

ARTIKEL PENELITIAN

**INFUSA KULIT BAWANG MERAH (*Allium cepa* L.) MEMPERBAIKI
KERUSAKAN HATI TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI DIAZINON
(*SHALLOT* (*Allium cepa* L.) *PEEL INFUSION IMPROVES*
DIAZINON-INDUCED LIVER DAMAGE IN WISTAR RATS)**

Nada Qurrota Aini¹, Rosita Dewi², Pulong Wijang Pralampita³, Dina Helianti²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur, Indonesia

²Laboratorium Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa Timur,
Indonesia

³Laboratorium Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember, Jember, Jawa
Timur, Indonesia

Email korespondensi: rosita.fk@unej.ac.id

ABSTRAK

Penggunaan diazinon dalam membasmi hama tanaman akan meninggalkan residu pada tanaman sehingga jika dikonsumsi memberikan dampak buruk. Metabolisme diazinon di hati meningkatkan jumlah radikal bebas dan menurunkan aktivitas enzim antioksidan yang akan mengakibatkan kerusakan sel hati. Kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) mengandung kuersetin yang dapat memperbaiki kerusakan jaringan akibat stres oksidatif. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara dosis infusa kulit bawang merah (IKBM) dan tingkat kerusakan hati tikus yang diinduksi diazinon dan menentukan dosis efektif maksimum IKBM. Tikus dibagi menjadi kelompok normal, diazinon, dan IKBM. Diazinon diberikan dengan dosis 40 mg/kgBB selama 7 hari dilanjutkan dengan IKBM dengan dosis 125, 250, 500, 1.000, dan 2.000 mg/kgBB selama 7 hari. Pengamatan mikroskopik dilakukan terhadap 100 sel hati dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE) berdasarkan skor *Manja Roenigk*. Tingkat kerusakan hati antara dua kelompok dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney*, sedangkan korelasi antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati, dan dosis efektif maksimum IKBM ditentukan dengan uji regresi. Rerata skor histopatologi hati tertinggi didapatkan pada kelompok diazinon dan terendah pada kelompok normal ($p < 0,05$). Uji regresi menunjukkan terdapat hubungan eksponensial antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati ($p < 0,05$), yaitu semakin tinggi dosis IKBM, semakin rendah skor histopatologi hati dan dosis efektif maksimum IKBM adalah 1.347,28 mg/kgBB. Sebagai kesimpulan, semakin tinggi dosis IKBM, semakin rendah tingkat kerusakan hati tikus yang diinduksi diazinon. Pemberian IKBM melebihi dosis 1.347,28 mg/kgBB akan meningkatkan kerusakan hati.

Kata kunci: bawang merah, diazinon, hati, histopatologi

ABSTRACT

*Diazinon usage in eradicating pests will leave residues on plants so that if consumed, it will have bad impacts. Diazinon metabolism in liver increases free radicals and decreases antioxidant enzymes activities leading to liver cell damage. Shallot (*Allium cepa* L.) peel contains quercetin which can ameliorate tissue damage caused by oxidative stress. This study aimed to determine correlation between shallot peel infusion (SPI) dose and liver damage level induced by diazinon in rats and the maximum effective dose of SPI. The rats were divided into normal, diazinon, and SPI groups. Diazinon was administered 40 mg/kgBW for 7 days, followed by SPI 125, 250, 500, 1,000, and 2,000 mg/kgBW for 7 days. Microscopic observation was carried out on 100 liver cells with hematoxylin-eosin (HE) staining based on the Manja Roenigk score. Liver damage level between two groups was analyzed using Mann-Whitney test, while the correlation between SPI dose and liver damage level, and the maximum effective dose of SPI were determined using regression test. The highest score was found in diazinon group and the lowest was in normal group ($p < 0,05$). The regression test showed the correlation between SPI dose and the liver damage level ($p < 0,05$) which meant that the higher the SPI dose, the lower the liver histopathological score and the maximum effective dose was 1,347.28 mg/kgBW. In conclusion, the higher the SPI dose, the lower the liver damage level induced by diazinon in rats. SPI administration over the dose of 1,347.28 mg/kgBW will increase the damage of liver.*

Keywords: diazinon, histopathology, liver, shallot

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara agraris dengan mayoritas penduduk bermata pencaharian sebagai petani. Data Badan Pusat Statistik tahun 2017 menunjukkan jumlah petani di Indonesia mencapai 39,68 juta orang.¹ Untuk meningkatkan produktivitas hasil pertanian, aktivitas pertanian tidak lepas dari penggunaan pestisida yang bermanfaat dalam membasmi hama tanaman. Pestisida yang banyak digunakan adalah pestisida golongan organofosfat, salah satunya diazinon. Penggunaan diazinon berisiko meninggalkan residu pada tanaman sehingga jika dikonsumsi memberikan dampak buruk bagi kesehatan manusia.² Studi yang dilakukan oleh Himawan (2012) menyatakan bahwa kadar residu diazinon

pada stroberi dari pasar yang tidak dicuci dan dicuci air berturut-turut $2.462,05 \pm 23,46$ mg/kg dan $622,08 \pm 104,05$ mg/kg. Hasil penetapan kadar residu diazinon tersebut melampaui Batas Maksimum Residu (BMR) yang diatur dalam Standar Nasional Indonesia (SNI), yaitu 0,1 mg/kg.³

Metabolisme diazinon menghasilkan metabolit *diazoxon* yang akan menghambat enzim asetilkolinesterase (AChE).⁴ Peningkatan kadar asetilkolin akan meningkatkan influks kalsium sehingga jumlah nitrit oksida (NO) meningkat.⁵ Selain itu, *diazoxon* menurunkan aktivitas enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *glutathion peroxidase* (GPx), dan *catalase* (CAT)⁶⁻⁹ Metabolisme diazinon pada hati menyebabkan akumulasi metabolit *diazoxon* yang akan mengganggu

fungsi dan struktur hati. Pemberian diazinon 40 mg/kgBB selama lima hari dapat menimbulkan penurunan fungsi hati yang ditunjukkan melalui peningkatan kadar enzim transaminase secara signifikan dibandingkan dengan kelompok normal. Selain itu, diazinon juga menimbulkan kerusakan histopatologi hati tikus Wistar.¹⁰ Oleh karena itu, dibutuhkan suatu senyawa antioksidan yang berpotensi memperbaiki kerusakan hati akibat diazinon dengan menstabilkan radikal bebas dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan.¹¹⁻¹³

Bawang merah (*Allium cepa* L.) merupakan produk sayuran terbanyak yang dihasilkan di Indonesia dan mengandung antioksidan kuersetin.^{14,15} Proses produksi makanan dengan bahan baku bawang merah menghasilkan limbah kulit bawang merah yang umumnya tidak dimanfaatkan kembali, padahal kulit bawang merah mengandung kuersetin tiga sampai lima kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan umbinya. Suatu penelitian menunjukkan kuersetin pada ekstrak etanol kulit bawang merah dosis 600 mg/kgBB dapat memperbaiki kerusakan hati yang diinduksi parasetamol.¹⁴ Pada penelitian ini, metode ekstraksi dilakukan dengan membuat infusa kulit bawang merah yang menerapkan prinsip *like dissolve like*. Kuersetin sebagai senyawa polar akan mudah larut dalam pelarut polar, yaitu akuades. Selain itu,

prosedur pembuatan infusa juga mudah diaplikasikan oleh masyarakat.^{16,17} Belum ada studi yang meneliti efek kulit bawang merah dalam bentuk infusa (infusa kulit bawang merah; IKBM) secara khusus terhadap kerusakan hati yang diinduksi diazinon. Dengan demikian, peneliti melakukan penelitian dengan tujuan mengetahui hubungan antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati tikus Wistar yang diinduksi diazinon dan menentukan dosis efektif maksimum IKBM dalam memperbaiki kerusakan hati tikus. Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati tikus Wistar yang diinduksi diazinon.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Oktober-November tahun 2021 di Fakultas Kedokteran Universitas Jember. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor 1476/H.25.1.11/KE/2021. Unit eksperimen yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*. Sampel penelitian adalah tikus jantan, sehat, umur 8-10 minggu, dan bobot badan 150-220 g. Kulit bawang merah yang digunakan berasal dari varietas Biru Lancor, spesies *Allium cepa* L. var. *ascalonicum* Back. Bahan lain yang digunakan meliputi pelet pakan tikus,

diazinon 600 g/L (PT. Citraguna Sarinatama), *corn oil*, akuades, *neutral formalin buffer* 10%, *xylol*, *paraffin*, dan pewarna *hematoxylin-eosin* (HE).

Kulit bawang merah direndam menggunakan air garam 2% lalu dicuci menggunakan air mengalir. Kulit bawang merah yang telah dicuci dikeringkan di bawah sinar matahari pagi dan sore hari kemudian kulit bawang merah kering dihaluskan menggunakan *blender*. Pembuatan IKBM dilakukan menggunakan dua panci yang ditumpuk. Panci pertama diisi dengan air lalu dipanaskan, panci kedua diletakkan di atas panci pertama dan digunakan untuk menempatkan larutan infusa konsentrasi 20% (10 g simplisia kulit bawang merah dan 50 mL akuades), lalu dipanaskan dengan suhu 90°C selama 15 menit. Hasil IKBM yang masih panas disaring menggunakan kain flanel dan ditambahkan air panas hingga mencapai volume 50 mL.¹⁸

Hewan coba diaklimatisasi selama tujuh hari dengan pemberian makan dan minum secara *ad libitum*. Tikus dibagi menjadi tujuh kelompok secara random, yaitu kelompok normal, kelompok diazinon, dan kelompok IKBM 1-5. Randomisasi dilakukan menggunakan aplikasi *random generator* kemudian dilakukan uji komparasi untuk memastikan bahwa pembagian kelompok telah homogen berdasarkan bobot badan tikus. Pada hari

ke-1 sampai ke-7, kelompok normal disonde *corn oil* sedangkan kelompok diazinon dan IKBM disonde diazinon 40 mg/kgBB. Pada hari ke 8-14, kelompok normal dan diazinon disonde akuades 10 ml/kgBB dan kelompok IKBM disonde IKBM dengan dosis 125 mg/kgBB, 250 mg/kgBB, 500 mg/kgBB, 1.000 mg/kgBB, dan 2.000 mg/kgBB. Setelah hewan coba diterminasi, dilakukan pengambilan organ hati lobus kanan kemudian difiksasi menggunakan *neutral formalin buffer* 10%, dicetak menggunakan blok *paraffin*, dipotong menggunakan mikrotom setebal 3-5 mikron, dan dilakukan pewarnaan dengan HE. Preparat histopatologi hati tikus diamati menggunakan mikroskop binokular Leica DM500 oleh dua pengamat. Pengamatan mikroskopis hati dilakukan pada lima lapang pandang, sejumlah 20 sel per lapang pandang. Berdasarkan skor histopatologi hati Manja Roenigk yang mencerminkan tingkat kerusakan sel hati, yaitu skor 1: normal, skor 2: degenerasi parenkim, skor 3: degenerasi hidropik, dan skor 4: nekrosis.¹⁹ Untuk membedakan tingkat kerusakan hati antara dua kelompok, digunakan uji *Mann-Whitney*, sedangkan untuk mengetahui hubungan antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati tikus Wistar yang diinduksi diazinon dan menentukan dosis efektif maksimum IKBM dalam memperbaiki kerusakan hati tikus, digunakan uji regresi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rerata skor histopatologi hati setiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 1. Pada data tersebut, dapat dilihat kelompok normal memiliki skor histopatologi hati terendah dan kelompok diazinon memiliki skor tertinggi. Pada kelompok IKBM-1,

IKBM-2, IKBM-3, dan IKBM-4, terjadi penurunan skor secara berurutan tetapi pada kelompok IKBM-5 terjadi peningkatan skor dibandingkan kelompok IKBM-4. Hasil pengamatan histopatologi hati dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1 Rerata skor histopatologi hati

Kelompok	Rerata skor histopatologi hati (Rerata ± standar deviasi) (n=4)
Normal	156,50±14,28 ^Δ
Diazinon	329,38±3,86 [□]
IKBM-1	317,50±7,31 [□]
IKBM-2	292,13±9,56 ^{□Δ}
IKBM-3	254,88±2,53 ^{□Δ}
IKBM-4	222,75±8,80 ^{□Δ}
IKBM-5	240,88±9,37 ^{□Δ}

^ΔSignifikan dibandingkan dengan kelompok diazinon (p<0,05)

[□]Signifikan dibandingkan dengan kelompok normal (p<0,05)

Uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal (p>0,05) dan hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa data tidak homogen (p<0,05). Oleh karena itu, uji beda tingkat kerusakan hati antara dua kelompok dilakukan dengan uji *Mann-Whitney*. Kelompok diazinon berbeda signifikan dengan kelompok normal (p<0,05), kelompok IKBM-2, IKBM-3, IKBM-4, dan IKBM-5 berbeda signifikan dengan kelompok diazinon (p>0,05), dan seluruh kelompok IKBM berbeda signifikan dengan kelompok normal (p<0,05) (Tabel 1).

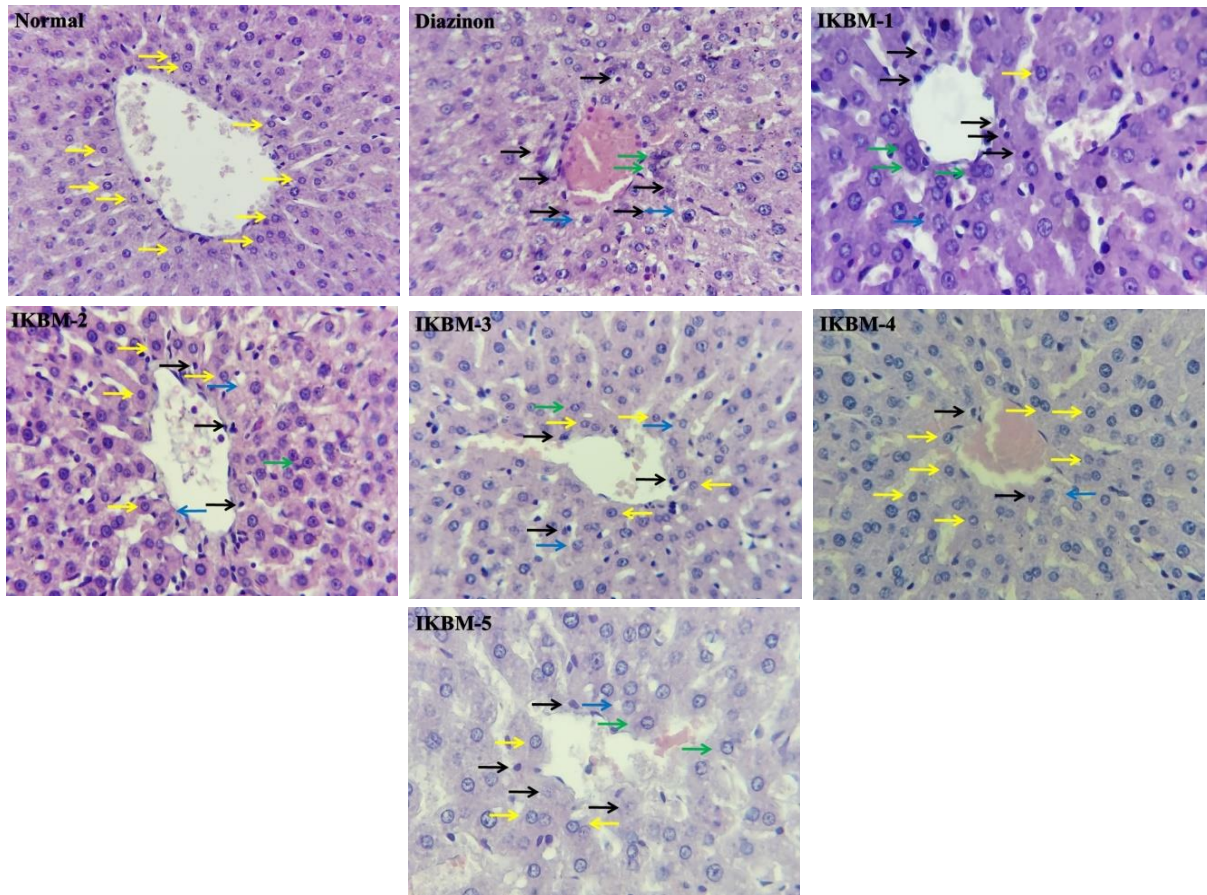
Rerata skor histopatologi hati pada kelompok diazinon lebih tinggi dibandingkan kelompok normal dan

berbeda signifikan yang menunjukkan bahwa diazinon bersifat hepatotoksik. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa paparan diazinon secara oral dengan dosis 40 mg/kgBB selama lima hari dapat menimbulkan toksisitas pada hati yang ditandai dengan gambaran histopatologi hati tikus Wistar berupa degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dominasi sel nekrosis, dan dilatasi sinusoid. Perubahan gambaran histopatologi hati terjadi akibat peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penghambatan aktivitas enzim antioksidan.¹⁰ Hasil penelitian oleh Ivanovic *et al.* (2020) juga menunjukkan bahwa pemberian diazinon secara oral dengan dosis 55 mg/kgBB

selama tujuh hari menyebabkan perubahan mikroskopis hati tikus berupa hepatitis porta dan nekrosis multifokal.²⁰

Diazoxon merupakan hasil metabolisme diazinon yang menghambat AChE lebih kuat dibandingkan diazinon sehingga menimbulkan akumulasi asetilkolin.⁴ Asetilkolin berikatan dengan reseptor *caveolin* pada membran sel yang akan meningkatkan jumlah ion Ca^{2+} intraselular. Selanjutnya ion Ca^{2+} berikatan dengan kalmodulin (CaM) sehingga *calmodulin-binding domain of endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) akan teraktivasi dan menghasilkan NO.⁵ NO berikatan dengan sitokrom C oksidase pada *Complex IV* mitokondria sel hati dan menghambat aktivitasnya secara irreversibel. Penghambatan aktivitas *Complex IV* ini memicu terjadinya deplesi *adenosine triphosphate* (ATP).^{6,8} Deplesi ATP menyebabkan gangguan pompa Na^+K^+ ATPase dan memicu kerusakan sel hati,

yaitu degenerasi parenkim, degenerasi hidropik, dan nekrosis. Degenerasi parenkim terkait dengan kegagalan transportasi protein yang diproduksi oleh ribosom. Protein akan mengendap di dalam sel dan menimbulkan granulasi pada sel hati. Degenerasi hidropik terkait dengan gangguan transpor aktif ion Na^+ keluar sel sehingga jumlah ion Na^+ di dalam sel hati meningkat. Peningkatan ion Na^+ intraseluler memicu influks air ke dalam sel sehingga sel membengkak.^{21,22} Glikolisis anaerob merupakan mekanisme kompensasi sel untuk mempertahankan energi akibat deplesi ATP yang menghasilkan produk akhir piruvat dan laktat. Piruvat dan laktat menyebabkan perubahan pH sel sehingga memicu nekrosis sel berupa kondensasi kromatin menjadi inti padat yang disebut piknotik, fragmentasi inti yang disebut karioreksis, dan hilangnya inti yang disebut kariolisis.²¹⁻²³



Gambar 1 Gambaran histopatologi hati tikus kelompok normal, IKBM-1, IKBM-2, IKBM-3, IKBM-4, dan IKBM-5 dengan perbesaran 400X. Panah kuning menunjukkan sel hati normal, panah hijau menunjukkan degenasi parenkim sel hati, panah biru menunjukkan degenerasi hidropik sel hati, dan panah hitam menunjukkan nekrosis sel hati.

Selain melalui mekanisme penghambatan AChE, *diazoxon* merusak sel hati melalui mekanisme penurunan aktivitas enzim antioksidan, yaitu SOD, GPx, dan CAT yang dapat menstabilkan radikal bebas. SOD berperan dalam mengonversi anion superoksida menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) yang kemudian akan dikonversi menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2) oleh CAT dan GPx. Penurunan aktivitas enzim antioksidan mengakibatkan peningkatan jumlah ROS yang akan

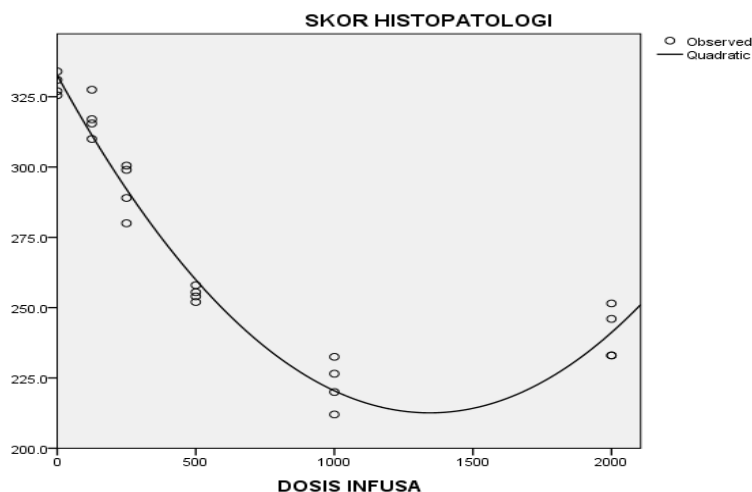
memicu stres oksidatif dan peroksidasi lipid.^{6,8}

Perbaikan gambaran histopatologi hati diduga karena efek antioksidan kuersetin dalam IKBM. Kuersetin berperan sebagai donor hidrogen yang akan menstabilkan radikal bebas.¹⁵ Penelitian oleh Bardos dkk. (2018) menyebutkan kandungan kuersetin pada ekstrak etanol kulit bawang merah dosis 600 mg/kgBB mampu menurunkan stres oksidatif dan melindungi sel hati dari kerusakan yang diinduksi parasetamol.¹⁴

Kuersetin meningkatkan kapasitas antioksidan dengan cara meningkatkan kadar *gluthatione* (GSH) dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, CAT, dan GPx yang mengkatalisasi ROS menjadi bentuk yang lebih stabil sehingga dapat mengurangi stres oksidatif dan kerusakan sel hati.¹³

Dari hasil uji linearitas, didapatkan *deviation from linearity* 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti bahwa data tidak linear. Karena data berdistribusi normal dan tidak memenuhi syarat linearitas, tidak dapat dilakukan uji korelasi Pearson. Pada

estimasi kurva regresi, *R square* tertinggi (0,966) dan signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) ditemukan pada kurva kuadratik seperti pada Gambar 2 dengan persamaan regresi $y = 6,643 \cdot 10^{-5}x^2 - 0,179x + 332,89$. Terdapat hubungan eksponensial antara dosis IKBM dan skor histopatologi hati tikus Wistar secara eksponensial, yaitu semakin tinggi dosis IKBM, semakin rendah skor histopatologi hati. Dosis efektif maksimum IKBM diperoleh dengan menentukan nilai x pada turunan persamaan regresi ($y' = 0$), yaitu 1.347,28 mg/kgBB.



Gambar 2 Kurva Regresi (x: Dosis infusa, y: Skor Histopatologi Hati).

Pemberian IKBM melebihi dosis efektif maksimum akan meningkatkan kerusakan hati. Pada dosis 2.000 mg/kgBB, skor histopatologi hati mengalami kenaikan dibandingkan dengan dosis 1.000 mg/kgBB. Hal ini diduga karena kuersetin dalam IKBM di atas dosis efektif maksimum mengalami perubahan sifat dari antioksidan

menjadi prooksidan.²⁴ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Choi dkk. (2003), pemberian kuersetin dengan dosis 20 mg/hari selama 4 minggu pada tikus menyebabkan pembentukan metabolit radikal bebas kuinoid dan kuinon. Radikal bebas ini dinetralkan oleh GSH sehingga kadar GSH menurun.²⁵ Selain itu, penelitian

lain menyatakan bahwa ekstrak etil asetat kulit bawang merah dosis 1.600 mg/kgBB dan 2.900 mg/kgBB selama 14 hari menimbulkan kerusakan gambaran mikroskopis hati mencit berupa dilatasi sinusoid, perdarahan jaringan, dan agregasi limfosit.²⁶

Saran untuk penelitian selanjutnya terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah perlu dilakukan pengukuran kadar kuersetin di dalam IKBM, analisis struktur hati dengan metode kuantitatif stereologi, dan uji fungsi hati. Selain itu, perlu dilakukan pengukuran *malondialdehyde* (MDA) hati sebagai indikator stres oksidatif.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara dosis IKBM dan tingkat kerusakan hati tikus Wistar yang diinduksi diazinon. Semakin tinggi dosis IKBM maka semakin rendah tingkat kerusakan hati. Dosis efektif maksimum IKBM dalam memperbaiki kerusakan hati tikus yang diinduksi diazinon, yaitu 1.347,28 mg/kgBB. Pemberian IKBM melebihi dosis 1.347,28 mg/kgBB akan meningkatkan kerusakan hati.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pernyataan penulis bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. BPS. BPS: Jumlah Penduduk Bekerja Naik 6,13 Juta, Pengangguran Turun 0,28 Persen. Badan Pusat Statistik 2022 [update 2 Nov 2019; sitasi 23 Nov 2021]; Available from <https://setkab.go.id/bps-jumlah-penduduk-bekerja-naik-613-juta-pengangguran-turun-028-persen/>
2. Ardiwinata AN, Ginoga LN, Sulaeman E, Harsanti ES. Pesticide Residue Monitoring on Agriculture in Indonesia. *Jurnal Sumberdaya Lahan* 2018;12(2):133–144.
3. Himawan H. Penetapan Kadar Residu Diazinon Pada Buah Stroberi (*Fragaria Sp.*) Setelah Pencucian dengan Metode Gc-Ms. [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2012.
4. Zhao S, Wesseling S, Spenkelink B, Rietjens IMCM. Physiologically based kinetic modelling based prediction of in vivo rat and human acetylcholinesterase (AChE) inhibition upon exposure to diazinon. *Arch Toxicol* 2021;95(5):1573–1593.
5. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SWS. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83–94.
6. Jafari M, Salehi M, Ahmadi S, Asgari A, Abasnezhad M, Hajigholamali M. The role of oxidative stress in

- diazinon-induced tissues toxicity in Wistar and Norway rats. *Toxicol Mech Methods* 2012;22(8):638–647.
7. Mahmoud A, nashwa shalaby. Evaluation of Hepatoprotective Effect of Propolis Against Sub-Chronic Diazinon Induced Hepatotoxicity. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology* 2018;18(4):59–77.
 8. Nili-Ahmadabadi A, Alibolandi P, Ranjbar A, et al. Thymoquinone attenuates hepatotoxicity and oxidative damage caused by diazinon: an in vivo study. *Res Pharm Sci* 2018;13(6):500.
 9. Vahidirad M, Arab-Nozari M, Mohammadi H, Zamani E, Shaki F. Protective effect of captopril against diazinon induced nephrotoxicity and neurotoxicity via inhibition of ROS-NO pathway. *Drug Chem Toxicol* 2018;41(3):287–293.
 10. Wisudanti DD, Herdiana F, Qodar TS. Diazinon Toxicity to Kidney and Liver of Wistar Male Rats in terms of Biochemical and Histopathological Parameters. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 2019;5(2):51.
 11. Oliveira CR de, Ceolin J, Oliveira RR de, et al. Efecto de la quercetina sobre la lesión hepática inducida por bifenilos policlorados en ratas. *Nutr Hosp* 2014;29(5):1141–1148.
 12. Gelen V, Şengül E, Gedikli S, Gür C, Özkanlar S. Therapeutic effect of quercetin on renal function and tissue damage in the obesity induced rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2017;89:524–528.
 13. Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules* 2019;24(6):1123.
 14. Bardos J, Dalimunthe A, Harahap U. Aktivitas Hepatoprotektor Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L. Corium) Terhadap Mencit Jantan Yang Diinduksi Parasetamol. *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)* 2018;1(3):1–6.
 15. Nuri N, Puspitasari E, Hidayat MA, Ningsih IY, Triatmoko B, Dianasari D. Pengaruh Metode Ekstraksi terhadap Kadar Fenol dan Flavonoid Total, Aktivitas Antioksidan serta Antilipase Daun Jati Belanda (*Guazuma ulmifolia*). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis* 2020;7(2):143.
 16. Brini E, Fennell CJ, Fernandez-Serra M, Hribar-Lee B, Lukšič M, Dill KA. How Water's Properties Are Encoded in Its Molecular Structure and Energies. *Chem Rev* 2017;117(19):12385–12414.
 17. Suryani NC, Permana, Jambe A. Pengaruh Jenis Pelarut terhadap

- Kandungan Total Flavonoid dan Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Matoa (*Pometia pinnata*). Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan (ITEPA) 2016;5(1):1-10.
18. BPOM RI. Acuan Sediaan Herbal. Volume ke-8 Edisi I. Jakarta: BPOM RI, 2014.
 19. Januar R, Yusfiati, Fitmawati. Struktur Mikroskopis Hati Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Akibat Pemberian Ekstrak Tanaman *Tristaniopsis whiteana* Griff. Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam 2014;1(2):392–401.
 20. Ivanovic S, Borozan N, Jankovic R, et al. Functional and histological changes of the pancreas and the liver in the rats after the acute and subacute administration of diazinon. *Vojnosanit Pregl* 2021;78(9):955–963.
 21. Jordao AA, Canale A, Brunaldi M, Zucoloto S. Hepatic ballooning degeneration: a new feature of the refeeding syndrome in rats. *Clin Exp Hepatol* 2020;6(4):327–334.
 22. Ridho MR, Prasetyo A, Hairrudin H. Hepatoprotector Effect of Coconut Water (*Cocos nucifera* L.) and Folic Acid to the Liver Histopathological Description of Pregnant Wistar Female Rats (*Rattus norvegicus*) Induced by Carbamate. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences* 2020;6(1):53.
 23. Kumari A. Sweet Biochemistry. 1st ed. Rohtak: Department of Biochemistry Pandhit Bhagwat Dayal Sharma PGIMS, 2017.
 24. Mateus PG, Wolf VG, Borges MS, Ximenes VF. Quercetin: Prooxidant Effect and Apoptosis in Cancer. 2018;265–288.
 25. Choi EJ, Chee K-M, Lee BH. Anti- and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats. *Eur J Pharmacol* 2003;482(1–3):281–285.
 26. Dibal NI, Garba SH, Jacks TW. Acute Toxicity of Quercetin from Onion Skin in Mice. *Pharmaceutical and Biomedical Research* 2021;6(4):269–276.