

# **PENGARUH EKSTRAK UMBI BAWANG TIWAI (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN TERHADAP DIAMETER LUMEN TUBULUS GINJAL MENCIT BETINA (*Mus musculus* L.) YANG DIPAPAR RHODAMIN B**

Adi Efendi<sup>1</sup>, Rusdiati Helmidanora<sup>1</sup> dan Eka Siswanto Syamsul<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Samarinda  
Email : adimuhammad121@gmail.com

## **ABSTRACT**

*The circulating food may contain Rhodamine B, rhodamine B is one of the compounds that trigger free radicals that can damage the kidney tubules by affecting the reabsorption process so that inflammation causes the diameter of the lumen of the kidney tubules. Tiwai onions contain flavonoid and polyphenolic compounds which are antioxidants. Antioxidants can overcome free radicals by the transfer of hydrogen atoms. This research is true experimental research, namely, the sample used for the experiment and as a control group is taken randomly from a certain population. The purpose of this study was to determine the effect of tiwai onion bulb extract (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) as an antioxidant on the renal tubular diameter of female mice exposed to rhodamine B and to determine the Effective Dose 50 (ED<sub>50</sub>) of tiwai onion bulb extract that could affect the diameter of the kidney tubule lumen of mice. females exposed to rhodamine B. The study was conducted using 25 female mice which were divided into 5 groups, namely the negative treatment group was given rhodamine B 0.08mg/25gBW, the positive group was given rhodamine B 0.08mg/25gBW and vitamin C 1.3mg/25gBW, the positive group was given rhodamine B 0.08mg/25gBW and vitamin C 1.3mg/25gBW. Treatment 1 (P1) was given rhodamine B 0.08mg/25gBW and tiwai onion bulb extract 1.25mg/25gBW, treatment group 2 (P2) was given rhodamine B 0.08mg/25gBW and tiwai onion bulb extract 2.5 mg/25gBW and Treatment group 3 (P3) was given rhodamine B 0.08 mg/25gBW and tiwai onion extract 5 mg/25gBW with the treatment carried out every day for 15 days. The results of the activity of tiwai onion tuber extract were observed from the histology of the kidney tubules of mice in the form of the diameter of the lumen of the kidney tubules by analyzing using ANOVA followed by Tukey's test  $p = <0.05$ . The results showed that the administration of tiwai onion tuber extract was significant ( $p < 0.05$ ) on the renal tubular lumen diameter variable by showing an increase in the size of the lumen diameter. Thus, the administration of tiwai onion bulb extract can improve the renal tubular lumen with the effect of ED<sub>50</sub> on the tiwai onion bulb extract of 1.28 mg/25gBW.*

**Keywords:** Rhodamine B, Tiwai Onion, Diameter of the Lumen of the Renal Tubules

## PENDAHULUAN

Peningkatan kualitas sumber daya manusia (SDM) salah-satunya ditentukan oleh keamanan pangan yang dikonsumsi. Keamanan pangan merupakan suatu hal yang harus diperhatikan karena dapat berdampak pada kesehatan, baik bagi anak-anak maupun orang dewasa. Makanan yang beredar di pasaran secara umum dihasilkan melalui proses teknologi tinggi yang tidak menutup kemungkinan ditambahkan zat aditif untuk memperpanjang masa konsumsi ataupun memperindah warna dan menambahkan cita rasa suatu produk dan sering disebut Bahan Tambahan Pangan (BTP)<sup>(9)</sup>. Menurut data dari laporan BPOM RI, Pada tahun 2019, BPOM RI menemukan sampel pangan jajanan yang mengandung pewarna yang dilarang seperti Rhodamin B. Hasilnya, seluruh jajanan yang diteliti tersebut mayoritas mengandung 4 jenis zat berbahaya yang tidak memenuhi syarat, yakni rhodamin B 38,3 %, boraks 33,4 %, dan formalin 27,7 % dan *methanyl yellow*. Data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan pewarna bukan untuk pangan memiliki persentase yang paling besar dalam pencemaran bahan kimia pada pangan jajanan dibandingkan dengan boraks dan formalin sepanjang tahun 2019, insiden keracunan akibat mengonsumsi makanan menduduki posisi paling tinggi, yaitu 66,7%, dibandingkan dengan keracunan akibat penyebab lain, misalnya obat, kosmetika. Salah satu penyebab keracunan makanan adalah adanya cemaran<sup>(8)</sup>. Observasi yang dilakukan oleh BPOM menunjukkan ada 4 Jenis bahan berbahaya yang sering ditambahkan pada bahan makanan yaitu Rhodamin B, *Methanyl Yellow* (pewarna tekstil), formalin dan boraks<sup>(6)</sup>. Hasil penelitian menunjukkan temuan terbesar pada jajanan adalah Rhodamin B<sup>(4)</sup>.

Rhodamin B termasuk salah satu zat pewarna berbahaya dan dilarang

digunakan pada produk pangan. Namun demikian, penyalahgunaan Rhodamin B sebagai zat pewarna pada makanan masih sering terjadi di lapangan dan diberitakan di beberapa media massa<sup>(1)</sup>. Pengaruh buruk Rhodamin B bagi kesehatan antara lain menimbulkan iritasi pada saluran pernapasan, kulit, mata, dan saluran pencernaan<sup>(19)</sup>. Rhodamin B ada didalam makanan atau minuman sebagai zat pewarna, senyawa tersebut masuk ke dalam saluran pencernaan, kemudian melalui sirkulasi darah mengalami proses absorpsi, distribusi dan terakhir diekresikan oleh ginjal melalui urin<sup>(10)</sup>.

Ginjal merupakan organ penting untuk mengeluarkan zat yang tidak berguna bagi tubuh sehingga ginjal menjadi organ yang sangat rentan terhadap efek toksik. Salah satu bagian ginjal yang rawan terhadap kerusakan akibat toksisitas suatu zat yaitu tubulus proksimal karena berfungsi sebagai reabsorpsi 80% filtrate dan tubulus distal berfungsi sebagai reabsorpsi kembali natrium dan penambahan asam urat dalam urin. Hal ini dapat terjadi karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik dan karakter tubulus yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor<sup>(17)</sup>. Zat kimia pemicu toksisitas yang terlalu banyak pada ginjal dapat menyebabkan kerusakan sel ginjal bahkan sampai terjadi kematian sel atau nekrosis terutama pada tubulus ginjal<sup>(6)</sup>.

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas dan dalam tingkat molekul dapat menonaktifkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan dapat menghambat atau memperlambat reaksi oksidasi dengan memutuskan reaksi rantai radikal. Penelitian mengenai senyawa antioksidan telah banyak dilakukan khususnya senyawa antioksidan nonenzimatis. Antioksidan nonenzimatis ditemukan dalam sayuran dan buah-

buah. Senyawa antioksidan diantaranya

flavonoid, -karoten, vitamin E, vitamin C, bilirubin, dan albumin <sup>(6)</sup>.

tiwai (*Eleutherine americana* Merr.)<sup>(11)</sup>. Bawang tiwai memiliki senyawa bioaktif berupa alkaloid, flavonoid, fenolik, saponin yang berfungsi sebagai antioksidan <sup>(2)</sup>. Selain itu, bawang tiwai mengandung senyawa metabolit sekunder golongan naftokuinon dan turunannya seperti *elecanacin*,

yaitu

Salah satu tanaman yang memiliki senyawa antioksidan adalah bawang

*eleutherin*, *eleutherol*, *eleutherinon*. Naftokuinon dikenal sebagai antimikroba, antifungal, antiviral, dan antiparasitik. Selain itu, naftokuinon memiliki bioaktivitas sebagai antikanker dan antioksidan yang biasanya terdapat di dalam sel vakuola dalam bentuk glikosida <sup>(5)</sup>.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* yaitu sampel yang digunakan untuk eksperimen maupun sebagai kelompok kontrol diambil secara random dari populasi tertentu <sup>(13)</sup>. Penelitian eksperimen adalah metode sistematis guna membangun hubungan yang mengandung fenomena sebab akibat (*causal-effect relationship*)<sup>(12)</sup>. Bentuk desain penelitian yang dipilih adalah *Post-test Only Control Group Design*. Dalam desain ini kelompok eksperimen maupun kelompok kontrol dipilih secara random. Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit betina DDY dengan 5 kelompok yaitu masing-masing kelompok dipapar dengan radikal bebas (rhodamin B), kemudian diberikan ekstrak bawang tiwai. Setelah itu dilakukan perlakuan, kemudian mencit diterminasi dan selanjutnya dilakukan pengukuran variabel dependen/terikat pada masing-masing kelompok dan dibandingkan. Sampel adalah bagian dari jumlah dan karakteristik yang

dimiliki populasi tersebut <sup>(6)</sup>. Kriteria Inklusi : Mencit Betina DDY, Berat badan 20-30 gram, Usia 3-4 bulan, Mencit dalam keadaan sehat dan Kriteria Eksklusi: Sedang hamil atau menyusui dan Mencit terdapat cacat fisik

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengaruh dari ekstrak umbi bawang tiwai pada lumen tubulus ginjal diamati dari hasil preparat histologi tubulus ginjal mencit yang telah dilakukan pewarnaan dengan hematoksin-eosin. Pengamatan histologi menggunakan mikroskop Bilokular merek Olympus XC 30 dengan perbesaran 400 kali. Hasil pengamatan berupa gambar diamati dengan Software Image Raster 3.0. Pengamatan dilakukan dari 4 lapang pandang yang berbeda dan dipilih tubulus pada bagian terdekat dengan glomerulus. Pengamatan dilakukan untuk mengetahui perbedaan diameter lumen pada tiap kelompok perlakuan secara mikroskopis. Hasil dari pengukuran diameter lumen tubulus ginjal sebagai berikut

Tabel 1. Hasil Pengamatan

Mencit Kelompok	Ukuran Diameter Lumen Tubulus ( $\mu\text{m}$ )					Mean $\pm$ SD
	1	2	3	4	5	
<b>K -</b>	13.08	16.25	12.88	14.22	16.39	14.56 $\pm$ 1.68325
<b>K +</b>	27.04	27.11	25.80	33.60	28.79	28.46 $\pm$ 3.05952
<b>P 1</b>	39.29	37.54	38.66	39.98	38.86	38.86 $\pm$ 0.89743
<b>P 2</b>	42.36	41.68	44.32	41.93	41.06	42.27 $\pm$ 1.23879
<b>P 3</b>	49.60	47.84	49.27	47.28	48.53	48.50 $\pm$ 0,96537

Berdasarkan hasil pengamatan perbedaan diameter lumen tubulus ginjal mencit yang telah diberikan perlakuan menunjukkan bahwa kelompok perlakuan kontrol negatif memiliki diameter terkecil dibandingkan kelompok perlakuan yang lain karena hanya diberikan perlakuan berupa rhodamin B. Sedangkan diameter lumen tubulus ginjal tertinggi ditunjukkan pada kelompok perlakuan 3 yang diberikan rhodamin B dosis 0,08mg/25gBB dan ekstrak umbi bawang tiwai dengan dosis 5 mg/mg25gBB. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak umbi bawang tiwai dapat mempengaruhi diameter lumen tubulus ginjal mencit yang dipapar rhodamin B. Rata-rata diameter lumen K (-) sebesar 14.56  $\mu\text{m}$ , sedangkan kelompok K (+) diameter lumen sebesar 28.46  $\mu\text{m}$ . Hal ini dikarenakan pada kontrol (-) diberikan rhodamin B. Rhodamin B memiliki gugus Cl- yang memiliki sifat radikal. Sehingga terjadi penyempitan pada diameter lumen tubulus ginjal mencit karena pembesaran pada epitel tubulus. Pemberian vitamin C merupakan antioksidan yang dapat mendonorkan elektron pada radikal bebas<sup>(17)</sup>. Sehingga dapat mengurangi penyempitan diameter lumen yang disebabkan oleh radikal bebas.

Perbedaan terlihat juga pada pemberian ekstrak umbi bawang tiwai pada kelompok perlakuan 1, 2 dan 3 yang diberikan ekstrak umbi bawang tiwai sebagai antioksidan. Perlakuan 1 memiliki rata-rata diameter lumen 38.86

$\mu\text{m}$ , perlakuan 2 memiliki rata-rata diameter lumen 42.27  $\mu\text{m}$ . Sedangkan kelompok perlakuan 3 memiliki diameter lumen sebesar 48.50  $\mu\text{m}$ . Hal ini karena umbi bawang tiwai memiliki kandungan polifenol dan flavonoid. Polifenol dan flavonoid merupakan antioksidan yang dapat menangkap radikal dan menghasilkan aktivitas antioksidan. Berikut hasil gambar pengamatan preparat histologi pada lumen tubulus ginjal mencit yang dipapar rhodamin B.

Penelitian terhadap pengaruh ekstrak umbi bawang tiwai pada diameter lumen tubulus mencit betina yang dipapar radikal bebas berupa rhodamin B menunjukkan hasil bahwa ekstrak umbi bawang tiwai dapat menanggulangi radikal bebas dari rhodamin B. Hasil ini dibuktikan dari pengamatan preparat histopatologi ginjal mencit yang menunjukkan bahwa perlakuan kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan rhodamin B mengakibatkan penebalan penyempitan diameter tubulus ginjal mencit. Sedangkan perlakuan yang diberikan umbi bawang tiwai menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif.

Senyawa xenobiotik adalah semua senyawa kimia yang tidak dibutuhkan oleh tubuh (zat asing). Senyawa xenobiotik akan dikeluarkan melalui jalur metabolisme detoksifikasi sistem enzim fase 1 (monooksidase) dan fase 2

(konjugasi). Fase 1 dektosifikasi akan membuat produk senyawa xenobiotik menjadi kurang berbahaya dan fase 2 akan mengubahnya menjadi zat larut air. Sistem dektoksifikasi tidak spesifik, satu substrat bisa dikatalis oleh beberapa enzim dan satu enzim bisa mengkatalis beberapa substrat. Senyawa xenobiotik ada pula yang setelah dimetabolisme justru menjadi senyawa yang reaktif atau bersifat radikal bebas. Hal ini mengakibatkan radikal bebas akan berikatan dengan DNA atau protein dalam tubuh yang akan mengakibatkan efek toksik. Rhodamin B (tetraethyl-3',6'-diaminofluran) yang masuk ke dalam tubuh melalui cara oral, akan melalui saluran pencernaan makanan. Tetapi rhodamin B yang masuk dalam tubuh tidak bisa dieskresikan seluruhnya. Rhodamin b hanya sebesar 3-5% yang ditemukan dalam urin atau feses dalam bentuk yang tidak diubah<sup>(18)</sup>. Rhodamin B yang masuk dalam tubuh melalui proses penyerapan oleh *vena mesentrika* dan *vena porta hepatica* akan dimetabolisme di hepar. Proses metabolisme rhodamin B dimulai pada fase 1 dengan katalis enzim CYP. Pada proses fase 1 terjadi dietilasi yaitu rhodamin B ((9-(o-carboxyphenyl) - 6-(diethylamino) -3H-xanthen-3-ylidene) diethylamonium chloride) diuraikan menjadi 3',6'-diaminofluran dan N',N'-dietil -3',6' diaminofluran. Senyawa dari fase pertama merupakan senyawa radikal yang dapat merusak jaringan tubuh termasuk ginjal. Pada fase 1, enzim CYP mengaktivasi senyawa klorin dari rhodamin B dan menghasilkan radikal bebas yang sangat berbahaya karena memiliki reaktivitas yang tinggi untuk mencapai kestabilan tubuh<sup>(10)</sup>. Rhodamin B akan termetabolisme dihati melalui 2 tahap yaitu oksidasi yang dikatalis oleh sekelompok ezim CYP dan hidrolisis senyawa menjadi senyawa polar yang spesifik<sup>(10)</sup>. Hasil dari metabolisme rhodamin B akan dikeluarkan melalui

ginjal karena ginjal memiliki peran mengeksresi senyawa xenobiotik melalui urin<sup>(10)</sup>. Pada hasil penelitian yang dilakukan kontrol negatif yang diinduksi rhodamin B sebagai radikal bebas tampak adanya penyempitan pada lumen tubulus ginjal. Hal ini sesuai dengan literatur pemberian rhodamin B pada tikus putih menunjukkan tubulus ginjal mengalami hipertropi sehingga lumen tubulus terlihat menyatu<sup>(10)</sup>. Hal ini dikarenakan pemberian rhodamin B yang merupakan senyawa xenobiotik dapat menghasilkan radikal bebas. Radikal bebas dari rhodamin B dapat merusak ginjal<sup>(10)</sup>.

Penyempitan lumen tubulus dimungkinkan terjadi karena penebalan pada epitel tubulus. Penebalan epitel dimungkinkan karena terjadinya reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi atau radang merupakan respon alami tubuh pada setiap penyakit, trauma maupun cedera<sup>(15)</sup>. Inflamasi berfungsi menghancurkan, mengurangi, atau mengurung agen pencedera maupun jaringan yang mengalami cedera. Proses pembesaran epitel karena terjadinya pergeseran cairan ekstraseluler ke dalam sel yang diakibatkan adanya toksin<sup>(16)</sup>. Suatu zat kimia yang disekresi terlebih dahulu akan diakumulasi dalam tubulus proksimal atau bila zat kimia direabsorpsi dari urin akan melalui epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi. Proses pemekatan ini akan terakumulasi diginjal dan menyebabkan kerusakan pada ginjal. Pembengkakan epitel tubulus dimungkinkan terjadinya pergeseran air esktraseluler ke dalam sel. Pergeseran terjadi karena adanya toksin yang menyebabkan perubahan muatan listrik pada permukaan sel epitel tubulus, perubahan transpor aktif ion dan asam organik, dan kemampuan mengkosentrasikan dari ginjal yang akhirnya mengakibatkan tubulus rusak. Hal ini memungkinkan terjadinya penyempitan lumen hingga menutup. Terganggunya proses sekresi akan

mengakibatkan kerusakan pada ginjal<sup>(16)</sup>.

Radikal bebas dari rhodamin B dapat ditanggulangi oleh antioksidan. Antioksidan merupakan senyawa yang dapat meredam dampak negatif dari radikal bebas<sup>(17)</sup>. Senyawa antioksidan memiliki struktur molekul yang dapat memberikan satu elektronnya pada radikal bebas sehingga dapat memutuskan reaksi berantai radikal bebas. Pada penelitian ini penanggulangan radikal bebas dari rhodamin B digunakan umbi bawang tiwai sebagai antioksidan karena mengandung polifenol dan flavonoid. Hal ini sesuai literatur yang menyatakan umbi bawang tiwai memiliki senyawa bioaktif berupa alkaloid, flavonoid, saponin yang

berfungsi sebagai antioksidan<sup>(2)</sup>. Berdasarkan hasil penelitian pemberian ekstrak umbi bawang tiwai dengan dosis 1,25 mg/hari, dosis 2,5mg/hari dan 5 mg/hari dapat menanggulangi penyempitan lumen tubulus ginjal mencit yang dipapar radikal bebas dari rhodamine B. Hal ini dikarenakan umbi bawang tiwai mengandung polifenol, flavonoid, dosis ekstrak umbi bawang tiwai dengan 5 mg/hari menunjukkan perbaikan tubulus ginjal tertinggi. Antioksidan merupakan

senyawa yang dapat menetralkan radikal bebas dan dalam tingkat molekul dapat menonaktifkan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan dapat menghambat atau memperlambat reaksi oksidasi dengan memutuskan reaksi rantai radikal<sup>(3)</sup>. Senyawa fenol atau polifenol berperan sebagai *scavenger* (pemakan) radikal peroksil karena memiliki struktur molekul yaitu cincin aromatik dan gugus hidroksil yang mengandung hidrogen yang dapat berpindah. Antioksidan fenolik (ArOH) berperan memutuskan inisiasi radikal bebas oleh transfer atom hidrogen atau transfer elektron dengan cara membentuk kation radikal fenoksil yang secara cepat dan reversibel mengalami deprotonasi dan membentuk radikal fenoksil. Suatu radikal fenoksil dapat bergabung dengan radikal peroksil membentuk produk yang non-radikal. Antioksidan fenolik juga dapat bereaksi dengan radikal hidroksil atau sebagai agen penangkap terhadap senyawa genotoksik elektrofilik<sup>(17)</sup>. Enzim yang berperan dalam menghasilkan anion superperoksida, serta mencegah proses peroksidasi dengan mengurangi peroksidasi. Antioksidan fenolik mampu mencegah terjadinya autooksidasi lipid serta mampu menghambat oksidasi lipid dengan melalui penghambatan aktivitas enzim<sup>(17)</sup>.

**Tests of Normality**

Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.	
DiameterLumenTubulus	Kontrol Negatif	.242	5	.200 <sup>*</sup>	.847	5	.185
	Kontrol Positif	.271	5	.200 <sup>*</sup>	.840	5	.164
	P1	.209	5	.200 <sup>*</sup>	.977	5	.916
	P2	.271	5	.200 <sup>*</sup>	.885	5	.333
	P3	.186	5	.200 <sup>*</sup>	.955	5	.775

\*. This is a lower bound of the true significance.

Uji normalitas bertujuan untuk mengetahui apakah distribusi sebuah data mengikuti atau mendekati distribusi normal. Data yang baik mempunyai pola distribusi normal tanpa adanya condong kesalah satu sisi <sup>(12)</sup>. Pengujian normalitas dilakukan dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*. Dasar Pengambilan Keputusan Uji Normalitas dilihat jika nilai signifikansi  $> 0,05$  maka data berdistribusi normal. Jika nilai signifikansi  $< 0,05$  maka data tidak berdistribusi normal. Berdasarkan analisis output SPSS kontrol negatif memiliki nilai signifikansi sebesar 0,188, kontrol positif memiliki nilai signifikansi sebesar 0,164, Dosis I memiliki nilai signifikansi sebesar 0,916, Dosis II memiliki nilai signifikansi sebesar 0,333 dan Dosis III memiliki Nilai signifikansi sebesar 0,775. Maka data berdistribusi normal, karena nilai signifikansi lebih besar dari 0,05 ( $> 0,05$ ). Artinya, asumsi normalitas terpenuhi.

Dosis efektif rata-rata ( $ED_{50}$ ) adalah jumlah obat yang mencapai efek separuh maksimum, atau mencapai efek 50% pada kelompok hewan coba (Muchtaridi *et al.*, 2018). Berdasarkan dari hasil analisis menunjukkan bahwa  $ED_{50}$  yaitu sebesar 2,09 mg/25gBB. Hal ini menunjukkan bahwa dosis 1,28 mg/25gBB pemberian ekstrak umbi bawang tiwai dapat mencapai efek 50% pada kelompok hewan coba

## 1. SIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian ekstrak umbi bawang tiwai (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) pada pelebaran diameter lumen tubulus ginjal mencit betina yang dipapar rhodamin B.

*Effective dose 50% ( $ED_{50}$ )* ekstrak umbi bawang tiwai (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb.) diameter lumen sebesar 1,28 mg/25gBB

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abdurrahmansyah, Aini, F., & Chrislia, D. 2017. Analisis Zat Pewarna Rhodamin B pada Saus Cabai yang Beredar di Kampus Universitas Islam Negeri Raden Fatah Palembang. *Jurnal Biota*, Vol.3(No.1), 38-42.
2. Agustin, Y. M. N., Meylina, L. and Sastyarina, Y. 2020, *Uji Aktivitas Antioksidan Kombinasi Ekstrak Umbi Bawang Tiwai (Eleutherine bulbosa (Mill) Urb) dan Rimpang Kunyit (Curcuma domestica Val.)*, *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, 10(Mill), pp. 151–155. doi: 10.25026/mpc.v10i1.382.
3. Arindia, R. S. 2017. *Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (Phoenix Dactylifera) Terhadap Kuantitas Dan Kualitas Spermatozoa Mencit Balb/C Yang Dipapar Asap Rokok*. [Tesis]. Jember: Universitas Jember.
4. BPOM RI. 2019. *Laporan Tahunan 2019*. Jakarta.
5. Hidayah, A.S, Kiki M, Leni P. 2015. *Uji Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Dayak*. Prosiding Penelitian SpeSIA Unisba. ISSN 2460-6472.
6. Kemenkes., 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*. VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
7. Mayori. R., Marusin. N., Tjong, D. H. 2013. Pengaruh Pemberian Rodhamin B Terhadap Struktur Histologis Ginjal Mencit Putih (*Mus Musculus L.*). *Jurnal Biologi Universitas Andalas*. Vol. 2 No. 1
8. Paratmanitya, Y. and Veriani, A. (2016) 'Kandungan bahan tambahan

- pangan berbahaya pada makanan jajanan anak sekolah dasar di Kabupaten Bantul’, *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)*, 4(1), p. 49. doi: 10.21927/ijnd.2016.4(1).49-55.
9. Praja, D. I. (2015) *Zat Aditif Makanan: Manfaat Dan Bahaya*. Yogyakarta: Garudhawaca.
  10. Roosdiana, A., Oktavianie, D. A. and Lestari, P. Y. (2017) ‘Prosiding Seminar Nasional Kimia UNY 2017 Sinergi Penelitian dan Pembelajaran untuk Mendukung Pengembangan Literasi Kimia pada Era Global Ruang Seminar FMIPA UNY, 14 Oktober 2017’, *Prosiding Seminar Nasional Kimia UNY 2017*, 21(4), pp. 183–188.
  11. Saputra Hadi, S., Sampepana, E. and Yustini Eka, P. (2020) ‘Proses Ekstraksi Bawang Tiwai Terhadap Kandungan Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan’, *Jurnal Riset Teknologi Industri*, 14(1), p. 97. doi: 10.26578/jrti.v14i1.5746.
  12. Santoso, S. 2010. *Satistik Multivariat*. Jakarta: PT Elekk Media Komputindo
  13. Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta
  14. Sukardi. 2011. *Metodologi Penelitian Pendidikan Kompetensi dan Praktiknya*. Jakarta: PT Bumi Aksara
  15. Tandara, H. 2018. *Dari Diabetes Menuju Ginjal: Petunjuk Praktis Mencegah dan Mengalahkan Sakit Ginjal Dengan Diet Benar Dan Hidup Sehat*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama.
  16. Togatorop, D. *et al.* (2016) ‘Gambaran Histologi Ginjal Tikus Wistar Yang Diberikan Jus Tomat Setelah Diinduksi Dengan Monosodium Glutamat’, *Jurnal E-Biomedik (Ebm)*, 2(2).
  17. Wahyuningsih, S. P. A., Ma’unah, I. and Winarni, D. (2016) ‘Toksitas Kronis Polisakarida Krestin dari Ekstrak *Coriolus Versicolor* pada Histologi Ginjal dan Kadar Kreatinin Serum Mus Musculus’, *Basic Science to Comprehensive Education*, pp. 32–39.
  18. Webb J. M., Hansen. W. H. 2014. *Studies of The Metabolism of Rhodamine B. Toxicology and Applied Pharmacology*. Vol 3 No. 1
  19. Wijaya D. 2011. *Waspadai Zat Aditif dalam Makananmu*, Buku Biru, Jogjakarta.
  20. Yuslianti, E. R. 2018. *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. Yogyakarta: Deepublish