

STUDI TOKSISITAS SUBKRONIK EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH (*ALLIUM SP*) PADA PARU TIKUS (*RATTUS NORVEGICUS*) DIINDUKSI OLEH KETOROLAC

Suwandre Dwi Anggara Maulana^{1*}, Fahmi Dimas Abdul Azis², Umi Narsih³

Prodi S1 Farmasi Klinik&Komunitas, Fakultas Kesehatan, Universitas Hafshawaty Zainul Hasan, Probolinggo^{1,2,3}

*Corresponding Author : suwandredwianggaramaulana@gmail.com

ABSTRAK

Ketorolac adalah obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang sering digunakan karena efektivitasnya dalam meredakan nyeri dan inflamasi. Namun, penggunaan jangka panjang atau dosis tinggi dapat menyebabkan toksisitas organ, termasuk paru-paru. Kerusakan jaringan paru akibat ketorolac sering melibatkan edema, inflamasi difus, dan fibrosis ringan. Untuk mengatasi efek samping ini, ekstrak kulit bawang merah (*Allium sp.*), yang kaya akan senyawa flavonoid dan antioksidan seperti quercetin, dievaluasi potensinya sebagai agen pelindung paru. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui efek protektif dan potensi toksisitas subkronik ekstrak kulit bawang merah terhadap jaringan paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi ketorolac. Desain penelitian ini bersifat eksperimental dengan lima kelompok perlakuan: kontrol negatif, ketorolac, ketorolac+ranitidine, serta ketorolac dengan ekstrak kulit bawang merah dosis 100 mg/kgBW dan 200 mg/kgBW. Evaluasi dilakukan selama 7 hari melalui pengamatan histopatologis paru menggunakan pewarnaan Hematoxylin-Eosin, dan penilaian dilakukan dengan skoring terhadap edema, inflamasi, dan fibrosis. Hasil menunjukkan bahwa kelompok ketorolac mengalami kerusakan paling parah, sedangkan pemberian ekstrak 200 mg/kgBW mampu menurunkan tingkat edema dan inflamasi secara signifikan serta memperbaiki struktur alveoli. Kesimpulannya, ekstrak kulit bawang merah pada dosis 200 mg/kgBW memberikan efek protektif terhadap jaringan paru yang rusak akibat ketorolac. Penelitian ini membuka peluang penggunaan bahan alam sebagai terapi adjuvan dalam pengurangan toksisitas obat, namun diperlukan studi lanjutan pada tingkat molekuler dan klinis.

Kata kunci : ekstrak bawang merah, histopatologi, ketorolac, paru-paru

ABSTRACT

*Ketorolac is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) widely used for its effectiveness in reducing pain and inflammation. However, long-term or high-dose use may cause organ toxicity, including damage to lung tissue. Ketorolac-induced lung injury often involves edema, diffuse inflammation, and mild fibrosis. To mitigate these adverse effects, red onion skin extract (*Allium sp.*), which is rich in flavonoids and antioxidants such as quercetin, is being explored for its protective potential. This study aims to evaluate the subchronic toxicity and protective effects of red onion skin extract on lung tissue in white rats (*Rattus norvegicus*) induced by ketorolac. This experimental research involved five treatment groups: negative control, ketorolac only, ketorolac + ranitidine, and ketorolac combined with red onion skin extract at doses of 100 mg/kgBW and 200 mg/kgBW. Treatments were administered for seven days. Lung tissue was then evaluated histopathologically using Hematoxylin-Eosin staining, and damage was scored based on the severity of edema, inflammation, and fibrosis. The results showed that the ketorolac-only group exhibited the most severe damage, including massive alveolar edema and widespread inflammatory cell infiltration. Conversely, the group treated with 200 mg/kgBW of onion skin extract showed a significant reduction in edema and inflammation, with notable improvement in alveolar structure. It can be concluded that red onion skin extract at a dose of 200 mg/kgBW provides a protective effect against ketorolac-induced lung damage. This study highlights the potential of natural compounds as adjunctive therapies in reducing drug-induced toxicity and encourages further molecular and clinical research.*

Keywords : ketorolac, red onion extract, lung, histopathology

PENDAHULUAN

Paru-paru merupakan organ vital yang berperan utama dalam pertukaran oksigen dan karbodioksida sehingga kelangsungan hidup sangat bergantung pada fungsinya (Aung et al., 2019). Namun, organ ini rentan terhadap berbagai paparan toksik, baik dari lingkungan maupun obat-obatan. Penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) seperti ketorolac, misalnya, meskipun efektif dalam mengurangi nyeri, dapat menimbulkan efek samping toksik yang signifikan terhadap organ, termasuk paru-paru (Arfania et al., 2023). Hal ini menjadikan pencarian alternatif alami yang aman dan berpotensi sebagai pelindung organ menjadi semakin penting (Marak et al., 2013). Dalam dekade terakhir, tren penelitian global menunjukkan peningkatan minat terhadap pemanfaatan bahan alam sebagai agen terapeutik dan protektif. Kulit bawang merah (*Allium cepa*), yang selama ini dianggap limbah, diketahui mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, antosianin, dan kuersetin yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi (Rahayu et al., 2015). Senyawa ini berperan penting dalam menetralkan radikal bebas dan mengurangi stres oksidatif (Octaviani et al., 2019). Potensi ini membuka peluang penelitian mengenai efek protektifnya terhadap kerusakan organ akibat paparan toksik (M. Al-Ansari et al., 2023).

Permasalahan utama yang melatarbelakangi penelitian ini adalah keterbatasan data mengenai efek protektif ekstrak kulit bawang merah terhadap toksisitas obat. Sebagian besar penelitian terdahulu hanya berfokus pada aktivitas antioksidan dan antimikroba kulit bawang merah (Badriyah & Farihah, 2023), sementara kajian empiris tentang perannya dalam melindungi jaringan paru masih terbatas (Díaz et al., 2021). Hal ini menimbulkan kesenjangan pengetahuan yang perlu diisi melalui penelitian berbasis uji toksisitas subkronik, yang sangat relevan karena mencerminkan efek penggunaan jangka menengah (BPOM RI, 2022). Uji toksisitas subkronik juga digunakan secara luas dalam mengevaluasi keamanan bahan alam sebelum dikembangkan lebih lanjut (Olivier & Karanth, 2020). Urgensi penelitian ini semakin kuat mengingat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) seperti ketorolac diketahui efektif, tetapi dapat menimbulkan efek samping serius pada berbagai organ termasuk paru (Lee et al., 2010). Beberapa penelitian melaporkan bahwa ketorolac dapat memicu peradangan dan edema pada jaringan paru (Marak et al., 2013). Kondisi ini menekankan perlunya pendekatan alternatif berbasis bahan alam yang memiliki potensi protektif (Arfania et al., 2023). Dengan demikian, eksplorasi potensi protektif kulit bawang merah bukan hanya penting secara akademis tetapi juga strategis bagi pengembangan fitofarmaka yang lebih aman (Octaviani et al., 2019).

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek toksisitas subkronik ekstrak kulit bawang merah terhadap jaringan paru tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar ketorolac. Dengan pendekatan sistematis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran empiris mengenai sejauh mana ekstrak kulit bawang merah mampu menekan dampak toksisitas (Díaz et al., 2021).

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah eksperimental laboratoris dengan desain *post-test only control group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Laboratorium Kimia Program Studi Farmasi Klinik dan Komunitas Universitas Hafshawaty Zainul Hasan, Probolinggo, pada bulan Maret hingga Juni 2025. Populasi dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar dengan berat 200–300 gram. Sampel yang digunakan berjumlah 15 ekor tikus yang dibagi menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kontrol positif (induksi ketorolac), ketorolac + ranitidine, serta dua kelompok perlakuan dengan ekstrak kulit bawang merah dosis 100 mg/kgBB dan 200

mg/kgBB. Pengambilan sampel dilakukan secara randomized setelah proses aklimatisasi selama 2 minggu.

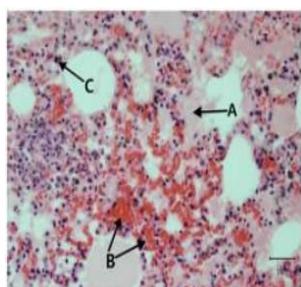
Variabel penelitian terdiri dari variabel bebas berupa dosis ketorolac dan ekstrak kulit bawang merah, serta variabel terikat yang meliputi parameter klinis (perubahan berat badan, perilaku, konsumsi pakan dan air) dan parameter histopatologis (perubahan struktur jaringan paru). Pengumpulan data dilakukan melalui observasi harian untuk parameter klinis dan preparat histopatologi dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) yang dianalisis secara kualitatif-deskriptif dan semi-kuantitatif menggunakan skoring edema, inflamasi, dan fibrosis (skala 0–4). Analisis data dilakukan secara deskriptif komparatif dengan membandingkan gambaran histopatologi antar kelompok.

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Hewan Laboratorium dengan nomor izin 123-KEP-UB-2024. Seluruh prosedur penelitian telah memenuhi prinsip 3R (Replacement, Reduction, Refinement) dalam penggunaan hewan coba, termasuk aklimatisasi, pemberian perlakuan yang meminimalkan penderitaan, dan euthanasia yang sesuai standar kesejahteraan hewan.

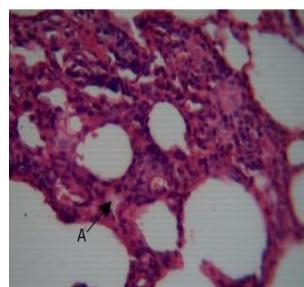
HASIL

Analisis Foto Mikroskopis

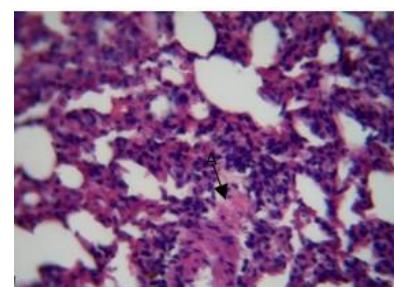
Untuk memahami efek perlakuan terhadap struktur jaringan paru-paru tikus, dilakukan analisis visual mikroskopis pada potongan jaringan dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin (HE) pada perbesaran 40x. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengidentifikasi perubahan morfologis, seperti edema, inflamasi, dan fibrosis, sebagai indikator tingkat kerusakan jaringan akibat paparan ketorolac dan perlakuan dengan ekstrak kulit bawang merah. Setiap sampel dianalisis berdasarkan kelompok perlakuan yang telah ditentukan, guna memperoleh gambaran komparatif yang sistematis terhadap kondisi histologis paru antar kelompok.



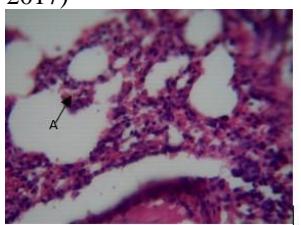
Hasil pemeriksaan histopatologi paru-paru tikus (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan(HE,400x) terlihat adanya edema(A) (Ichsantha et al., 2017)



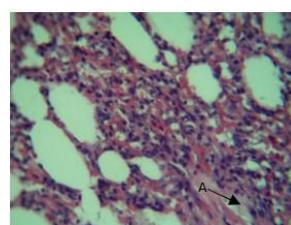
Hasil pemeriksaan sampel T(-) 1, terlihat adanya edema(A).



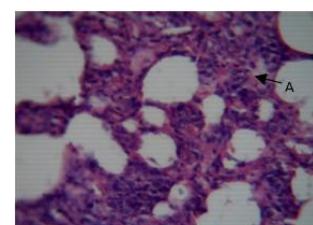
Hasil pemeriksaan sampel T(+) 1, terlihat adanya edema(A).



Hasil pemeriksaan sampel T(R) 1, terlihat adanya edema(A).

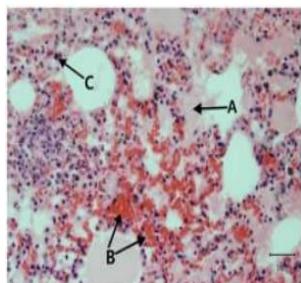


Hasil pemeriksaan sampel T(KL100) 1, terlihat adanya edema(A).

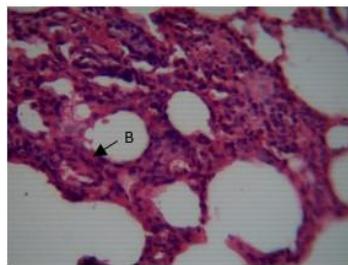


Hasil pemeriksaan sampel T(KL200) 1, terlihat adanya edema(A).

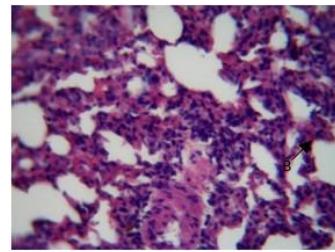
Gambar 1. Panel A Gambar Histopatologi Paru Tikus yang Terdapat Edema



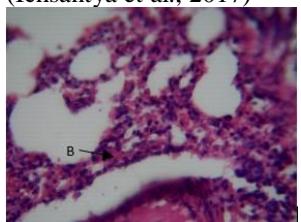
Hasil pemeriksaan histopatologi paru-paru tikus (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan (HE,400x) terlihat adanya Fibrosis (B) (Ichsantha et al., 2017)



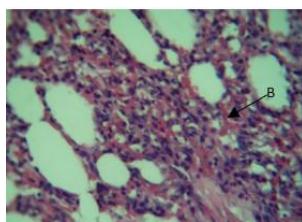
Hasil pemeriksaan sampel T(-) 1, terlihat adanya Fibrosis (B)



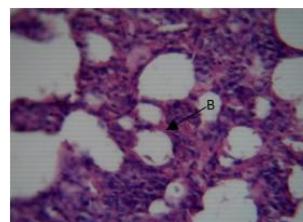
Hasil pemeriksaan sampel T(+) 1, terlihat adanya Fibrosis (B)



Hasil pemeriksaan sampel T(R) 1, terlihat adanya Fibrosis (B)

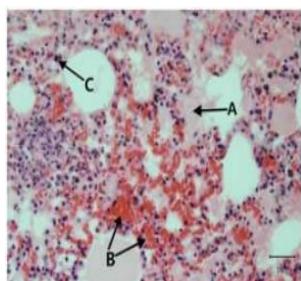


Hasil pemeriksaan sampel T(KL100) 1, terlihat adanya Fibrosis (B)

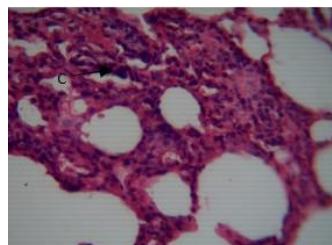


Hasil pemeriksaan sampel T(KL200) 1, terlihat adanya Fibrosis (B)

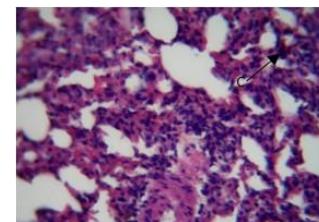
Gambar 2. Panel B Gambar Histopatologi Paru Tikus yang Terdapat Fibrosis



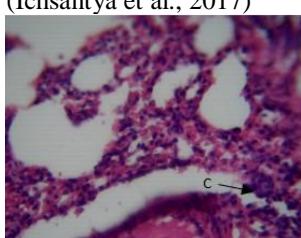
Hasil pemeriksaan histopatologi paru-paru tikus (*Rattus norvegicus*) pada kelompok perlakuan(HE,400x) terlihat adanya inflamasi (C) (Ichsantha et al., 2017)



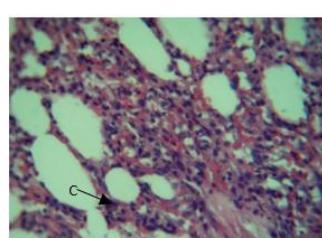
Hasil pemeriksaan sampel T(-) 1, terlihat adanya inflamasi (C)



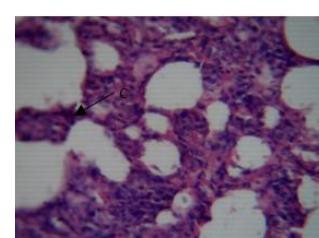
Hasil pemeriksaan sampel T(+) 1, terlihat adanya inflamasi (C)



Hasil pemeriksaan sampel T(R) 1, terlihat adanya inflamasi (C)



Hasil pemeriksaan sampel T(KL100) 1, terlihat adanya inflamasi (C)



Hasil pemeriksaan sampel T(KL200) 1, terlihat adanya inflamasi (C)

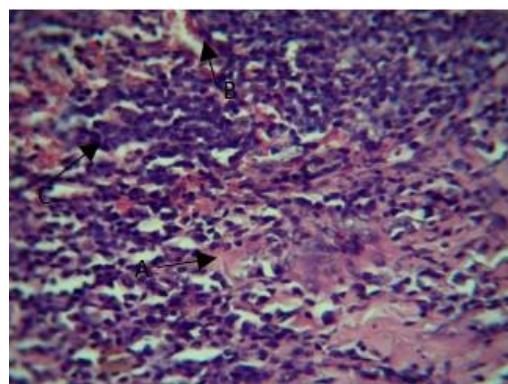
Gambar 3. Panel C Gambar Histopatologi Paru Tikus yang Terdapat Inflamasi

Berdasarkan perbandingan gambar histopatologi paru tikus pada Panel A , seluruh kelompok perlakuan menunjukkan adanya edema (A) dengan derajat keparahan yang bervariasi. Kelompok kontrol negatif (T(-)) menunjukkan edema minimal dengan struktur alveoli yang masih teratur, sedangkan kelompok Ketorolac saja (T(+)) menunjukkan edema

yang luas dan menyebar, dengan pelebaran ruang interstisial yang mengganggu integritas jaringan paru. Kelompok pemulihan (T(R)) memperlihatkan edema yang masih tampak namun sedikit berkurang, mengindikasikan proses perbaikan. Perlakuan dengan ekstrak kulit bawang merah pada dosis 100 mg/kgBB (T(KL100)) menghasilkan gambaran edema yang lebih ringan dibanding kelompok T(+) dan T(R), dan pada dosis 200 mg/kgBB (T(KL200)), edema tampak paling ringan, menunjukkan potensi efek protektif dari ekstrak tersebut. Pada Panel B, derajat fibrosis antar kelompok juga bervariasi; T(-) menunjukkan fibrosis minimal, sedangkan T(+) mengalami fibrosis berat dengan penebalan septa alveolar akibat deposisi kolagen. Kelompok T(R) memperlihatkan fibrosis lebih ringan dibanding T(+), menunjukkan adanya mekanisme perbaikan.

Kelompok T(KL100) menunjukkan pengurangan fibrosis, dan perbaikan paling nyata terlihat pada T(KL200) yang mendekati gambaran jaringan normal, menegaskan efek protektif dari ekstrak bawang merah dalam menekan fibrosis. Sementara itu, pada Panel C, inflamasi paling ringan ditemukan pada kelompok T(-), sementara T(+) menunjukkan infiltrasi sel radang yang luas. Kelompok T(R) masih memperlihatkan inflamasi cukup berat namun lebih terlokalisasi, sedangkan T(KL100) menunjukkan inflamasi lebih ringan dari T(+) dan T(R). Kelompok T(KL200) tampak menunjukkan peradangan yang jauh lebih berkurang, mendekati kondisi normal, mengindikasikan bahwa ekstrak kulit bawang merah pada dosis tinggi memberikan efek antiinflamasi yang lebih kuat dalam menurunkan reaksi inflamasi jaringan paru yang diinduksi oleh paparan toksik.

Kelompok Kontrol Negatif



Sampel T(-) 2

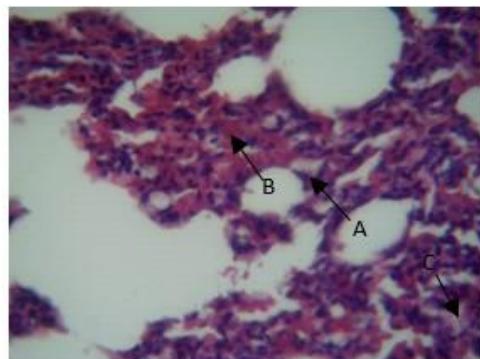
Gambar 4. Kelompok Kontrol Negatif

Preparat jaringan paru ini menunjukkan adanya perubahan patologis signifikan akibat perlakuan yang diberikan. Pada area bertanda A, terlihat akumulasi cairan pada ruang interstisial yang mengindikasikan adanya edema, ditandai oleh pemisahan jaringan akibat penumpukan cairan. Area bertanda B menunjukkan fibrosis, yang dicirikan oleh penebalan jaringan ikat dan deposisi matriks ekstraseluler yang mengganggu struktur normal alveolar. Sedangkan pada tanda C, tampak infiltrasi sel radang dalam jumlah besar, mengindikasikan inflamasi aktif, terutama oleh neutrofil dan mononuklear. Kombinasi antara edema, fibrosis, dan infiltrasi inflamasi ini menunjukkan adanya proses patologis berat yang mengganggu fungsi pertukaran gas di paru tikus.

Kelompok Ketonolak (Kontrol Positif)

Pada preparat jaringan paru ini, terlihat adanya gangguan struktur histologis yang signifikan. Area bertanda A menunjukkan adanya edema, ditandai dengan penumpukan cairan di ruang interstisial yang menyebabkan pelebaran antar dinding alveolus. Pada area bertanda

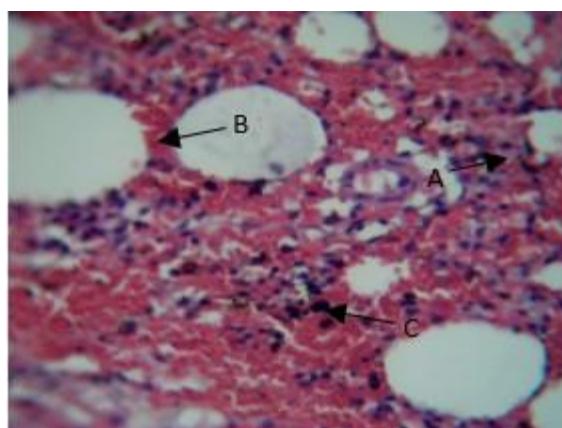
B, tampak fibrosis, yaitu penebalan jaringan ikat yang mengisi ruang antar alveoli, menandakan proses penyembuhan kronis atau kerusakan paru yang berkelanjutan. Sedangkan tanda C menunjukkan adanya infiltrasi sel radang, yang menandai proses inflamasi aktif, dengan dominasi sel-sel radang seperti neutrofil dan limfosit. Gambaran ini menunjukkan kombinasi patologi yang kompleks, yang secara keseluruhan mengganggu struktur dan fungsi normal paru-paru.



Sampel T(+) 3

Gambar 5. Kelompok Ketonolac (Kontrol Positif)

Kelompok Perlakuan (Ekstrak Kulit Bawang Merah)



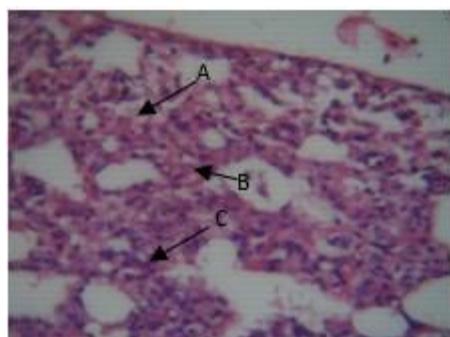
Sampel T(KL100) 2

Gambar 6 Kelompok Perlakuan (Ekstrak Kulit Bawang Merah 100 mg/kgBB)

Preparat histologis jaringan paru ini menunjukkan adanya kerusakan struktural yang menonjol. Tanda A menunjukkan edema, terlihat sebagai pelebaran ruang antar alveoli akibat akumulasi cairan interstisial yang memberi tekanan pada dinding alveolus. Pada area bertanda B, tampak jelas fibrosis, ditandai dengan pengendapan jaringan ikat berwarna merah muda yang padat dan menebal, mengisi sebagian besar ruang paru dan mengganggu arsitektur alveolar normal. Sementara itu, pada tanda C terlihat infiltrasi sel radang, menunjukkan proses inflamasi aktif, dengan kehadiran sel-sel imun seperti neutrofil dan limfosit yang tersebar di antara jaringan paru. Gambaran histologis ini konsisten dengan kondisi paru yang mengalami kerusakan progresif akibat respons inflamasi dan proses penyembuhan kronis.

Sementara itu, pada dosis 200 mg/kgBB, terjadi perbaikan histologis yang lebih signifikan. Edema tampak jauh berkurang, ditunjukkan oleh semakin sedikitnya area terang yang mengindikasikan cairan di ruang antar alveolus. Struktur alveoli mulai kembali menyerupai bentuk normalnya, menandakan pemulihan arsitektur jaringan paru. Infiltrasi sel radang pun lebih terbatas dan tidak meluas, menunjukkan bahwa respon inflamasi telah menurun secara

bermakna. Fibrosis hanya ditemukan secara lokal dan ringan, terutama di sekitar bronkiolus, tanpa adanya penyebaran ke jaringan sekitarnya. Secara keseluruhan, kondisi jaringan paru pada dosis ini mengarah pada stabilitas struktural dan fungsional yang lebih baik, dengan minimnya kerusakan jaringan dan perbaikan histopatologis yang nyata.



Sampel T(KL200) 2

Gambar 7. Kelompok Perlakuan (Ekstrak Kulit Bawang Merah 200 mg/kgBB)

Tabel 1. Tingkat Kerusakan Paru pada Berbagai Kelompok

Kelompok	Edema (0-4)	Inflamasi (0-4)	Fibrosis (0-4)	Total Skor	Kategori Keparahan
Kontrol Negatif T (-)	1.4	1.2	0.0	2.6	Ringan
Ketorolac T (+)	2.5	3.0	2.0	7.5	Sedang-Berat
Ketorolac + Ranitidine T (R)	2.0	2.6	2.0	6.6	Sedang-Berat
Ketorolac + Ekstrak kulit bawang merah 100 mg	2.2	2.8	2.4	7.4	Sedang-Berat
Ketorolac + Ekstrak kulit bawang merah 200 mg	2.4	2.4	1.8	6.6	Sedang-Berat

Keterangan:

T : merupakan kode yang digunakan untuk penamaan tikus

(-) : kontrol negatif: tidak diberikan perlakuan (kondisi fisiologis normal)

(+) : kontrol positif: diberikan ketorolac untuk menginduksi kerusakan paru

(KL100): Tikus perlakuan: diberikan ekstrak kulit bawang merah dosis 100 mg/kgBB

(KL200): Tikus perlakuan: diberikan ekstrak kulit bawang merah dosis 200 mg/kgBB

(R) : Tikus referensi atau kontrol perlakuan dengan pemberian ranitidine

Pada tabel 1, menggambarkan tingkat kerusakan paru-paru pada berbagai kelompok perlakuan berdasarkan skor edema, inflamasi, dan fibrosis. Kelompok kontrol negatif T (-) menunjukkan kondisi paru yang hampir normal, dengan skor kerusakan sangat rendah dan tidak ditemukan tanda-tanda edema, peradangan, maupun fibrosis yang signifikan. Sebaliknya, kelompok Ketorolac T (+) mengalami kerusakan paru paling berat. Hal ini ditandai dengan akumulasi cairan (edema) yang masif, infiltrasi sel radang yang padat, serta mulai terbentuknya jaringan parut (fibrosis), mencerminkan efek toksik dari Ketorolac terhadap jaringan paru. Kelompok Ketorolac + Ranitidine T (R) menunjukkan sedikit perbaikan, khususnya pada tingkat edema, namun tingkat peradangan tetap tinggi dan fibrosis masih tampak, sehingga efek perlindungan ranitidine tergolong terbatas. Kelompok Ketorolac + Ekstrak Bawang Merah 100 mg masih menunjukkan kerusakan paru yang cukup berat, dengan edema dan inflamasi yang menyebar serta fibrosis yang lebih nyata dibanding kelompok Ketorolac saja, menandakan bahwa dosis ini hanya memberikan efek perlindungan yang kecil. Perbaikan paling nyata terlihat pada kelompok Ketorolac + Ekstrak Bawang Merah 200 mg, yang menunjukkan penurunan edema, peradangan, dan fibrosis. Temuan ini mengindikasikan bahwa dosis 200 mg ekstrak bawang merah memiliki efek protektif paling efektif dalam melindungi jaringan paru dari kerusakan akibat paparan Ketorolac.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak kulit bawang merah (*Allium cepa*) memiliki efek protektif terhadap kerusakan paru yang diinduksi oleh ketorolac. Pemberian ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB terbukti paling efektif dalam menurunkan tingkat edema, inflamasi, serta memperbaiki struktur alveolus, sehingga mendekati kondisi normal. Sementara itu, dosis 100 mg/kgBB hanya memberikan efek parsial dan belum mampu mengimbangi kerusakan jaringan yang ditimbulkan oleh ketorolac. Temuan ini memperkuat peran dosis tinggi ekstrak kulit bawang merah sebagai agen adjuvan potensial dalam menekan toksisitas obat antiinflamasi nonsteroid. Secara mekanistik, keberhasilan ekstrak kulit bawang merah tidak terlepas dari kandungan flavonoid, terutama quercetin, yang telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan kuat. Quercetin bekerja dengan menekan aktivasi jalur NF-κB, menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6, serta meningkatkan kapasitas antioksidan endogen. Penjelasan ini sejalan dengan temuan M. Al-Ansari et al. (2023) yang melaporkan kemampuan quercetin dari kulit bawang merah dalam menetralisir radikal bebas melalui uji DPPH dan ABTS.

Efek antiinflamasi ini juga sejalan dengan laporan Ichsantha et al. (2017) yang mendemonstrasikan peran antioksidan (vitamin E) dalam mengurangi kerusakan paru akibat paparan deksametason, sehingga memperkuat hipotesis bahwa perbaikan histopatologis pada penelitian ini berhubungan erat dengan aktivitas antioksidan. Menariknya, meskipun ranitidine dalam penelitian ini menunjukkan efek protektif, hasil perbaikan histologis masih terbatas dibandingkan dengan ekstrak kulit bawang merah dosis 200 mg/kgBB. Hal ini menandakan adanya perbedaan mekanisme proteksi: ranitidine lebih menekankan pada penghambatan sekresi asam lambung dan perlindungan mukosa, sedangkan flavonoid dari kulit bawang merah bekerja langsung pada stres oksidatif dan inflamasi sistemik yang berhubungan dengan kerusakan paru. Perbedaan mekanisme ini memperkuat nilai tambah penggunaan bahan alam yang lebih multifungsi.

Dari perspektif pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam memperluas basis data empiris mengenai pemanfaatan limbah kulit bawang merah sebagai sumber bioaktif alami. Selama ini, kulit bawang lebih banyak dianggap sebagai limbah dapur tanpa nilai tambah, padahal hasil penelitian membuktikan potensi farmakologisnya. Pemanfaatan kulit bawang merah sebagai fitofarmaka tidak hanya berimplikasi pada peningkatan kesehatan masyarakat, tetapi juga mendukung prinsip *circular economy* dengan mengubah limbah menjadi produk bernilai guna. Untuk masyarakat, temuan ini berpotensi mendorong pengembangan terapi berbasis herbal sebagai alternatif atau pelengkap terapi konvensional, terutama pada kasus toksisitas akibat penggunaan obat jangka panjang. Jika penelitian lanjutan pada skala molekuler, farmakokinetik, serta uji klinis dapat dilakukan, maka ekstrak kulit bawang merah berpeluang besar menjadi kandidat suplemen atau fitofarmaka yang aman, terjangkau, dan relevan dengan kebutuhan kesehatan masyarakat Indonesia yang masih tinggi dalam penggunaan obat tradisional.

KESIMPULAN

Ekstrak kulit bawang merah terbukti berpotensi mengurangi edema paru yang diinduksi oleh ketorolac, dengan efektivitas yang bergantung pada dosis. Dosis 100 mg/kgBB menunjukkan kemampuan yang belum optimal, sedangkan dosis 200 mg/kgBB memberikan hasil yang lebih signifikan dan setara dengan ranitidine dalam menurunkan tingkat edema. Peran aktivitas antioksidan ekstrak, yang ditunjukkan oleh nilai IC50 (62,27 µg/mL untuk DPPH dan 53,65 µg/mL untuk ABTS), diduga menjadi mekanisme perlindungan penting.

Analisis histopatologi mengonfirmasi bahwa kelompok kontrol positif mengalami inflamasi paling parah, sementara pemberian ekstrak 100 mg/kgBB berhasil menurunkan inflamasi secara moderat. Pada dosis 200 mg/kgBB, ekstrak menunjukkan efek antiinflamasi yang kuat dengan penurunan skor inflamasi yang signifikan, menghasilkan efek yang sebanding dengan ranitidine sehingga menjadikannya berpotensi sebagai alternatif terapi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan penghargaan dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan masukan berharga selama proses penelitian hingga penyusunan artikel ini. Ucapan terimakasih juga ditujukan kepada universitas hafshawaty zainul hasan probolinggo tempat penelitian ini dilaksanakan atas dukungan fasilitas dan kesempatan yang diberikan, sehingga penelitian dapat berjalan dengan baik. Tidak lupa, apresiasi disampaikan kepada seluruh pihak yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arfania, M., Friyanto, D., Musfiroh, E. N., Sathi'ah, F. A., Irawan, L., Yuliani, N. D., & Herawati, S. H. (2023). Efek Samping Terhadap Pemakaian Analgetik Golongan Nsaid (Ibu Profen). *Journal of Social Science Research*, 3(2), 8065–8075.
- Aung, H. H., Sivakumar, A., Gholami, S. K., Venkateswaran, S. P., Gorain, B., & Shadab. (2019). *An Overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. In Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-815720-6.00001-0>
- Badriyah, L., & Farihah, D. (2023). Optimalisasi ekstraksi kulit bawang merah (*Allium cepa L*) menggunakan metode maserasi. *Jurnal Sintesis: Penelitian Sains, Terapan Dan Analisisnya*, 3(1), 30–37. <https://doi.org/10.56399/jst.v3i1.32>
- BPOM RI. (2022). Peraturan BPOM No 10 Tahun 2022 Pedoman Uji Toksisitas Praklinik Secara In Vivo. Bpom Ri, 490, 1–16.
- Díaz, L., Zambrano, E., Flores, M. E., Contreras, M., Crispín, J. C., Alemán, G., Bravo, C., Armenta, A., Valdés, V. J., Tovar, A., Gamba, G., Barrios-Payán, J., & Bobadilla, N. A. (2021). *Ethical Considerations in Animal Research: The Principle of 3R's*. *Revista de Investigacion Clinica*, 73(4), 199–209. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000380>
- Ichsantha, B., Berata, I. K., Samsuri, & Merdana, I. M. (2017). Pengaruh Suplementasi Vitamin E terhadap Efek Samping Deksametason pada Paru-paru Tikus Putih Jantan. *Buletin Veteriner Udayana*, 9(1), 187–194. <https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.2.187>
- Lee, S. Y., Suh, J. K., Choi, J. H., Jeon, W. J., & Cheong, M. A. (2010). *Effect of ketorolac and diclofenac on the impairment of endothelium-dependent relaxation induced by reactive oxygen species in rabbit abdominal aorta*. *Korean Journal of Anesthesiology*, 59(3), 196–202. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.3.196>
- M. Al-Ansari, M., Al-Humaid, L., Aldawsari, M., Abid, I. F., Jhanani, G. K., & Shanmuganathan, R. (2023). *Quercetin extraction from small onion skin (*Allium cepa L. var. aggregatum* Don.) and its antioxidant activity*. *Environmental Research*, 224, 115497. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115497>
- Marak, C. P., Alappan, N., Shim, C., & Guddati, A. K. (2013). *Diffuse alveolar hemorrhage due to ketorolac tromethamine*. *Pharmacology*, 92(1–2), 11–13. <https://doi.org/10.1159/000351844>
- Octaviani, M., Fadhli, H., & Yuneisty, E. (2019). Uji Aktivitas Antimikroba Ekstrak Etanol dari Kulit Bawang Merah (*Allium cepa L.*) dengan Metode Difusi Cakram.

Pharmaceutical Sciences and Research, 6(1), 62–68.

Olivier, K., & Karanth, S. (2020). *Toxicology testing: in vivo mammalian models. In An Introduction to Interdisciplinary Toxicology: From Molecules to Man.* INC. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813602-7.00035-1>

Rahayu, S., Kurniasih, N., & Amalia, V. (2015). Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid dari Limbah Kulit Bawang Merah sebagai Antioksidan Alami. *Al-Kimiya*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.15575/ak.v2i1.345>