

EKSTRAK ETANOL KULIT BAWANG MERAH (*ALLIUM CEPA* L.) MENURUNKAN KADAR *ADVANCED OXIDATION PROTEIN PRODUCT* (AOPP) PLASMA PADA TIKUS WISTAR TERPAPAR DIAZINON

Sheilla Rachmania, Rosita Dewi, Dina Helianti, Ayu Munawaroh

Histology Department, Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

Email: sheilla.dr.fk@unej.ac.id, rosita.fk@unej.ac.id, dina_helianti@yahoo.co.id,

ayu.fk@unej.ac.id

Abstrak

Penggunaan diazinon secara ekstensif menimbulkan dampak buruk terutama bagi pekerja di bidang agroindustri. Efek karsinogenik dan toksik diazinon pada organ terjadi melalui jalur stres oksidatif. Flavonoid kuersetin yang terkandung dalam kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) dapat menetralkan kondisi stres oksidatif, terlebih turunan kuersetin, 2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-2,4,6-trihydroxy-3(2H)-benzofuranone (BZF), mempunyai efek antioksidan jauh lebih tinggi dibandingkan kuersetin. Studi ini bertujuan mengetahui efek antioksidan ekstrak etanol kulit bawang merah (EKBM) terhadap stres oksidatif pada tikus Wistar terpapar diazinon melalui pengukuran kadar AOPP plasma dan memprediksi target protein BZF. Sebanyak 25 ekor tikus Wistar jantan dibagi dalam kelompok normal, kontrol, dan tiga kelompok perlakuan. Diazinon per oral diberikan dengan dosis 40 mg/kgBB pada 7 hari pertama, dilanjutkan EKBM dengan dosis 600, 900, dan 1200 mg/kgBB pada 7 hari berikutnya. Kadar AOPP plasma diukur dengan metode kolorimetri Witko-Sarsat. Analisis karakterisasi BZF dilakukan dengan pendekatan bioinformatika *Swiss Target Prediction*. Kadar AOPP pada ketiga kelompok perlakuan secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok normal ($p < 0,05$) dan antara dosis 600 mg/kgBB dan 900 mg/kgBB menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Karakterisasi BZF menghasilkan prediksi target protein, yaitu pada Kanal Potasium *Kv1.3* (skor probabilitas $> 0,65$) yang berperan dalam proses inhibisi reaksi oksidasi protein. Sebagai kesimpulan, pada penelitian ini EKBM dengan dosis 600 mg/kgBB paling efektif untuk menetralkan stres oksidatif akibat paparan diazinon yang ditunjukkan dengan penurunan kadar AOPP plasma. BZF diprediksi memiliki target protein dengan probabilitas tertinggi, yaitu pada Kanal Potasium *Kv1.3*.

Kata Kunci: diazinon, bawang merah, AOPP, antioksidan

Abstract

*The extensive use of diazinon has a negative impact, especially for workers in the agro-industry sector. Carcinogenic and toxic effects of diazinon on organs occur through oxidative stress pathways. The flavonoid quercetin contained in the skin of shallots (*Allium cepa* L.) can neutralize oxidative stress conditions, especially quercetin derivatives, 2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-2,4,6-trihydroxy-3(2H)-*

How to cite:	Sheilla Rachmania, Rosita Dewi, Dina Helianti, Ayu Munawaroh (2022) Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (<i>Allium Cepa</i> L.) Menurunkan Kadar <i>Advanced Oxidation Protein Product</i> (Aopp) Plasma Pada Tikus Wistar Terpapar Diazinon, Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia, (7) 10,
E-ISSN:	2548-1398
Published by:	Ridwan Institute

benzofuranone (BZF)), has a much higher antioxidant effect than quercetin. This study aims to determine the antioxidant effect of ethanolic onion peel extract (ECBM) on oxidative stress in Wistar rats exposed to diazinon by measuring plasma AOPP levels and predicting BZF protein targets. A total of 25 male Wistar rats were divided into normal, control, and three treatment groups. Diazinon orally was given at a dose of 40 mg/kgBW for the first 7 days, followed by EKBM at a dose of 600, 900, and 1200 mg/kgBW for the next 7 days. Plasma AOPP levels were measured by the Witko-Sarsat colorimetric method. BZF characterization analysis was carried out using the Swiss Target Prediction bioinformatics approach. AOPP levels in the three treatment groups were significantly lower than the normal group ($p < 0.05$) and between doses of 600 mg/kg body weight and 900 mg/kg body weight showed no significant difference ($p > 0.05$). The characterization of BZF resulted in the prediction of protein targets, namely the Kv1.3 Potassium Channel (probability score > 0.65) which played a role in the inhibition of protein oxidation reactions. In conclusion, in this study EKBM with a dose of 600 mg/kgBW was the most effective for neutralizing oxidative stress due to exposure to diazinon as indicated by a decrease in plasma AOPP levels. BZF is predicted to have a protein target with the highest probability, namely the Kv1.3 Potassium Channel.

Keywords: diazinon, bawang merah, AOPP, antioksidan

Pendahuluan

Selama ratusan tahun, manusia telah menggantungkan kebutuhan pangan dunia melalui industri pertanian. Kemajuan dunia agrikultur melalui penggunaan pestisida untuk meningkatkan perlindungan terhadap produk pertanian, kuantitas, kualitas, dan preservasi makanan menambah frekuensi dan jumlah penggunaan pestisida di berbagai sektor agroindustri sehingga memperluas resiko pajanan pestisida terutama pada pekerja di bidang agroindustri (Dalmolin et al., 2020a; Singleton et al., 2015). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 70% kasus intoksikasi pestisida terjadi akibat pajanan okupasi dan telah menyebabkan berbagai morbiditas dan mortalitas bagi pekerja agroindustri setiap tahunnya (World Health Organization, 2018).

Di Indonesia, berbagai jenis pestisida digunakan dalam skala besar meskipun laporan mengenai dampak buruknya terhadap lingkungan dan pekerja telah banyak dilaporkan (Mariyono et al., 2018). Berdasarkan hasil analisis residu pestisida di tanah dan produk hasil pertanian, jenis pestisida organofosfat diazinon masih menjadi pestisida yang banyak digunakan meski penggunaannya telah dilarang di beberapa negara karena dapat mencemari lingkungan serta menyebabkan kerusakan ginjal, hati dan karsinoma (Guyton et al., 2015; Indratin et al., 2020). Berbagai studi menunjukkan dampak diazinon terhadap kerusakan ginjal dan hati melalui mekanisme terbentuknya stres oksidatif (Hadichegeni et al., 2018; Kunti Sri Panca Dewi et al., 2018; Rahima et al., 2022).

Salah satu upaya untuk menetralkan efek stres oksidatif pada jaringan tubuh adalah melalui penggunaan senyawa antioksidan. Salah satu antioksidan yang banyak dieksplorasi karena potensi dan jumlahnya adalah flavonoid kuersetin. Senyawa ini

banyak ditemukan pada bahan alam, dan studi yang dilakukan pada lima tahun terakhir banyak menunjukkan potensi kuersetin yang terkandung di dalam kulit bawang merah (*Allium cepa* L.) (Ajibade et al., 2016; Fuentes et al., 2020a; Lusi et al., 2017; Park et al., 2018; Rahayu et al., 2015; Rahima et al., 2022b). Pengujian lebih lanjut menunjukkan bahwa kuersetin pada kulit bawang merah mengalami proses oksidasi alami sehingga menghasilkan turunan dari kuersetin yang disebut 2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-2,4,6-trihydroxy-3(2H)-benzofuranone (BZF). Senyawa ini dikenal sebagai senyawa yang serba guna karena berperan sebagai *scaffold* dalam pengembangan berbagai agen farmakologi (Farhat et al., 2022) dan diduga memiliki peranan penting dalam aktivitas antioksidan yang dihasilkan kulit bawang merah (Atala et al., 2017a; Fuentes et al., 2017a, 2020a). *Pathway* dan mekanisme kerja BZF yang ditemukan pada kulit bawang merah masih membutuhkan eksplorasi, salah satunya adalah melalui penentuan target reseptor dan interaksinya dengan protein lain yang berperan dalam mekanisme pembentukan stres oksidatif.

Aktivitas antioksidan kulit bawang merah bekerja secara langsung dan tidak langsung melalui mekanisme *radical scavenging* dan sintesis enzim antioksidan. Penurunan kadar produk stres oksidatif salah satunya dapat dideteksi melalui kadar *advanced oxidative protein product* (AOPP) yang merupakan hasil oksidasi protein oleh *reactive oxygen species* (ROS). AOPP merupakan parameter yang dapat dideteksi dengan metode sederhana dan memiliki waktu paruh yang panjang mencapai 19 hari sehingga dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif. Meskipun demikian, penggunaannya sebagai biomarker intoksikasi pestisida masih belum banyak dimanfaatkan (Dalmolin et al., 2020a; Grysczyńska et al., 2017). Penelitian ini bertujuan mengetahui efek antioksidan EKBM terhadap stres oksidatif pada tikus Wistar terpapar diazinon melalui pengukuran kadar AOPP plasma dan memprediksi target protein BZF.

Metode Penelitian

Pembuatan ekstrak etanol kulit bawang merah

Ekstrak etanol kulit bawang merah diperoleh dengan mencuci lapisan terluar pertama dan kedua dari umbi bawang merah yang diperoleh dari limbah industri bawang goreng di Kecamatan Silo, Kabupaten Jember. Kulit bawang merah yang sudah dibersihkan dan dijemur kemudian dimaserasi dan dilarutkan dengan etanol 96%. Ekstrak yang dihasilkan difiltrasi dengan kertas saring sebanyak tiga kali, kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C.

Perlakuan hewan coba

Perlakuan pada hewan coba dimulai dengan aklimatisasi 25 ekor tikus Wistar jantan berusia 2-3 bulan yang dibagi secara acak dalam lima kelompok (kelompok normal, kelompok kontrol diazinon, dan kelompok EKBM). Pada hari 1 sampai dengan 7, kelompok normal diberikan minyak jagung per oral, sedangkan empat kelompok lainnya diberikan diazinon 40 mg/kgBB per oral. Pada hari ke-8 sampai dengan hari ke-14, kelompok normal dan kelompok kontrol diazinon diberikan DMSO 3% per oral, sedangkan tiga kelompok perlakuan mendapat EKBM 600, 900, dan 1200 mg/kgBB.

Pada hari ke-15, darah diekstraksi dan diproses untuk memperoleh plasma yang akan digunakan untuk pengukuran kadar AOPP. Seluruh prosedur yang dilakukan pada hewan coba telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan surat ijin etik No. 1463/H25.1.11/KE/2021.

Pengukuran kadar AOPP plasma

Pengukuran kadar AOPP dilakukan dengan metode yang dilakukan oleh Witko-Sarsat *et al.* (Ronique Witko-Sarsat *et al.*, 2003; Witko-Sarsat *et al.*, 1996). Sampel darah diambil dari jantung tikus dan ditampung di tabung EDTA, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan plasma. Sebanyak 200 μ l plasma ditambahkan 600 μ l *phosphate buffer saline* (PBS) dan 100 μ l KI kemudian diinkubasi selama 2 menit sebelum ditambahkan 200 μ l asam asetat. Absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 340 nm. Larutan blanko dibuat dengan menggunakan 800 μ l PBS dan 100 μ l KI.

Analisis statistik kadar AOPP plasma

Data rerata \pm *standard deviation* kadar AOPP plasma setiap kelompok dianalisis secara statistik menggunakan *One-Way ANOVA*. Untuk mengetahui perbedaan antarkelompok, analisis statistik dilanjutkan dengan uji *Least Significant Difference (LSD) post hoc test (multiple comparisons)*.

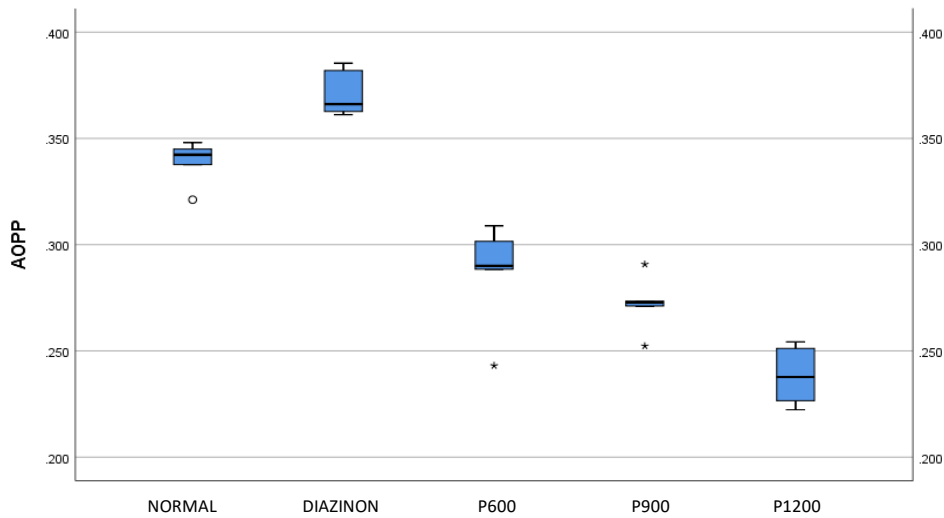
Prediksi target protein BZF

Prediksi target protein BZF dilakukan menggunakan *platform* bioinformatika *Swiss Target Prediction* (<http://www.swisstargetprediction.ch/>). *Simplified molecular-input line-entry system* (SMILES) dari senyawa BZF dimasukkan sesuai dengan karakterisasi yang dilakukan oleh Fuentes *et al* (Fuentes *et al.*, 2020a) untuk menentukan probabilitas target proteinnya.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Penelitian

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas, didapatkan nilai $p > 0,05$ sehingga disimpulkan data terdistribusi normal dan varian data homogen ($p = 0,234$). Hasil nilai p pada uji *One-Way ANOVA* adalah 0,000 ($p < 0,05$), yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antarkelompok. Kadar AOPP plasma pada seluruh kelompok tikus disajikan pada Gambar 1. Kelompok diazinon yang diberikan diazinon pada hari ke-1 sampai dengan hari ke-7 menunjukkan kadar AOPP lebih tinggi ($0,372 \mu\text{m/L} \pm 0,011$) dibandingkan kelompok normal ($0,339 \mu\text{m/L} \pm 0,01$) ($p < 0,05$). Seluruh kelompok perlakuan yang diberikan EKBM (P600, P900, dan P1200) pada hari ke 8-14 menunjukkan penurunan kadar AOPP (berturut-turut $0,286 \mu\text{m/L} \pm 0,026$; $0,274 \mu\text{m/L} \pm 0,014$, dan $0,2384 \mu\text{m/L} \pm 0,0142$) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$).



Gambar 1
Kadar AOPPs plasma tikus Wistar yang diinduksi diazinon

Uji *post hoc* (*multiple comparisons*)-menggunakan LSD menunjukkan perbedaan yang signifikan antarkelompok ($p < 0,000$), kecuali kelompok P600 dan P900 dengan nilai p sebesar 0,174.

Probabilitas target protein dari BZF pada kulit bawang merah berdasar pada hasil analisis bioinformatika menggunakan *Swiss Target Prediction* ditampilkan pada Tabel 1. Terdapat empat target protein yang memiliki skor probabilitas $>0,65$, yaitu KCNA3, KIT, FGR1, dan PSMB5. Target protein dengan skor di atas 0,65 menunjukkan bahwa protein tersebut memiliki indeks similiaritas di atas ambang untuk dapat berikatan dengan molekul BZF. Skor 1,0 merupakan skor maksimal yang menunjukkan bahwa molekul yang diuji identik dengan molekul bioaktif lain yang telah diketahui mampu berikatan dengan target protein.

Tabel 1
Probabilitas target protein dari BZF

<i>Target</i>	<i>Common name</i>	<i>Target Class</i>
<i>Voltage-gated potassium channel subunit Kv1.3</i>	KCNA3*	Voltage-gated ion channel
<i>Stem cell growth factor receptor</i>	KIT*	Kinase
<i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>	FGFR1*	Kinase
<i>Proteasome Macropain subunit MBl</i>	PSMB5*	Protease
<i>Fucosyltransferase 5</i>	FUT5	Enzyme

Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium Cepa* L.) Menurunkan Kadar *Advanced Oxidation Protein Product* (AOPP) Plasma Pada Tikus Wistar Terpapar Diazinon

<i>CMP-N-acetylneuraminate-beta-galactosamide-alpha-2,3-sialyltransferase 1</i>	ST3GAL1	Transferase
<i>Beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1</i>	ST6GAL1	Transferase
<i>Matrix metalloproteinase 12</i>	MMP12	Protease
<i>Metabotropic glutamate receptor 2 (by homology)</i>	GRM2	Family C G protein-coupled receptor
<i>Monoamine oxidase B</i>	MAOB	Oxidoreductase
<i>Kallikrein 1</i>	KLK1	Protease
<i>Kallikrein 2</i>	KLK2	Protease
<i>Cyclooxygenase-1</i>	PTGS1	Oxidoreductase
<i>Cyclooxygenase-2</i>	PTGS2	Oxidoreductase

*)target protein dengan indeks similaritas BZF terhadap molekul bioaktif yang telah diketahui sebelumnya

Pembahasan

Stres oksidatif merupakan kondisi yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang menyebabkan terganggunya proses *redox* dan akhirnya mengakibatkan kerusakan selular. Stres oksidatif diketahui memainkan peranan penting dalam berbagai penyakit yang diakibatkan oleh proses inflamasi seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, gagal ginjal, diabetes mellitus, dislipidemia, dan kanker (Gonçalves et al., 2021).

Salah satu biomarker stres oksidatif adalah AOPP, merupakan produk oksidasi protein yang mengandung gugus ditirosin, pentosidin, dan karbonil. Biomarker ini pertama kali digunakan untuk mendeteksi pasien dengan penyakit ginjal oleh Witko-Sarsat *et al* pada tahun 1996. Secara kuantitatif, AOPP menunjukkan intensitas stres oksidatif terkait dengan kemampuannya dalam menginduksi sitokin pro-inflamatori dan *adhesive molecules* (Conti et al., 2019). Secara struktur, AOPP analog dengan biomarker stres oksidatif lain pada penyakit degeneratif, yaitu *advanced glycation end-product* (AGEs) yang memiliki reseptor sama dengan AOPP sehingga menunjukkan hasil uji kimia klinik yang sama (Conti et al., 2019). AOPP dapat dideteksi dalam plasma dengan jangka waktu yang cukup panjang karena waktu paruhnya mencapai 19 hari (Gryszczyńska et al., 2017).

Pada penelitian ini, kadar AOPP plasma pada kelompok diazinon menunjukkan peningkatan yang signifikan dibanding kelompok normal tanpa perlakuan (Uji *post hoc* LSD $p < 0,05$). Hal ini menunjukkan adanya proses stres oksidatif yang diakibatkan oleh pemberian diazinon. Stres oksidatif akibat pestisida golongan organofosfat diazinon dapat terjadi akibat inhibisi dari asetilkolinesterase, blok kanal sodium dan potasium, ROS, dan disfungsi fisiologi selular yang kemudian menyebabkan perubahan fungsi vital dan metabolisme dari sel. Semua proses tersebut pada akhirnya dapat menyebabkan kematian sel termasuk nekrosis selular dan apoptosis (Deyashi & Chakraborty, 2016). Pemberian diazinon secara oral sebelumnya dilaporkan dapat menginduksi produksi ROS dalam kadar yang tinggi dan oksidasi makro-molekul selular seperti lipid, DNA, asam nukleat,

dan protein melalui proses reduksi glutation. Proses ini dapat menyebabkan inflamasi jaringan pada sistem vaskular, ginjal, dan saraf. Oksidasi makromolekul protein oleh ROS akan menghasilkan senyawa AOPP yang dapat dideteksi pada plasma dan jaringan, sehingga AOPP utamanya menunjukkan jumlah agregat protein yang rusak akibat stres oksidatif dan menunjukkan level stres oksidatif yang terjadi pada tubuh (Georgiadis et al., 2018). Keberadaan AOPP pada plasma juga disebutkan berkorelasi dengan aktivitas paraoxonase-1 (PON-1) seperti *arylesterase* (AREase) dan *cytidine monophosphatase* (CMPase) yang merupakan biomarker intoksikasi organofosfat sehingga mengindikasikan bahwa kadar AOPP secara spesifik dapat digunakan sebagai biomarker baru terhadap kerusakan oksidatif pada subjek yang terpapar pestisida organofosfat (Dalmolin et al., 2020b).

Seerti yang ditampilkan pada Gambar 1, kadar AOPP pada ketiga kelompok perlakuan secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok normal ($p < 0,05$) dan antara kelompok P600 dan P900 menunjukkan perbedaan tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian EKBM pada dua dosis tersebut memiliki kapasitas yang sama dalam menurunkan kadar AOPP plasma sehingga dosis 600 mg/kgBB sudah cukup untuk menetralkan stres oksidatif akibat paparan diazinon. Hal ini mengindikasikan adanya peranan flavonoid yang terkandung dalam EKBM sebagai senyawa antioksidan. Studi yang dilakukan oleh Rahima *et al* menunjukkan bahwa total flavonoid pada EKBM mencapai 228,1 mg QE/g (ekuivalen dengan kandungan kuersetin), sehingga 600 mg/kgBB EKBM ekuivalen dengan 136,86 mg QE/kgBB (Rahima et al., 2022a). Dosis kuersetin 60-2000 mg disebutkan sebagai *range* dosis terapeutik kuersetin yang dapat memberikan efek antioksidan dalam terapi inflamasi hingga karsinoma (El-Saber Batiha et al., 2020).

Kuersetin pada kulit bawang merah mencapai 3-5 kali lipat lebih banyak dibanding bagian bulbus dari bawang merah (Škerget et al., 2009). Kuersetin dapat menetralkan ROS dan oksidan yang terbentuk akibat paparan zat kimia seperti diazinon, baik secara langsung melalui mekanisme *radical scavenging* pada reaksi *redox* seperti *hydrogen atom transfer (HAT)*, *sequential proton loss electron transfer (SPLET)*, dan *electron transfer-proton transfer (ET-PT)* (Vásquez-Espinal et al., 2019), maupun secara tidak langsung melalui regulasi ekspresi gen yang mengatur proses eliminasi ROS dan atau mensintesis enzim-enzim antioksidan (Fuentes et al., 2017b). Kuersetin dapat mengikat ion logam seperti Fe^{2+} dan Cu^{+} yang berperan dalam proses terbentuknya *radical hydroxyl* dan *superoxide* sehingga secara simultan menekan pembentukan AOPP. Selain itu, kuersetin dapat menstimulasi *glutation* yang berperan dalam memecah *superoxide* menjadi H_2O dan O_2 (Oktaviyanti et al., 2016; Xu et al., 2019).

Peran langsung kuersetin sebagai antioksidan secara *in vivo* diragukan karena rendahnya kadar kuersetin yang dideteksi pada plasma setelah konsumsi bahan makanan yang kaya akan kuersetin. Perlakuan seperti pemanasan pada bahan makanan yang mengandung kuersetin juga dapat menghilangkan potensi antioksidannya. Studi yang dilakukan oleh Fuentes *et al* pada tahun 2017 dan 2020 menunjukkan bahwa proses oksidasi alami pada kulit bawang merah menghasilkan turunan-turunan kuersetin dengan

kapasitas antioksidan yang justru lebih besar, salah satunya adalah 2-(3,4-dihydroxybenzoyl)-2,4,6-trihydroxy-3(2H)-benzofuranone (BZF). BZF hanya ditemukan pada bagian kulit dari kelompok bawang, hampir tidak ditemukan pada bagian bulbus. Senyawa ini memiliki aktivitas antioksidan 200 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kuersetin (Atala et al., 2017; Fuentes et al., 2017, 2020).

..... Struktur kimia BZF yang dianalisis melalui *platform* bioinformatika SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) yang ditampilkan pada Tabel 1 menunjukkan probabilitas target protein BZF terhadap molekul bioaktif yang telah diketahui sebelumnya. Skor prediksi tertinggi menunjukkan probabilitas ikatan antara BZF dengan KCNA3, yaitu *voltage-gated potassium channel subunit Kv1.3*. Senyawa BZF diprediksi dapat memodulasi kanal *Kv1.3* yang berperan secara langsung dalam pembentukan ROS (Deyashi & Chakraborty, 2016). Kanal *Kv1.3* yang merupakan protein membran integral ini diekspresikan pada mitokondria sel limfosit T, makrofag, fibroblas, platelet, osteoklas, mikroglia, oligodendrosit, dan pada jaringan otak, paru, pankreas, timus, limpa, limfe nodi, dan testis. Mitokondria merupakan lokasi utama produksi ROS sehingga modulasi kanal *Kv1.3* mempengaruhi konsentrasi ROS dalam sel (Styles et al., 2021). Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai bentuk interaksi antara BZF dan kanal *Kv1.3* dan efek yang ditimbulkan.

Kesimpulan

EKBM dengan dosis efektif 600 mg/kgBB dapat menetralkan stres oksidatif akibat paparan diazinon yang ditunjukkan dengan penurunan kadar AOPP plasma. BZF diprediksi memiliki target protein dengan probabilitas tertinggi, yaitu pada Kanal Potasium *Kv1.3*.

BIBLIOGRAFI

- Ajibade, T. O., Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Asenuga, E. R., Afolabi, J. M., & Adedapo, A. A. (2016). Mitigation of diazinon-induced cardiovascular and renal dysfunction by gallic acid. *Interdisciplinary Toxicology*, 9(2), 66–77. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0008>
- Atala, E., Fuentes, J., Wehrhahn, M. J., & Speisky, H. (2017a). Quercetin and related flavonoids conserve their antioxidant properties despite undergoing chemical or enzymatic oxidation. *Food Chemistry*, 234, 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.023>
- Atala, E., Fuentes, J., Wehrhahn, M. J., & Speisky, H. (2017b). Quercetin and related flavonoids conserve their antioxidant properties despite undergoing chemical or enzymatic oxidation. *Food Chemistry*, 234, 479–485. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.023>
- Conti, G., Caccamo, D., Siligato, R., Gembillo, G., Satta, E., Pazzano, D., Carucci, N., Carella, A., del Campo, G., Salvo, A., & Santoro, D. (2019). Association of higher advanced oxidation protein products (AOPPs) levels in patients with diabetic and hypertensive nephropathy. *Medicina (Lithuania)*, 55(10). <https://doi.org/10.3390/medicina55100675>
- Dalmolin, S. P., Dreon, D. B., Thiesen, F. V., & Dallegrave, E. (2020a). Biomarkers of occupational exposure to pesticides: Systematic review of insecticides. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 75. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103304>
- Dalmolin, S. P., Dreon, D. B., Thiesen, F. V., & Dallegrave, E. (2020b). Biomarkers of occupational exposure to pesticides: Systematic review of insecticides. In *Environmental Toxicology and Pharmacology* (Vol. 75). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.103304>
- Deyashi, M., & Chakraborty, S. B. (2016). Pesticide Induced Oxidative Stress and The Role of Antioxidant Defense System in Animal Body. *Harvest*, 2(1), 1–14.
- El-Saber Batiha, G., Beshbishy, A. M., Ikram, M., Mulla, Z. S., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., Algammal, A. M., & Ali Elewa, Y. H. (2020). The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: Quercetin. In *Foods* (Vol. 9, Issue 3). MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/foods9030374>
- Farhat, J., Alzyoud, L., Alwahsh, M., & Al-Omari, B. (2022). Structure–Activity Relationship of Benzofuran Derivatives with Potential Anticancer Activity. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers14092196>

Ekstrak Etanol Kulit Bawang Merah (*Allium Cepa* L.) Menurunkan Kadar *Advanced Oxidation Protein Product* (AOPP) Plasma Pada Tikus Wistar Terpapar Diazinon

- Fuentes, J., Arias-Santé, M. F., Atala, E., Pastene, E., Kogan, M. J., & Speisky, H. (2020a). Low nanomolar concentrations of a quercetin oxidation product, which naturally occurs in onion peel, protect cells against oxidative damage. *Food Chemistry*, 314. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126166>
- Fuentes, J., Arias-Santé, M. F., Atala, E., Pastene, E., Kogan, M. J., & Speisky, H. (2020b). Low nanomolar concentrations of a quercetin oxidation product, which naturally occurs in onion peel, protect cells against oxidative damage. *Food Chemistry*, 314. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126166>
- Fuentes, J., Atala, E., Pastene, E., Carrasco-Pozo, C., & Speisky, H. (2017a). Quercetin Oxidation Paradoxically Enhances its Antioxidant and Cytoprotective Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(50), 11002–11010. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05214>
- Fuentes, J., Atala, E., Pastene, E., Carrasco-Pozo, C., & Speisky, H. (2017b). Quercetin Oxidation Paradoxically Enhances its Antioxidant and Cytoprotective Properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(50), 11002–11010. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05214>
- Georgiadis, G., Mavridis, C., Belantis, C., Zisis, I. E., Skamagkas, I., Fragkiadoulaki, I., Heretis, I., Tzortzis, V., Psathakis, K., Tsatsakis, A., & Mamoulakis, C. (2018). Nephrotoxicity issues of organophosphates. *Toxicology*, 406–407, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.07.019>
- Gonçalves, R. V., Costa, A. M. A., & Grzeskowiak, L. (2021). Oxidative Stress and Tissue Repair: Mechanism, Biomarkers, and Therapeutics. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2021). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2021/6204096>
- Gryszczyńska, B., Formanowicz, D., Budzyń, M., Wanic-Kossowska, M., Pawliczak, E., Formanowicz, P., Majewski, W., Strzyzewski, K. W., Kasprzak, M. P., & Iskra, M. (2017). Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4975264>
- Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., el Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., Scoccianti, C., Mattock, H., Straif, K., Blair, A., Fritschi, L., McLaughlin, J., Sergi, C. M., Calaf, G. M., le Curieux, F., Baldi, I., Forastiere, F., Kromhout, H., 't Mannetje, A., ... Zeise, L. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, 16(5), 490–491. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)
- Hadichegeni, S., Goliaei, B., Taghizadeh, M., Davoodmanesh, S., Taghavi, F., & Hashemi, M. (2018). Characterization of the interaction between human serum albumin and diazinon via spectroscopic and molecular docking methods. *Human and Experimental Toxicology*, 37(9), 959–971. <https://doi.org/10.1177/0960327117741752>

- Indratin, Arief Budihardjo, M., & Helmi, M. (2020). Geospatial model of organophosphate insecticide residues in shallot land in Wanasari Sub-district, Brebes Regency, Central Java Province, Indonesia. *E3S Web of Conferences*, 202. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202020206010>
- Kunti Sri Panca Dewi, I. G. A., Putra Manuaba, I. B., Sutirta Yasa, I. W. P., & Satriyasa, B. K. (2018). Methanol extract of mangosteen peel (*Garcinia mangostana* L.) increase activity acetylcholinesterase and glutathione peroxidase and reduce MDA in diazinon exposed rat. *Bali Medical Journal*, 7(3). <https://doi.org/10.15562/bmj.v7i3.979>
- Lusi, A. S., Sari, B. L., Indriani, L., & Jupersio, J. (2017). Penentuan Kadar Flavonoid Ekstrak Etanol 70% Kulit Bawang Merah (*Allium cepa* L.) dengan Metode Maserasi dan MAE (Microwave Assisted Extraction). *Fitofarmaka*, 7(2), 15–22.
- Mariyono, J., Kuntariningsih, A., & Kompas, T. (2018). Pesticide use in Indonesian vegetable farming and its determinants. *Management of Environmental Quality: An International Journal*, 29(2), 305–323. <https://doi.org/10.1108/MEQ-12-2016-0088>
- Oktaviyanti, I. K., Thalib, I., & Suhartono, E. (2016). The Protective Efficacy of Quercetin on Mefenamic Acid-Induced Gastric Mucosal Damage. In *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* (Vol. 8, Issue 10). www.ijpcr.com
- Park, M. J., Ryu, D. H., Cho, J. Y., Ha, I. J., Moon, J. S., & Kang, Y. H. (2018). Comparison of the antioxidant properties and flavonols in various parts of Korean red onions by multivariate data analysis. *Horticulture Environment and Biotechnology*, 59(6), 919–927. <https://doi.org/10.1007/s13580-018-0091-2>
- 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.
- Rahima, S. A., Dewi, R., Rumastika, N. S., & Helianti, D. (2022a). Shallot (*Allium cepa* L.) Skin Ethanol Extract Neutralizes Liver Oxidative Stress in Diazinon-Induced Wistar Rats. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 6(1). <https://doi.org/10.30651/jqm.v6i1.8038>
- Rahima, S. A., Dewi, R., Rumastika, N. S., & Helianti, D. (2022b). Shallot (*Allium cepa* L.) Skin Ethanol Extract Neutralizes Liver Oxidative Stress in Diazinon-Induced Wistar Rats. *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 6(1). <https://doi.org/10.30651/jqm.v6i1.8038>
- Ronique Witko-Sarsat, V. É., Gausson, R., Nguyen, A.-T., Touam, M., Druëke, T., Druëke, D., Santangelo, F., & Atrice Descamps-Latscha, B. É. (2003). AOPP-induced activation of human neutrophil and monocyte oxidative metabolism: A potential target for N-acetylcysteine treatment in dialysis patients. *Kidney International*, 64(1), 82–91.

- Singleton, S. T., Lein, P. J., Dadson, O. A., McGarrigle, B. P., Farahat, F. M., Farahat, T., Bonner, M. R., Fenske, R. A., Galvin, K., Lasarev, M. R., Anger, W. K., Rohlman, D. S., & Olson, J. R. (2015). Longitudinal assessment of occupational exposures to the organophosphorous insecticides chlorpyrifos and profenofos in Egyptian cotton field workers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218(2), 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2014.10.005>
- Škerget, M., Majhenić, L., Bezjak, M., & Knez, D. (2009). Antioxidant, Radical Scavenging and Antimicrobial Activities of Red Onion (*Allium cepa* L) Skin and Edible Part Extracts. *Chem. Biochem. Eng*, 23(4), 435–444.
- Styles, F. L., Al-Owais, M. M., Scragg, J. L., Chuntharpursat-Bon, E., Hettiarachchi, N. T., Lippiat, J. D., Minard, A., Bon, R. S., Porter, K., Sukumar, P., Peers, C., & Roberts, L. D. (2021). Kv1.3 voltage-gated potassium channels link cellular respiration to proliferation through a non-conducting mechanism. *Cell Death and Disease*, 12(4). <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03627-6>
- Vásquez-Espinal, A., Yañez, O., Osorio, E., Areche, C., García-Beltrán, O., Ruiz, L. M., Cassels, B. K., & Tiznado, W. (2019). Theoretical Study of the Antioxidant Activity of Quercetin Oxidation Products. *Frontiers in Chemistry*, 7. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00818>
- Witko-Sarsat, V., Friedlander, M., Capeillere-Blandin, C., Nguyen-Khoa, T., Nguyen, A. T., Zingraff, J., Jungers, P., & Descamps-Latscha, B. (1996). Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. In *Kidney International* (Vol. 49).
- World Health Organization. (2018). *Global report on insecticide resistance in malaria vectors: 2010-2016 Global Malaria Programme*.
- Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>

Copyright holder:

Sheilla Rachmania, Rosita Dewi, Dina Helianti, Ayu Munawaroh (2022)

First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

This article is licensed under:

