesia Medicus Veterinus*, 2(5): 488- 495.
- Novianty, S.M. 2018. Pra Rencana Pabrik Asam Asetil Salisilat (Aspirin) Dari Asam Salisilat dan Asetat Anhidrat Dengan Proses Sintesis Kalsium Oksida Kapasitas 10.000 Ton/Tahun. *Skripsi*. Fakultas Teknologi Industri, Universitas Islam Indonesia Yogyakarta, Yogyakarta.
- Nowak, M.R., dan L.J. Paradiso. 1983. *Walker's Mammals of The World 4 th Edition. Volume 2*. The John Hopkins University Press Baltomor, London.

- Palanza, P. 2001. Animal Model of Anxiety and Depression: How Are Females Different?. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 25: 219-233.
- Pasaribu, J., Lily, L., dan Poppy, L. 2013. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Yang Diberikan Lengkuas (*Alphonia galanga* Willd) Setelah Diinduksi Oleh Asam Mefenamat. *Jurnal e-Biomedik*, 1(1): 402-407.
- Price, S.A., dan Wilson, L.M. 2005. *Patofisiologi Edisi Empat: Konsep Klinis Proses Penyakit*. EGC, Jakarta.
- Priyanto. 2007. *Toksitas Radikal Bebas*. Leskonfi, Depok.
- Putra, A.A. 2011. Penetapan Kadar Vitamin C Dari Bawang Putih (*Allium sativum* L.) Secara Titrasi 2,6-Diklorofenol Indofenol. *Skripsi*. Fakultas Farmasi. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Puspitasari, D.A. 2007. Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Akibat Pemberian Asam Asetil Salisilat. *Skripsi*. IPB, Bogor.
- Qomariyah, D.N. 2015. Pengaruh Ekstrak Kulit Pisang Kepok Terhadap Hepatosit yang Diinduksi Aspirin. *Majority*, 4(7): 1-6.
- Ratni, P., Novi, F., dan Risanti, D. 2016. Efek Protektif Jus Buah Tomat Merah (*Lycopersicon esculentum*) dan Tomat Ungu (*Lycopersicon esculentum* var Indigo rose) Terhadap Histopatologi Lambung Mencit (*Mus musculus*) Yang Diinduksi Aspirin. *Prosiding Symbion (Symposium on Biology Education)*. Prodi Pendidikan Biologi, FKIP. Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta. ISSN: 2528-5726.
- Ranti, A.P.S., dan Irawati, N.A.V. 2018. Asosiasi Penggunaan Aspirin Pada Viral Infection Dengan Sindrom Reye. *Majority*, 7(3): 266-270.
- Rika, L., dan Faris, H. 2017. Allicin pada Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. *Majority*, 6(2): 31-36.
- Rita, D. 2008. Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati Ginjal Akibat Pemberian Plumbum Asetat. *Thesis*. Sekolah Pascasarjana Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Rosalia, A.A., Maria, C.I., Maria, A.T., Tejo, J., dan Sulanto, S.D. 2016. Pengaruh Infusa The Hitam (*Camelia sinensis*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar, Renal, dan Jumlah sel-sel Alfa dan Beta Pankreas Tikus Jantan Sprague-Dawley Diinduksi Ethanol 20%. *Berkala Ilmiah Duta Wacana*, 2(1): 243-253.
- Santoso, H.B. 2000. *Bawang Putih. Edisi ke-12*. Penerbit Kanisius, Yogyakarta.
- Sasaki, J., Lu, C., Machiya, E., Tanahashi, M., and Hamada, K. 2007. Processed black garlic (*Allium sativum*) extract enhance anti-tumor potency against mouse tumors. *Medical and Aromatic Journal of Plant Science and Biotechnology*, 1: 278-281.
- Sherwood, L. 2016. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. EGC, Jakarta.

- Silbernagl, S., dan Lang, F. 2000. *Color Atlas of Pathophysiology*. Thieme, Stuttgart.
- Simadibrata, M. 2005. Kelainan saluran cerna sebagai efek samping obat anti-Inflamasi nonsteroid. *Acta Med*, 32: 201-202.
- Simon, R.A., and Namazy, J. 2003. Adverse Reactions to Apirin and Nonsteroidal Anti-inflamation Drugs (NSAIDs). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 24(3): 239-251.
- Simon, J.A., Esti, H., and Guillermo, P.P. 2003. Relation of serum ascorbic acid to helicobacter pylori serology in US adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Coll Nutr*, 22:283-289
- Sing, G. 2005. Triadafilopoulos G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pract*, 59(1):1210-1217.
- Siska, A., Maratun, J., Candra, D.W., dan Novarina S.I.N. 2020. Pengaruh Pemberian Minyak Buah Merah (*Pandanus conoideus* Lam) Terhadap Degenerasi Sel Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Yang Dipapar Plumbum. *Jurnal Vitek Bidang Kedokteran Hewan*, 10: 66-69.
- Sjamsudin, U., dan Dewoto, H.R. 2001. *Histamin dan Anti-Alergi*. Ganiswarna S.G. Edisi V. Farmakologi dan Terapi. Fakultas Kedokteran. Universitas Indonesia, Jakarta.
- Snell, R.S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. 6th ed. EGC, Jakarta
- Soeksmanto, A. 2006. Pengaruh ekstrak butanol buah tua mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*) terhadap jaringan ginjal mencit (*Mus musculus*). *J Biodiv*, 7(3): 278-281.
- Stefan, R., Fredrik, P., Stergios, K., Erik, M., and Kurt, B. 2010. Natural history of cronic gastritis in a population-based cohort. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (45): 450-459.
- Suardi. 2006. *Performa Mencit Putih (Mus musculus) dengan Penambahan Ekstrak Kunyit (Curcuma domestica) dalam Air Minum*. Program Studi Teknologi Produksi Ternak Fakultas Peternakan Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Sukma, D. 2016. *Sehat Tanpa Obat Dengan Bawang Merah Dan Bawang Putih*. Rapha Publishing, Yogyakarta.
- Tanzeela, A., Bilal, A., Ijaz, J., Tanweer, K., Asghar, A., and Ziauddin, S. 2015. Histopathological Evaluation of *Glycyrrhiza glabra* on Aspirin Induced Gastric Ulcer in Mice. *Pak. J. Agri. Sci*, 52(2): 563-568.
- Tim Pustaka Ibnu Katsir. 2018. *Shahih Ibnu Katsir Jilid 1 dan 6, Cetakan ke-13*. Pustaka Ibnu Katsir, Jakarta.

- Tjay, T.H., dan Rahardja, K. 2002. *Obat-obat Penting*. Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Tortora, G.T., and Grabowski, S.R. 2000. *Principles of Anatomy and Physiology: Edisi 9*. Jhon Wiley and Sons Inc, New York.
- Utami, P., dan Mardiana, L. 2013. *Umbi Ajaib Tumpas Penyakit*. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Utomo, B. 2015. Pengaruh Pemberian Gelatin Tulang Ayam Terhadap Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Hati dan Ginjal Mencit Jantan (*Mus musculus L.*). *Skripsi*. Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Valle, D.J. 2005. *Peptic Ulcer Disease and Related Disorder*. Harrison, T. R. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. Mc Graw Hill, New York.
- Wang, X., F. Jiao, Q.W. Wang, J. Wang, K. Yang, R.R. Hu, H.C. Liu, N.Y. Wang and Y. S. Wang. 2012. Aged Black garlic Extract Induces Inhibition of Gastric Cancer Cell Growth in Vitro and in Vivo. *Journal of Molecular Medicine Reports*, 5: 66-72.
- Wang, X., Sturegard, E., Rugar, R., Nilsson, H.O., Aleljung, P.A., Carlen, B., Willen, R., and Wadstrom T. 1997. Infection of BALB/c a mice by spiral and coccoid forms of Helicobacter pylori. *J. Med Microbiol*, 46(8): 657–663.
- Watson, M.L., Rao, J.K., Gilkeson, G.S., Ruiz, P., Eicher, E.M., Pisetsky, D.S., Matsuzawa, A., Rochelle, J.M., and Seldin, M.F. 1992. Genetic-Analysis of Mrl-Lpr Mice - Relationship of the Fas Apoptosis Gene to Disease Manifestations and Renal Disease Modifying Loci. *J. Exp Med*, 176(6): 1645–1656
- Wibowo, S. 2006. *Budi Daya Bawang Putih, Merah dan Bombay*. Cetakan XV. Penebar Swadaya, Jakarta.
- Wilmana, P.F. 2001. *Analgesik, Antipiretik, Analgesik, Anti-Inflamasi Nonsteroid, dan Obat Pirai*. Ganiswarna S.G. ed. IV. Farmakologi dan Terapi. FKUI, Jakarta.
- Winarsi, H. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas*. Kanisius, Yogyakarta.
- Wulandari, T.P. 2019. Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah Terhadap Gambaran Hispatologi Ginjal Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Asam mefenamat. *Skripsi*. Fakultas Kedokteran. Universitas Jember, Jember.
- Yulisa, T. 2014. Pengaruh Ekstrak Daun Honje (*Etilingera hemisphaerica*) Terhadap Morfologi Hati Dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Akibat Toksisitas Merkuri Klorida (Hgcl2) Serta Implementasinya Sebagai Media Pembelajaran Biologi Sma. *Skripsi*. Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Bengkulu, Bengkulu.
- Yuni, H.S., Novi, F., dan Risanti, D. 2016. Efek Protektif Jus Buah Tomat Merah (*Lycopersicum Esculentum*) Dan Tomat Ungu (*Lycopersicum Esculentum*)

