

PENGARUH AMOXICILIN DAN EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH

(*Allium sativum Linn*) TERHADAP KADAR NITRIT OXIDA PADA

SINUSITIS

(Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus*

Galur *Sprague Dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*)

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar sarjana kedokteran



diajukan oleh:

Isnawati Budi Panuntun

30101800085

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

2022

SKRIPSI

PENGARUH AMOXICILLIN DAN EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum Linn*) TERHADAP KADAR NITRIT OXIDA PADA SINUSITIS

Studi Eksperimental terhadap Tikus Putih Jantan *Rattus Novergicus Galur Sprague Dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*

Dipersiapkan dan disusun oleh

Isnawati Budi Panuntun

30101800085

Telah dipertahankan didepan Dewan Penguji

Pada tanggal 10 Februari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I


Digitally signed
by Andina Putri
Aulia
Date:
2022.02.26
08:39:52 +07'00'

dr. Andina Putri Aulia, M.Si

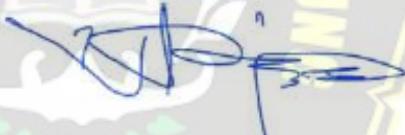
Anggota Tim Penguji


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

Pembimbing II


Renny

dr. Renny Swasti Wiavanti, Sp.THT-KL


dr. Sampurna M.Kes.

Semarang, Maret 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 : Isnawati Budi Panuntun

NIM : 30101800085

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

“PENGARUH AMOXICILIN DAN EKSTRAK KULIT BAWANG

PUTIH (*Allium sativum Linn*) TERHADAP KADAR NITRIT OXIDA

PADA SINUSITIS

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

Yang menyatakan,



Isnawati Budi Panuntun

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“PENGARUH AMOXICILIN DAN EKSTRAK KULIT BAWANG PUTIH (*Allium sativum Linn*) TERHADAP KADAR NITRIT OXIDA PADA SINUSITIS (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. Andina Putri Aulia, M.Si dan dr. Renny Swasti Wijayanti Sp.THT-KL, 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. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes, dan dr. Sampurna, M.Kes, 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, Bapak Budi Prayitno, Ibu Henny Ismaiwati 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, Ajeng Pangestu Mayko Putri, Nurmala Maysaroh yang telah berjuang bersama, saling membantu dan saling mendukung dalam proses pembuatan skripsi hingga selesai.
7. Sahabat saya “Black Diamond” (Ani, Ajeng, Indri, Lala dan Nisul) dan keluarga besar AVENZOAR 2018 yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. 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, Januari 2022
Penulis

Isnawati Budi Panuntun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
LAMPIRAN	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Umum	4
1.3.2. Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Nitrit Oxida	7
2.1.1. Faktor Faktor yang Mempengaruhi NO.....	9
2.2. Sinusitis Akut Bakterial	12

2.2.1. Definisi.....	12
2.2.2. Etiologi dan Faktor Predisposisi	12
2.2.3. Penegakkan Diagnosis	12
2.2.4. Patofisiologi	14
2.3. Kulit Bawang Putih (<i>Allium sativum linn</i>).....	15
2.3.1. Klasifikasi Bawang Putih.....	15
2.3.2. Deskripsi Tanaman	15
2.3.3. Kandungan Kulit Bawang Putih	16
2.4. Hubungan ekstrak kulit bawang putih terhadap kadar NO	16
2.5. Antibiotik	18
2.6. Anti-Inflamasi	20
2.7. Kerangka Teori	22
2.8. Kerangka Konsep	23
2.9. Hipotesis	23
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	24
3.1. Jenis Penelitian.....	24
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel.....	24
3.2.2. Definisi Operasional	24
3.3. Populasi dan Sampel	26
3.3.1. Populasi.....	26
3.3.2. Sampel.....	27
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	28
3.4.1. Instrumen Penelitian	28
3.4.2. Bahan Penelitian	28

3.5. Cara Penelitian	29
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearence.....	29
3.5.2. Pembuatan Ekstrak Kulit Bawang Putih.....	29
3.5.3. Dosis Penelitian	29
3.5.4. Pemberian perlakuan.....	31
3.5.5. Lama Perlakuan	31
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.6.1. Tempat	32
3.6.2. Waktu	32
3.7. Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.8. Analisis Data.....	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	35
4.1. Hasil Penelitian	35
4.2. Pembahasan.....	37
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	42

DAFTAR SINGKATAN

COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Pernapasan Atas
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
nNOS	: <i>neuronal Nitric Oxide Synthase</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
PSPG	: Pusat Studi Pangan dan Gizi
RA	: Rhinitis Alergi
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
THT	: Telinga Hidung Tenggorokan

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Sintesis Nitrit Oxida	6
Gambar 2. 2 Bawang Putih (Allium sativum)	16
Gambar 2. 3 Kerangka Teori	22
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep	23
Gambar 3. 1 Alur Penelitian	33



DAFTAR TABEL

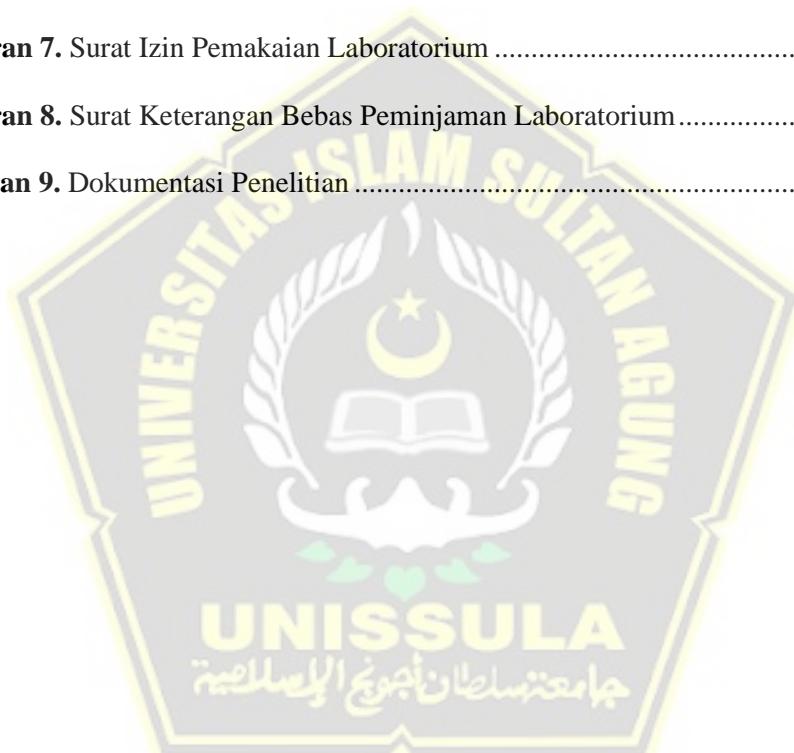
Tabel 4. 1. Gambaran Rerata Kadar NO (ng/mL)..... 35

Tabel 4. 2. Hasil Analisis Kadar NO dengan Metode Games-Howell 36



LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Kadar NO (ng/mL).....	42
Lampiran 2. Hasil Analisis Deskriptif Kadar NO	42
Lampiran 3. Hasil Analisis Normalitas Data, Homogenitas Data, dan Uji One Way Anova Kadar NO	45
Lampiran 4. Hasil Analisis Perbedaan Rerata Kadar NO	46
Lampiran 5. Ethical Clearance	46
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	47
Lampiran 7. Surat Izin Pemakaian Laboratorium	48
Lampiran 8. Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium.....	49
Lampiran 9. Dokumentasi Penelitian	50



INTISARI

Sinusitis merupakan inflamasi pada sinus paranasal. Pada sinusitis terjadi peningkatan kadar NO. Amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*allium sativum linn*) berpengaruh dalam penurunan kadar NO pada sinusitis.

Pada penelitian ini menggunakan 24 tikus putih jantan galur *Sprague dawley* dan dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol (K) , kelompok tikus sinusitis akut bakterial tanpa pengobatan (P1), kelompok tikus sinusitis akut bakterial dengan antibiotik amoxicillin dan antiinflamasi prednisolone (P2), dan kelompok tikus sinusitis akut bakterial dengan antibiotik amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (P3) dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Penelitian dilakukan selama 28 hari, di hari ke 29 dilakukan pengambilan sampel darah dari vena orbita dan dilakukan pengukuran kadar NO menggunakan ELISA reader.

Rerata kadar NO pada kelompok K-P3 secara berurutan adalah $26,20 \pm 0,63$ ng/mL.; $77,89 \pm 8,53$ ng/mL.; $27,28 \pm 0,87$ ng/mL.; $27,82 \pm 0,44$ ng/mL. Setelah dilakukan pengolahan data diperoleh data normal dan tidak homogen, kemudian terdapat perbedaan bermakna di keempat kelompok ($p < 0,05$). Pada *Uji Post Hoc Games-Howell* menunjukkan perbedaan signifikan rerata kadar NO antara kelompok K-P1, K-P3, P1-P2, dan P1-P3 ($p < 0,05$).

Pemberian amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*Allium Sativum linn*) berpengaruh terhadap kadar nitrit oxida pada tikus sinusitis yang diinduksi *staphylococcus aureus*.

Kata Kunci: Flavonoid, amoxicillin, ekstrak kulit bawang putih (*allium sativum linn*), antiinflamasi, nitrit oxida

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sinusitis merupakan suatu inflamasi pada sinus paranasal yang terjadi jika terdapat dua atau lebih gejala secara tiba-tiba, baik hidung tersumbat, kongesti atau *nasal discharge* yang disertai nyeri pada wajah atau hilangnya penciuman selama kurang dari 12 minggu. Berdasarkan penyebabnya sinusitis akut dikelompokan menjadi sinusitis akut virus, sinusitis akut pasca virus, dan sinusitis akut bakterial (Fokkens *et al.*, 2020). Pada pasien sinusitis, inflamasi memicu timbulnya stress oxidative sehingga pemberian terapi antibiotik amoxicillin disertai anti inflamasi bermanfaat sebagai terapi sinusitis akut bakterial (Friari *et al.*, 2015). Amoksisilin merupakan antibiotik beta lactam yang mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (Maida dan Lestari, 2019). Antibiotik beta lactam membunuh bakteri dengan mekanisme pengikatan *penicillin-binding protein* yang akan menekan sintesis dinding sel serta menghancurkan dinding sel bakteri dan memicu aktivitas dari enzim autolitik seperti transpeptidase dan transglukosilase pada bakteri yang mengakibatkan autolisis dan kematian bakteri (Bush dan Bradford, 2016). Kemudian pada penelitian sebelumnya, ekstrak kulit bawang putih mengandung senyawa *flavonoid* yang memiliki manfaat sebagai anti inflamasi dan anti oksidan (Wijayanti *et al.*, 2015). Diharapkan terapi amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih lebih berpengaruh dalam

penurunan kadar NO namun penelitian tentang pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih terhadap kadar nitrit oxida pada sinusitis masih terbatas.

Sinusitis merupakan salah satu kasus penyakit yang memicu permasalahan ekonomi, penurunan kualitas hidup dan mempengaruhi produktivitas dalam bekerja di masyarakat (Harahap *et al.*, 2018) . Di dunia, kasus sinusitis tercatat antara 1% hingga 12% dari seluruh kasus penyakit (Xu *et al.*, 2016). Sebanyak 14,7 % kasus sinusitis pada orang dewasa di Amerika serikat terjadi setiap tahunnya dengan perbandingan 1 dari 8 dewasa terdiagnosis menderita sinusitis (Rosenfeld *et al.*, 2015). Dua ratus ribu penduduk Amerika serikat telah melakukan operasi sinusitis dan menelan biaya sekitar 2,4 milyar dolar amerika untuk anggaran kesehatan tiap tahun (Battisti *et al.*, 2020). Prevalensi kasus sinusitis di Indonesia terbilang tinggi. menurut data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2018 sebanyak 20,06% mengalami ISPA. Data dari Depkes RI (2013) menunjukkan bahwa sinusitis menempati urutan 25 dari 50 kasus kejadian penyakit peringkat utama atau sekitar 102.817 pasien rawat jalan rumah sakit, menurut hasil penelitian yang dilakukan pada bagian THT RSCM dalam waktu Januari-Agustus 2016 didapatkan jumlah pasien sinusitis adalah 435 pasien (69%) (NurmalaSari *et al.*, 2017). Provinsi Jawa Tengah mendapati kasus terbanyak dialami oleh kelompok usia kurang dari 1 tahun dengan prevalensi 9,98% (Kementerian Kesehatan, 2019).

Pengobatan sinusitis menggunakan antibiotic amoxicillin yang merupakan golongan beta lactamase dimana mekanisme kerja obat tersebut dengan pengikatan *penicillin-binding protein* yang akan menekan sintesis dinding sel serta menghancurkan dinding sel bakteri (Bush dan Bradford, 2016) Ketika sangat efektif, antibiotik dapat membunuh bakteri, menyebabkan pelepasan PAMPS yang larut. Ketika kurang efektif, bakteri dapat merespon keberadaan antibiotik dengan meningkatkan produksi faktor virulensi atau mengubah sifat pertumbuhan seperti membentuk biofilm, dimana respons tersebut memperburuk respons inflamasi terhadap *sensing* sel imun. Hal ini menyebabkan antibiotik gagal memblokir proliferasi bakteri, dan perubahan struktural pada dinding sel memungkinkan respons inflamasi yang lebih kuat. (Wolf *et al.*, 2017). Aktivitas inflamasi sinusitis dapat dipengaruhi oleh nitrit oksida (NO). NO merupakan suatu radikal bebas yang dipicu inflamasi, dimana NO dihasilkan oleh *L-arginin* yang dibantu *nitric oxide synthase* (NOS). NOS yang terdiferensiasi menjadi *inducible Nitric Oxide synthase* (iNOS) berperan dalam regulasi dan peningkatan *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan berpengaruh pada proses peradangan. Flavonoid seperti quercetin dapat menghambat pembentukan iNOS dan mencegah produksi NO berlebih (Chandrasekaran *et al.*, 2014). Ekstrak kulit bawang putih memiliki senyawa aktif *alkaloid*, *kuinon*, *flavonoid*, dan *saponin* (Wijayanti *et al.*, 2015). *Flavonoid* sendiri adalah senyawa polifenol yang banyak

terkandung di tumbuhan. *Flavonoid* memiliki berbagai efek biologis pada sistem sel manusia, seperti anti-inflamasi dan antioksidan (Mohammed *et al.*, 2014). Salah satu jenis *flavonoid* yaitu *quercetin* memiliki efek proteksi terhadap nitrit oxida (NO) dalam mencegah kerusakan akibat inflamasi (Yang *et al.*, 2020). Quercetin juga mampu menghambat pelepasan NO yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) (Cho *et al.*, 2013). Penelitian pada ekstrak tanaman lompong yang mengandung *flavonoid* menunjukkan efek yang signifikan terhadap kadar nitrit oxida (Sholikhah dan Rahayuningsih, 2015).

Hal ini dapat mendasari perlu dilakukannya penelitian mengenai efek amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih terhadap kadar nitrit oxida tikus *sprague dawley* yang diinduksi *staphylococcus aureus*. Terapi sinusitis akut bakterial yang tepat diharapkan dapat meningkatkan efektifitas pengobatan sinusitis akut bakterial.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*allium sativum linn*) terhadap kadar nitrit oxida pada sinusitis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Mengetahui pengaruh amoxicilin dan ekstrak kulit bawang putih (*allium sativum linn*) terhadap kadar nitrit oxida pada sinusitis

1.3.2. Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar Nitrit Oxida pada tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar
- 1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar Nitrit Oxida pada tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar dan diinduksi *staphylococcus aureus*
- 1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar Nitrit Oxida pada tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar, diinduksi *staphylococcus aureus*, dan diberi antibiotik amoxicillin 27 mg/hari
- 1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar Nitrit Oxida pada tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar, diinduksi *staphylococcus aureus*, dan diberikan antibiotik amoxicillin 27 mg/hari + ekstrak kulit bawang putih 756mg/200gBB/hari + prednisolone 0,54 mg

- 1.3.2.1. Menganalisis perbedaan rerata kadar Nitrit Oxida antar kelompok

1.4. Manfaat Penelitian

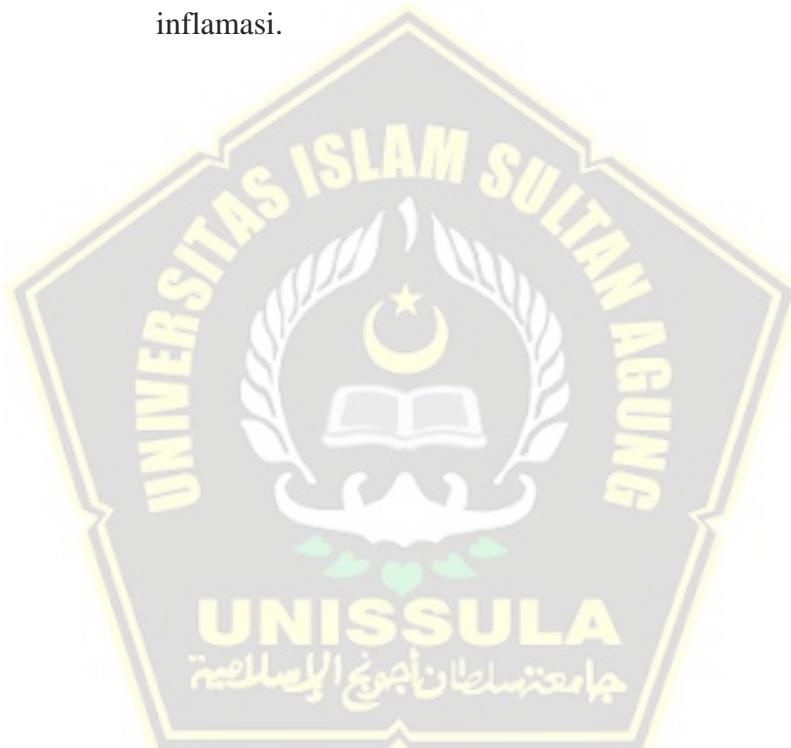
1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Data hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi bahwa kulit bawang putih dapat ditambahkan dalam 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

Diharapakan penelitian ini dapat menambah informasi pada masyarakat bahwa kulit bawang putih dapat dimanfaatkan dalam pengobatan sinusitis sebagai anti inflamasi.

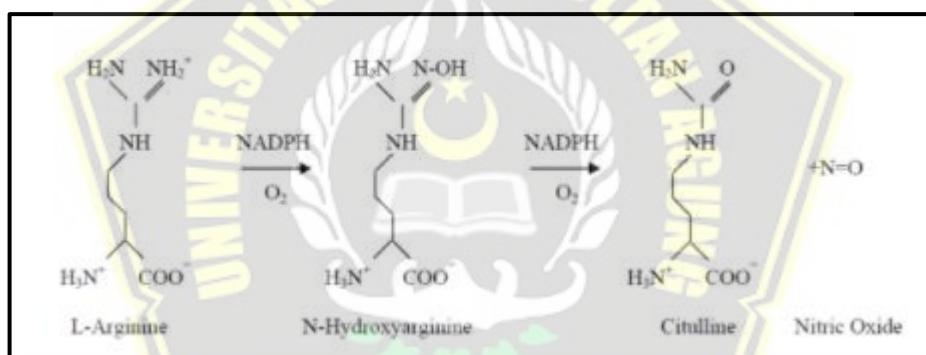


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nitrit Oxida

Nitrit oxida merupakan suatu radikal bebas yang memicu inflamasi, dimana NO akan dibentuk oleh *L-arginin* dengan bantuan *nitric oxide synthase* (NOS) yang terdiferensiasi menjadi 3 isoform NOS yang terbentuk yaitu neuronal NOS (nNOS atau NOS1), NOS terinduksi (iNOS atau NOS2) dan NOS endotel (eNOS atau NOS3) . (Chandrasekaran *et al.*, 2014).

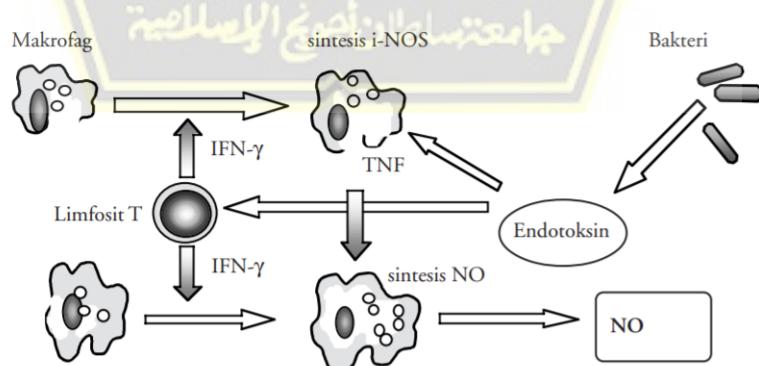


Gambar 2. 1 Sintesis Nitrit Oxida

Secara umum bentuk nNOS dan eNOS diproduksi secara konstan dan terus menerus dalam jumlah rendah oleh sel yang terkait. Namun, iNOS adalah tipe induktif dan berperan penting dalam imunitas dan proses inflamasi. Isoform ini meningkat pada kondisi peradangan dan memperburuk efek inflamasi (Papi *et al.*, 2019). iNOS akan diekspresikan ketika makrofag diaktifkan oleh sitokin inflamasi seperti IFN- γ , dan menginduksi produksi NO (Kumar *et al.*, 2018). NO yang disintesis oleh

iNOS berperan dalam regulasi dan peningkatan siklookksigenase-2 (COX-2). COX-2 berperan penting dalam proses peradangan (Papi *et al.*, 2019).

Saat infeksi oleh *s. aureus*, paparan endotoksin tersebut juga mengaktivasi sel limfosit T, untuk melepaskan interferon- γ (IFN- γ). Selanjutnya IFN- γ akan siap mengaktivasi sel makrofag untuk mensintesis i-NOS. Maka dimulailah proses sintesis NO dalam sel makrofag yang teraktivasi. Sintesis ini diawali oleh ikatan IFN- γ yang dilepaskan oleh sel limfosit T melalui reseptornya di permukaan sel makrofag.⁷ Ikatan ini mencetus sintesis i-NOS dalam sel makrofag, yang siap berperan dalam sintesis NO. Tumour necrosis factor (TNF) yang dilepaskan oleh sel makrofag lain akan berikatan dengan reseptornya di permukaan sel makrofag yang sudah mengandung iNOS tadi. Ikatan ini mengaktifasi i-NOS yang sudah terbentuk, dengan bantuan ko-faktor tetrahidrobiopterin terjadi reaksi katalisis asam amino L-arginin menjadi NO dan L-citrulline. Akhirnya NO akan dilepaskan, keluar dari sel makrofag (Gunawijaya dan BNP, 2016)



Gambar 2. 2 Mekanisme NO dalam Infeksi Bakteri

Sesuai anatomi hidung, mukosa pada sinus paranasal berhubungan dengan produksi NO sehingga kadar NO mudah diukur pada saluran pernapasan atas. NO memiliki beberapa fungsi yaitu sebagai bronkodilator, neurotransmitter serta regulator mukosilia (Ambrosino *et al.*, 2020). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kadar NO di hidung meningkat secara signifikan saat pasien *humming* selama pengukuran akibat kecepatan pertukaran gas melalui ostium sinus. Pada pasien sinusitis, kadar NO di rongga hidung akan berkurang jika infeksi dimulai di rongga hidung kemudian menyebar ke sinus paranasal. Hal ini terjadi karena NO sudah dimetabolisme sebelum mencapai rongga sinus karena peningkatan ekspresi *neutrophil-derived superoxide* selama peradangan atau karena sekresi mucus yang kental dan berlebih menghambat difusi NO pada rongga hidung ke dalam sinus sehingga NO harus dimetabolisme pada suasana asam di dalam rongga sinus. Kadar NO yang sangat tinggi serta hasil metabolitnya memiliki efek racun bagi epitel sinus menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada fungsi mukosiliar dan meningkatkan proses inflamasi (Vlad *et al.*, 2015).

2.1.1. Faktor Faktor yang Mempengaruhi NO

2.2.1.1. Tekanan Darah

Pembuluh darah merupakan salah satu organ yang sangat kompleks dan tertutup. Pembuluh darah memiliki

kemampuan untuk menyempit (vasokonstriksi) atau melebar (vasodilatasi). Suatu penelitian menunjukkan bahwa tekanan darah memiliki pengaruh terhadap kadar NO akibat adanya mekanisme pada jalur nitrat-nitrit-nitrit oksida (Udayana *et al.*, 2019).

2.2.1.2. Merokok

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya hubungan gaya hidup merokok baik aktif maupun pasif dapat meningkatkan kadar NO. Kadar NO dari kelompok perokok lebih tinggi daripada kelompok bukan perokok. Asap rokok dapat memicu makrofag melepaskan leukotrien, IL-8 dan TNF- α yang memicu pembentukan NO (Karolina *et al.*, 2019).

2.2.1.3. Stress Oksidatif

Stres oksidatif merupakan suatu keadaan ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh. Stres oksidatif disebabkan oleh paparan sinar UV, limbah kimia maupun gas pencemar lainnya. Radikal bebas yang berlebih akan memicu antioksidan endogen yang meningkat, sehingga kadar memicu peningkatan NO di tubuh dan memicu inaktivasi enzim glutation peroksidase. Kegiatan tersebut diinduksi dengan ikatan langsung pada NO dengan residu asam

amino pada enzim glutation peroksidase (Rofiatus *et al.*, 2018).

2.2.1.4. Inflamasi

Pada keadaan inflamasi, NO dibentuk oleh sel yang terkontaminasi patogen yaitu sel makrofag, sel neutrofil yang diproduksi secara masif. NO tersebut mempunyai karakteristik sitotoksik bagi sel target, patogen, serta sel tubuh normal. Paparan pathogen tersebut akan menstimulasi sel limfosit T, dalam pelepasan interferon- γ (IFN- γ). Kemudian IFN- γ bersiap menstimulasi sel makrofag dalam produksi i-NOS. Awalnya, sel limfosit T melepaskan ikatan IFN- γ di permukaan sel makrofag. Ikatan ini menstimulasi pembentukan i-NOS pada makrofag, yang berperan saat sintesis NO. Pelepasan *Tumour necrosis factor* oleh sel makrofag, akan berikatan dengan reseptor di makrofag yang mengandung i-NOS. Ikatan ini mengaktifkan i-NOS yang telah terbentuk, dengan bantuan ko-faktor *tetrahydrobiopterin* sehingga terjadi katalisis L-arginin menjadi NO dan L-citrulline yang mengakibatkan NO keluar dari sel makrofag dan meningkatkan kadar NO pada proses inflamasi (Kumar *et al.*, 2018).

2.2. Sinusitis Akut Bakterial

2.2.1. Definisi

Sinusitis akut merupakan inflamasi pada mukosa sinus paranasal, dimana gejala meningkat setelah 5 hari atau dengan gejala bertahan setelah 10 hari dengan durasi kurang dari 12 minggu (Fokkens *et al.*, 2020). Beberapa gejala yang muncul pada sinusitis akut bakterial yaitu hidung tersumbat, nyeri wajah, demam, serta penurunan kemampuan membau (Aring *et al.*, 2016).

2.2.2. Etiologi dan Faktor Predisposisi

Beberapa jenis bakteri dapat menyebabkan sinusitis akut bakterial seperti *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus Aureus*, dan *Bacillus gram negatif* seperti *Pseudomonas* (Durand *et al.*, 2018). Sedangkan beberapa faktor predisposisi dari sinusitis yaitu kelembaban lingkungan, obstruksi hidung, gangguan mukosiliar, merokok dan faktor yang paling berpengaruh adanya riwayat rhinitis alergi (RA) (Jaume *et al.*, 2020)

2.2.3. Penegakkan Diagnosis

Sinusitis akut dapat didiagnosis ketika gejala hidung tersumbat dan mengalami obstruksi, keluarnya discharge purulent, nyeri wajah atau keduanya muncul selama < 12 minggu. Gejala yang kurang spesifik lainnya seperti demam, hiposmia, sakit

kepala, dan halitosis juga dapat muncul. Evaluasi diagnostik awal untuk sinusitis akut harus mencakup pengukuran tanda vital (suhu, denyut nadi, tekanan darah, frekuensi pernafasan) dan pemeriksaan fisik kepala dan leher. Perlu diperhatikan juga tanda seperti : ucapan yang berubah (hiponasal) akibat obstruksi hidung, kemerahan pada kulit karena penimbunan kapiler (eritema) atau volume cairan yang besar (edema) terlokalisasi di area tulang pipi atau daerah periorbital; nyeri tekan pipi yang teraba; drainase purulen di hidung atau faring posterior; dan tanda-tanda keterlibatan ekstra-sinus (selulitis orbital atau wajah, tonjolan orbital, kelainan gerakan mata, leher kaku). Namun, satu-satunya temuan yang dapat menegakkan diagnosis yaitu adanya purulensi di rongga hidung atau faring posterior (Rosenfeld *et al.*, 2015)

Pemeriksaan penunjang lainnya yang yaitu dengan pemeriksaan lab dan pemeriksaan radiologi. *Erythrocyte sedimentation rate* (ESR) dan *C-reactive protein* (CRP) merupakan test yang berguna untuk mendiagnosis sinusitis akut (Aring *et al.*, 2016). Radiography sinusitis juga bisa dilakukan ketika gejala klinis dan temuan dari pemeriksaan fisik kurang kuat, pengobatan konvensional gagal, adanya komplikasi perluasan infeksi ekstrasinus, atau saat mempertimbangkan tindakan pembedahan (Kim *et al.*, 2019). CT sinus menjadi *gold standart* pencitraan pada kasus penyakit sinus yang rumit karena perlu visualisasi anatomi

sinus yang baik (Kroll *et al.*, 2017).

2.2.4. Patofisiologi

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa epitel hidung merupakan pintu masuk utama bakteri dan komponen aktif respon inang awal melawan infeksi. Munculnya kaskade peradangan oleh sel epitel hidung menyebabkan edema, ekstravasasi cairan, produksi lendir berlebih dan obstruksi sinus yang menyebabkan sinusitis akut bakterial (Fokkens *et al.*, 2020). Patofisiologi sinusitis melibatkan tiga elemen utama: penyempitan ostium sinus, disfungsi aparatus siliaris, dan sekresi mucus berlebih pada sinus. Pada kondisi akut, obstruksi ostium sinus menyebabkan peningkatan tekanan sementara di rongga sinus. Saat oksigen berkurang di ruang tertutup ini, tekanan di sinus menjadi relatif negatif terhadap tekanan atmosfer. Tekanan negatif ini memungkinkan masuknya bakteri ke dalam sinus selama bernafas. Ketika terjadi obstruksi ostium sinus, sekresi mukus tetap berlanjut, sehingga terjadi penumpukan cairan di sinus (Bakshi *et al.*, 2019). Hal ini juga dapat terjadi akibat disfungsi mukosiliar yang menyebabkan pemindahan lendir menuju sinus ostium dan kemudian ke dalam rongga hidung dan nasofaring oleh transport mukosiliar terhambat (Nocon *et al.*, 2014).

2.3. Kulit Bawang Putih (*Allium sativum linn*)

2.3.1. Klasifikasi Bawang Putih

Klasifikasi dari tanaman bawang putih menurut *International Taxonomic Information System* (2019) adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Tracheophyta*

Subdivisi : *Spermatophytina*

Kelas : *Magnoliopsida*

Ordo : *Asparagales*

Famili : *Amaryllidaceae*

Genus : *Allium L.*

Spesies : *Allium Sativum L.*

2.3.2. Deskripsi Tanaman

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan herba yang memiliki tinggi sekitar 60 cm. Bawang putih banyak ditanam di daerah pegunungan yang cukup mendapat sinar matahari (Rahmawati, 2012). Tanaman bawang putih sudah dikenal sejak jaman dahulu memiliki banyak manfaat. Berbagai penelitian menunjukan bahwa bagian-bagian dari tanaman ini terbukti memiliki manfaat selain untuk bahan makanan juga memiliki efek baik bagi kesehatan (Fortunata *et al.*, 2019).



Gambar 2. 2 Bawang Putih (*Allium sativum*)

2.3.3. Kandungan Kulit Bawang Putih

Pada penelitian sebelumnya dilakukan skrining uji fitokimia terhadap ekstrak kulit bawang putih dan didapatkan hasil mengandung senyawa *alkaloid*, *kuinon*, *tanin*, *flavonoid*, *saponin*, dan *polifenol*. (Wijayanti *et al.*, 2015). Menurut penelitian lainnya pada kulit bawang putih yang di ekstraksi dengan etanol juga didapatkan hasil secara kualitatif kandungan *flavonoid* yang cukup tinggi dan memiliki aktifitas farmakologi beragam seperti anti inflamasi, anti mikroba dan antioksidan (Fortunata *et al.*, 2019)

2.4. Hubungan ekstrak kulit bawang putih terhadap kadar NO

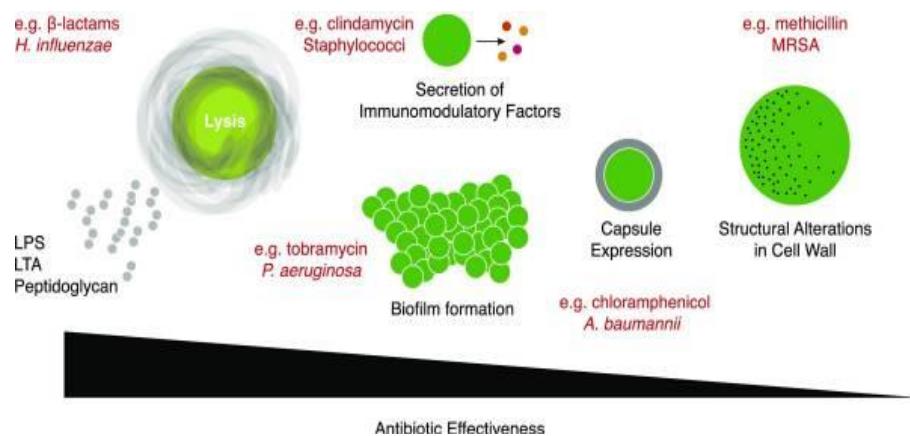
Tanaman bawang putih merupakan tanaman herba yang memiliki tinggi sekitar 60 cm (Rahmawati, 2012). Bagian yang sering dimanfaatkan yaitu umbi bawang putih sebagai obat tradisional. Karena hal tersebut, pemanfaatan umbi bawang putih sendiri tidak terlepas dari limbah kulit yang kurang dimanfaatkan

dengan baik. Penelitian sebelumnya menunjukan bahwa kulit bawang putih mengandung senyawa aktif *alkaloid*, *kuinon*, *flavonoid*, dan *saponin* (Wijayanti *et al.*, 2015). Pada proses inflamasi, kandungan senyawa aktif kulit bawang putih yang cukup berperan adalah *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan senyawa polifenol yang memiliki kemampuan dalam proses inflamasi terutama pada fase inflamasi dan proliferasi dari penyembuhan luka atau kerusakan jaringan (Mohammed *et al.*, 2014). Salah satu jenis *flavonoid* yang berperan adalah *quercetin*. *Quercetin* memiliki efek proteksi terhadap nitrit oxide (NO) dalam mencegah kerusakan akibat inflamasi (Yang *et al.*, 2020). *Quercetin* juga mampu menghambat pelepasan NO yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dengan menekan ekspresi protein iNOS yang diinduksi LPS dengan penurunan sekitar 98% (Cho *et al.*, 2013). *Quercetin* juga menekan ekspresi COX-2 dengan menghambat pensinyalan p300 dan memblokir pengikatan beberapa transaktivator ke promotor COX-2 seperti NF- κ B sebagai respons terhadap persinyalan inflamasi (Xiao *et al.*, 2011). Nitrit oxida merupakan suatu radikal bebas yang memicu inflamasi, dimana nitrit oxida dibentuk oleh *L-arginin* dan dibantu *nitric oxide synthase* (NOS) yang terdiferensiasi menjadi 3 isoform NOS yang terbentuk yaitu *neuronal NOS* (nNOS), *induced NOS* (iNOS) dan *endothel NOS* (eNOS) . (Chandrasekaran *et al.*, 2014). iNOS adalah tipe induktif dan berperan penting dalam imunitas dan proses inflamasi. Isoform ini meningkat pada kondisi peradangan dan memperburuk efek inflamasi (Papi *et al.*, 2019). iNOS akan diekspresikan ketika makrofag diaktifkan oleh sitokin inflamasi seperti IFN- γ , dan menginduksi produksi NO (Kumar *et al.*, 2018).

2.5. Antibiotik

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh mikroorganisme (bakteri/jamur) yang dapat digunakan pada pengobatan penyakit infeksi akibat bakteri gram positif dan gram negatif (Maida dan Lestari, 2019). Di dunia, antibiotik sering digunakan dalam pemilihan obat bahkan suatu rumah sakit bisa mengalokasikan dana penggunaan antibiotic lebih dari seperempat dari anggaran total (Putra dan Kusmiati, 2019). Salah satu pilihan antibiotik yang sering digunakan dalam praktek adalah amoksisinilin karena spektrum luas. Amoksisinilin merupakan jenis antibiotik beta lactam yang mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus* (Maida dan Lestari, 2019). Antibiotik beta lactam membunuh bakteri melalui dua mekanisme : pertama, dengan mengikat *penicillin-binding protein* yang akan menekan sintesis dinding sel dan menghancurkan dinding sel sehingga memicu ekspansi dari bakteri dan lisis; kedua dengan memicu aktivitas dari enzim autolitik seperti transpeptidase dan transglukosilase pada bakteri yang mengakibatkan autolisis dan kematian bakteri (Bush dan Bradford, 2016). Ketika sangat efektif, antibiotik dapat membunuh bakteri, menyebabkan pelepasan PAMPS yang larut. Ketika kurang efektif, bakteri dapat merespon keberadaan antibiotik dengan meningkatkan produksi faktor virulensi atau mengubah sifat pertumbuhan seperti membentuk biofilm, dimana respons

tersebut memperburuk respons inflamasi terhadap *sensing* sel imun. Ketika antibiotik gagal memblokir proliferasi bakteri, perubahan struktural pada dinding sel memungkinkan respons inflamasi yang lebih kuat. Antibiotik secara *in vivo* bekerja sama dengan imunitas inang, dan memungkinkan sistem imun mengenali bakteri dengan lebih baik. Sekalipun antibiotik kurang efektif pada individu dengan gangguan imunitas, hal ini menunjukkan bahwa antibiotik bekerja sama dengan sistem imun tubuh (Wolf *et al.*, 2017). Demikian juga, penelitian menggunakan MRSA tersensitisasi nafsilin, bahwa bakterisida dimediasi oleh peptida *host defense* yang diproduksi oleh neutrofil dan keratinosit, meskipun mekanisme yang mendasari atau sensitivitas ini tidak jelas (Sakoulas *et al.*, 2014). Pada penelitian yang dilakukan Muller menunjukkan bahwa pengobatan MRSA dengan betalaktam mengurangi ikatan silang peptidoglikan dan dengan demikian, memfasilitasi pembunuhan bakteri oleh lisozim *host defense*. Sehingga hal ini memperkuat antibiotik dapat bersinergi dengan antiinflamasi mempengaruhi respon imun terhadap dan berdampak langsung pada keberhasilan pengobatan (Müller *et al.*, 2015).

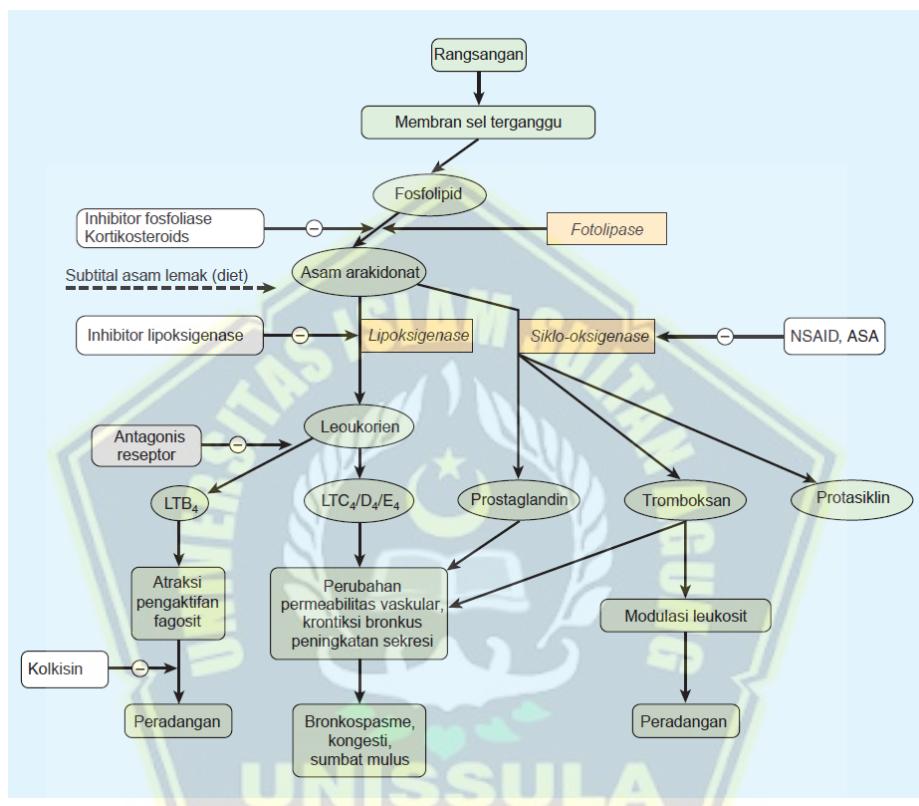


Gambar 2.3 Efektivitas Antibiotik

2.6. Anti-Inflamasi

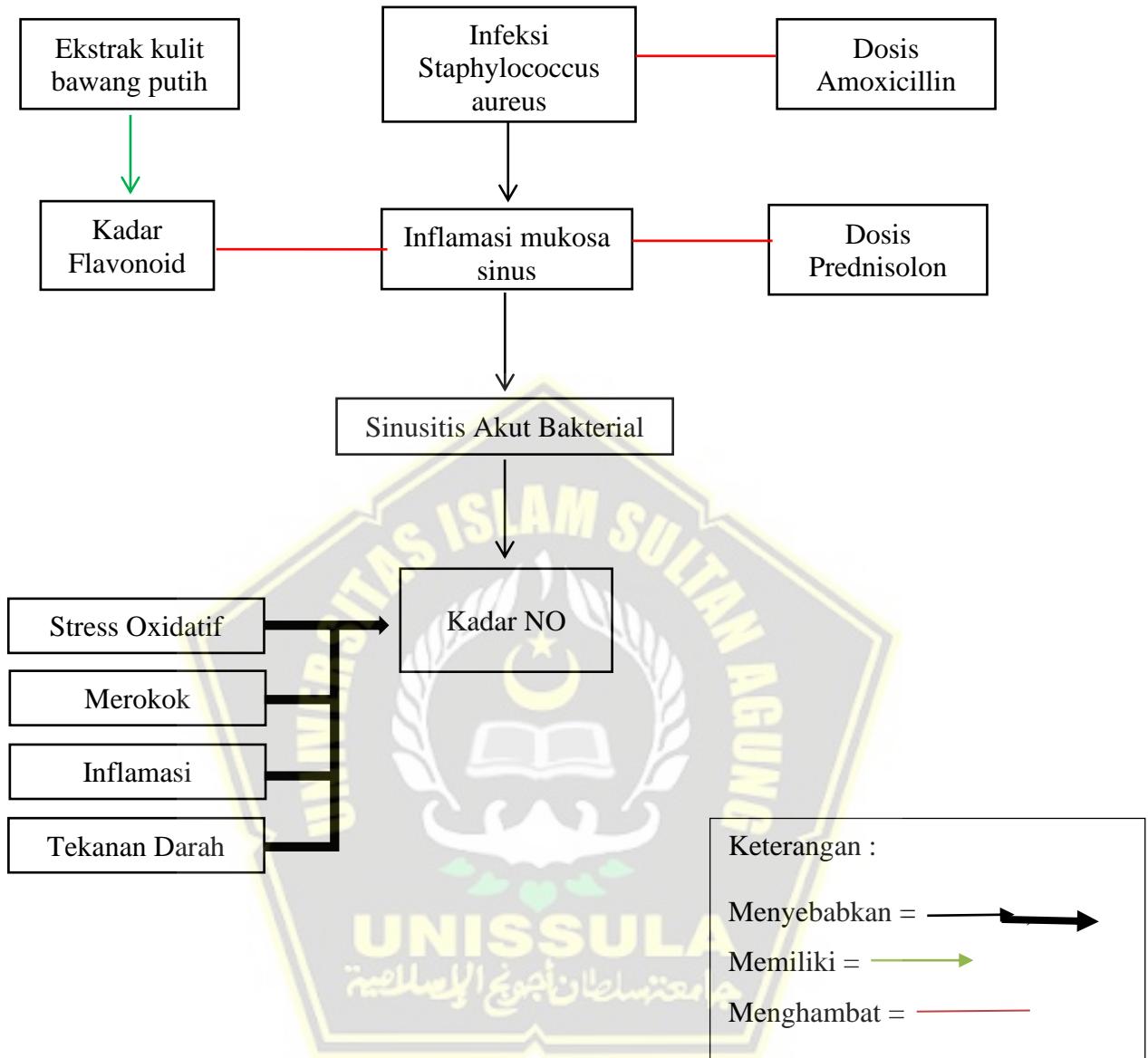
Kortikosteroid adalah bagian dari hormon steroid yang dilepaskan oleh korteks adrenal, yang meliputi glukokortikoid dan mineralokortikoid. Efeknya dalam metabolisme karbohidrat, glukokortikoid mengatur beragam fungsi seluler termasuk perkembangan, homeostasis, metabolisme, kognisi, dan inflamasi. Glukokortikoid sendiri adalah jenis obat yang banyak diresepkan di dunia karena mampu meregulasi mediator inflamasi (Ramamoorthy dan Cidlowski, 2016). Prednisolon merupakan obat golongan glukokortikoid berperan sebagai anti-inflamasi sintetis. Prednisolon mampu bekerja pada sistem imum dalam mengurangi tanda inflamasi seperti edema, kemerahan, gatal, serta reaksi alergi. Mekanisme kerja prednisolone yaitu Setelah perlekatan reseptor permukaan sel dan masuknya sel, prednisolon memasuki nukleus di mana prednisolon berikatan dan mengaktifkan reseptor spesifik, memunculkan perubahan ekspresi gen dan penghambatan produksi sitokin proinflamasi. Agen ini juga mengurangi kadar limfosit dalam sirkulasi, memicu diferensiasi sel,

dan merangsang apoptosis pada sel tumor yang sensitive. Seperti agen antiinflamasi lainnya, toksitas steroid serupa dengan toksitas obat antiinflamasi nonsteroid. Sebagian besar gejala adalah mual, muntah, kantuk, pusing, sakit kepala, telinga berdenging, dan nystagmus (National Center for Biotechnology Information, 2021).



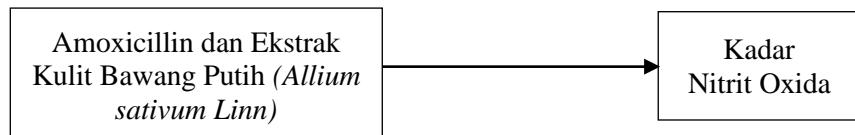
Gambar 2. 4 Mekanisme Kerja Antiinflamasi

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2. 3 Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Amoxicilin dan ekstrak kulit bawang putih berpengaruh terhadap kadar nitrit oxida pada sinusitis.



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian yang dilakukan termasuk jenis penelitian eksperimen dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”. Penelitian eksperimen akan melihat pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*Allium Sativum Lynn*) terhadap kadar nitrit oxida tikus putih jantan *Rattus novergicus* galur *Sprague Dawley* yang terpapar oleh *Staphylococcus aureus*.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Amoxicilin dan Ekstrak kulit bawang putih

3.2.1.2. Variabel Prakondisi

Induksi *Staphylococcus aureus*

3.2.1.3. Variabel Tergantung

Kadar nitrit oxida

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Amoxicillin

Amoxicillin adalah terapi lini pertama dari sinusitis akut bakterial. Amoksisilin merupakan jenis antibiotik beta

lactam yang mampu menghambat pertumbuhan *Staphylococcus aureus*. Amoxicillin dosis 500 mg diberikan selama 5-7 hari dengan mengonsumsi 3x sehari.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Ekstrak Kulit Bawang Putih

Ekstrak kulit bawang putih merupakan hasil ekstraksi kulit bawang putih yang dicampur dengan etanol 70% yang dibuat dalam dosis 756 mg/200 gBB. Pemberian ekstrak kulit bawang putih untuk kelompok perlakuan diberikan secara peroral sebanyak 3x sehari selama 7 hari, diberikan mulai dari hari ke-7 sejak diinduksi dengan *Staphylococcus aureus*.

Skala: Nominal

3.2.2.3. Kadar Nitrit Oxida

Kadar nitrit oxida adalah kadar yang diperoleh dari sampel darah. Pengambilan darah dilakukan melalui vena mata yang terletak pada sinus orbita dengan menggunakan pipa kapiler. Pemeriksaan kadar nitrit oxida dibaca dengan metode ELISA dengan satuan ng /mL.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian ini yaitu Tikus Galur Sprague dawley jantan yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

1. Kriteria inklusi sebagai berikut :

- 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. Tidak pernah dipakai dalam eksperimen lain
- g. Tidak ada kelainan dari segi anatomis

2. Kriteria eksklusi sebagai berikut :

- a. Tikus sakit saat 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.

3. Kriteria drop out sebagai berikut:

- a. Tikus mati saat masa adaptasi.
- b. Tikus mati saat masa penelitian.

3.3.2. Sampel

Pada perhitungan menggunakan rumus Federer berikut :

Rumus federer

$$: \boxed{(n-1) \times (t-1) \geq 15}$$

: n = Banyak sampel pada kelompok

: t = Banyak Kelompok

Banyak Kelompok

: 4 Kelompok (t =)

Sampel tiap Kelompok

$$: (n-1) \times (t-1) \geq 15$$

$$(n-1) \times (4-1) \geq 15$$

$$(n-1) \times 3 \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq (15 + 3) / 3$$

$$n \geq 6$$

Besar sampel dalam penelitian ini adalah 6 ekor untuk setiap kelompok yang telah di randomisasi. Pada penelitian ini menggunakan 4 kelompok perlakuan sehingga hewan uji coba dilebihkan 10% (1 ekor) untuk mengatasi drop out.

- 1) Kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar
- 2) Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar, induksi *Staphylococcus aureus* tanpa pemberian ekstrak kulit bawang putih

- 3) Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar, induksi *Staphylococcus aureus* dan pemberian amoxicillin 27 mg/hari + prednisolone 0,54 mg /hari
- 4) Kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standar, induksi *Staphylococcus aureus*, dan diberikan ekstrak etanol kulit bawang putih 756 mg/200 gBB + 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 dilengkapi tempat pakan dan minum
2. Timbangan digital untuk menimbang pakan tikus dan berat tikus
3. Spuit 3 cc dengan sonde
4. Kapas Steril
5. ELISA reader
6. Waterbath
7. Vacum evaporator

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Ekstrak 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

Proses menghasilkan ekstrak kulit bawang putih dilakukan dengan cara remaserasi, yaitu kulit bawang putih dikeringkan sebanyak 1000 g kemudian dilakukan ekstraksi memakai 750 mL etanol 70% metode maserasi selama 5 hari dan ekstrak disaring dengan kertas saring kemudian menghasilkan filtrat 1 dan sisanya diekstrak kembali selama 2 hari lalu disaring menggunakan etanol 70% sebanyak 250 mL dan menjadi filtrat 2. Filtrat 1 dan 2 dicampur, diuapkan dengan *vacum evaporator* pada suhu 70°C hingga didapatkan $\frac{1}{4}$ dari volume awal dan dilanjut pengeringan pada *waterbath* di suhu 60°C hingga membentuk ekstrak kental (Wijayanti *et al.*, 2015).

3.5.3. Dosis Penelitian

3.5.3.1. Dosis Ekstrak Kulit Bawang Putih

Pada penelitian sebelumnya pemberian ekstrak kulit

bawang putih sebanyak 756mg/200gBB/hari memiliki efek antipiretik yang dapat berpengaruh pula terhadap jalur inflamasi (Wijayanti *et al.*, 2018).

3.5.3.2. Dosis Amoxicillin

Penetapan dosis antibiotik menggunakan acuan terapi lini pertama pada sinusitis akut bakterial yaitu menggunakan Amoxicillin 500 mg yang diberikan selama 5-7 hari dengan mengonsumsi 3x sehari. Dikonversikan ke dosis tikus:

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200g)} &= 0,018 \times 1500\text{mg} \\ &= 27 \text{ mg}\end{aligned}$$

Didapatkan dosis yang dipakai dalam penelitian ini sebanyak 27mg/hari.

3.5.3.3. Dosis Prednisolon

Penetapan dosis antiinflamasi menggunakan acuan terapi simptomatik pada sinusitis akut bakterial yaitu menggunakan prednisolon 30 mg yang diberikan selama 7 hari dengan mengonsumsi 1x sehari. Dikonversikan ke dosis tikus:

$$\begin{aligned}\text{Tikus (200g)} &= 0,018 \times 30 \text{ mg} \\ &= 0,54 \text{ mg}\end{aligned}$$

Didapatkan dosis yang dipakai dalam penelitian ini sebanyak 0,54 mg/hari.

3.5.4. Pemberian perlakuan

1. Kelompok 1: tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar.
2. Kelompok 2: tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat diet pakan standar dan diinduksi *Staphylococcus aureus*
3. Kelompok 3: tikus jantan galur Sprague dawley yang mendapat 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 mendapat diet pakan standar, diinduksi *Staphylococcus aureus*, serta diberikan ekstrak kulit bawang putih dan antibiotik amoxicillin 27 mg/hari

3.5.5. Lama Perlakuan

Terapi diberikan mulai hari ke-7 setelah inokulasi *S.aureus* hingga terjadi sinusitis akut bakterial pada tikus yang ditandai adanya 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 dan diberikan juga ekstrak kulit bawang putih secara bersamaan. Lama penelitian ini adalah 14 hari sejak diinduksi *S. aureus*.

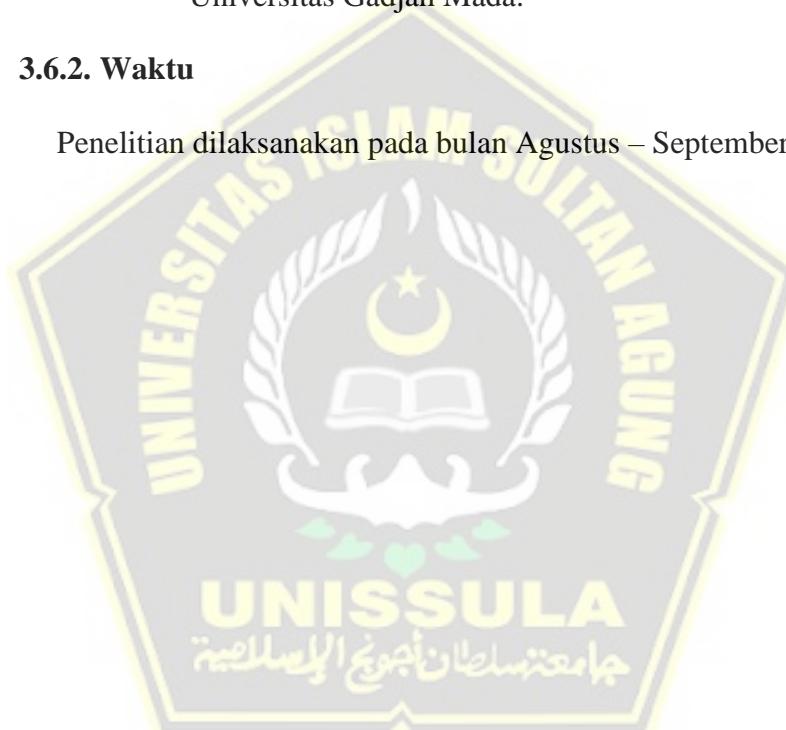
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat

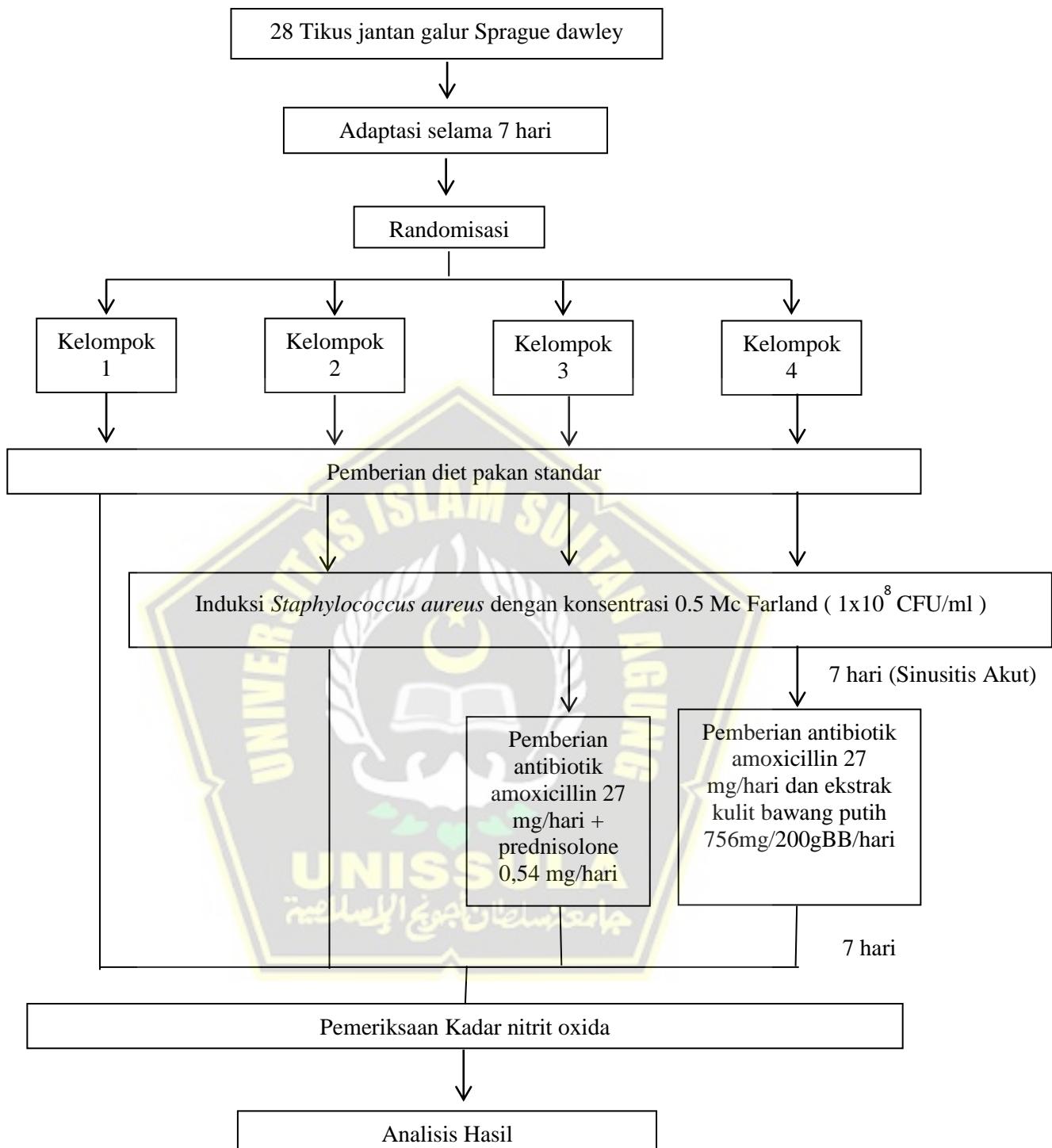
- 3.6.1.1. Percobaan terapi pada tikus dilaksanakan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.
- 3.6.1.2. Proses penghitungan pemeriksaan kadar NO dilaksanakan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – September 2021



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Pengumpulan data didapatkan dari pengukuran kadar NO dari semua subyek uji penelitian. Uji dekscriptif dilakukan untuk mengetahui nilai rerata dan standar deviasi. Uji normalitas memakai Shapiro-Wilk serta uji homogenitas kelompok menggunakan *Levene's Test*. Pada uji normalitas ShapiroWilk diketahui distribusi data normal yaitu $p>0,05$ dan uji *Levene's Test* diketahui data tidak homogen karena $p<0,05$. Hasil uji One Way Anova jika $p<0,05$ maka H_1 diterima kemudian dilanjutkan uji Games-Howell untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang berbeda.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh amoxicilin dan ekstrak kulit bawang putih (*allium sativum linn*) pada tikus jantan galur *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus* telah dilakukan pada laboratorium gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada selama 28 hari pada tanggal 9 Agustus 2021 hingga 31 Agustus 2021. Pada 28 tikus *Sprague dawley* usia 3 bulan dan berbobot 200-250 gram telah diberi diet standar, lalu dilakukan randomisasi dan pengelompokan 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. Gambaran nilai rerata kadar NO hewan coba dapat dilihat pada tabel 4.1

Tabel 4. 1. Gambaran Rerata Kadar NO (ng/mL)

Kelompok	Rerata ± SD
K	$26,20 \pm 0,63$
P1	$77,89 \pm 8,53$
P2	$27,28 \pm 0,87$
P3	$27,82 \pm 0,44$

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 rerata kadar NO pada P3 memiliki kadar NO yang lebih tinggi ($27,82 \pm 0,44$ ng/mL) daripada P2 ($27,28 \pm 0,87$ ng/mL). Rerata pada P1 memiliki kadar NO tertinggi ($77,89 \pm 8,53$ ng/mL). Pada uji normalitas data kadar NO didapatkan semua kelompok memiliki nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan distribusi data normal memakai metode *Shapiro-Wilk*. Selanjutnya digunakan uji homogenitas *Levene's test* dan didapatkan data tidak homogen ($p < 0,05$). Kemudian digunakan metode *One Way Anova* untuk melihat perbedaan kadar NO pada keempat kelompok perlakuan. Pada uji *One Way Anova* dihasilkan setidaknya terdapat 2 kelompok memiliki perbedaan bermakna yang berarti terdapat pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*Allium Sativum linn*) terhadap kadar NO. Selanjutnya digunakan uji post-hoc *Games-Howell* dikarenakan hasil uji homogenitas memiliki data yang tidak homogen ($p < 0,05$) untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan signifikan tiap kelompok. Hasil uji *post-hoc* ditampilkan pada tabel 4.2

Tabel 4. 2. Hasil Analisis Kadar NO dengan Metode Games-Howell

Kelompok		K	P1	P2	P3
K	K	–	<0,001*	0,130	0,003
e	P1	<0,001*	–	<0,001*	<0,001*
t	P2	0,130	<0,001*	–	0,317
e	P3	0,003	<0,001*	0,555	–
K					

keterangan: K= Kelompok Kontrol, P1 = Induksi *Staphylococcus aureus*, P2 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Prednisolon, P3 = Induksi *Staphylococcus aureus* + Amoxicillin + Ekstrak kulit bawang putih

Keterangan * = terdistribusi normal ($p > 0,05$)

Dari hasil uji post hoc Games-Howell didapatkan antara K terhadap

P1, dan P3, P1 terhadap P2 dan P3 menunjukkan nilai $p < 0,05$, sehingga disimpulkan terdapat perbedaan bermakna. Sedangkan antara K terhadap P2 dan P2 terhadap P3 nilai $p > 0,05$ atau tidak signifikan.

4.2. Pembahasan

Amoxicillin ymerupakan golongan beta lactamase dengan mekanisme kerja yaitu pengikatan *penicillin-binding protein* yang akan menekan sintesis dinding sel serta menghancurkan dinding sel bakteri (Bush dan Bradford, 2016) Ketika sangat efektif, antibiotik dapat membunuh bakteri, menyebabkan pelepasan PAMPS yang larut. Ketika kurang efektif, bakteri dapat merespon antibiotik dengan meningkatkan produksi faktor virulensi atau mengubah sifat pertumbuhan seperti membentuk biofilm yang memperburuk respons inflamasi terhadap *sensing* sel imun. Hal ini menyebabkan antibiotik gagal memblokir proliferasi bakteri, dan perubahan struktural pada dinding sel memungkinkan respons inflamasi yang lebih kuat. (Wolf *et al.*, 2017). Aktivitas inflamasi sinusitis yang terjadi pada mukosa sinonasal dipengaruhi oleh NO yang dihasilkan *L-arginin* dibantu *nitric oxide synthase* (NOS) dan terdiferensiasi menjadi *inducible Nitric Oxide synthase* (iNOS) yang berperan dalam peningkatan *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan berpengaruh pada proses peradangan, dimana iNOS akan diekspresikan ketika makrofag diaktifkan oleh sitokin pro inflamasi seperti IFN- γ , dan menginduksi produksi NO (Kumar *et al.*, 2018).

Dari uji Anova, dihasilkan nilai $p = <0,001$ dan uji levene nilai $p = <0,001$, jika nilai $p < 0,05$ dan levene $< 0,05$ dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada keempat kelompok perlakuan dengan varian data tidak sama dan menunjukkan setidaknya terdapat 2 kelompok yang memiliki perbedaan bermakna rerata kadar NO yang berarti terdapat pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih (*Allium Sativum linn*) terhadap kadar NO. Pada kelompok kontrol didapatkan kadar NO lebih rendah ($26,20 \pm 0,63$) daripada kelompok induksi *staphylococcus aureus* ($77,89 \pm 8,53$ ng/mL). Peningkatan pada kelompok induksi *staphylococcus aureus* disebabkan adanya paparan pathogen yang mengaktifkan sel limfosit T untuk melepaskan IFN- γ dan mengaktifkan sel makrofag untuk membentuk i-NOS. i-NOS yang terbentuk akan melakukan reaksi katalisis L-arginin menjadi NO dan L-citrulline. NO yang dihasilkan kemudian keluar dari sel makrofag dan terjadi peningkatan kadar NO saat proses inflamasi (Kumar *et al.*, 2018). Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan Tjahjani (2016) dimana induksi *staphylococcus aureus* memicu peningkatan kadar NO pada kelompok K positif dibandingkan kelompok K negatif (Tjahjani *et al.*, 2016). Seperti bakteri gram positif lainnya, *staphylococcus aureus* memiliki sistem *quorum-sensing* dimana bakteri dapat saling berkomunikasi dalam mengatur pematangan biofilm, regulasi ekspresi gen bakteri, virulensi dan kolonisasi. Sehingga kolonisasi *s. aureus* yang meningkat memicu *NO-mediated innate defense pathway* di

epitel saluran napas atas serta hasil produk dari *s. aureus* dapat meningkatkan pembentukan NO (Carey *et al.*, 2015).

Pada kelompok induksi *Staphylococcus aureus*, terlihat kadar NO yang lebih tinggi ($77,89 \pm 8,53$ ng/mL) dibandingkan kelompok perlakuan amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih ($27,82 \pm 0,44$ ng/mL) dengan nilai $p < 0,001$. Hal ini berarti bahwa pemberian kombinasi ekstrak kulit bawang putih dengan amoxicillin efektif menurunkan kadar NO pada tikus sinusitis akut. Hasil ini selaras dengan penelitian yang dilakukan Muller et al., (2015) menunjukkan bahwa pengobatan MRSA dengan golongan betalaktam mengurangi ikatan silang peptidoglikan dan membantu bakterisida oleh lisozim *host defense*. Sehingga hal ini memperkuat antibiotik dapat bersinergi dengan antiinflamasi mempengaruhi respon imunitas (Müller *et al.*, 2015). Pada penelitian yang dilakukan Sholikhah dan Rahayuningsih (2015) dengan bahan aktif ekstrak lompong, menunjukkan bahwa flavonoid di dalam ekstrak tanaman lompong memiliki efek anti inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan kadar NO melalui mekanisme peningkatan fagositosis oleh makrofag, sehingga mencegah inflamasi menjadi kronik (Sholikhah and Rahayuningsih, 2015). Ekstrak kulit bawang putih memiliki senyawa aktif *alkaloid, kuinon, saponin, dan flavonoid*. Flavonoid bersifat anti-inflamasi dengan menghambat pelepasan NO yang diinduksi lipopolisakarida (LPS) dengan menekan ekspresi protein iNOS yang diinduksi LPS dan mempengaruhi kerja makrofag M1 dalam sintesis iNOS dengan penurunan sekitar 98%

(Cho *et al.*, 2013). Flavonoid terutama quercetin menekan ekspresi COX-2 dengan menghambat pensinyalan p300 dan memblokir pengikatan beberapa transaktivator ke promotor COX-2 seperti NF-κB sebagai respons terhadap persinyalan inflamasi (Xiao *et al.*, 2011). Antibiotik amoxicillin merupakan terapi utama sinusitis mampu menurunkan kadar NO melalui proses bakterisida yang menyebabkan lisis dinding sel, sehingga menghancurkan sel bakteri dan jumlah bakteri berkurang. Penurunan jumlah bakteri berpengaruh pada pelepasan iNOS oleh makrofag yang berkurang sehingga kadar NO turun (Schairer *et al.*, 2012).

Pada kelompok perlakuan amoxicillin dengan kulit bawang putih memiliki rerata kadar NO yang lebih tinggi ($27,82 \pm 0,44$ ng/mL) daripada kelompok yang mendapatkan perlakuan kombinasi amoxicillin dengan prednisolone ($27,28 \pm 0,87$ ng/mL). Hasil analisis menunjukkan nilai $p = 0,555$ yang berarti tidak terdapat perbedaan antara pemberian ekstrak kulit bawang putih dan prednisolone dalam menurunkan kadar NO. Penelitian yang dilakukan Mohammed et al., 2014 yaitu pada proses inflamasi, kandungan senyawa kulit bawang putih yang berperan adalah *flavonoid*. *Flavonoid* merupakan senyawa polifenol yang memiliki kemampuan dalam proses inflamasi terutama pada fase inflamasi dan proliferasi dari penyembuhan luka atau kerusakan jaringan dimana *flavonoid* akan menekan produksi dari mediator pro inflamasi (IL-6, TNF- α , dan NO) oleh makrofag M1 (Mohammed et al., 2014). Makrofag M1 merupakan makrofag yang menginduksi enzim iNOS sehingga produksi NO

meningkat terutama di jaringan tubuh yang mengalami kerusakan (Ley, 2017). Pada penelitian yang dilakukan Luan dan Chen, 2017 yaitu glukokortikoid dapat mencegah inflamasi melalui *down-regulating GR- β expression* pada salpingitis. GR- β merupakan reseptor glukokortikoid yang berperan dalam kondisi patologis seperti inflamasi, sedangkan GR- α merupakan reseptor glukokortikoid klasik yang berperan dalam mediasi aktifitas glukokortikoid. Infeksi *staphylococcus aureus* akan meningkatkan GR- β dan menurunkan kadar GR- α , intervensi glukokortikoid menahan ekspresi GR- β sehingga mediator inflamasi pada salpingitis terganggu dan akan mempengaruhi kadar NO (Luan and Chen, 2017). Salah satu pengaruh penurunan kadar NO yaitu pemberian antibiotik amoksisilin yang merupakan golongan antimikroba beta-laktam. Beta-laktam akan mengikat *penicillin-binding protein* yang menghambat tahap transpeptidasi yaitu pengikatan silang dalam sintesis dinding sel mengarah ke aktivasi enzim autolitik di dinding sel bakteri. Proses ini menyebabkan lisis dinding sel, sehingga menghancurkan sel bakteri (Bernatová *et al.*, 2013). Pada penelitian yang dilakukan Muller menunjukkan bahwa pengobatan MRSA dengan betalaktam mengurangi ikatan silang peptidoglikan dan dengan demikian, memfasilitasi pembunuhan bakteri oleh lisozim *host defense*. Sehingga hal ini memperkuat antibiotik dapat bersinergi dengan antiinflamasi mempengaruhi respon imunitas (Müller *et al.*, 2015). Jumlah bakteri yang menurun akibat proses bakterisida oleh amoxicillin juga menurunkan pelepasan iNOS oleh makrofag sehingga sintesis NO dapat

berkurang (Schairer *et al.*, 2012).

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang membahas pengaruh amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih terhadap kadar NO pada tikus sinusitis. Hal ini menjadi kelebihan utama penelitian ini karena adanya nilai kebaruan (*novelty*) pada ilmu fitofarmaka. Keterbatasan penting pada penelitian yaitu penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan bahan aktif yang dominan berperan sebagai antiinflamasi dalam penurunan kadar NO. Kemudian penelitian ini hanya memakai 1 dosis sehingga tidak mampu melihat efek yang dapat terjadi dari berbagai jumlah dosis.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian antibiotik amoxicillin 27 mg/hari dan ekstrak kulit bawang putih 756mg/200gBB/hari berpengaruh terhadap kadar nitrit oxida tikus sinusitis akut yang diinduksi *staphylococcus aureus*.
- 5.1.2. Rerata kadar nitrit oxida pada tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang hanya diberi pakan standar adalah sebesar $26,20 \pm 0,63$ ng/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar nitrit oxida pada tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang diinduksi *stapylococcus aureus* tanpa pengobatan adalah sebesar $77,88 \pm 8,53$ ng/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar nitrit oxida pada tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang diinduksi *stapylococcus aureus* dan pemberian antibiotik amoxicillin 27 mg/hari + prednisolone 0,54 mg/hari adalah sebesar $27,28 \pm 0,87$ ng/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar nitrit oxida pada tikus putih jantan galur *sprague dawley* yang diinduksi *stapylococcus aureus* dan diberikan ekstrak kulit bawang putih 756mg/200gBB/hari + antibiotik amoxicillin 27 mg/hari adalah sebesar $27,82 \pm 0,44$ ng/mL.

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilaksanakan penelitian menggunakan ekstrak kulit bawang putih dosis yang diberikan secara bertahap.
- 5.2.2. Bagi penelitian selanjutnya agar dapat melaksanakan penelitian lanjutan membahas bahan aktif antara amoxicillin dan ekstrak kulit bawang putih yang lebih berpengaruh dalam penurunan kadar NO pada terapi sinusitis



DAFTAR PUSTAKA

- Ambrosino, P., Molino, A., Spedicato, G. A., Parrella, P., Formisano, R., Motta, A., Di Minno, M. N. D. and Maniscalco, M. (2020) ‘Nasal Nitric Oxide in Chronic Rhinosinusitis with or without Nasal Polyps: A Systematic Review with Meta-Analysis’, *Journal of Clinical Medicine*, 9(1), p. 200. doi: 10.3390/jcm9010200.
- Aring, A. M. and Chan, M. M. (2016) ‘Current concepts in adult acute rhinosinusitis’, *American Family Physician*, 94(2), pp. 97–105.
- Bakshi, S. S. and Ramesh, S. (2019) ‘Acute sinusitis’, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 131(17–18), pp. 446–447. doi: 10.1007/s00508-019-01545-4.
- Battisti Amanda S.; Pranav Modi; Jon Pangia. (2020) ‘Sinusitis’, *Sinusitis*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470383/>.
- Bernatová, S., Samek, O., Pilát, Z., Šerý, M., Ježek, J., Jákl, P., Šiler, M., Krzyzánek, V., Zemánek, P., Holá, V., Dvorácková, M. and Ružicka, F. (2013) ‘Following the mechanisms of bacteriostatic versus bactericidal action using raman spectroscopy’, *Molecules*, 18(11), pp. 13188–13199. doi: 10.3390/molecules181113188.
- Bush, K. and Bradford, P. A. (2016) ‘ β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview’, (Table 1).
- Carey, R. M., Workman, A. D., Chen, B., Adappa, N. D., Palmer, J. N., Kennedy, D. W., Lee, R. J. and Cohen, N. A. (2015) ‘Staphylococcus aureus triggers nitric oxide production in human upper airway epithelium’, *International Forum of Allergy and Rhinology*, 5(9), pp. 808–813. doi: 10.1002/alr.21568.
- Chandrasekaran, K. and Karunasagar, D. (2014) ‘Determination of trace elements in the Pb-Bi-eutectic system by inductively coupled plasma-quadrupole mass spectrometry after sequential removal of the matrix by precipitation’, *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 29(9), pp. 1720–1725. doi: 10.1039/c4ja00138a.
- Cho, Y. J. and Kim, S. J. (2013) ‘Effect of quercetin on the production of nitric oxide in murine macrophages stimulated with lipopolysaccharide from *Prevotella intermedia*’, *Journal of Periodontal and Implant Science*, 43(4), pp. 191–197. doi: 10.5051/jpis.2013.43.4.191.
- Durand, M. L. and Deschler, D. G. (2018) ‘Infections of the ears, nose, throat, and

- sinuses', *Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses*, pp. 1–393. doi: 10.1007/978-3-319-74835-1.
- Fokkens, W. J. et al. (2020) 'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020'. Available at: <http://www.rhinologyjournal.com>.
- Fortunata, S. A., Rahmawati, D. and 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.
- Frieri, M., Kumar, K. and Boutin, A. (2015) 'Review: Immunology of Sinusitis, Trauma, Asthma, and Sepsis', *Allergy & Rhinology*, 6(3), p. ar.2015.6.0140. doi: 10.2500/ar.2015.6.0140.
- Gunawijaya, E. and BNP, A. (2016) 'Peran Nitrogen Oksida pada Infeksi', *Sari Pediatri*, 2(2), p. 113. doi: 10.14238/sp2.2.2000.113-9.
- Harahap, N. I. K., Siregar, S. M., Nasution, M. and Syahputra, E. (2018) 'Profil Kuman pada Sekret Hidung Penderita Rinosinusitis Kronis di Rumah Sakit Haji Medan', *Jurnal Umsu*, 2(1), pp. 1–8.
- Jaume, F., Valls-Mateus, M. and Mullool, J. (2020) 'Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020', *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(7). doi: 10.1007/s11882-020-00917-5.
- Karolina, M. E., Darmawan, A. and Aurora, W. I. D. (2019) 'Perbandingan Kadar Nitric Oxide Pada Perokok Dan Bukan Perokok', *JAMBI MEDICAL JOURNAL 'Jurnal Kedokteran dan Kesehatan'*, 7(1), pp. 96–101. doi: 10.22437/jmj.v7i1.7148.
- Kim, H. G., Lee, K. M., Kim, E. J. and Lee, J. S. (2019) 'Improvement diagnostic accuracy of sinusitis recognition in paranasal sinus X-ray using multiple deep learning models', *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 9(6), pp. 942–951. doi: 10.21037/qims.2019.05.15.
- Kroll, H., Hom, J., Ahuja, N., Smith, C. D. and Wintermark, M. (2017) 'R-SCAN: Imaging for Uncomplicated Acute Rhinosinusitis', *Journal of the American College of Radiology*, 14(1), pp. 82-83.e1. doi: 10.1016/j.jacr.2016.08.018.
- Kumar, V., Abbas, A. K. and Aster, J. C. (2018) *Robbins basic pathology*. Tenth edit. Edited by A. K. A. Vinay Kumar and J. C. Aster. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Inc.
- Ley, K. (2017) 'M1 Means Kill; M2 Means Heal', *The Journal of Immunology*, 199(7), pp. 2191–2193. doi: 10.4049/jimmunol.1701135.

- Luan, S. X. and Chen, X. H. (2017) 'The glucocorticoid inhibits neutrophils formed extracellular traps (NETs) and suppresses the inflammation caused by fallopian tube staphylococcal infection', *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(4), pp. 855–860.
- Maida, S. and 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.
- Mohammed, M. S., Osman, W. J. A., Garelnabi, E. A. E., Osman, Z., Osman, B., Khalid, H. S., Mohamed, M. A. and Osman, J. A. (2014) 'Secondary metabolites as anti-inflammatory agents', *The Journal of Phytopharmacology*, 3(4), pp. 275–285.
- Müller, S., Wolf, A. J., Iliev, I. D., Berg, B. L., Underhill, D. M. and Liu, G. Y. (2015) 'Poorly cross-linked peptidoglycan in MRSA due to meca induction activates the inflammasome and exacerbates immunopathology', *Cell Host and Microbe*, 18(5), pp. 604–612. doi: 10.1016/j.chom.2015.10.011.
- National Center for Biotechnology Information (2021) 'Prednisolone', *Prednisolone*. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Prednisolone>.
- Nocon, C. C. and Baroody, F. M. (2014) 'Acute rhinosinusitis in children', *Current Allergy and Asthma Reports*, 14(6). doi: 10.1007/s11882-014-0443-7.
- Nurmalasari, Y. and Nuryanti, D. (2017) 'Faktor-Faktor Prognostik Kesembuhan Pengobatan Medikamentosa Rinosinusitis Kronis Di Poli THT RSUD A. Dadi Tjokrodipo Bandar Lampung Tahun 2017', *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 3(4), pp. 188–197.
- Papi, S., Ahmadizar, F. and Hasanvand, A. (2019) 'The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress', *Immunopathologia Persa*, 5(1), pp. e08–e08. doi: 10.15171/ipp.2019.08.
- Putra, D. P. and 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.
- Rahmawati, Reny, S. P. (2012) *KEAMPUHAN BAWANG PUTIH TUNGGAL (BAWANG LANANG)*. Pustaka Baru Press.
- Ramamoorthy, S. and Cidlowski, J. A. (2016) 'Corticosteroids. Mechanisms of Action in Health and Disease', *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 45(1), pp. 1–14. doi: 10.1016/j.rdc.2015.11.001.

- America*, 42(1), pp. 15–31. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.
- Rofiatus, S., Yuniastuti, A. and Susanti, R. (2018) ‘Analisis Kadar Nitric Oxide dan Aktivitas Glutation Peroksidase dalam Darah Operator SPBU di Semarang’, *Life Sciences*, 7(2), pp. 24–30.
- Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Ashok Kumar, K., Kramper, M., Orlandi, R. R., Palmer, J. N., Patel, Z. M., Peters, A., Walsh, S. A. and Corrigan, M. D. (2015) ‘Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis’, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, 152, pp. S1–S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
- Sakoulas, G., Okumura, C. Y., Thienphrapa, W., Olson, J., Nonejuie, P., Dam, Q., Dhand, A., Pogliano, J., Yeaman, M. R., Hensler, M. E., Bayer, A. S. and Nizet, V. (2014) ‘Nafcillin enhances innate immune-mediated killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*’, *Journal of Molecular Medicine*, 92(2), pp. 139–149. doi: 10.1007/s00109-013-1100-7.
- Schainer, D. O., Chouake, J. S., Nosanchuk, J. D. and Friedman, A. J. (2012) ‘The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents’, *Virulence*, 3(3), pp. 271–279. doi: 10.4161/viru.20328.
- Sholikhah, A. R. and Rahayuningsih, H. M. (2015) ‘PENGARUH EKSTRAK LOMPONG (*Cococasia esculenta* L. Shoot) 30 MENIT PENGUKUSAN TERHADAP AKTIVITAS FAGO SITOSIS DAN KADAR NO (NITRIT OKSIDA) MENCIT BALB/C SEBELUM DAN SESUDAH TERINFEKSI *Listeria monocytogenes*’, *Journal of Nutrition College*, 4(4), pp. 463–468. doi: 10.14710/jnc.v4i4.10148.
- Tjahjani, N. P., Kristina, T. N. and Lestari, E. S. (2016) ‘Efektivitas ekstrak etanol daun ungu (*Gratophyllum pictum* (L.)) untuk menurunkan kadar TNF- α dan NO’, *Pharmaciana*, 6(2), pp. 191–200. doi: 10.12928/pharmaciana.v6i2.3610.
- Udayana, J. M., No, V. O. L., Asupan, H., Nitric, S., Dengan, O. and Darah, T. (2019) ‘PEREMPUAN DEWASA MUDA SEHAT Program Studi Pendidikan Dokter , Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Udayana yang dikonsumsi . Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa nitric oxide (NO) dapat menurunkan Fo’, 8(7).
- Vlad, D., Trombitas, V., Capusan, M. and Albu, S. (2015) ‘The role of nitric oxide in chronic rhinosinusitis’, *Romanian Journal of Rhinology*, 5(19), pp. 135–141. doi: 10.1515/rjr-2015-0015.
- Wang, Q., Chen, Haihong, Chen, Hanchun and 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. and 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.
- Wijayanti, R., Rosyid, A., Studi, P., Fakultas, F., Universitas, K., Sultan, I. and Darah, K. G. (2015) 'EFEK EKSTRAK KULIT UMBI BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS PUTIH JANTAN GALUR WISTAR YANG DIINDUKSI ALOKSAN', pp. 47–52.
- Wolf, A. J., Liu, G. Y. and Underhill, D. M. (2017) 'Inflammatory properties of antibiotic-treated bacteria', *Journal of Leukocyte Biology*, 101(1), pp. 127–134. doi: 10.1189/jlb.4mr0316-153rr.
- Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T. and Deng, W. (2011) 'Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling', *PLoS ONE*, 6(8). doi: 10.1371/journal.pone.0022934.
- Xu, Y., Quan, H., Faris, P., Garies, S., Liu, M., Bird, C., Kukec, E., Dean, S. and Rudmik, L. (2016) 'Prevalence and incidence of diagnosed chronic rhinosinusitis in Alberta, Canada', *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 142(11), pp. 1063–1069. doi: 10.1001/jamaoto.2016.2227.
- Yang, D., Wang, T., Long, M. and Li, P. (2020) 'Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. doi: 10.1155/2020/8825387.