

**PENGARUH EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum* Linn)
TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA SINUSITIS AKUT
BAKTERIAL
(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus Galur
Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Ajeng Pangestu Mayko Putri

30101800010

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI
**PENGARUH EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum* Linn)
TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA SINUSITIS AKUT
BAKTERIAL
(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus Galur***

Sprague dawley yang diinduksi Staphylococcus aureus)

Dipersiapkan dan disusun oleh :
Ajeng Pangestu Mayko Putri
30101800010

Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji
Pada tanggal 10 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

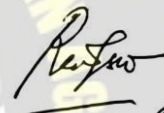
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Shelly Tjahvadewi, Sp.THT-KL, M.Kes.


Anggota Tim Penguji



dr. Renny Swasti Wijayanti Sp.THT-KL

Pembimbing II

Digitally signed
by Andina Putri
Aulia
Date: 2022.02.26
08:43:09 +07'00'



dr. Andina Putri Aulia, M.Si



dr. Menik Saharivani, M.Sc

Semarang, Februari 2022
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ajeng Pangestu Mayko Putri

NIM : 30101800010

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

“PENGARUH EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum* Linn)

TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA SINUSITIS AKUT

BAKTERIAL

Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus Galur*

***Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*”**

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

Semarang, 9 Januari 2022



Ajeng Pangestu Mayko Putri

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul “PENGARUH EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum* Linn) TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA SINUSITIS AKUT BAKTERIAL (Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus Galur Sprague dawley yang diinduksi Staphylococcus aureus*)”. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes, dan dr. Andina Putri Aulia, M.Si, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah sabar meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Renny Swasti, Sp.THT, dan dr. Menik Sahariyani, M.Sc, selaku dosen penguji I dan II yang telah sabar memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
4. Pak Yuli yang telah membantu penelitian dalam mengurus hewan coba.
5. Keluarga saya, Papa Eko Setijono, Mama Mayarni, Ilham dan Haya serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

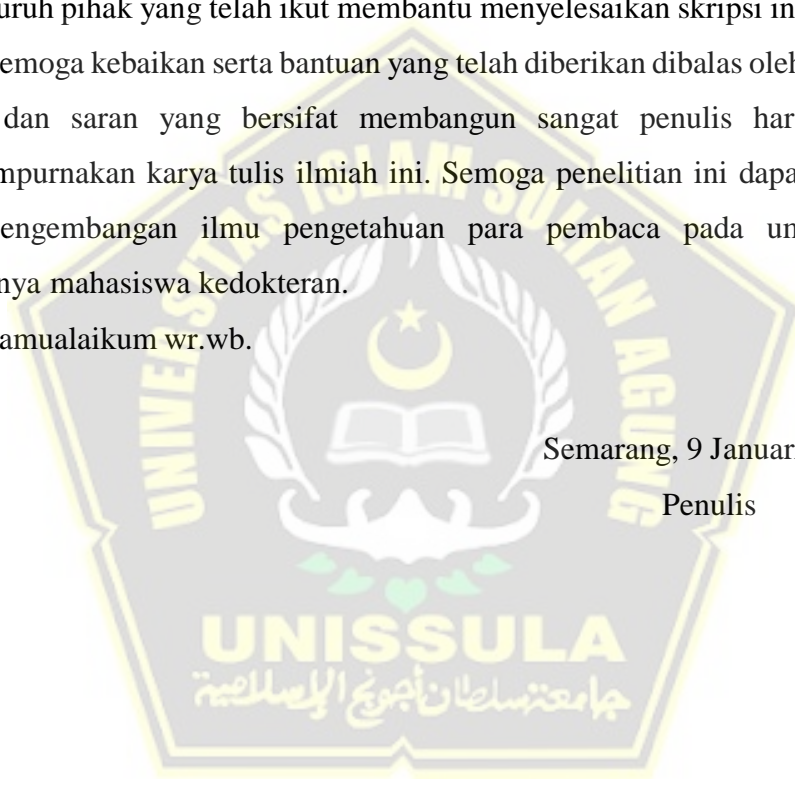
6. Kelompok skripsi saya Afifah Fairuz Zahira, Isnawatibudi Panuntun, Nurmalisa Maysaroh yang telah berjuang bersama, saling membantu dan saling mendukung dalam proses pembuatan skripsi hingga selesai.
7. Sahabat saya “Black Diamond” (Ani, Inul, Indri, Lala dan Nisul) dan keluarga besar AVENZOAR 2018 yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Asisten Laboratorium Patologi Klinik, khususnya “Asisten Laboratorium PK 2018” Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah mendukung dalam penyelesaian skripsi.
9. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Semoga kebaikan serta bantuan yang telah diberikan dibalas oleh Allah SWT. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 9 Januari 2022

Penulis



Ajeng Pangestu Mayko Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Neutrofil	6
2.1.1. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Neutrofil.....	7
2.1.2. Neutrofil dalam Inflamasi Bakteri.....	8
2.2. Kulit Bawang Putih	9
2.2.1. Taksonomi Tanaman.....	9
2.2.2. Deskripsi Tanaman.....	10
2.2.3. Kandungan Kulit Bawang Putih	11

2.3.	Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal	11
2.3.1.	Anatomi Hidung.....	11
2.3.2.	Anatomi Sinus Paranasal.....	13
2.4.	Sinusitis Akut Bakterial	14
2.4.1.	Definisi.....	14
2.4.2.	Etiologi dan Faktor Predisposisi	14
2.4.3.	Penegakkan Diagnosis	15
2.4.4.	Patofisiologi	16
2.5.	Antibiotik	17
2.6.	Antiinflamasi.....	18
2.7.	Hubungan Ekstrak Kulit Bawang Putih Terhadap Jumlah Neutrofil .	18
2.8.	Kerangka Teori.....	20
2.9.	Kerangka Konsep	21
2.10.	Hipotesis.....	22
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		23
3.1.	Jenis Penelitian.....	23
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	23
3.2.1.	Variabel.....	23
3.2.2.	Definisi Operasional.....	23
3.3.	Sampel dan Subjek Uji.....	24
3.3.1.	Sampel.....	24
3.3.2.	Subjek Uji	25
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	26
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	26
3.4.2.	Bahan Penelitian.....	27
3.5.	Cara Penelitian	27
3.5.1.	Pengajuan Ethical Clearence.....	27
3.5.2.	Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Putih	27
3.5.3.	Pembuatan Tikus Sinusitis Akut Bakterial	28

3.5.4.	Dosis Penelitian.....	28
3.5.5.	Pemberian perlakuan.....	29
3.5.6.	Lama Perlakuan.....	30
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian	30
3.6.1.	Tempat	30
3.6.2.	Waktu.....	30
3.7.	Alur Penelitian.....	31
3.8.	Analisis Data	32
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		33
4.1.	Hasil Penelitian.....	33
4.2.	Pembahasan.....	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		39
5.1.	Kesimpulan.....	39
5.2.	Saran.....	40
DAFTAR PUSTAKA		41
LAMPIRAN.....		45



DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Antimicrobial Protein</i>
COX – 1	: <i>Cyclooxygenase – 1</i>
COX – 2	: <i>Cyclooxygenase – 2</i>
CRP	: <i>C Reactive Protein</i>
CRs	: <i>Complement Receptors</i>
CT scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
FcγRs	: <i>Fcγreceptor</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL – 1	: <i>Interleukin – 1</i>
IL – 8	: <i>Interleukin – 8</i>
IL-1β	: <i>Inerleukin - 1β</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
LPS	: <i>Lipopolisachharide</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RV	: <i>Rhinovirus</i>
S. aureus	: <i>Staphylococcus aureus</i>
TNF	: <i>Tumour Necrosis Factor</i>
TNF - α	: <i>Tumour Necrosis Factor Alpha</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Gambaran Rerata Jumlah Neutrofil($\times 10^3/\mu\text{L}$).....	34
Tabel 4. 2 Hasil Analisis Post-Hoc Jumlah Neutrofil dengan Metode Games- Howell.....	35



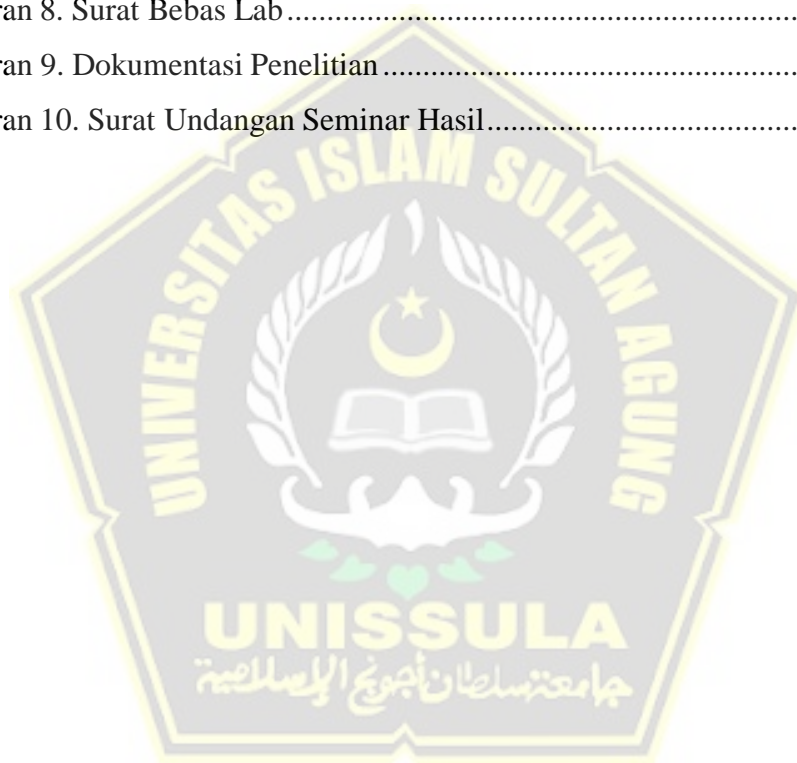
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Neutrofil dalam proses Inflamasi bakteri	9
Gambar 2.2 Bawang Putih	11
Gambar 2.3 Dinding Lateral Rongga Hidung	12
Gambar 2.4 Sinus Paranasal.....	13
Gambar 2.5 Kerangka Teori.....	21
Gambar 2.6 Kerangka Konsep	22
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	31



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Jumlah Neutrofil ($\times 10^3 / \mu\text{L}$).....	45
Lampiran 2. Hasil Analisis Deskriptif Jumlah Neutrofil.....	45
Lampiran 3. Hasil Analisis Normalitas Data, Homogenitas Data, dan Uji One Way Anova Jumlah Neutrofil	46
Lampiran 4. Hasil Analisis Perbedaan Rerata Jumlah Neutrofil.....	47
Lampiran 5. Ethical Clearance	48
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	49
Lampiran 7. Surat Izin Pemakaian Laboratorium	50
Lampiran 8. Surat Bebas Lab	51
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	52
Lampiran 10. Surat Undangan Seminar Hasil.....	54



INTISARI

Sinusitis akut bakterial merupakan proses inflamasi mukosa sinus paranasal, yang dapat disebabkan oleh bakteri dan dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil. Ekstrak kulit bawang putih memiliki senyawa aktif yang berperan dalam proses antiinflamasi dapat menekan pengeluaran neutrofil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang putih sebagai terapi sinusitis akut bakterial terhadap jumlah neutrofil.

Penelitian ini menggunakan 28 tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan menggunakan *post-test only control group design* dan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok tikus sinusitis akut bakterial tanpa pengobatan, kelompok tikus sinusitis akut bakterial dengan antitumorik amoxicillin dan antiinflamasi prednisolone, dan kelompok tikus sinusitis akut bakterial dengan antibiotik amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih. Penelitian ini dilakukan selama 21 hari, dan pengukuran jumlah neutrofil menggunakan *hematology analyzer*.

Rerata jumlah neutrofil pada kelompok pertama hingga keempat secara berurutan $1,10 \pm 0,06 \times 10^3/\mu\text{l}$; $2,20 \pm 0,10 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,47 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$; $1,48 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$. Analisis data didapatkan data berdistribusi normal dan tidak homogen, uji *One Way ANOVA* menunjukkan bahwa paling tidak terdapat dua kelompok data yang mempunyai perbedaan rerata bermakna ($p < 0,05$). Hasil Uji *Post Hoc Games-Howell* menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok K terhadap P1,P2 dan P3, kelompok P1 terhadap P2 dan P3. Serta didapatkan perbedaan tidak bermakna antara kelompok P2 terhadap P3.

Pemberian ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum Linn*) berpengaruh terhadap jumlah neutrofil pada tikus sinusitis akut bakterial yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci : Sinusitis akut bakterial, Ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum Linn*), Antiinflamasi, Neutrofil

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sinusitis merupakan suatu proses inflamasi mukosa sinus paranasal, yang dapat disebabkan oleh bakteri maupun virus (Augesti *et al.*, 2016). Bakteri yang paling umum menyebabkan sinusitis akut bakterial adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (Fokkens *et al.*, 2020). Pada sinusitis akut terjadi peningkatan kadar neutrofil sebagai respon suatu infeksi, peningkatan ini menyebabkan timbulnya tanda dan gejala seperti demam $>38^{\circ}\text{C}$, nyeri lokal (biasanya unilateral), perubahan warna lendir, *double sickening*. Terapi yang lazim digunakan untuk sinusitis adalah antibiotik dan antiinflamasi. Amoksisilin merupakan terapi yang digunakan secara umum untuk sinusitis akut, namun pemilihan antibiotik sangat diperlukan untuk menghindari resistensi antibiotik dan efek samping yang tidak diperlukan (Fokkens *et al.*, 2020). Kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi yang bagus namun memiliki efek samping yang banyak juga seperti nyeri kepala, mual, muntah, ruam dan lainnya (Katzung *et al.*, 2012). Alternatif lain yaitu kulit bawang putih merupakan salah satu bagian pada tanaman yang mempunyai efek antiinflamasi dengan efek samping minim namun kurang dimanfaatkan oleh masyarakat (Wijayanti dan Rosyid, 2018). Sejauh ini penelitian ekstrak kulit bawang putih sebagai antiinflamasi pada pasien sinusitis masih sangat terbatas.

Prevalensi sinusitis di Indonesia cukup tinggi, data dari Depkes RI (2013) menunjukkan bahwa penyakit hidung dan sinus menempati urutan 25 dari 50 pola penyakit peringkat utama. Menurut hasil survei yang dilakukan di bagian THT RSCM dalam waktu Januari-Agustus 2016 didapatkan jumlah pasien sinusitis adalah 435 pasien (69%) (Nurmalasari *et al.*, 2017). Di Jawa Tengah, khususnya Semarang, Infeksi pada saluran nafas atas menduduki peringkat pertama pada 10 besar penyakit Puskesmas (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2018). Diperkirakan bahwa 12% dari populasi Amerika Serikat dipengaruhi oleh rinosinusitis akut dan kronis (Patel dan Hwang, 2018). Biaya langsung dari pengelolaan sinusitis akut dan kronis diperkirakan mencapai 11 miliar dolar per tahun di AS (Patel dan Hwang, 2018). Insiden komplikasi sinusitis akut bakterial terjadi tiga per juta populasi pertahun dan pasien yang dirawat di rumah sakit dengan sinusitis akut bakterial, dilaporkan tingkat komplikasi bervariasi dari sekitar 3% hingga 20% (Fokkens *et al.*, 2020). Jika dicurigai sinusitis mengarah ke komplikasi dan tidak diobati dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan dan dapat mengganggu produktivitas seseorang pada kegiatan sehari-harinya (Morcom *et al.*, 2016).

Kulit umbi bawang putih memiliki kandungan senyawa aktif seperti saponin, flavonoid, fenol (Fortunata *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya juga menyebutkan ekstrak kental kulit bawang putih memiliki kandungan aktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, tanin serta kuinon (Febrianasar *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Wijayanti &

Rosyid (2018) menunjukkan adanya efek antipiretik pada kulit bawang putih dengan dosis efektif yaitu 756mg/200gBB, dengan menghambat di jalur siklooksigenase dimana penghambatan di jalur tersebut juga berkaitan pada proses inflamasi (Wijayanti dan Rosyid, 2018). Flavonoid mampu menghambat jalur inflamasi dengan penghambatan di jalur COX-1, COX-2, serta menghambat pengeluaran sitokin seperti IL-6,IL-8 (Ribeiro *et al.*, 2015). Flavonoid juga terbukti menjadi modulator yang sangat baik dari ledakan neutrofil, dimana neutrofil merupakan sel pertama yang terlibat dalam jalur inflamasi sehingga flavonoid bisa sebagai agen antiinflamasi (Ribeiro *et al.*, 2015)

Berdasarkan uraian diatas, perlu dilakukannya penelitian mengenai efek terapi pemberian ekstrak kulit bawang putih terhadap jumlah neutrofil pada tikus *Sprague Dawley* yang mengalami sinusitis akut bakterial yang diinduksi *Staphylococcus aureus*. Penilaian jumlah neutrofil dengan cara melihat secara mikroskopik untuk melihat efek yang efektif pemberian ekstrak kulit bawang putih dalam efek antiinflamasi pada sinusitis akut bakterial.

1.2. Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang putih terhadap jumlah neutrofil sebagai terapi sinusitis akut bakterial?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang putih terhadap jumlah neutrofil sebagai terapi sinusitis akut bakterial.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diberi diet pakan standar

1.3.2.2. Mengetahui rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diberi diet pakan standard serta diinduksi *Staphylococcus aureus*

1.3.2.3. Mengetahui rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diberi diet pakan standar, diinduksi *Staphylococcus aureus* serta diberi amoxicillin 27 mg/hari + prednisolon 0,54 mg/hari

1.3.2.4. Mengetahui rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diberi diet pakan standar, diinduksi *Staphylococcus aureus*, serta diberikan ekstrak kulit bawang putih 756 mg/ 200gBB + amoxicillin 27 mg/hari

1.3.2.5. Menganalisis perbedaan rerata jumlah neutrofil antar kelompok perlakuan.

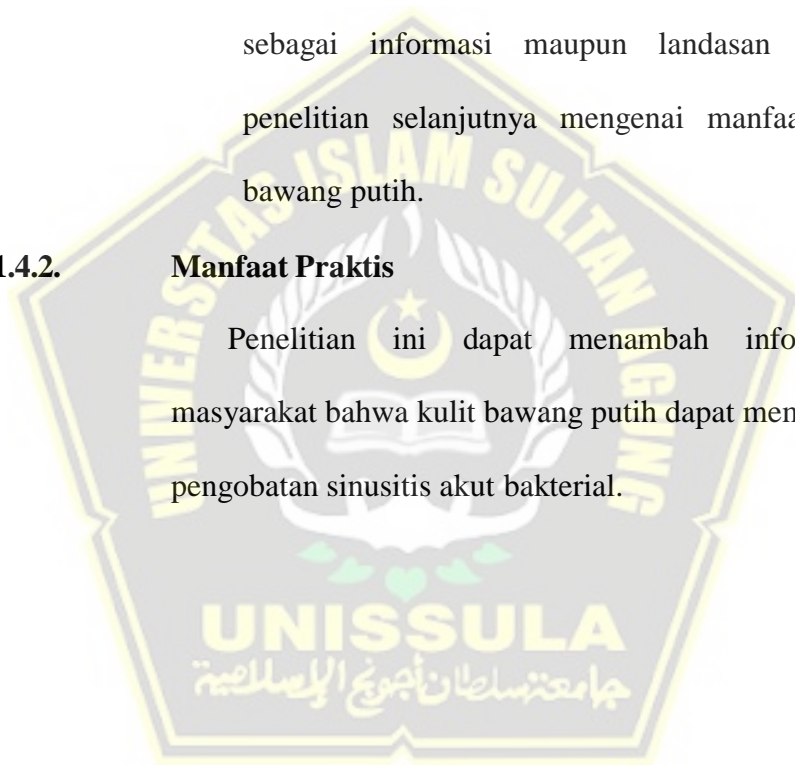
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Data hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi bahwa kulit bawang putih dapat digunakan sebagai alternatif terapi pada sinusitis akut bakterial sebagai antiinflamasi
2. Data hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi maupun landasan teori untuk penelitian selanjutnya mengenai manfaat dari kulit bawang putih.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat menambah informasi pada masyarakat bahwa kulit bawang putih dapat membantu dalam pengobatan sinusitis akut bakterial.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Neutrofil

Sel darah putih atau yang dikenal leukosit memiliki manfaat sebagai sistem pertahanan tubuh, dimana leukosit akan menuju ke daerah yang terinfeksi dan dapat membantu proses pertahanan terhadap agen infeksius. Leukosit sendiri terdapat ada beberapa jenis yaitu neutrofil PMN (62%), Eosinofil PMN (2,3%), Basofil PMN 0,4%), monosit (5,3%), limfosit (30%) dan kadang sel plasma. Neutrofil merupakan sel darah putih yang matang yang mampu menyerang bakteri bahkan membunuh bakteri karena memiliki bahan bakterisidal. Ketika inflamasi terjadi neutrofil akan menuju tempat peradangan tersebut yang sebelumnya dipicu terlebih dahulu oleh sitokin inflamasi (seperti TNF, IL-1, IL-8) (Hall dan Guyton, 2011). Neutrofil mempunyai serat yang disebut *neutrophil extracellular trap* (NET) yang mengandung senyawa kimia pembasmi kimia, serat ini terdiri dari protein-protein granulasi dari sitoplasma neutrofil dan kromatin nukleus neutrofil. Dimana ketika bertemu dengan bakteri NET akan menjebak bakteri dan menghancurkan bakteri secara ekstraseluler (Sherwood, 2013). Saat inflamasi terjadi akan terjadi peningkatan jumlah neutrofil atau yang dikenal dengan nama neutrofilia, dimana peningkatannya dapat terjadi empat sampai lima kali dari jumlah normal (Hall dan Guyton, 2011). Pada sinusitis akut terbukti ada perekrutan neutrofil ke dalam jaringan hidung (Scheckenbach dan Wagenmann, 2016).

2.1.1. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Neutrofil

Peningkatan jumlah neutrofil atau neutrofilia dapat disebabkan oleh 2 penyebab utama yaitu respon reaktif dan abnormalitas primer. Dimana respon reaktif merupakan kondisi yang sedang berlangsung yang dapat menyebabkan neutrofilia seperti infeksi akut, inflamasi kronis, merokok, stress, keganasan non hematopietik, serta obat-obatan. Sementara neutrofilia akibat abnormalitas primer disebabkan oleh kelainan primer dalam regulasi produksi neutrofil di sumsum tulang, seperti neutrofilia hereditas, neoplasma mieloproliferatif, mielopoiesis abnormal sementara pada sindrom down dan leukosit defisiensi adhesi (Naeim *et al.*, 2018).

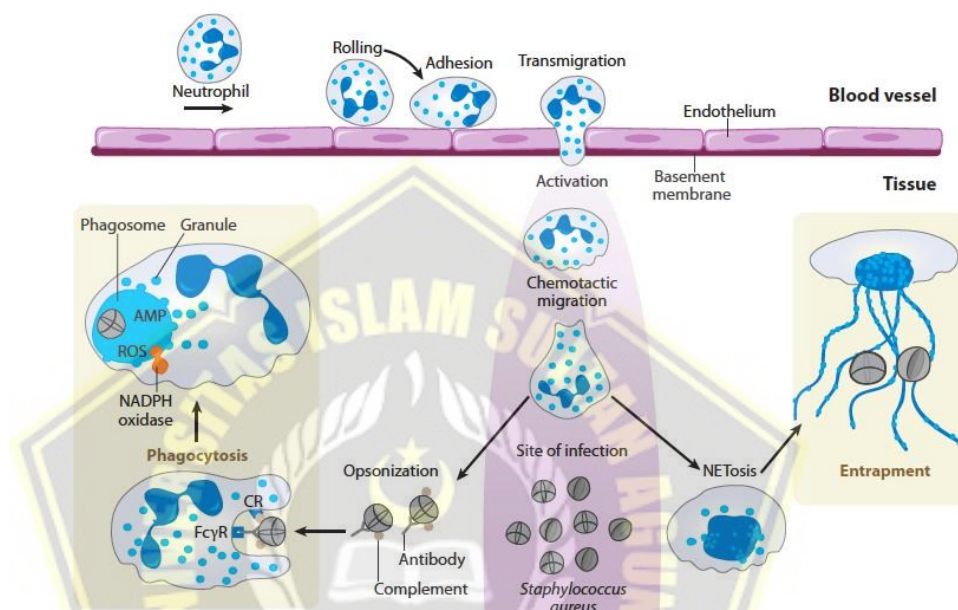
Penurunan jumlah neutrofil atau neutropenia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti neutropenia pasca infeksi, neutropenia akibat obat-obatan, neutropenia yang berhubungan dengan gangguan kekebalan tubuh, nonimmune chronic idiopathic neutropenia, neutropenia yang berhubungan dengan gangguan sumsum tulang, serta neutropenia kongenital. Neutropenia pasca infeksi merupakan neutropenia yang paling umum dijumpai hal ini disebabkan oleh relokasi dan akumulasi granulosit dari sirkulasi ke tempat yang terinfeksi dan/atau

dihancurkan oleh antibodi yang bersirkulasi. Serta neutropenia dapat disebabkan oleh obat-obatan, obat-obatan yang berpotensi menyebabkan neutropenia antara lain adalah obat *antidepressant*, antitiroid, antihistamin, antimalarial, antikonvulsan, diuretic, obat kardiovaskuler serta anti bakteri atau antibiotik seperti chloramphenicol, sulfonamide, vancomycin, dan sefalosporin (Naeim *et al.*, 2018).

2.1.2. Neutrofil dalam Inflamasi Bakteri

Pada saat terjadi invasi bakteri akan terjadi proses inflamasi dan sumsum tulang dipicu agar memproduksi dan mengeluarkan neutrofil dalam jumlah besar (Hall dan Guyton, 2011). Perekrutan neutrofil dimulai dengan pengaktifan neutrofil, diikuti dengan penggulungan pada neutrofil yang diaktifkan. Pada stimulasi, neutrofil berhenti bergulir dan melekat erat pada endotelium. Langkah ini diikuti oleh neutrofil transmigrasi melalui endotelium ke dalam jaringan, suatu proses yang dikenal sebagai ekstrasvasasi. Dalam jaringan, neutrofil diarahkan oleh gradien kemotaktik menuju stafilokokus yang menyerang, diikuti oleh pengenalan dan fagositosis selanjutnya. Fagositosis *Staphylococcus aureus* bergantung pada deposisi komplemen dan imunoglobulin, yang dikenali oleh reseptor komplemen/ complement receptors (CRs) dan Fc γ reseptor (Fc γ Rs). Di dalam neutrofil, bakteri dibunuh oleh protein

antimikroba/ antimicrobial protein (AMP) dan oleh spesies oksigen reaktif (ROS) yang diturunkan dari NADPH oksidase. Atau, neutrofil menjalani proses yang disebut NETosis, di mana neutrofil mengeluarkan DNA dan membunuh bakteri (Spaan *et al.*, 2013).



Gambar 2.1 Neutrofil dalam proses Inflamasi bakteri

2.2. Kulit Bawang Putih

2.2.1. Taksonomi Tanaman

Taksonomi dari bawang putih sebagai berikut (Worku dan AB, 2018) :

Kingdom : Plantae

Sub-Kingdom : Viridiplantae

Super-Divisi : Embryophyta

Divisi : Tracheophyta

Sub-Divisi : Spermatophytina
Class : Magnoliopsida
Super-Order : Liliales
Order : Asparagales
Family : Amaryllidaceae
Genus : *Allium*
Species : *Allium sativum*

2.2.2. Deskripsi Tanaman

Tanaman bawang putih umumnya terbagi menjadi akar, daun, umbi dan bunga. Bawang putih memiliki akar serabut sementara memiliki daun berbentuk pipi, kecil, rata dimana setiap tanaman memiliki 10 atau lebih helai. Umbi bawang putih terletak di pangkal tanaman dimana terdiri dari beberapa siung tergantung varietasnya, umumnya tiap tanaman bawang putih memiliki sekitar 6-13 siung. Untuk melindungi tiap siung ada selaput yang tipis dan kuat yang disebut kulit bawang putih, dimana antar siung tersebut terbungkus lagi oleh kulit yang tipis dan kuat yang menggabungkan siung menjadi satu kesatuan. Pada kebanyakan jenis bawang putih hanya memunculkan bunganya saja tetapi tidak dengan tangkainya, bunga bawang putih sendiri dapat menghasilkan biji, dan berbentuk bulat dan majemuk (Titisari *et al.*, 2019).



Gambar 2.2 Bawang Putih

2.2.3. Kandungan Kulit Bawang Putih

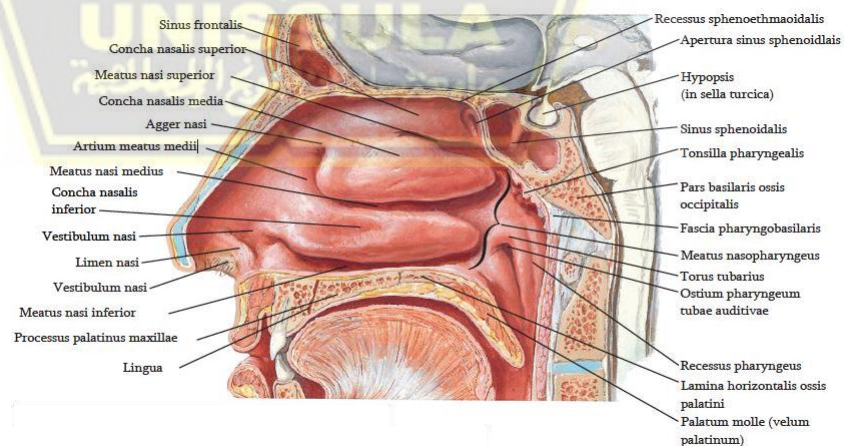
Menurut penelitian yang dilakukan (Fortunata *et al.*, 2019) kulit bawang putih yang di ekstrasi dengan etanol didapatkan hasil secara kualitatif ditemukan beberapa kandungan seperti saponin, flavonoid, dan fenol. Penelitian lain yang dilakukan oleh (Wijayanti dan Rosyid, 2018) menunjukkan hasil skrining fitokimia ekstrak kulit bawang putih dimana memiliki kandungan alkaloid, kuinon, tanin, flavonoid, saponin, dan polifenol yang menunjukkan adanya efek antipiretik dengan menghambat jalur siklooksigenasi dimana penghambatan di jalur tersebut juga berkaitan pada proses inflamasi. Penelitian sebelumnya juga menyebutkan ekstrak kental kulit bawang putih memiliki kandungan aktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, polifenol, tanin serta kuinon (Febrianasar *et al.*, 2016).

2.3. Anatomi Hidung dan Sinus Paranasal

2.3.1. Anatomi Hidung

Hidung merupakan bangunan ekstrapiramidal yang letaknya tepat di tengah garis wajah, dimana memiliki tiga lapisan yaitu jaringan lunak,

struktur kerangka dan jaringan dalam (Patel, 2017). Hidung luar terbagi menjadi enam bagian yaitu : batang hidung, pangkal hidung, puncak hidung, lubang hidung, ala nasi, dan kolumela, (Soepardi *et al.*, 2013). Bagian dorsum hidung membentuk sudut tumpul dengan dahi sementara ujung hidung membentuk sudut siku-siku dengan bibir atas dan jika dilihat dari bawah hidung menyerupai bangunan segitiga sama sisi. Sepertiga dari hidung ditopang oleh tulang hidung sementara dua pertiganya merupakan kartilago hidung (Patel, 2017). Kartilago hidung atau kerangka tulang rawan terdiri dari tiga bagian yaitu : sepasang kartilago nasalis lateralis superior, sepasang kartilago nasalis lateralis inferior dan tepi anterior kartilago septum. Rongga hidung atau yang dikenal sebagai kavum nasi merupakan bangunan yang berbentuk terowongan yang mempunyai pintu depan (nares anterior) dan pintu belakang (nares posterior/koana). Didalamnya terdapat septum yang memisahkan menjadi kavum nasi kanan dan kiri (Soepardi *et al.*, 2013).

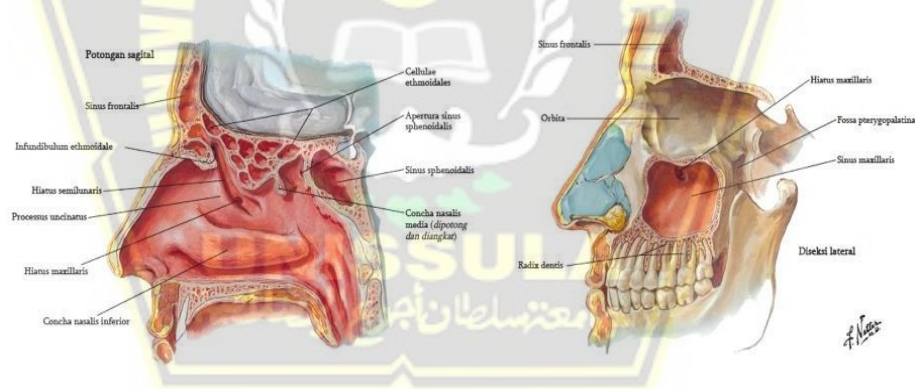


Gambar 2.3 Dinding Lateral Rongga Hidung

(Netter, 2014)

2.3.2. Anatomi Sinus Paranasal

Sinus paranasal adalah ruangan yang berisi udara yang terletak didalam tulang tengkorak dan tulang wajah, dan memiliki beberapa fungsi antara lain meringankan beban kepala, melembabkan dan memanaskan udara, penyangga jika terjadi trauma serta meningkatkan resonansi bicara. Ada empat pasang sinus paranasal, yaitu maksilaris, frontal, sphenoid dan ethmoid. Sinus maksilaris merupakan sinus terbesar yang terletak dibawah mata pada tulang maksilaris, sinus frontalis terletak di atas mata pada tulang frontalis, sinus sphenoid berasal dari tulang sphenoid ditengah kepala dengan ketebalan dinding yang berbeda dan terletak di antara hidung dan mata, sinus ethmoid terletak pada tulang ethmoid (Singh dan Meyers, 2017).



Gambar 2.4 Sinus Paranasal

(Netter, 2014)

Sinus maksilaris mendapat perdarahan utama dari arteri maksilaris interna, cabang dari atreri karotis eksterna (Cappello dan Dublin, 2019). Sinus maksinaris di persarafi oleh cabang divisi kedua saraf trigeminal, saraf infraorbital dan saraf palatine mayor. Sinus frontalis disuplai oleh

arteri supraorbital dan supratroklear, serta mendapatkan inervasi dari saraf supraorbital dan supratroklear cabang dari searaf trigeminal (Singh dan Meyers, 2017). Sinus sphenoid memperoleh suplai darah dari cabang kecil arteri karotis interna kavernosa (Cappello dan Dublin, 2019). Persarafan sinus sphenoid berasal dari cabang divisi pertama dan kedua dari saraf trigeminal. Sinus ethmoid mendapat suplai dari arteri anterior dan posterior ethmoid, serta arteri sphenopalatine dari cabang terminal arteri maksilaris interna (Singh dan Meyers, 2017).

2.4. Sinusitis Akut Bakterial

2.4.1. Definisi

Sinusitis akut merupakan inflamasi pada mukosa sinus paranasal, dimana gejala meningkat setelah 5 hari atau dengan gejala menetap setelah 10 hari dengan durasi kurang dari 12 minggu dimana dapat menyebabkan beban yang signifikan pada masyarakat dalam hal perawatan kesehatan maupun kehilangan produktivitas sehari-hari. Sinusitis akut merupakan kondisi dimana terdapat dua atau lebih gejala dan salah satunya harus berupa hidung tersumbat/obstruksi/kongesti atau sekret hidung (nasal drip anterior/posterior), dengan atau tanpa nyeri tekan wajah, pengurangan atau hilangnya penciuman selama kurang dari 12 minggu (Fokkens *et al.*, 2020).

2.4.2. Etiologi dan Faktor Predisposisi

Bakteri yang paling umum menyebabkan sinusitis akut bakterial adalah *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*

catarrhalis, *Staphylococcus aureus* (Fokkens *et al.*, 2020). Sinusitis akut bakterial paling sering terjadi karena komplikasi dari infeksi virus, dimana 0.5-2 % kasusnya akan menjadi sinusitis akut bakterial. Faktor predisposisi yang dapat mempengaruhi antara lain alergi, gangguan fungsi siliaris, disfungsi sistem kekebalan imun, penyempitan dari sinus (Patel dan Hwang, 2018).

2.4.3. Penegakkan Diagnosis

Diagnosis sinusitis akut dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis dari gejala, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (Deboer dan Kwon, 2021). Menurut EPOS 2020 diagnosis klinik dari sinusitis akut bakterial adalah setidaknya terdapat 3 dari 5 gejala (lendir yang berubah warna, demam $> 38^{\circ}$ C, nyeri lokal, terdapat peningkatan CRP/ESR, dan *double sickening*) (Fokkens *et al.*, 2020).

Untuk menegakkan diagnosis pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan yaitu CRP (*C Reactive Protein*) yang merupakan biomarker hematologis dimana kadar akan meningkat jika terdapat infeksi bakteri, level CRP secara signifikan berkorelasi dengan perubahan CT scan serta peningkatan CRP adalah prediksi hasil positif pada kultur bakteri hasil pungsi sinus (Fokkens *et al.*, 2020). Selain itu untuk membantu diagnosis dapat menggunakan pencitraan radiologis yang berupa foto polos kepala kepala maupun CT scan, walaupun CT scan merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis tetapi karena dari faktor harga dan ketersediannya sehingga yang sering digunakan adalah foto polos

kepala posisi waters dan Caldwell dimana yang dinilai adalah kekeruhan sinus air fluid level serta penebalan mukosa (Ebrahimnejad *et al.*, 2016). CT scan sinus paranasal merupakan pemeriksaan baku emas pada penegakkan diagnosis karena mampu menilai anatomi sinus serta dapat menilai perubahan mukosa di kompleks ostiometal dan atau sinus (Soepardi *et al.*, 2013). Serta bisa melakukan pemeriksaan sinoskopi dengan endoskopi untuk menilai keadaan didalam sinus, kompleks ostiomeatal (Soepardi *et al.*, 2013).

2.4.4. Patofisiologi

Sinusistis akut bakterial sering dikaitkan dengan faktor predisposisi, seperti infeksi virus pernafasan bagian atas, rhinitis non alergi atau alergi, obat-obatan, kondisi media, dan anomali anatomi (Kilty dan Desrosiers, 2011). Namun, yang paling sering menyebabkan sinusitis akut bakterial adalah infeksi virus pernafasan bagian atas atau Rhinovirus Infection (RV), dimana infeksi RV dapat menyebabkan bakteri seperti *Staphylococcus aureus* masuk dengan melibatkan pelepasan mediator inflamasi seperti IL-6 dan IL8 serta dapat membuat lingkungan yang cocok untuk infeksi bakteri yang akan menyebabkan gejala-gejala sinusitis akut bakterial muncul (Fokkens *et al.*, 2020). Respon inflamasi menyebabkan ekstrasvasi cairan dan pembengkakan pada lapisan mukosa hidung dan sinus paranasal yang dapat menyebabkan obstruksi pada kompleks ostiomeatal (Kilty dan Desrosiers, 2011). Sehingga akan menyebabkan gangguan drainase sinus lalu terjadi tekanan negatif di dalam rongga sinus

dan menyebabkan transudasi, bila kondisi ini terus berlanjut sekret yang terjebak didalam sinus menjadi media yang baik untuk bakteri tumbuh dan multiplikasi (Soepardi *et al.*, 2013).

2.5. Antibiotik

Antibiotik merupakan merupakan salah satu golongan obat dimana dapat menghambat pertumbuhan ataupun membunuh bakteri (Maida dan Lestari, 2019). Di dunia penggunaan antibiotik merupakan pengobatan yang paling sering digunakan, dimana di sebuah rumah sakit bisa mengalokasikan pembiayaan penggunaan antibiotic lebih dari seperempat dari anggaran total (Putra dan Kusmiati, 2019). Salah satu antibiotik yang digunakan adalah amoksisilin, yang merupakan obat berspektrum luas sehingga sering digunakan di praktek sehari – hari. Amoksisilin merupakan antibiotic β lactam dan salah satunya dapat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (Maida dan Lestari, 2019). Salah satu penatalaksanaan dari sinusitis akut bakterial adalah penggunaan antibiotik, dalam studi terdahulu terbukti golongan penisilin atau amoksisilin efektif terbukti dengan ditandai adanya penurunan gejala pada hari ketiga (Fokkens *et al.*, 2020b). Antibiotik β lactam memiliki efek membunuh bakteri melalui dua mekanisme : pertama, dengan mengikat penicillin-binding protein yang akan menekan sintesis dari dinding sel dan menghancurkan dinding sel sehingga menyebabkan ekspansi dari bakteri dan lisis; kedua dengan memicu aktivitas

dari enzim autolitik bakteri yang mengakibatkan autolisis dan kematian bakteri (Guo *et al.*, 2020)

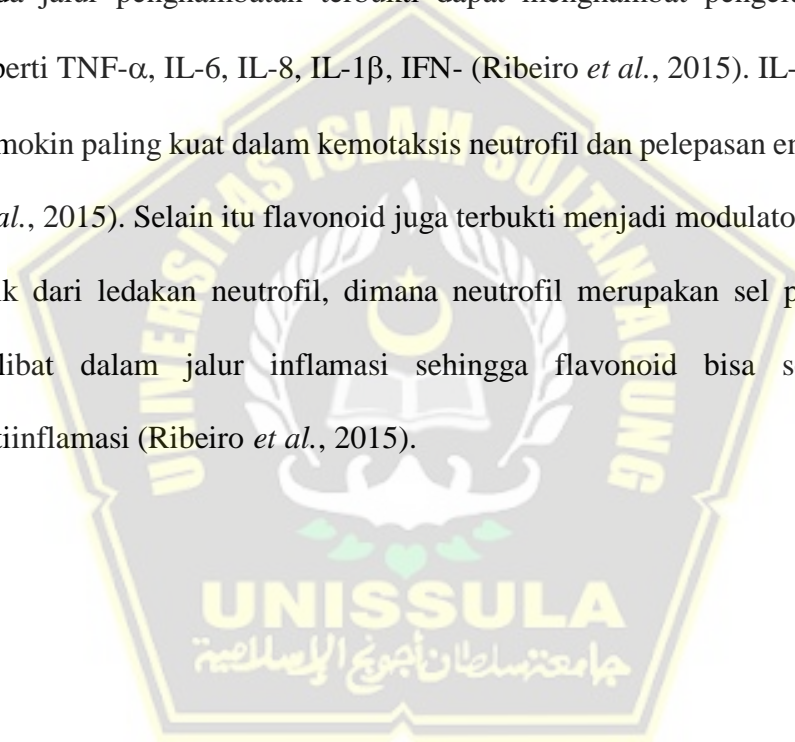
2.6. Antiinflamasi

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sering digunakan, kortikosterid dibedakan menjadi dua kelompok yaitu glukokortikoid dan mineralokortikoid. Glukokortikoid mempunyai peran sebagai proses metabolisme, katabolisme serta reaksi inflamasi sementara mineralokortikoid memiliki peran untuk mengatur reabsorpsi natrium serta kalium pada ginjal (Mamfaluthi, 2018). Prednisolon merupakan golongan glukokortikoid yang dapat menghambat proses inflamasi dengan cara menghambat pembentukan sitokin dan kemokin seperti (TNF- α , IL-1, IL-8) serta dapat menghambat transkripsi gen nitrat oksida sintase, fosfolipase Az, siklooksigenase 2, dan NF-KB (Katzung *et al.*, 2012). Pada sinusitis, prednisolon terbukti dapat mengurangi gejala seperti hidung berair, sekret, batuk dan nyeri wajah serta dapat memperbaiki kualitas hidup (Venekamp *et al.*, 2014).

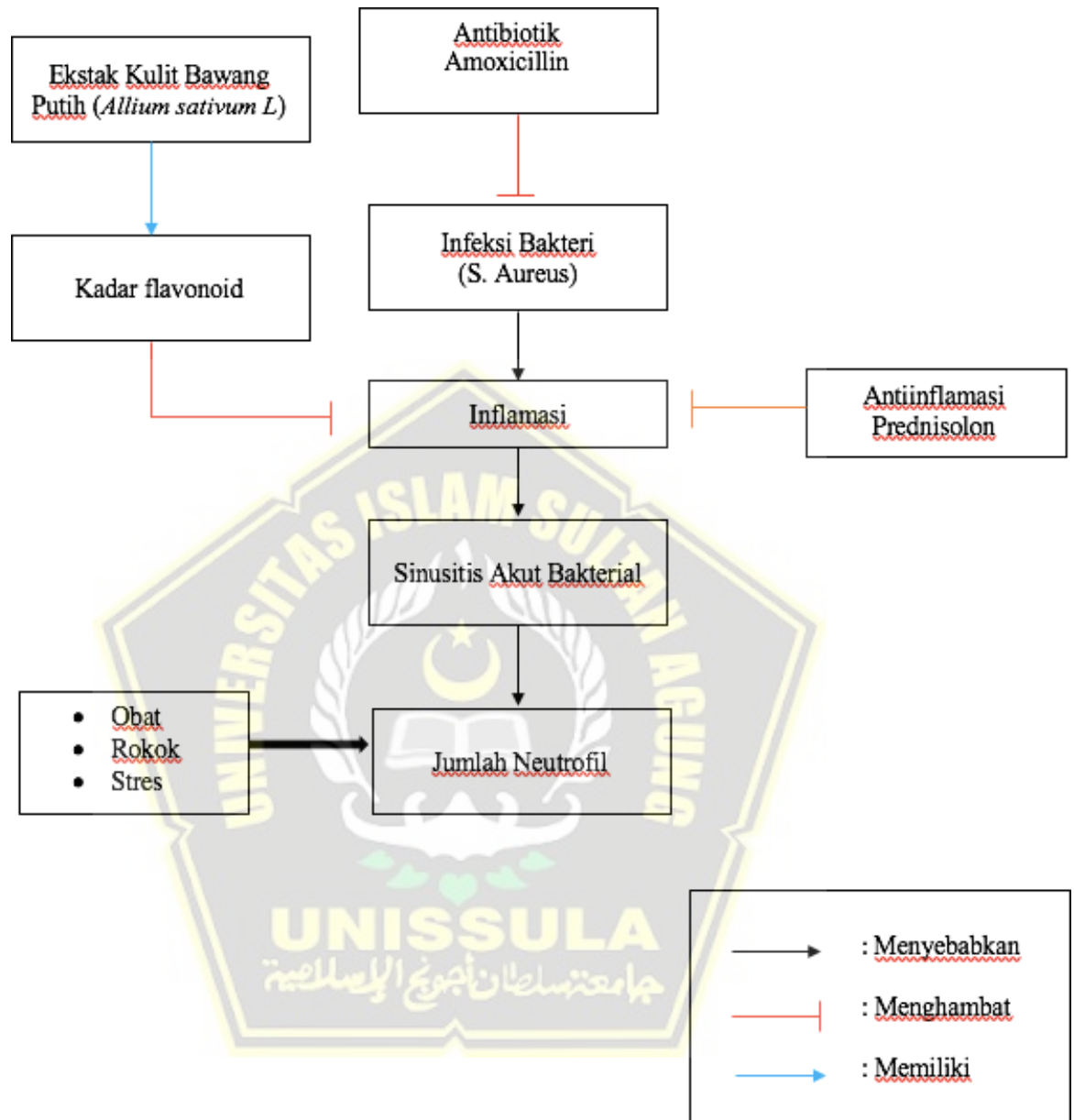
2.7. Hubungan Ekstrak Kulit Bawang Putih Terhadap Jumlah Neutrofil

Kulit umbi bawang putih memiliki senyawa aktif seperti alkaloid, kuinon, tannin, flavonoid, saponin dan polifenil (Wijayanti dan Rosyid, 2018). Pada penelitian sebelumnya kandungan flavonoid dalam kandungan kulit bawang putih mampu menghambat jalur siklooksigenase yang merupakan salah satu jalur inflamasi (Wijayanti dan Rosyid, 2018). Dengan menghambat

jalur siklooksigenase maka akan mengurangi produksi asam arakidonat, prostaglandin, leukotriene dan NO sehingga dapat menyebabkan penghambatan proses inflamasi. Dalam penelitian (Ervando *et al.*, 2019) dimana kadar flavonoid di dalam ekstrak etanol daun kesum efek dari respon antiinflamasi tersebut berupa penurunan jumlah neutrofil dan efeknya akan mencegah inflamasi menjadi kronik. Flavonoid mampu menghambat inflamasi lewat jalur penghambatan siklooksigenase baik dari COX-1 maupun COX-2, pada jalur penghambatan terbukti dapat menghambat pengeluaran sitokin seperti TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , IFN- (Ribeiro *et al.*, 2015). IL-8 merupakan kemokin paling kuat dalam kemosistaxis neutrofil dan pelepasan enzim (Ribeiro *et al.*, 2015). Selain itu flavonoid juga terbukti menjadi modulator yang sangat baik dari ledakan neutrofil, dimana neutrofil merupakan sel pertama yang terlibat dalam jalur inflamasi sehingga flavonoid bisa sebagai agen antiinflamasi (Ribeiro *et al.*, 2015).

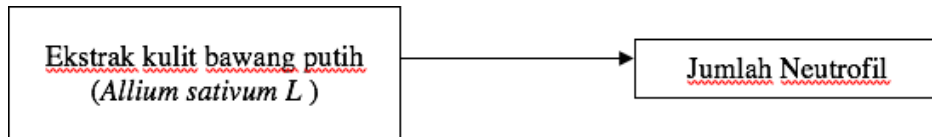


2.8. Kerangka Teori



Gambar 2.5 Kerangka Teori

2.9. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Kerangka Konsep

2.10. Hipotesis

Ekstrak kulit bawang putih berpengaruh terhadap jumlah neutrofil sebagai terapi sinusitis akut bakterial pada tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan termasuk jenis penelitian eksperimen dengan menggunakan rancangan penelitian “*post test only control group design*”.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum*)

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Jumlah neutrofil

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Menginduksi tikus dengan memberiksan biakan *Staphylococcus aureus* pada sinus tikus dan ditunggu hingga 7 hari hingga tikus mengalami sinusitis akut bakterial.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Ekstrak kulit bawang putih

Ekstrak kulit bawang putih adalah ekstrak yang dibuat dengan proses ekstraksi yang selanjutnya disaring lalu diuapkan dengan *vacum evaporator* dan dilanjutkan pengeringan di waterbath sehingga menjadi ekstrak kental.

Pemberian ekstrak kulit bawang putih untuk kelompok perlakuan diberikan secara peroral selama 7 hari, diberikan mulai dari hari ke-7 sejak diinduksi dengan *Staphylococcus aureus*.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Jumlah Neutrofil

Jumlah Neutrofil diperoleh dari sampel darah, dan pengambilan sampel diambil di vena kapiler mata tikus. Pemeriksaan jumlah neutrofil dibaca dengan metode *Hematology analyzer* dengan satuan μl .

Skala: Rasio

3.3. Sampel dan Subjek Uji

3.3.1. Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah Tikus Galur *Sprague dawley* jantan yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada yang memenuhi kriteria inklusi, kriteria eksklusi dan kriteria *drop out* sebagai berikut:

Kriteria inklusi :

- a. Galur tikus : Tikus Galur *Sprague dawley*
- b. Jenis kelamin : Jantan
- c. Makanan : Pakan Standar dan air
- d. Umur : 3 bulan

- e. Berat badan : 200-250 gram
- f. Belum pernah digunakan untuk eksperimen lain

Kriteria eksklusi sebagai berikut :

- a. Tikus yang sakit selama masa adaptasi.
- b. Tikus yang tidak mengalami sinusitis akut bakterial setelah 7 hari pasca induksi bakteri.
- c. Tikus yang sedang atau sebelumnya pernah digunakan untuk eksperimen lain.

Kriteria drop out sebagai berikut:

Tikus yang mati selama masa adaptasi dan masa penelitian.

3.3.2. Subjek Uji

Besar sampel dalam penelitian ini berdasarkan perhitungan Federer yaitu menggunakan 6 ekor tiap kelompok. Pada penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan dan penambahan 1 ekor lagi untuk mengatasi *drop out* sehingga hewan coba tiap kelompok menggunakan 7 ekor.

- 1) kelompok kontrol yang diberikan pakan standar dan air
- 2) Kelompok perlakuan yang diberikan pakan standar dan diinduksi *Staphylococcus aureus*

- 3) Kelompok perlakuan yang diberikan pakan standar, induksi *Staphylococcus aureus* serta pemberian amoxicillin 27 mg/hari + prednisolon 0,54 mg/hari
- 4) Kelompok perlakuan yang diberikan pakan standar, induksi *Staphylococcus aureus*, serta diberikan ekstrak etanol kulit bawang putih 756mg/200gBB + antibiotik amoxicillin 27 mg/hari

Sehingga penelitian ini menggunakan 28 ekor tikus sebagai sampel.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minum
2. Timbangan digital
3. Spuit 3 cc dengan sonde
4. Pipa kapiler
5. Kapas Steril
6. Hematology Analyzer
7. Kapas steril
8. Toples
9. Alat-alat gelas
10. Oven
11. Rotatory evaporator
12. Kertas saring

13. Stirrer
14. Water bath
15. Tabung hematokrit

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Kulit Bawang Putih
2. Biakan *Staphylococcus aureus*
3. Pakan standar
4. Aquadest
5. Etanol 70%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearence

Ethical clearance penelitian diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2. Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Putih

Kulit bawang putih dikeringkan dan diayak terlebih dahulu, lalu sebanyak 1000 g di ekstraksi menggunakan 750 ml etanol 70% dengan cara maserasi selama 5 hari. Lalu dibikin menjadi dua filtrat, filtrat pertama didapatkan dari hasil saringan menggunakan kertas saring sementara filtrat kedua dari hasil sisa filtrat pertama di ekstrak kembali selama 2 hari dan disaring menggunakan etanol 70 % sebanyak 250 ml. Kemudian kedua filtrat tersebut di kumpulkan lalu diuapkan dengan vacum evaporator (70° C) sampai mencapai ¼ dari

volume awal. Dilanjutkan pengeringan dengan menggunakan water bath (60° C) sampai menjadi ekstrak kental (Wijayanti & Rosyid, 2015).

3.5.3. Pembuatan Tikus Sinusitis Akut Bakterial

Penelitian menggunakan Tikus Jantan *Sprague dawley* usia 3 bulan dengan berat 200-250 mg. Tikus diadaptasi selama 1 minggu dan diberi pakan standar. Perlakuan dimulai dengan menginduksi *Staphylococcus aureus* konsentrasi 0,5 McFarland (1×10^8 CFU/ml) di sinus maxillaris selama 7 hari hingga timbul sinusitis akut bakterial yang ditandai oleh peningkatan frekuensi bersin, *discharge* hidung dan *nasal rubbing* (Wang *et al.*, 2016).

3.5.4. Dosis Penelitian

3.5.4.1. Dosis Kulit Bawang Putih

Pemberian dosis kulit bawang putih ditentukan berdasarkan penelitian sebelumnya mengenai pemberian ekstrak kulit bawang putih sebanyak 756mg/200gBB mampu memberikan efek antipiretik dimana dengan menghambat jalur siklooksigenasi yang berefek juga sebagai antiinflamasi (Wijayanti & Rosyid, 2018). Dan diberikan selama 7 hari diberikan 1x sehari.

3.5.4.2. Dosis Amoxicillin

Penetapan dosis antibiotik menggunakan acuan terapi lini pertama pada sinusitis akut bakteri yang

menggunakan Amoxicillin 500 mg yang diberikan selama 5-7 hari dengan meminum sebanyak 3x sehari (Bird *et al.*, 2013) . Dikonversikan ke dosis tikus seberat 200g menjadi 27mg/hari.

3.5.4.3. Dosis Prednisolon

Dosis kortikosteroid yang digunakan adalah prednisolon 30 mg/hari yang diberikan selama 7 hari diberikan 1x sehari (Venekamp *et al.*, 2014). Dikonversikan ke dosis tikus menjadi 0,54 mg/hari.

3.5.5. Pemberian perlakuan

1. Kelompok 1: tikus jantan galur *Sprague dawley* yang memperoleh diet pakan standar.
2. Kelompok 2: tikus jantan galur *Sprague dawley* yang memperoleh diet pakan standar serta diinduksi *Staphylococcus aureus*
3. Kelompok 3: tikus jantan galur *Sprague dawley* yang memperoleh diet pakan standar, diinduksi *Staphylococcus aureus*, serta diberi antibiotik amoxicillin 27 mg/hari + prednisolone 0,54 mg/hari
4. Kelompok 4: tikus jantan galur *Sprague dawley* yang memperoleh diet pakan standar, diinduksi *Staphylococcus*

aureus, serta diberikan ekstrak kulit bawang putih 756mg/200gBB dan antibiotik amoxicillin 27 mg/hari

3.5.6. Lama Perlakuan

Pemberian terapi dimulai pada hari ke-7 setelah inokulasi *Staphylococcus aureus* dan telah terjadi sinusitis akut bakterial pada tikus yang ditandai dari peningkatan frekuensi bersin, nasal rubbing, dan discharge pada hidung (Wang *et al.*, 2016). Pemberian terapi antibiotik amoxicillin dilakukan selama 7 hari sebanyak tiga kali sehari, pemberian prednisolon dan ekstrak kulit bawang putih diberikan selama 7 hari diberikan 1x sehari. Lama penelitian ini adalah 14 hari sejak diinduksi *Staphylococcus aureus*.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

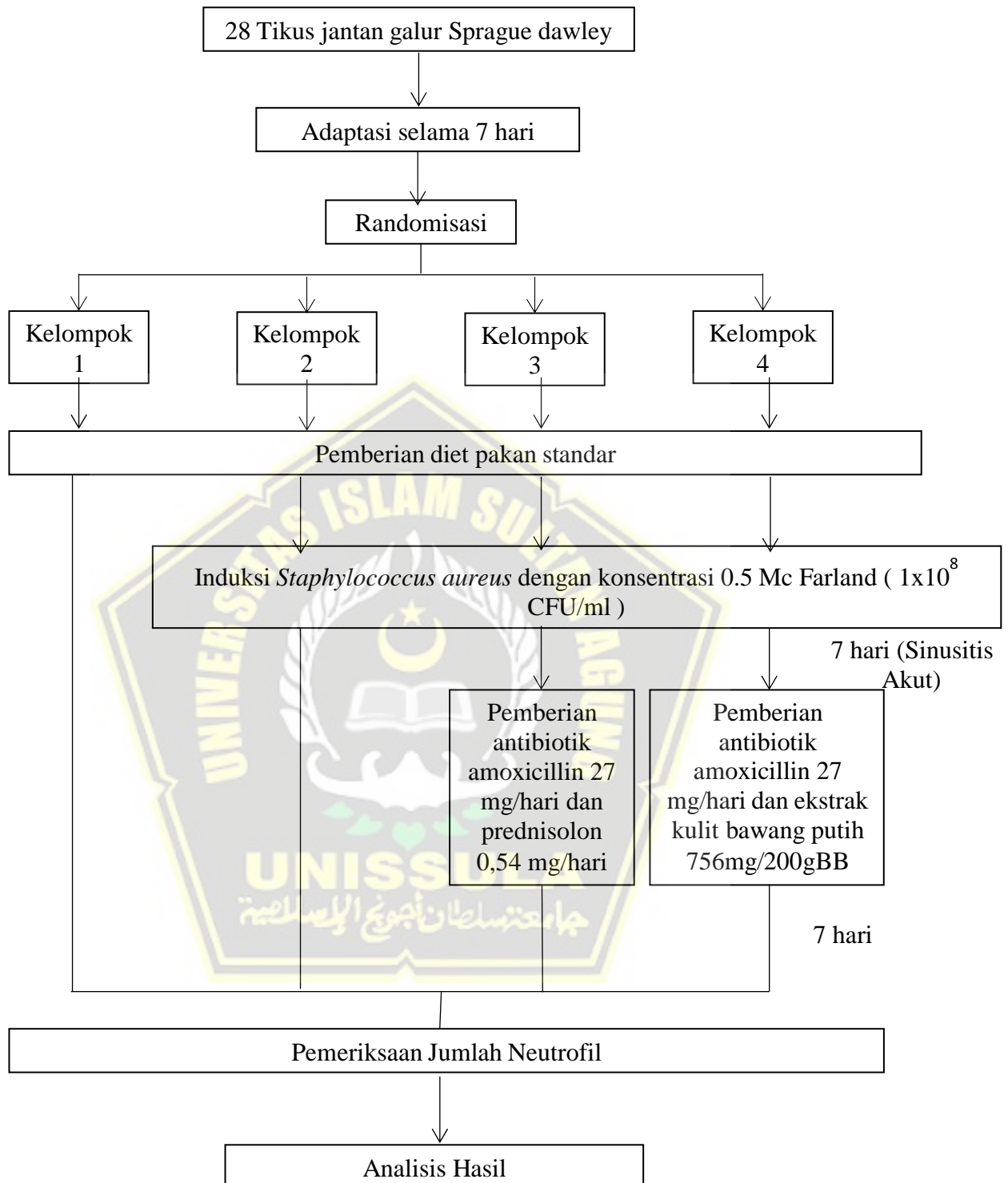
3.6.1. Tempat

Percobaan terapi pada tikus serta penghitungan jumlah neutrofil dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada tanggal 9-31 Agustus 2021.

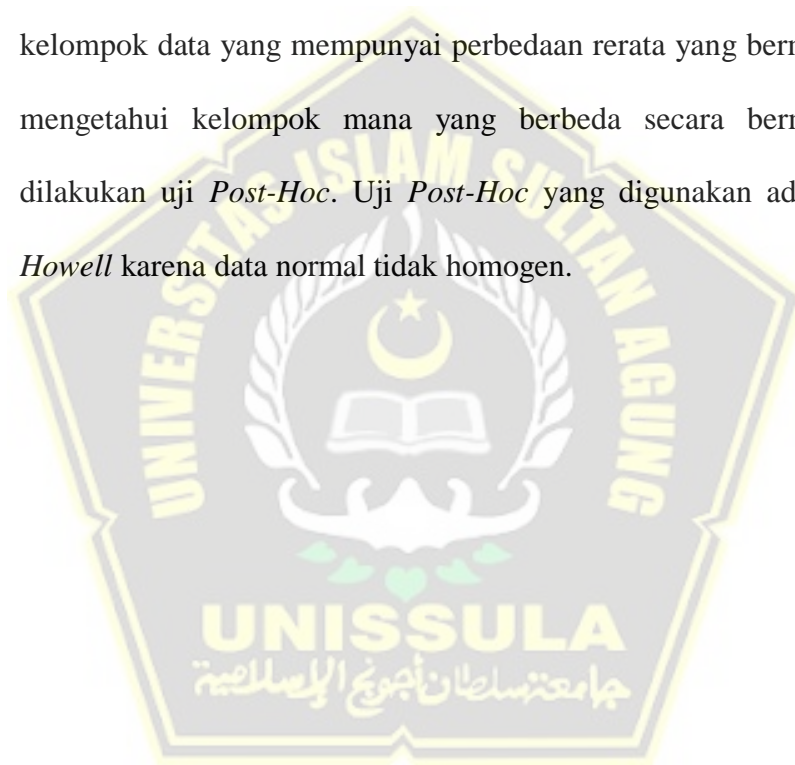
3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Data jumlah neutrofil adalah data dengan skala rasio sehingga dilakukan Uji Parametrik *ShapiroWilk* untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal dan uji *Leuvene's Test* untuk mengetahui homogenitas data. Didapatkan hasil uji adalah normal dan tidak homogen, maka dapat dilanjutkan uji parametrik menggunakan *One Way Anova*. Hasil Uji *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ yang berarti paling tidak terdapat dua kelompok data yang mempunyai perbedaan rerata yang bermakna, untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara bermakna maka dilakukan uji *Post-Hoc*. Uji *Post-Hoc* yang digunakan adalah *Games-Howell* karena data normal tidak homogen.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh pemberian ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum L*) terhadap rerata jumlah neutrofil sebagai terapi sinusitis akut bakterial pada tikus putih jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus* yang telah dilakukan di laboratorium gizi pusat studi pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada selama 21 hari pada tanggal 9 Agustus 2021 hingga 31 Agustus 2021. Sebanyak 28 tikus *Sprague dawley* yang masuk kategori inklusi, eksklusif dan *dropout* dilakukan randomisasi lalu dikelompokkan menjadi 4 kelompok. Pada penelitian ini sebanyak 2 ekor tikus mati pada kelompok 2 dan 4 sehingga data yang dianalisis sebanyak 6 ekor per kelompok. Data hasil masing-masing kelompok, rerata jumlah neutrofil serum darah hewan coba dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4. 1 Gambaran Rerata Jumlah Neutrofil($\times 10^3/\mu\text{L}$)

Kelompok	Rerata \pm SD
K	1,10 \pm 0,06
P1	2,20 \pm 0,10
P2	1,47 \pm 0,03
P3	1,48 \pm 0,03

Keterangan: K= Kelompok Kontrol, P1 = Induksi *Staphylococcus aureus*, P2 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Prednisolon, P3 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Ekstrak Kulit Bawang Putih

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi ekstrak kulit bawang putih dengan amoxicillin memiliki jumlah neutrofil yang lebih tinggi ($1,48 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$) daripada kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi prednisolone dengan amoxicillin ($1,47 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$).

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan semua kelompok memiliki nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan distribusi data normal, selanjutnya dilakukan uji homogenitas menggunakan *Levene's test* didapatkan $p = 0,036$ yang berarti bahwa data tidak homogen. Dari hasil analisis normalitas dan homogenitas selanjutnya digunakan uji beda *One Way Anova* untuk melihat perbedaan jumlah neutrofil pada keempat kelompok perlakuan. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p = 0,000$ yang berarti bahwa paling tidak terdapat dua kelompok data yang mempunyai perbedaan rerata bermakna. Selanjutnya dilakukan uji *Post-Hoc Games-*

Howell untuk mengetahui kelompok yang berbeda secara bermakna. Hasil uji *Post-Hoc* ditampilkan pada tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Analisis *Post-Hoc* Jumlah Neutrofil dengan Metode *Games-Howell*

Kelompok	K	P1	P2	P3
K	–	<0,001	<0,001	<0,001
P1	<0,001	–	<0,001	<0,001
P2	<0,001	<0,001	–	0,998
P3	<0,001	<0,001	0,998	–

Keterangan: K= Kelompok Kontrol, P1 = Induksi *Staphylococcus aureus*, P2 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Prednisolon, P3 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Ekstrak Kulit Bawang Putih

Dari hasil uji *Post-Hoc Games-Howell* didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K terhadap P1, P2 dan P3, kelompok P1 terhadap P2 dan P3. Serta didapatkan perbedaan tidak bermakna antara kelompok P2 terhadap P3.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil uji *Anova*, didapatkan nilai $p < 0,001$ menunjukkan setidaknya terdapat 2 kelompok yang memiliki perbedaan bermakna yang berarti terdapat pengaruh pemberian amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum linn*) terhadap jumlah neutrofil. Pada kelompok kontrol dan kelompok induksi *Staphylococcus aureus* terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,001$), hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mufidah (2017) dimana induksi *Staphylococcus aureus* secara

intrapretoneal dengan volume 100 μL akan meningkatkan jumlah neutrofil pada kelompok K positif dibandingkan K negatif (Mufidah, 2018). Pada saat terjadi invasi *Staphylococcus aureus* akan terjadi proses inflamasi dan sumsum tulang dipicu agar memproduksi dan mengeluarkan neutrofil dalam jumlah besar untuk melawan bakteri (Hall dan Guyton, 2011).

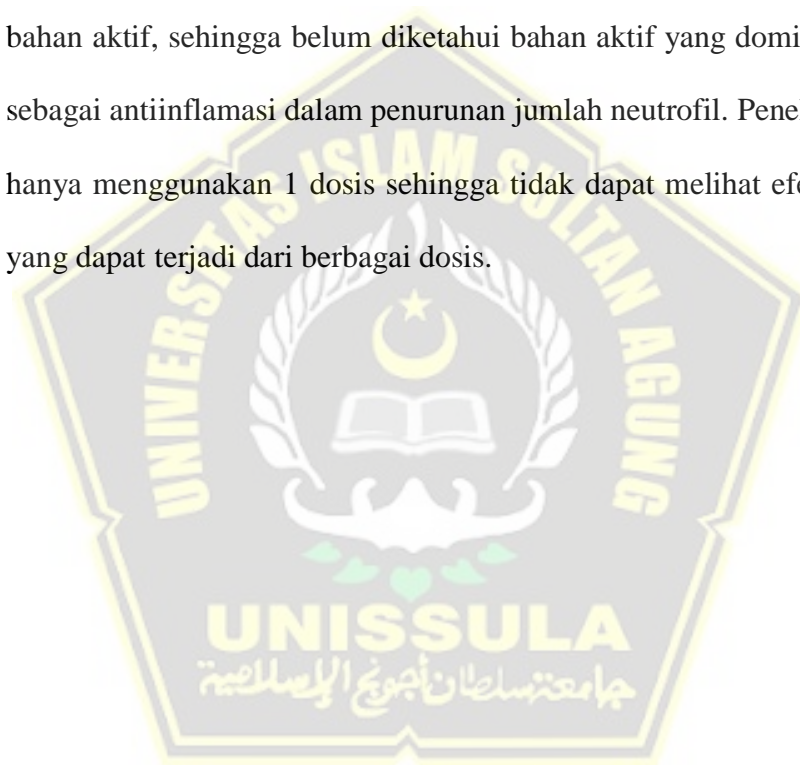
Pada kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi amoxicillin dengan ekstrak kulit bawang putih memiliki jumlah neutrofil yang jauh lebih rendah ($1,47 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$) dibandingkan kelompok tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus* saja tanpa diberikan terapi ($2,2 \pm 0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$). Hasil analisis menunjukkan bahwa selisih rerata antara kedua kelompok tersebut signifikan secara statistik ($p < 0,001$) yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok tikus yang diinduksi *Staphylococcus aureus* saja tanpa diberikan terapi dengan kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi amoxicillin dengan ekstrak kulit bawang. Hasil ini sesuai dengan sebuah penelitian yang dilakukan Lee (2012). Penelitian tersebut menunjukkan efek pengaruh bawang putih pada infiltrasi dan kerusakan neutrofil ke mukosa usus oleh endotoksin pada tikus, dimana neutrofil pada kelompok pemberian bawang putih jumlahnya lebih rendah dibanding kelompok diinjeksi endotoksin tanpa pemberian ekstrak (Lee *et al.*, 2012). Meskipun penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti bukan meneliti ekstrak bawang putih tetapi kandungan yang terkandung dalam ekstrak kulit bawang putih juga relatif sama, yaitu seperti alkaloid, kuinon, tannin, flavonoid, saponin, dan polifenil (Wijayanti dan

Rosyid, 2018). Penelitian yang menggunakan bahan aktif lain, yaitu ekstrak etanol daun kesum, juga menunjukkan bahwa kadar flavonoid di dalam ekstrak etanol daun kesum memiliki efek antiinflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah neutrofil, sehingga mencegah inflamasi menjadi kronik (Ervando *et al.*, 2019). Ekstrak kulit bawang putih memiliki senyawa aktif yaitu flavonoid yang mampu menghambat jalur siklooksogenasi yang merupakan salah satu jalur inflamasi (Wijayanti dan Rosyid, 2018). Selain itu flavonoid juga mampu menghambat jalur pengeluaran IL-8 yang merupakan kemokin kuat dalam kemotaksis neutrofil (Ribeiro *et al.*, 2015).

Pada kelompok perlakuan amoxicillin dengan ekstrak kulit bawang putih memiliki jumlah neutrofil yang lebih tinggi ($1,48 \pm 0,03$) daripada kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi amoxicillin dengan prednisolone ($1,47 \pm 0,03$). Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,998$ yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara pemberian ekstrak kulit bawang putih dan prednisolone dalam menurunkan jumlah neutrofil. Hal ini berarti ekstrak kulit bawang putih memiliki efektivitas yang sama dengan prednisolone sebagai antiinflamasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan (Venekamp *et al.*, 2014) bahwa dalam pemberian prednisolon 30mg/hari dalam 7 hari mampu mengurangi gejala sinusitis dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Prednisolone yang termasuk dalam jenis glukokortikoid telah terbukti mengurangi tingkat ekspresi enzim inflamasi COX-2 dan iNOS, yang diinduksi oleh LPS, IL-8, TNF α dan IL-1 β dalam neutrofil (Ronchetti *et al.*, 2018). Ekstrak kulit bawang putih juga

memiliki efek antiinflamasi dimana menghambat jalur siklooksogenase dan pengeluaran IL-8 yang mampu menghambat pengeluaran neutrofil (Ribeiro *et al.*, 2015).

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang meneliti pengaruh ekstrak kulit bawang putih terhadap jumlah neutrofil tikus sinusitis akut. Hal ini menjadi kelebihan utama penelitian ini karena adanya nilai kebaruan. Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak melakukan pemeriksaan bahan aktif, sehingga belum diketahui bahan aktif yang dominan berperan sebagai antiinflamasi dalam penurunan jumlah neutrofil. Penelitian ini juga hanya menggunakan 1 dosis sehingga tidak dapat melihat efek perbedaan yang dapat terjadi dari berbagai dosis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1 Pemberian terapi ekstrak kulit bawang putih (*Allium sativum L*) 756 mg/200gBB berpengaruh terhadap jumlah neutrofil tikus sinusitis akut bakterial yang diinduksi *Staphylococcus aureus*
- 5.1.2 Rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang hanya diberi pakan standar adalah sebesar $1,10 \pm 0,06 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- 5.1.3 Rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus* tanpa pengobatan adalah sebesar $2,20 \pm 0,10 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- 5.1.4 Rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus* dan diberi amoxicillin 27 mg/hari + prednisolone 0,54mg/hari adalah sebesar $1,47 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- 5.1.5 Rerata jumlah neutrofil pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus* dan diberi amoxicillin 27 mg/hari + ekstrak kulit bawang putih 756 mg/200gBB adalah sebesar $1,48 \pm 0,03 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- 5.1.6 Terdapat perbedaan rerata jumlah neutrofil antara kelompok 1, kelompok 2, kelompok 3 dan kelompok 4.

5.2. Saran

- 5.2.1 Perlu dilakukan penelitian dengan induksi ekstrak kulit bawang putih dosis yang diberikan secara bervariasi.
- 5.2.2 Bagi penelitian selanjutnya agar dapat melakukan penelitian lanjutan mengenai efek samping perbedaan dosis pemberian ekstrak kulit bawang putih sebagai terapi pada sinusitis akut bakterial.



DAFTAR PUSTAKA

- Augesti, G., Oktarlina, R. Z. dan Imanto, M. (2016) 'Sinusitis Maksilaris Sinistra Akut Et Causa Dentogen', *JPM Ruwa Jurai*, 2(1), pp. 33–37.
- Bird, J., Biggs, T. C., Thomas, M. dan Salib, R. J. (2013) 'Adult acute rhinosinusitis', *BMJ (Online)*, 346(7909), pp. 10–12. doi: 10.1136/bmj.f2687.
- Cappello, Z. J. dan Dublin, A. B. (2019) 'Anatomy, Head and Neck, Nose Paranasal Sinuses', *StatPearls*, pp. 1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763001>.
- Deboer, D. L. dan Kwon, E. (2021) 'Acute Sinusitis', pp. 1–8.
- Dinas Kesehatan Kota Semarang (2018) 'Profil Kesehatan Kota Semarang 2018', *Dinkes.Semarang.Go.Id*, pp. 15–68.
- Ebrahimnejad, H., Zarch, S. H. H. dan Langaroodi, A. J. (2016) 'Diagnostic Efficacy of Digital Waters' and Caldwell's Radiographic Views for Evaluation of Sinonasal Area.', *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 13(5), pp. 357–364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127330><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5250634>.
- Ervando, H., Putranda, M. A., Parinding, J. T., Pratiwi, S. E., Klinik, D. P. dan Biologi, D. (2019) 'Efek Ekstrak Etanol Daun Kesum (Polygonum minus Huds .) terhadap Jumlah Neutro l , Monosit , dan Limfosit Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenin', 46(6), pp. 423–426.
- Febrianasar, N., Wijayanti, R. dan Apriadi, A. (2016) 'Uji Stimulansia Ekstrak Kulit Umbi Bawang Putih (Allium sativum L) pada Mencit Galur Swiss/Stimulantia Test of Garlic Bulb (Allium sativum L) Extract on Swiss Webster Mice', *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, I(2), pp. 42–49.
- Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S. dan Mullol, J. (2020) '2020', *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*, 58(February).

- Fortunata, S. A., Rahmawati, D. dan Andika, D. (2019) 'Evaluation of Phytochemical Activities of Aqueous and Ethanolic Garlic Peel Extract', *Journal of Functional Food and Nutraceutical*, 1(1), pp. 41–46. doi: 10.33555/jffn.v1i1.20.
- Guo, Y., Song, G., Sun, M., Wang, J. dan Wang, Y. (2020) 'Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(March), pp. 1–11. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107.
- Hall, J. E. dan Guyton, A. C. (2011) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th edn. Philadelphia: Philadelphia, PA: Elsevier.
- Katzung, B. G., Masters, S. B. dan Trevor, A. J. (2012) *Farmakologi Dasar & Klinik*. 12th edn, *Buku Kedokteran EGC, Jakarta*. 12th edn. Edited by Betram G. Katzung.
- Kilty, S. dan Desrosiers, M. (2011) 'Management of acute bacterial rhinosinusitis', *Otorinolaringologia*, 61(4), pp. 153–166.
- Lee, S. H., Liu, Y. T., Chen, K. M., Lii, C. K. dan Liu, C. T. (2012) 'Effect of garlic sulfur compounds on neutrophil infiltration and damage to the intestinal mucosa by endotoxin in rats', *Food and Chemical Toxicology*, 50(3–4), pp. 567–574. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.027.
- Maida, S. dan Lestari, K. A. P. (2019) 'Aktivitas Antibakteri Amoksisilin Terhadap Bakteri Gram Positif Dan Bakteri Gram Negatif', *Jurnal Pijar Mipa*, 14(3), p. 189. doi: 10.29303/jpm.v14i3.1029.
- Mamfaluthi, T. (2018) 'Penggunaan Kortikosteroid dalam Praktek Klinis', *Ked. N. Med*, p. 70.
- Morcom, S., Phillips, N., Pastuszek, A. dan Timperley, D. (2016) 'Sinusitis', 45(6), pp. 374–377.
- Mufidah, Z. (2018) 'Jumlah Relatif Sel Neutrofil (Gr-1+) Pada Mencit (Mus Musculus) Terinfeksi Staphylococcus Aureus Setelah Pemberian Ekstrak Buah Mengkudu (Morinda Citrifolia L.)', *Medical and Health Science Journal*, 1(1), pp. 25–31. doi: 10.33086/mhsj.v1i1.615.
- Naeim, F., Nagesh Rao, P., Song, S. X. dan Phan, R. T. (2018) 'Granulocytic

- Disorders', in *Atlas of Hematopathology*, pp. 871–884. doi: 10.1016/B978-0-12-370607-2.00022-3.
- Netter, F. H. (2014) *NETTER : Atlas Human Of Anatomy*. 6th edn. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Nurmalasari, Y., Nuryanti, D., Kedokteran, F., Malahayati, U., Kedokteran, F. dan Malahayati, U. (2017) 'Faktor-Faktor Prognostik Kesembuhan Pengobatan Medikamentosa Rinosinusitis Kronis Di Poli Tht Rsud a. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2017', 3(April), pp. 188–197.
- Patel, R. G. (2017) 'Nasal Anatomy and Function', *Facial Plastic Surgery*, 33(1), pp. 3–8. doi: 10.1055/s-0036-1597950.
- Patel, Z. M. dan Hwang, P. H. (2018) 'Acute Bacterial Rhinosinusitis BT - Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses', in Durand, M. L. and Deschler, D. G. (eds). Cham: Springer International Publishing, pp. 133–143. doi: 10.1007/978-3-319-74835-1_11.
- Putra, D. P. dan Kusmiati, T. (2019) 'Manajemen Pemberian Antibiotik dengan Hasil Uji Kepekaan Resisten', *Jurnal Respirasi*, 1(1), p. 7. doi: 10.20473/jr.v1-i.1.2015.7-14.
- Ribeiro, D., Freitas, M., Tomé, S. M., Silva, A. M. S., Laufer, S., Lima, J. L. F. C. dan Fernandes, E. (2015) 'Flavonoids Inhibit COX-1 and COX-2 Enzymes and Cytokine/Chemokine Production in Human Whole Blood', *Inflammation*, 38(2), pp. 858–870. doi: 10.1007/s10753-014-9995-x.
- Ronchetti, S., Ricci, E., Migliorati, G., Gentili, M. dan Riccardi, C. (2018) 'How glucocorticoids affect the neutrophil life', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12). doi: 10.3390/ijms19124090.
- Scheckenbach, K. dan Wagenmann, M. (2016) 'Cytokine Patterns and Endotypes in Acute and Chronic Rhinosinusitis', *Current Allergy and Asthma Reports*, 16(1), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11882-015-0583-4.
- Sherwood, L. (2013) *Introduction to Human Physiology*. Internatio. Edited by S. Alexander. Yolanda Cossio.
- Singh, A. dan Meyers, A. D. (2017) 'Paranasal Sinus Anatomy', *Medscape*, pp. 4–7.

- Soepardi, E. A., Iskandar, N., Bashiruddin, J. dan Restuti, R. D. (2013) *Buku Ajar Telinga, Hidung, dan Tenggorokan FK UI, THT UI*.
- Spaan, A. N., Surewaard, B. G. J., Nijland, R. dan Van Strijp, J. A. G. (2013) 'Neutrophils versus staphylococcus aureus: A biological tug of war', *Annual Review of Microbiology*, 67, pp. 629–650. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
- Titisari, A., Setyorini, E., Sutriswanto, S. dan Suryantin, H. (2019) *Kiat Sukses Budi Daya Bawang Putih*.
- Venekamp, R. P., Thompson, M. J., Hayward, G., Heneghan, C. J., Del Mar, C. B., Perera, R., Glasziou, P. P. dan Rovers, M. M. (2014) 'Systemic corticosteroids for acute sinusitis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(3). doi: 10.1002/14651858.CD008115.pub3.
- Wang, Q., Chen, Haihong, Chen, Hanchun dan Wang, S. (2016) 'A rat model of staphylococcus aureus biofilm in rhinosinusitis', *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(2), pp. 2472–2478.
- Wijayanti, R. dan Rosyid, A. (2015) 'EFEK EKSTRAK KULIT UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN', 2, pp. 47–52. doi: <http://dx.doi.org/10.31942/jiffk.v12i1.1402>.
- Wijayanti, R. dan Rosyid, A. (2018) 'EFEK ANTIPIRETIK EKSTRAK KULIT UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum*, L) DAN PENGARUHNYA TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI VAKSIN DTP-HB-Hib', *Cendekia Journal of Pharmacy*, 2(1), pp. 39–49. doi: 10.31596/cjp.v2i1.16.
- Worku, A. M. dan AB, M. (2018) 'The Significance of Garlic (*Allium sativum*) on the Livelihood of the Local Community', *Journal of Food & Industrial Microbiology*, 04(01), pp. 1–5. doi: 10.4172/2572-4134.1000123.