

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)
Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur Balb/C
yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Indra Bayu Aditya Effendi

30101900103

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.) TERHADAP KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)

(Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur Balb/C
yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Indra Bayu Aditya Efendi

30101900103

Telah dipertahankan di depan dewan penguji

Pada tanggal 2 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Azizah Hikma Safitri S.Si., M.Si

Anggota Tim Penguji

Dr. Muhammad Riza, M.Si.

Pembimbing II

dr. Nurina Tyagita M.Biomed.

Dr. Rita Kartika Sari, SKM. M.Kes.



Semarang, 16 Februari 2023
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,

Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Indra Bayu Aditya Efendi

NIM : 30101900103

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*ALLIUM CEPA L.*)
TERHADAP KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) (Studi Eksperimental
Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi Kristal
Monosodium Urat (MSU))”**

Adalah benar hasil karya saya sendiri dan penuh kesadaran saya tidak melakukan tindakan plagiasi. Apabila saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya siap menerima sanksi yang berlaku.

Semarang, 21 November 2022



(Indra Bayu Aditya Efendi)

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul “Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Kadar C-Reactive Protein (CRP) Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU)”

Shalawat serta salam peneliti haturkan pada junjungan Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalaam beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunnahnya.

Tujuan dari penyusunan Skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung. Atas selesainya penyusunan Skripsi ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

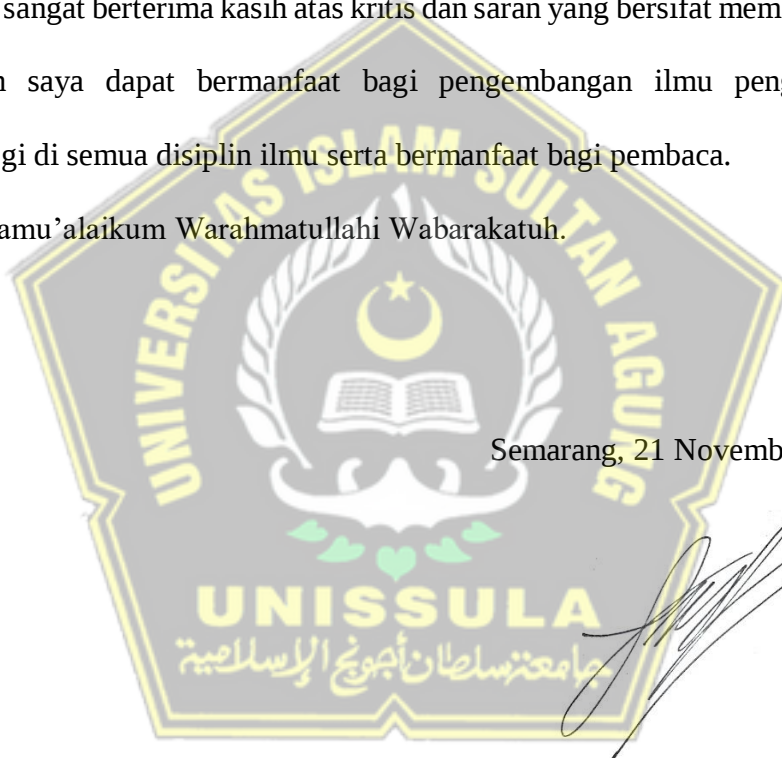
1. Dr. dr. Setyo Trisnadi Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. Azizah Hikma Safitri, S.Si., M. Si, selaku dosen pembimbing I dan dr. Nurina Tyagita, M. Biomed, selaku dosen pembimbing II yang telah sabar memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi.
3. dr. Rino Arianto Marswita Sp. PD, dan Dr. Rita Kartika Sari, SKM., M.Kes, selaku penguji skripsi yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan Skripsi ini.

4. Orangtua (Bapak Efendi Harsono dan Ibu Purwanti), dan keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan Skripsi ini.
5. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih atas bantuan dalam penyelesaian Skripsi ini.

Peneliti menyadari bahwa skripsi masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritis dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan saya dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di semua disiplin ilmu serta bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 21 November 2022



Indra Bayu Aditya Efendi

DAFTAR ISI

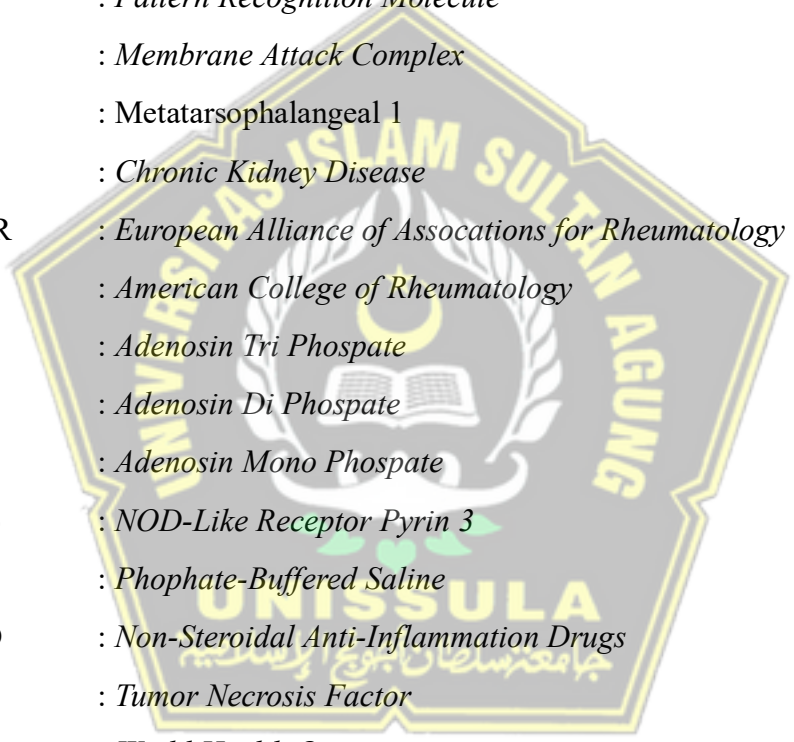
HALAMAN JUDUL	i
SURAT PERNYATAAN.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Biosintesis.....	5
2.1.3. Mekanisme Kerja	6
2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar <i>C-Reactive Protein</i>	6
2.1.5. Pengukuran Kadar CRP	7
2.2. Arthritis Gout	8
2.2.1. Definisi	8

2.2.2.	Faktor Risiko	8
2.2.3.	Penegakan Diagnosis	9
2.2.4.	Patofisiologi.....	11
2.2.5.	Induksi kristal MSU	12
2.3.	Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L. var. <i>Aggregatum</i> g. don)....	13
2.3.1.	Taksonomi	13
2.3.2.	Morfologi.....	13
2.3.3.	Kandungan.....	14
2.4.	Kolkisin.....	15
2.5.	Mencit Jantan Galur Balb/C.....	16
2.6.	Hubungan Jus Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L. var. <i>Aggregatum</i> g. don) Terhadap Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....	16
2.7.	Kerangka Teori.....	19
2.8.	Kerangka konsep	19
2.9.	Hipotesis.....	20
BAB III METODE PENELITIAN		21
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	21
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	22
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	22
3.2.2.	Definisi Operasional	22
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	23
3.3.1.	Populasi	23
3.3.2.	Sampel penelitian.....	23
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	24
3.4.1.	Instrumen penelitian.....	24
3.4.2.	Bahan penelitian	25
3.5.	Pelaksanaan Penelitian.....	25
3.5.1.	Pemeliharaan Hewan Coba.....	25
3.5.2.	Dosis Jus Bawang Bombai Merah	26
3.5.3.	Dosis Kristal MSU	26
3.5.4.	Dosis Terapi Utama	26

3.5.5. Pemberian Perlakuan.....	27
3.5.6. Pengukuran Kadar CRP	29
3.6. Alur Penelitian.....	31
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.8. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	32
3.9. Analisis Hasil	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1. Hasil Penelitian.....	34
4.2. Pembahasan.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan	43
5.2. Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49



DAFTAR SINGKATAN



GA	: Arthritis Gout
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
MSU	: Monosodium Urat
RA	: Rheumatoid Arthritis
IL	: Interleukin
PRM	: <i>Pattern Recognition Molecule</i>
MAC	: <i>Membrane Attack Complex</i>
MTP 1	: Metatarsophalangeal 1
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
EULAR	: <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ATP	: <i>Adenosin Tri Phospate</i>
ADP	: <i>Adenosin Di Phospate</i>
AMP	: <i>Adenosin Mono Phospate</i>
NLRP3	: <i>NOD-Like Receptor Pyrin 3</i>
PBS	: <i>Phophate-Buffered Saline</i>
NSAID	: <i>Non-Steroidal Anti-Inflammation Drugs</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
SUA	: Serum Asam Urat
OD	: <i>Optical Density</i>
BBM	: Bawang Bombai Merah
TLR4	: <i>Toll Like Receptor 4</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Bawang Bombai Merah	14
Gambar 2.2. Kerangka Teori.....	19
Gambar 2.3. Kerangka Konsep	19
Gambar 3.1. Skema Penelitian	21
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	31
Gambar 4.1. Diagram Batang Rerata Kadar CRP pada Semua Kelompok	36



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria Arthritis Gout	10
Tabel 2.2 Kandungan Quercetin pada Makanan	15
Tabel 4. 1. Hasil Analisis Statistik Edema pada Semua Kelompok	35
Tabel 4. 2 Rerata, hasil uji statistik, dan uji parametrik kadar CRP	37
Tabel 4. 3 Hasil uji Post Hoc LSD terhadap kadar CRP pada setiap kelompok ...	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Edema pada Mencit antar Kelompok	49
Lampiran 2 Hasil Analisis Kadar CRP pada Mencit antar Kelompok	51
Lampiran 3 <i>Ethical Clearance</i>	54
Lampiran 4 Surat Ijin Penelitian.....	55
Lampiran 5 Surat Ijin Pemakaian Laboratorium	56
Lampiran 6 Surat Bebas Penelitian.....	58
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian.....	59



INTISARI

Arthritis gout merupakan penyakit yang disebabkan oleh peradangan dari deposisi kristal monosodium urat yang kemudian akan mengaktifasi proses inflamasi dan akan merangsang pelepasan *C-Reactive Protein* (CRP). Senyawa quercetin dalam bawang bombai merah merupakan senyawa yang berperan sebagai anti inflamasi sehingga diduga dapat menurunkan kadar CRP. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar CRP pada kasus arthritis gout.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post test only control group design* dengan menggunakan 20 mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 4 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol, kelompok arthritis gout, kelompok kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah. Semua kelompok diinduksi kristal MSU selama 3 hari kecuali kelompok kontrol. Kelompok kolkisin diberikan perlakuan kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah diberikan perlakuan jus bawang bombai merah selama 7 hari. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah pada sinus orbitalis mencit untuk mengukur kadar CRP dengan menggunakan ELISA. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc* LSD.

Rerata kadar CRP pada kelompok kontrol, jus BBM, kolkisin dan arthritis gout secara berurutan yaitu $3,054 \pm 0,193$ ng/ml ; $4,006 \pm 0,171$ ng/ml ; $5,068 \pm 0,189$ ng/ml dan $14,124 \pm 0,224$ ng/ml. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan rerata kadar CRP berbeda pada semua kelompok ($P < 0,05$). Hasil uji *Post Hoc* LSD menunjukkan perbedaan secara signifikan ($P < 0,05$) antar kelompok.

Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CRP pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata Kunci : CRP, Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis gout adalah penyakit disebabkan oleh deposisi kristal MSU dalam jaringan atau hipersaturasi asam urat didalam sendi sehingga menimbulkan proses inflamasi yang bermanifestasi nyeri dan dapat menurunkan kualitas hidup manusia (Abhishek *et al.*, 2017). Terapi utama untuk arthritis gout yaitu pemberian kolkisin. Kolkisin menghambat kemotaksis dari sel imun sehingga tidak terjadi proses inflamasi, namun terapi tersebut memiliki efek samping seperti nyeri abdominal, diare, mual, dan muntah (Leung *et al.*, 2015). Oleh karena itu dibutuhkan terapi yang lebih rendah efek samping seperti bawang bombai merah yang memiliki kandungan quercetin. Hasil studi sebelumnya menyatakan bahwa quercetin memiliki potensi sebagai zat anti-inflamasi (Ko *et al.*, 2015), namun masih sangat terbatas penelitian yang mengkaji pengaruh bawang bombai merah terhadap CRP, khususnya untuk terapi arthritis gout.

Berdasarkan data Riskesdas, kasus penyakit sendi di Indonesia pada tahun 2018 berjumlah cukup tinggi. Berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun mendapatkan hasil bahwa pada kelompok umur ≥ 65 tahun yang didiagnosis penyakit sendi berjumlah sekitar 56.394 orang (Kemenkes RI, 2018). Prevalensi tertinggi ditempati oleh Aceh dengan 13,3% dan terendah ditempati oleh Sulawesi Barat dengan 3,2%. Berdasarkan angka kejadian penyakit sendi tersebut, apabila dibiarkan dan tidak diterapi dengan

benar akan mengakibatkan artritis gout rekuren dan pada tahap lanjutan akan menjadi berbahaya seperti nefrolitiasis, gagal ginjal, kerusakan sendi kronis dan penurunan kualitas hidup (Eggebeen, 2007). Penelitian ini diharapkan dapat menurunkan risiko terjadi komplikasi maupun efek samping dari terapi utama dari artritis gout dan meningkatkan kualitas hidup.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengkaji pengaruh quercetin terhadap marker inflamasi pada artritis gout. Hasil dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Javadi *et al.*, (2014) menunjukkan bahwa pemberian suplemen quercetin belum memberikan pengaruh secara signifikan terhadap kadar CRP pada pasien artritis. Studi tersebut menemukan quercetin bekerja lebih efektif pada tingkat inflamasi yang tinggi. Penelitian lain yang dilakukan oleh Aiman *et al.*, (2020) juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak quercetin dari kulit bawang memiliki pengaruh yang signifikan terhadap gambaran histopatologi pada tikus model rheumatoid artritis (RA). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ahmad *et al.*, (2008) juga menunjukkan bahwa ekstrak quercetin dari *Pistacia integerrima* memiliki kemampuan menghambat *xanthine oxidase* dan sebagai anti-inflamasi pada mencit jantan model artritis gout.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian mengenai pengaruh bawang bombai merah yang mengandung zat quercetin terhadap penyakit artritis sudah pernah diteliti dan memberikan hasil bahwa quercetin berpotensi sebagai anti-inflamasi pada penyakit artritis gout, namun pada penelitian tersebut masih memiliki keterbatasan dan perbedaan. Dari

penjelasan tersebut, peneliti memiliki kesimpulan sementara bahwa jus bawang bombai merah berpotensi menurunkan kadar CRP dan tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut terhadap pengaruh jus bawang bombai merah yang mengandung quercetin sebagai zat anti-inflamasi terhadap penurunan kadar CRP pada mencit jantan model artritis gout yang diinduksi kristal MSU.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut: “Adakah pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium Cepa* L. Var. *Aggregatum* g. don) terhadap kadar CRP mencit jantan galur Balb/C model artritis gout yang diinduksi kristal MSU?”.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium Cepa* L. Var. *Aggregatum* g. don) terhadap kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang hanya diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU tanpa diterapi.

- c. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin 0,0026mg/20g mencit + 0,0013mg/20g mencit.
- d. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah 0,49 g/20g mencit.
- e. Menganalisis perbedaan rerata kadar CRP antar kelompok perlakuan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai masukan dan informasi pengembangan ilmu kedokteran tentang manfaat kandungan quercetin pada bawang bombai merah sebagai pengobatan artritis gout. Hasil dari penelitian ini bisa jadi acuan bagi penelitian tentang pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar marker inflamasi lain di kemudian hari.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi masyarakat dalam penggunaan bawang bombai merah dalam sediaan jus sebagai pengobatan artritis gout.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *C-Reactive Protein* (CRP)

2.1.1. Definisi

C-reactive protein (CRP) merupakan protein inflamasi akut yang berperan penting dalam proses inflamasi yang dipicu oleh agen infeksi atau benda asing dalam tubuh. CRP serum sangat menentukan derajat proses inflamasi yang sedang terjadi dalam jaringan (Ansar *et al.*, 2013). CRP disintesis paling banyak oleh sel hepatosit hepar dan sedikit oleh sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan adiposit (Sproston *et al.*, 2018).

2.1.2. Biosintesis

Induksi transkripsi gen CRP terutama terjadi di sel hepatosit hepar sebagai respon terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi, terutama IL-6 dan IL-1 (Boras *et al.*, 2014). CRP pertama disintesis dalam bentuk protein monomer, setelah itu di retikulum endoplasma akan digabung menjadi bentuk protein pentamer. Protein pentamer saat fase istirahat tidak disekresikan dan disimpan dalam retikulum endoplasma dengan berikatan dua *carboxylesterase*. Stimulus sintesis CRP membuat ikatan antara CRP dengan *carboxylesterase* akan terlepas, lalu disekresikan dengan cepat ke dalam plasma selama proses inflamasi akut (Pope *et al.*, 2021).

2.1.3. Mekanisme Kerja

Jalur komplemen pada proses inflamasi dapat diaktifkan melalui jalur klasik dengan berikatan antara antibodi dengan target, jalur lektin dengan cara pengenalan struktur polisakarida mikroba, dan jalur alternatif dengan cara pengenalan struktur permukaan benda asing (Sproston *et al.*, 2018). CRP pada jalur klasik berperan sebagai *pattern recognition molecule* (PRM) dari C1q yang kemudian jika terjadi interaksi dengan target akan terbentuk C3 konvertase yang akan memecah C3 menjadi C3a dan C3b (Daniel *et al.*, 2010). Deposit C3b pada sel atau permukaan mikroba akan membentuk ikatan dengan kompleks konvertase C3 untuk membentuk konvertase C5, kompleks ini akan memecah C5 untuk menghasilkan C5a dan C5b. Sistem saat teraktivasi komplemen akan terjadi fenomena inflamasi seperti peningkatan permeabilitas vaskular; vasodilatasi; adhesi sel radang; kemotaksis sel radang; peningkatan fagositosis dan *Membrane Attack Complex* (MAC) (Kumar *et al.*, 2015).

2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar C-Reactive Protein

C-reactive protein (CRP) dipengaruhi oleh beberapa faktor yang bisa meningkatkan kadar di dalam serum seperti infeksi, trauma, nekrosis, keganasan, dan reaksi alergi (Yale *et al.*, 2016). Studi yang dilakukan oleh Manafe (2016) pada tikus yang diinduksi nikotin agar menjadi aterosklerosis mendapatkan hasil bahwa quercetin dengan dosis 50mg/kgBB dan 100mg/kgBB dapat menurunkan kadar CRP

karena quercetin memiliki sifat sebagai antioksidan dan anti-inflamasi. Studi yang dilakukan oleh Shen *et al.*, (2012) menyebutkan CRP juga memiliki hubungan dengan faktor lain yang dapat memengaruhi kadar dalam serum seperti:

1. Polimorfisme gen CRP

Polimorfisme CRP memberikan pengaruh secara langsung maupun tidak langsung terhadap kadar CRP dengan memengaruhi sintesis CRP, respon fase akut dan kadar normal CRP dalam plasma.

2. Lingkungan

Lingkungan dapat berkontribusi dalam memengaruhi kadar CRP seperti asupan lemak, karbohidrat, vitamin, mineral, pola makan dan gaya hidup.

2.1.5. Pengukuran Kadar CRP

Pengukuran CRP bisa menggunakan beberapa pemeriksaan seperti metode *sandwich immunoassay* dan ELISA. Metode *sandwich immunoassay* lebih unggul karena dapat mengukur kadar CRP pada konsentrasi rendah 20 ng/mL namun memiliki reproduktifitas data yang rendah. Metode ELISA bekerja pada sinyal sensitif bentuk kolorimetri, fluorogenik, atau *luminescent*. Metode ELISA sangat cepat dikerjakan dan hasil dapat diketahui dalam waktu 15 menit dengan menghitung jumlah garis merah di zona uji sederhana tanpa melibatkan alat yang mahal (Metkar *et al.*, 2019).

2.2. Arthritis Gout

2.2.1. Definisi

Arthritis gout didefinisikan sebagai kondisi arthritis yang dihasilkan dari deposisi kristal MSU di sendi karena elevasi kronis dari kadar asam urat dalam plasma yang melebihi kadar normal (6,0 mg/dl pada perempuan dan 7,0 mg/dl pada lelaki) atau disebut keadaan hiperurisemia (Bardin *et al.*, 2014). Asam urat merupakan hasil produk degradasi purin, sumber utama yaitu *turnover* sel berlebihan dan asupan makanan (Dalbeth *et al.*, 2019).

Kristal MSU sering sekali mengendap di dalam artikular dan periartikular, terutama pada sendi metatarsophalangeal 1 (MTP 1), midtarsal, dan lutut, karena deposisi pada daerah tersebut timbul respon inflamasi akut dan menyebabkan rasa nyeri (Mace *et al.*, 2014). Beberapa individu dengan kronis arthritis gout, dapat ditemukan nodul yang berisi kristal MSU, jaringan granulosoma, dan sel imun yang disebut tofus (Neogi *et al.*, 2015).

2.2.2. Faktor Risiko

Elevasi kadar asam urat dalam plasma atau disebut hiperurisemia dalam jangka yang lama merupakan faktor risiko utama untuk timbulnya arthritis gout. Berbagai faktor yang menyebabkan hiperurisemia seperti obesitas, gaya hidup, kondisi medis dan pemberian obat-obatan (Kuo *et al.*, 2015). Hiperurisemia akibat dari produksi asam urat berlebihan dapat terjadi pada individu yang

memiliki kelainan *turnover sel* yang tinggi seperti psoriasis dan artritis myeloproliferatif. Asupan tinggi purin (seperti alkohol) atau yang dapat meningkatkan kadar purin (seperti fruktosa) juga dapat menjadi penyebab hiperurisemia, selain itu pada penyakit *chronic kidney disease* (CKD); sindrom metabolik; dan penggunaan diuretik dapat memengaruhi ekskresi asam urat di ginjal dan dengan demikian dapat menyebabkan hiperurisemia (Shiozawa *et al.*, 2017).

Individu yang sudah menderita artritis gout, elevasi kadar asam urat menjadi faktor resiko terjadinya *gout flares* atau serangan gout. Serangan gout juga dapat dipicu dengan adanya trauma sendi, penyakit akut atau pembedahan, asupan purin yang tinggi, alkohol, dan dehidrasi (Dubreuil *et al.*, 2013).

2.2.3. Penegakan Diagnosis

Kriteria klasifikasi artritis gout menurut *European Alliance of Associations For Rheumatology* (EULAR) dan *American College of Rheumatology* (ACR) telah terbukti sangat sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis artritis gout dalam pelayanan kesehatan primer dan sekunder (Neogi *et al.*, 2015). Kriteria klasifikasi menurut EULAR dan ACR dapat dilihat pada Tabel 2.1

Tabel 2.1 Kriteria Arthritis Gout

KRITERIA KLINIS	KATEGORI	SKOR
1. Sendi yang terlibat selama episodik simptomatik	Ankle atau Midfoot (tanpa keterlibatan sendi Metatarsophalangeal (MTP) 1 Keterlibatan sendi MTP 1	1 2
2. Karakteristik simptomatik		
• Eritem pada sendi yang terlibat	Satu karakteristik	1
• Nyeri tekan/sentuh pada sendi yang terlibat	Dua karakteristik	2
• Ketidakmampuan berjalan atau fungsi pada sendi yang terlibat	Tiga karakteristik	3
3. Terdapat tofus pada sendi, telinga, bursa olecranon, tendon		4
LABORATORIUM		
1. Serum urat: Diukur menggunakan metode uricase	<4mg/dL	-4
Diukur pada saat pasien tidak menerima terapi penurunan asam urat		
	6-<8mg/dL	2
	8-<10mg/dL	3
	≥10mg/dL	4
2. Analisis cairan sinovial	MSU Negatif	-2
PENCITRAAN		
Terdapat bukti deposisi kristal MSU: USG didapatkan tanda double-contour atau DECT terlihat deposisi kristal MSU	Ditemukan deposisi kristal MSU	4
Terdapat bukti kerusakan sendi: Radiografi pada tangan dan/atau kaki	Ditemukan erosi sendi	4

* Jika terdapat tofus, diagnosis gout bisa langsung ditetapkan.

* Apabila akumulasi skor dari kriteria ≥ 8 , diagnosis gout dapat ditetapkan.

2.2.4. Patofisiologi

Arthritis gout berkembang melalui beberapa tahapan yang dimulai dengan terjadi hiperurisemia. Asam urat merupakan hasil produk akhir dari metabolisme purin yang memiliki beberapa fungsi biologis seperti antioksidan dan sebagai sinyal bahaya endogen dalam respon sistem imun bawaan (Dalbeth *et al.*, 2019). Berbagai faktor lingkungan yang berhubungan dengan hiperurisemia yaitu asupan makanan yang tinggi purin seperti bir, daging, dan makanan laut. Selain itu, asupan fruktosa meningkatkan degradasi nukleotida purin karena fosforilasi fruktosa dan pemecahan *Adenosin Tri Phosphate* (ATP) menjadi *Adenosin Di Phosphate* (ADP) dan *Adenosin Mono Phosphate* (AMP). AMP dapat memasuki jalur degradasi nukleotida purin, yang menyebabkan peningkatan konsentrasi serum urat (Dalbeth *et al.*, 2019).

Deposisi kristal MSU merupakan tahap lanjutan dari hiperurisemia dalam perkembangan arthritis gout. Kristal MSU dalam mikroskopik memiliki gambaran *negative birefringent* dan berbentuk tajam yang sering dijumpai di sendi MTP 1, sendi midtarsal, dan tendon achilles. Kristal MSU terbentuk melalui 3 tahap : penurunan daya larut (memicu supersaturasi), nukleasi, dan perkembangan kristal (Dalbeth *et al.*, 2019).

Individu yang sudah terjadi deposisi kristal MSU pada sendi akan menampilkan manifestasi klinis akut gout, dengan onset cepat

dari sendi yang nyeri, bengkak, hangat, dan merah. Banyak mediator yang terlibat dalam akut gout, termasuk sitokin pro-inflamasi dan komplemen. Sitokin yang memiliki peran penting dalam inisiasi akut gout adalah IL-1 β (Dalbeth *et al.*, 2019).

Kristal MSU berinteraksi dengan makrofag residen untuk mengaktifkan *NOD-Like Receptor Pyrin 3 (NLRP3) inflammasome*, selanjutnya terjadi pengaktifan caspase 1 yang secara enzimatik merubah pro-IL-1 β menjadi bioaktif IL-1 β . IL-1 β menghasilkan sinyal inisiasi untuk memulai produksi dan sekresi mediator pro-inflamasi, seperti IL-6 dan IL-8. IL-8 akan berperan sebagai kemotaksis neutrophil, monosit dan makrofag ke rongga sendi dan IL-6 akan mengaktifkan sistem komplemen, dengan demikian akan terbentuk proses inflamasi dalam sendi (Dalbeth *et al.*, 2019).

Tofus muncul sebagai nodul subkutan yang memiliki isi berupa endapan kristal MSU dan sel-sel inflamasi. Tofus dalam pemeriksaan dapat memberikan petunjuk bahwa artritis gout sudah berlangsung kronis dan terjadi erosi tulang sendi, hal tersebut sudah dibuktikan dengan pencitraan dan gambaran histopatologi (Dalbeth *et al.*, 2019).

2.2.5. Induksi kristal MSU

Induksi kristal MSU dilakukan pada telapak kaki kiri mencit jantan galur Balb/C dengan menginjeksikan kristal MSU 50 μ l *Phosphate-Buffered Saline* (PBS) 1x sehari dalam jangka waktu 3 hari. Pembengkakan telapak kaki karena inflamasi oleh kristal MSU

dihitung berdasarkan sebelum dan sesudah dilakukannya injeksi kristal MSU dan dihitung menggunakan *digimatic caliper* (Shin *et al.*, 2020).

2.3. Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g. don)

2.3.1. Taksonomi

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g. don) memiliki klasifikasi sebagai berikut (V.A. Sathiyamurthy *et al.*, 2017).

- 
- a) Kingdom : *Plantae*
 - b) Divisi : *Angiosperm*
 - c) Kelas : Monokotil
 - d) Ordo : *Asparagales*
 - e) Famili : *Alliaceae*
 - f) Genus : *Allium*
 - g) Spesies : *Cepa*
 - h) Variasi : *Aggregatum*

2.3.2. Morfologi

Morfologi bawang bombai merah (Gambar 2.1) menurut V.A. Sathiyamurthy *et al.*, (2017) yaitu memiliki sistem akar bawang bombai merah dangkal dan berserabut. Bawang bombai merah memiliki daun yang terdiri dari selubung dan rongga berbentuk linier, silindris, dan mampu tumbuh hingga 40 cm dengan diameter hingga 1 cm. Daun bawang bombai merah berbentuk seperti piringan yang

dikelilingi sejumlah lapisan konsentris. Bawang bombai merah memiliki bunga dengan diameter 3-5 cm yang terdiri dari kumpulan banyak bunga kecil yang masing-masing terdiri 5 hingga 10 bunga. Bawang bombai merah memiliki buah berbentuk bulat yang membungkus 2 sampai 3 biji. Biji bawang merah saat muda berwarna putih dan menghitam seiring usia.



Gambar 2.1 Bawang bombai merah (*Allium cepa* L. Var. *Aggregatum* g. don)

2.3.3. Kandungan

Bawang bombai merah terbukti mengandung banyak zat yang berperan sebagai anti-inflamasi seperti tannin, saponin, glikosida, fenol, flavonoid, dan sebagainya. Bawang bombai merah mengandung berbagai flavonoid yang dapat membantu terapi artritis yang disebabkan oleh stres oksidatif dan inflamasi (Vazhappilly *et al.*, 2019). Bawang bombai merah dapat disajikan dalam berbagai macam sediaan, seperti studi yang dilakukan oleh Roldán *et al.*, (2008) menyatakan bahwa kandungan quercetin pada sediaan jus bawang bombai merah lebih besar yaitu 57,90mg/100g dibandingkan dengan

sediaan ekstrak bawang bombai merah pada studi yang dilakukan oleh Bystricka *et al.*, (2015) yaitu 278,3 mg/kg.

Quercetin sangat mudah ditemukan karena tersebar luas pada makanan. Kandungan quercetin dapat ditemukan dalam beberapa makanan seperti bawang bombai merah, asparagus, dan brokoli (Tabel 2.2). Tabel 2.2 menunjukkan jumlah rerata kandungan quercetin dalam beberapa sumber makanan (Dabeek *et al.*, 2019).

Tabel 2.2 Kandungan Quercetin pada Makanan

Sumber Makanan	Quercetin (mg/100g)
Apel	4.01
Asparagus	14.0
Brokoli	13.7
Cabai	32.6
Bawang bombai merah	45.0
Bayam	27.2
Ceri	17.4

2.4. Kolkisin

Kolkisin telah dikenal sebagai pengobatan untuk artritis gout selama beberapa dekade, obat tersebut bekerja dengan cara memengaruhi fungsi neutrofil dalam proses inflamasi dan mediator aktivasi neutrophil (Dasgeb *et al.*, 2018). Kolkisin juga dapat menghambat beberapa proses dalam inflamasi seperti aktivasi NLRP3 inflammasome oleh kristal MSU, pelepasan dari IL-1 β , ekspresi molekul adhesi L-selektin pada sel endotel, dan kemotaksis dari sel neutrophil oleh sitokin (Dalbeth *et al.*, 2014).

Penggunaan kolkisin dengan dosis yang berlebihan (>0,5 mg/kgBB) dan pada intoleransi kolkisin akan menimbulkan efek samping. Efek samping yang tersering yaitu diare, nyeri tenggorokan, nyeri abdomen, perdarahan, dan

muntah. Kolkisin memiliki interaksi terhadap obat simvastatin, memengaruhi jalur CYP34A metabolisme obat yang akan menimbulkan efek nyeri otot, rhabdomyolisis, dan miopati. Kolkisin dikontraindikasi pada pasien dengan gangguan ginjal dan hepar (Dalbeth *et al.*, 2014)

2.5. Mencit Jantan Galur Balb/C

Hewan uji coba yang dapat digunakan pada penelitian artritis gout yaitu mencit. Penelitian menggunakan hewan uji harus mempertimbangkan prinsip kesejahteraan hewan yang disebut prinsip 3R yaitu *replacement* (penggantian), *reduction* (pengurangan), dan *refinement* (perbaikan) (Wahyuwardani *et al.*, 2020). Mencit jantan galur Balb/C dipilih sebagai hewan uji coba pada penelitian ini karena memiliki kelebihan yaitu siklus hidup yang relatif pendek, jumlah anak per kelahiran banyak, mudah ditangani, karakteristik reproduksi mirip dengan hewan mamalia lain, struktur anatomi dan fisiologi serta genetika mirip dengan manusia (Mutiarahmi, *et al.*, 2021)

2.6. Hubungan Jus Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g. don) Terhadap Kadar C-Reactive Protein (CRP)

Kristal MSU di sendi akan difagositosis oleh makrofag jaringan diikuti dengan pecahnya fagolisosom dan aktivasi inflammasome NLRP3 yang akan melepaskan bentuk aktif IL-1 β . IL-1 β mengaktifkan makrofag lalu melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-8, IL-6, IL-17, dan TNF α (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017). Sitokin IL-6 dilepaskan ke sistemik akan

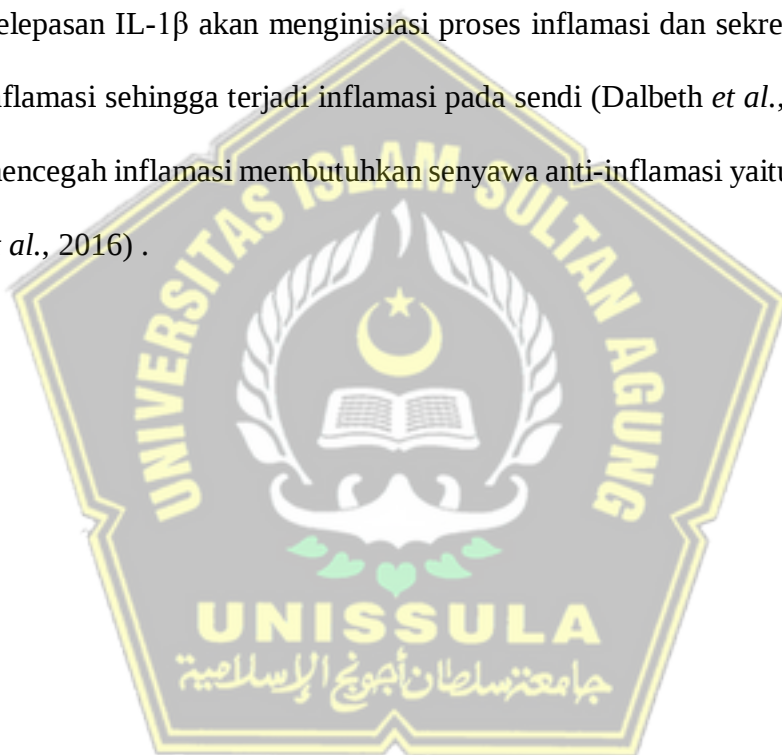
menginduksi reaksi fase akut di hati yang menyebabkan kadar CRP meningkat (Lee *et al.*, 2017).

Mencit yang sehat memiliki kadar CRP plasma paling rendah yaitu 5-9mg/L dan kadar CRP plasma paling tinggi pada infeksi bakteri yaitu 17mg/L (Huang *et al.*, 2019). CRP dapat meningkat apabila ada respon terhadap infeksi bakteri yang berat dan luka bakar, infeksi virus, trauma, nekrosis jaringan, penuaan, sebagian besar bentuk peradangan, invasi parasit dan neoplasia ganas (Ansar dan Ghosh, 2013).

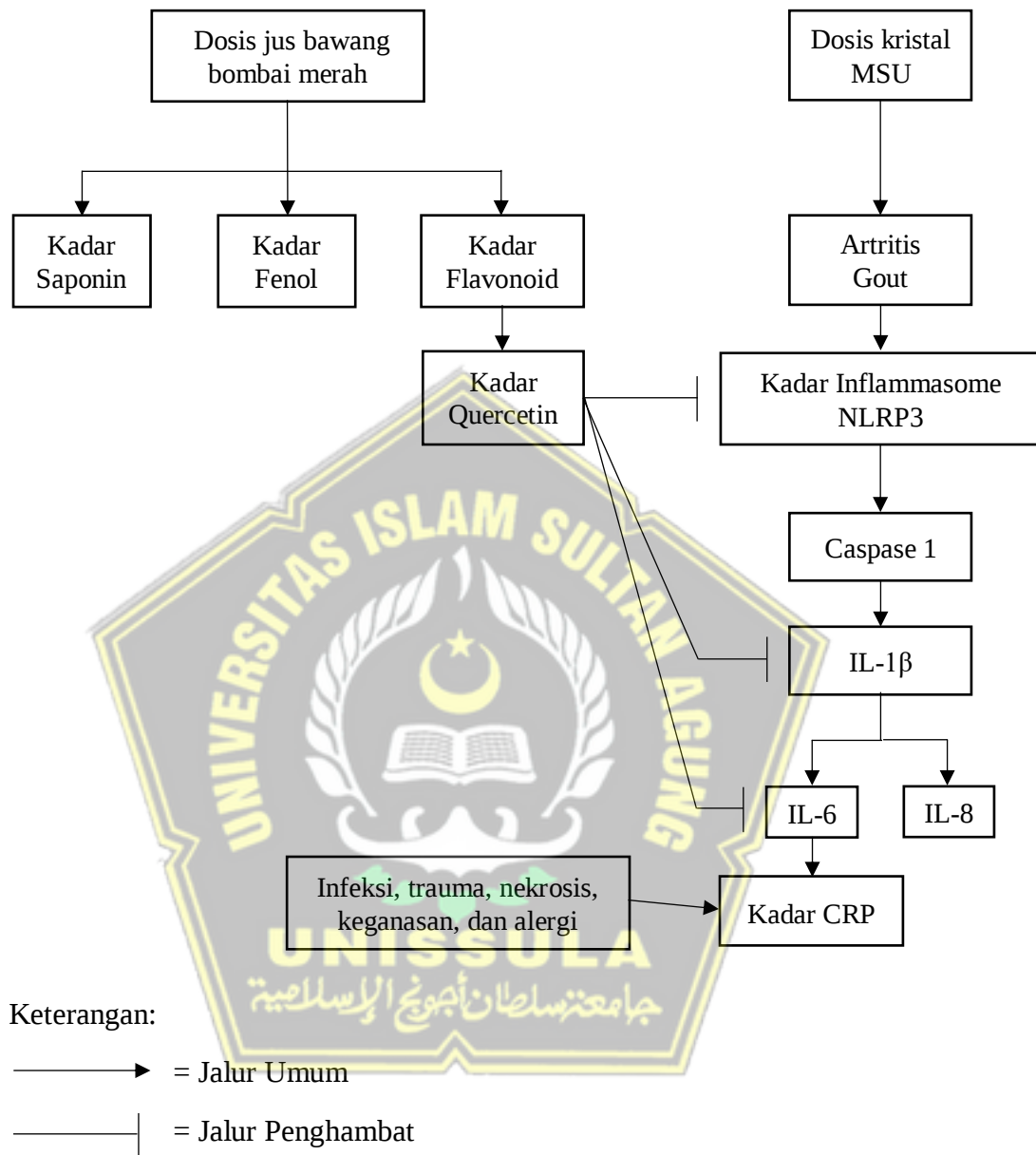
Terapi lini pertama artritis gout yang sering digunakan yaitu non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAID) dan obat alkaloid (kolkisin), namun obat ini menyebabkan efek samping yang berat apabila dikonsumsi dalam dosis besar atau jangka lama. Flavonoid berbeda dengan NSAID dan obat alkaloid karena terbukti rendah atau tidak ada efek samping yang ditimbulkan apabila dikonsumsi dalam jangka lama atau dosis besar (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017).

Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g.don) diyakini memiliki kandungan flavonoid seperti quercetin yang berperan sebagai anti-inflamasi. Quercetin bekerja dengan cara menghambat produksi sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan aktivasi *inflammasome* NLRP3 sehingga dapat mengurangi proses inflamasi pada artritis gout (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017; Marefati *et al.*, 2021). Dampak yang timbul karena penurunan sitokin pro-inflamasi tersebut akan memengaruhi produksi CRP dalam sel hepatosit. (Kumar *et al.*, 2015).

Penelitian terdahulu mengatakan kadar pemberian potassium oxanate sebanyak 250 mg/kgBB dilarutkan dengan 0,9% larutan salin lalu diberikan secara intraperitoneal pada tikus menyebabkan terjadinya hiperurisemia, hal tersebut akan menimbulkan proses inflamasi pada sendi karena terjadi penumpukan kristal MSU (Rahmat *et al.*, 2018). Kristal MSU sebagai *danger signal* akan merangsang NLRP3 *inflammasome* untuk melepaskan IL-1 β . Pelepasan IL-1 β akan menginisiasi proses inflamasi dan sekresi sitokin pro-inflamasi sehingga terjadi inflamasi pada sendi (Dalbeth *et al.*, 2019). Untuk mencegah inflamasi membutuhkan senyawa anti-inflamasi yaitu quercetin (Li *et al.*, 2016) .



2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori

2.8. Kerangka konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g.don) berpengaruh terhadap kadar CRP pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

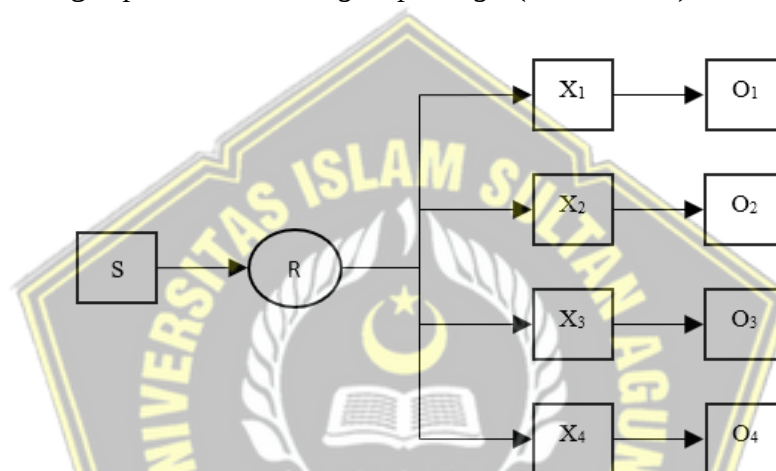


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian menggunakan hewan coba mencit jantan galur Balb/C adalah penelitian Eksperimental dengan rancangan *post test control group design* (Gambar 3.1).



Gambar 3.1 Skema Penelitian

Keterangan:

- S = Sampel berupa mencit jantan galur Balb/C 20 ekor.
- R = Randomisasi
- X₁ = Kelompok kontrol terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- X₂ = Kelompok arthritis gout terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C
- X₃ = Kelompok arthritis gout + kolkisin terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- X₄ = Kelompok arthritis gout + jus bawang bombai merah terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- O₁ = Observasi kelompok kontrol. Mencit hanya diberi pakan standar dan aquades
- O₂ = Observasi kelompok arthritis gout. Mencit diinduksi kristal MSU serta

diberi pakan standar dan aquades

- O₃ = Observasi kelompok artritis gout + kolkisin. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan kolkisin.
- O₄ = Observasi kelompok artritis gout + jus bawang bombai merah. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan jus bawang bombai merah.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Jus bawang bombai merah

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kadar CRP

3.2.1.3. Variabel Pra kondisi

Induksi Arthritis Gout

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Jus Bawang Bombai Merah

Jus bawang bombai merah dibuat dengan mengupas kulit bawang bombai merah terdahulu kemudian dipotong menjadi bagian kecil dan dihaluskan menggunakan blender dengan air suling rasio 1:1 w/v (Rahmat *et al.*, 2018). Jus bawang bombai merah diberikan ke kelompok perlakuan secara oral sebanyak 1x sehari selama 7 hari dengan dosis 0,49 g/20g mencit.

Skala: Nominal

3.2.2.2. Kadar CRP

Kadar CRP dalam penelitian ini diukur dengan menggunakan sampel serum darah dari sinus orbital mata mencit menggunakan mikrohematokrit. Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-19 setelah adaptasi selama 7 hari diikuti induksi kristal MSU 3 hari serta pemberian perlakuan selama 7 hari. Sampel diambil dengan pipet hematokrit sebanyak 1 cc tanpa dilakukan pengenceran, kemudian ditampung dalam tabung *centrifuge*. Pengukuran kadar CRP dilakukan dengan metode ELISA menggunakan CRP ELISA kit. Kadar CRP pada mencit normal adalah 5-9 ng/mL (Huang *et al.*, 2019).

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada.

3.3.2. Sampel penelitian

3.3.2.1. Kriteria inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

- a) Mencit jantan galur Balb/C umur 8 minggu

- b) Berat badan mencit 25 – 30 gram

3.3.2.2. Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi:

- a) Mencit yang tidak sehat atau cacat
- b) Mencit yang gagal induksi

3.3.2.3. Kriteria drop out

Kriteria drop out penelitian ini meliputi:

- a) Mencit mati

3.3.2.4. Besar sampel

Hewan coba pada penelitian ini sebanyak 20 ekor tikus yang dibagi 4 kelompok secara random. Jumlah minimal hewan coba pada penelitian menurut WHO yaitu minimal sebanyak 5 ekor tiap kelompok. Untuk menghindari *loss to follow up* maka setiap kelompok dilebihkan 20% (1 ekor) sehingga total populasi yang digunakan pada penelitian ini adalah sebanyak 24 ekor mencit.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

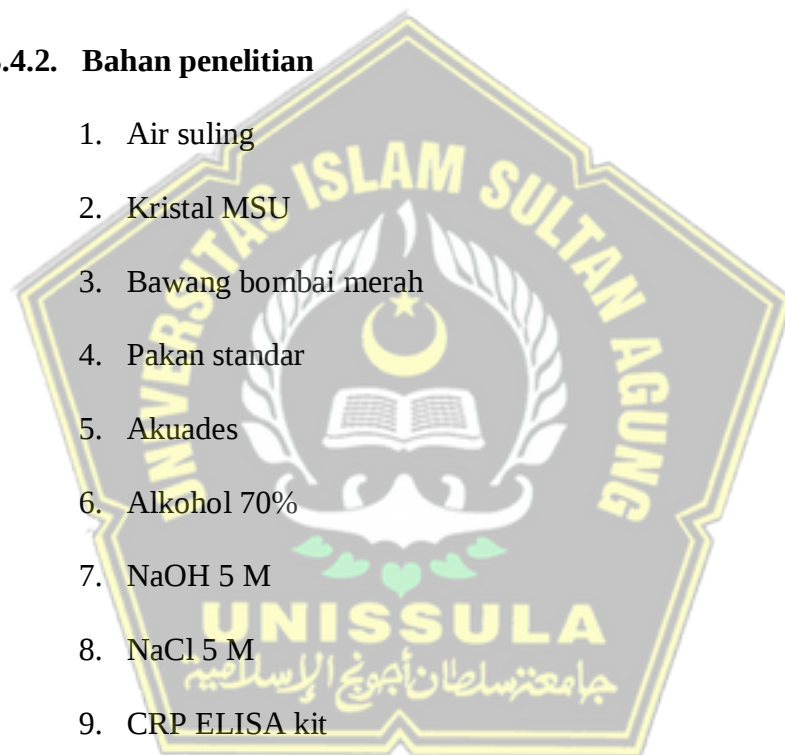
3.4.1. Instrumen penelitian

1. Kandang mencit lengkap dengan tempat pakan dan minum
2. Timbangan mencit
3. Timbangan neraca analitik
4. Mikropipet
5. Tabung *Eppendorf*

6. Tabung *Centrifuge*
7. *Centrifuge*
8. Sarung tangan
9. Sonde oral
10. ELISA *reader*
11. Jarum suntik

3.4.2. Bahan penelitian

1. Air suling
2. Kristal MSU
3. Bawang bombai merah
4. Pakan standar
5. Akuades
6. Alkohol 70%
7. NaOH 5 M
8. NaCl 5 M
9. CRP ELISA kit



3.5. Pelaksanaan Penelitian

3.5.1. Pemeliharaan Hewan Coba

Mencit galur Balb/C yang sehat ditimbang dan diseleksi. Mencit dengan berat 20 – 25 gr dipilih sebanyak 20 ekor kemudian ditaruh di dalam kandang untuk adaptasi selama 7 hari. Selama adaptasi mencit diberi pakan standar, kemudian 20 ekor tikus dibagi menjadi 4 kelompok secara acak.

3.5.2. Dosis Jus Bawang Bombai Merah

Dosis jus bawang bombai merah yang digunakan sebesar 0,49 g/20 g mencit, dimana setiap 100 gram fresh weight bawang bombai merah mengandung 54-286 mg kuersetin yang berarti pada penelitian ini diberikan senyawa kuersetin sebesar 1,4 mg ke mencit setiap harinya. Penentuan dosis ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yaitu digunakan 500 mg suplemen kuersetin pada pria prehiperuresemia yang apabila dikonversikan dalam dosis mencit menjadi 1,3 mg (Shi dan Williamson, 2016).

3.5.3. Dosis Kristal MSU

Dosis kristal MSU yang akan digunakan dalam penelitian ini merujuk pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Shin *et al.*, (2020) yaitu sebesar 1 mg yang sudah dilarutkan dalam 50 µl PBS. Kristal MSU akan diinjeksikan 1x sehari selama 3 hari pada telapak kaki kiri mencit jantan galur Balb/C.

3.5.4. Dosis Terapi Utama

Kolkisin untuk orang dewasa diberikan dosis awal 1 mg dan dilarutkan dengan 0,5 mg setelah 1 jam (Dasgeb *et al.*, 2018). Dosis kolkisin pada mencit jika dikonversikan dari dosis manusia adalah sebesar kolkisin 0,0026mg/20g mencit dilanjutkan dengan 0,0013mg/20g mencit setelah 1 jam dengan perhitungan sebagai berikut:

Dosis pada manusia 1 mg

$$\begin{aligned}\text{Dosis pada mencit} &= \text{Dosis manusia} \times \text{faktor konversi} \\ &= 1\text{mg} \times 0,0026 \\ &= 0,0026\text{mg}/20\text{g mencit}\end{aligned}$$

Dosis pada manusia 0,5 mg

$$\begin{aligned}\text{Dosis pada mencit} &= \text{Dosis manusia} \times \text{faktor konversi} \\ &= 0,5\text{mg} \times 0,0026 \\ &= 0,0013\text{mg}/20\text{g mencit}\end{aligned}$$

3.5.5. Pemberian Perlakuan

3.5.5.1. Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah

Bawang bombai merah yang sudah dikelupas kulitnya dan dipotong menjadi bagian kecil akan diblender menggunakan blender elektrik dengan air suling rasio 1:1 v/w. Dosis jus bawang bombai yang digunakan sebanyak 0,49 g/20g mencit. Jus bawang bombai diberikan selama 7 hari sebanyak 1x sehari. Cara penelitian secara rinci sebagai berikut :

1. Mencit diadaptasikan selama 7 hari
2. Mencit diinduksi kristal MSU 3 hari
3. Mencit ditempatkan ke dalam kelompok secara random
4. Menyiapkan kolkisin dengan dosis 0,0026mg/20g mencit dilanjutkan dengan 0,0013mg/20g mencit dan

jus bawang bombai merah dengan dosis 0,49 g/20g mencit.

a. Kelompok I

Sebanyak 5 ekor mencit jantan diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya diberi pakan dan minum standar tanpa diberikan perlakuan apapun pada hari ke-8 sampai hari ke-18. Mencit diambil sampel darah pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar CRP menggunakan ELISA.

b. Kelompok II

Sejumlah 5 ekor mencit jantan diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya diinduksi kristal MSU 50 µl PBS pada telapak kaki kiri 1x sehari pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diberi pakan dan minum standar pada hari ke-12 sampai hari ke-18. Mencit diambil sampel darah pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar CRP menggunakan ELISA.

c. Kelompok III

5 ekor mencit jantan diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya diinduksi kristal MSU 50 µl PBS pada telapak kaki kiri 1x sehari pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diberi terapi utama (kolkisin 0,0026mg/20g mencit dilanjutkan dengan

0,0013mg/20g mencit pada 1 jam berikutnya) pada hari ke-12 sampai hari ke-18. Mencit diambil sampel darah pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar CRP menggunakan ELISA.

d. Kelompok IV

5 ekor mencit jantan diadaptasi selama 7 hari , selanjutnya diinduksi kristal MSU 50 µl PBS pada telapak kaki kiri 1x sehari pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diberi jus bawang bombai merah secara oral dengan dosis 0,49 g/20g mencit pada hari ke-12 sampai hari ke-18. Mencit diambil sampel darah pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar CRP menggunakan ELISA.

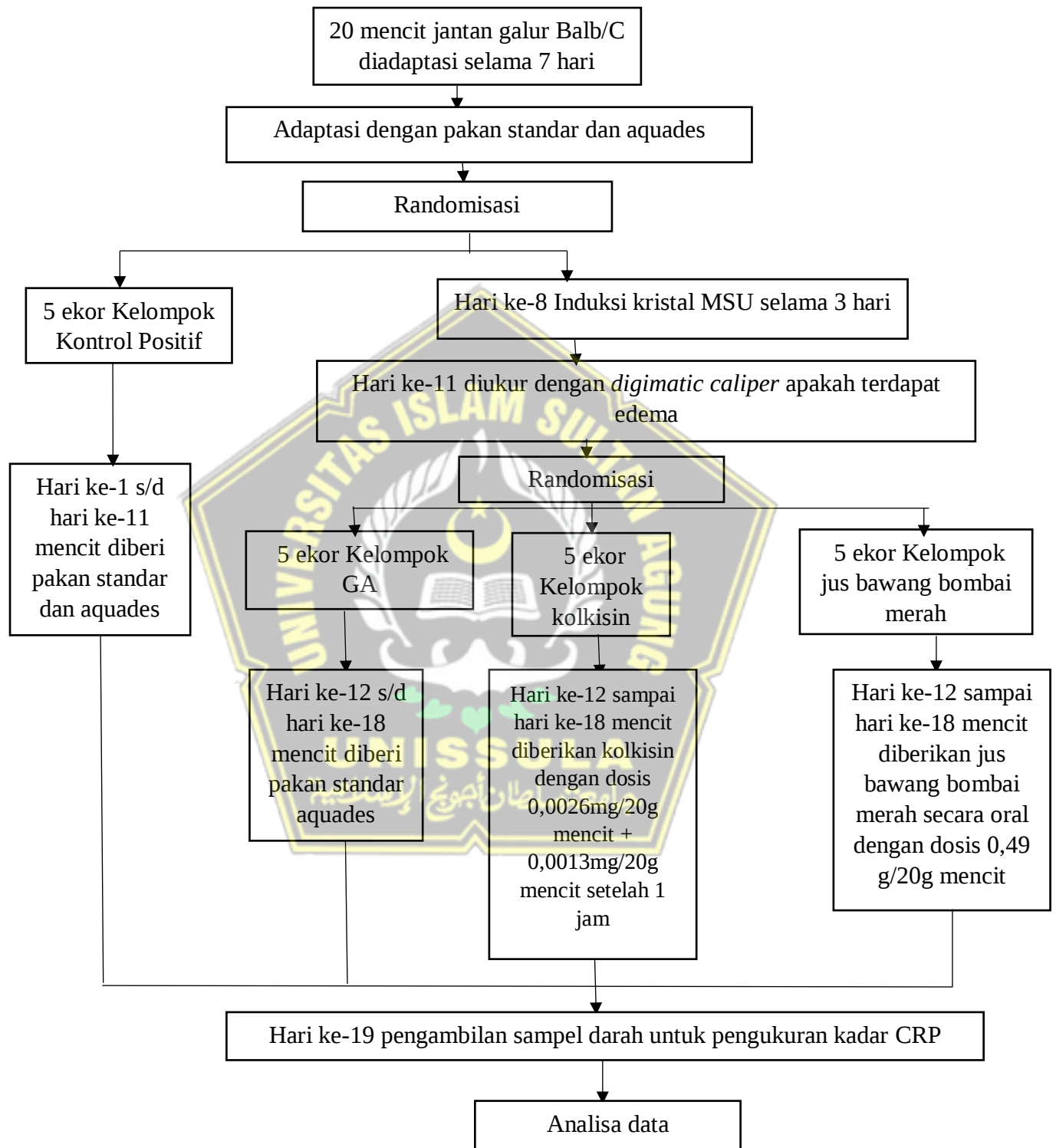
3.5.6. Pengukuran Kadar CRP

Sampel darah yang sudah diambil dari sinus orbitalis mata mencit menggunakan mikrohematokrit sebanyak 1 cc yang sudah ditampung di *appendorf* dengan posisi miring. Kemudian sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 9000 rpm di suhu 4° C. Jika sudah terbentuk 2 fase, serum darah (warna kuning) di letakkan pada plat mikro *Anti-tag*. Selanjutnya tambahkan *antibody cocktail* sebanyak 50µL ke masing-masing well. Langkah selanjutnya adalah inkubasi selama 1 jam. Setiap well ditambahkan 100 µL TMB *development solution*. Kemudian inkubasi selama 10 menit di tempat gelap.

Langkah selanjutnya adalah menambahkan 100 μL *stop solution* ke setiap well dan lihat *optical density* (OD) pada 450 nm dengan *spectrophotometer*.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.10 Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Waktu pelaksanaan penelitian dilakukan pada bulan Juli sampai bulan Agustus 2022.

3.8. Pengajuan *Ethical Clearance*

Ethical clearance penelitian diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran/Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.9. Analisis Hasil

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar CRP menggunakan metode ELISA. Data kemudian diolah menggunakan SPSS *Statistic* 22 dan GraphPad Prism 9. Data hasil penelitian memiliki skala rasio, sampel diambil secara acak, kelompok penelitian lebih dari dua kelompok dan memiliki hipotesis komparatif, sehingga data diuji menggunakan uji parametrik dengan syarat uji parametrik harus terpenuhi yaitu data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Didapatkan hasil nilai p lebih dari 0,05 pada uji *Shapiro Wilk* serta uji *Levene* maka data tersebut homogen serta terdistribusi normal. Data terdistribusi normal dan homogen selanjutnya dilakukan dengan uji *Anova* dan dilanjutkan dengan uji post hoc LSD. Hasil uji anova didapatkan $p < 0,05$ maka H_1 diterima. Selanjutnya untuk mengetahui perbedaan kadar CRP antar kelompok satu dengan kelompok lainnya maka dilanjutkan dengan post hoc LSD. Hasil post

hoc LSD didapatkan $p < 0,05$ maka interpretasinya adalah terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g.don) terhadap kadar CRP telah dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada selama 18 hari pada 8 Agustus 2022 sampai 25 Agustus 2022. Sejumlah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C sebagai hewan coba penelitian dibagi menjadi 4 kelompok terdiri dari kelompok kontrol, kelompok artritis gout (GA), kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah (BBM). Seluruh hewan coba tidak ada yang mengalami kriteria *drop out* sehingga sampai akhir penelitian dapat dilakukan analisis.

Seluruh hewan coba pada kelompok artritis gout, kolkisin, dan jus BBM berada dalam kondisi artritis gout. Artritis gout dibentuk dengan induksi kristal MSU pada hari ke 8, 9, dan 10. Peradangan oleh artritis gout menyebabkan edema yang dapat diukur menggunakan *digimatic caliper*. Ukuran edema telapak kaki mencit tercantum dalam Tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Hasil Analisis Statistik Edema pada Semua Kelompok

Kelompok	Rerata Edema Telapak Kaki (mm)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>One Way Anova</i>
Kontrol	29,80±0,836	-	-	-
Artritis Gout	58,80±1,30	0,412		
Kolkisin	60,40±1,14	0,814	0,224	0,074*
Jus BBM	59,00±0,70	0,325		

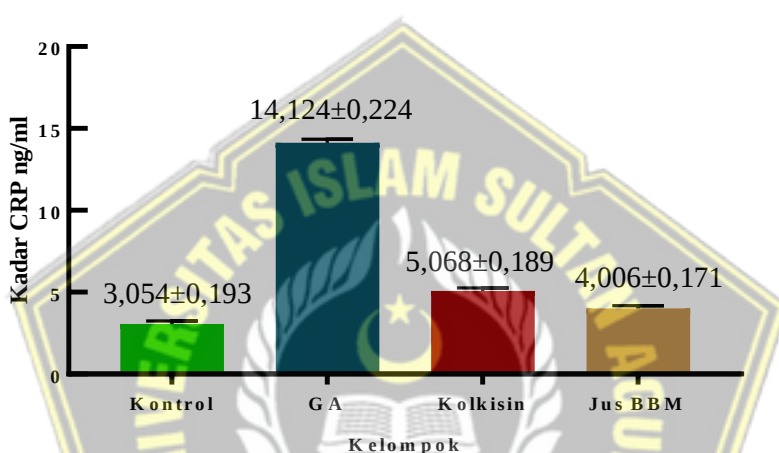
*Tidak terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4.1 menunjukkan rerata edema telapak kaki mencit pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok kontrol yang tidak diinduksi kristal MSU memiliki ukuran rerata telapak kaki yang jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus BBM. Perbedaan tersebut dikarenakan kelompok kontrol tidak diinduksi kristal MSU sedangkan 3 kelompok perlakuan diinduksi kristal MSU.

Rerata edema telapak kaki pada kelompok kontrol tidak dilakukan uji statistik dikarenakan kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan induksi kristal MSU. Tabel 4.1 menunjukkan hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dengan $p > 0,05$ dan uji homogenitas *Levene statistic* $p = 0,224$ ($p > 0,05$) yang berarti persebaran data normal dan homogen. Hasil uji *One Way Anova* $p = 0,074$ ($p > 0,05$) yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok terhadap rerata ukuran telapak kaki mencit jantan Balb/c setelah diinduksi kristal MSU. Hasil uji memberikan kesimpulan bahwa ketiga kelompok yang sudah diinduksi kristal MSU tidak

ada perbedaan signifikan dan selanjutnya bisa dilanjutkan pemberian perlakuan sesuai kelompok.

Kadar CRP mencit diukur dengan menggunakan metode ELISA pada hari ke-19. Perhitungan kadar CRP dengan satuan (ng/ml). Rerata kadar CRP pada semua kelompok tercantum pada Gambar 4.1 dan Tabel 4.2.



Gambar 4. 1 Diagram batang rerata kadar CRP pada semua kelompok

Hasil rerata kadar CRP setelah perlakuan selesai menunjukkan kadar CRP kelompok artritis gout, kolkisin, dan bawang bombai merah lebih tinggi dari kadar CRP kelompok kontrol. Berdasarkan data pada Gambar 4.1 dapat dilihat bahwa kadar CRP terendah ditunjukkan oleh kelompok kontrol yaitu 3,054±0,193 ng/ml, sedangkan kadar CRP tertinggi yaitu 14,124±0,224 ng/ml yang ditunjukkan oleh kelompok artritis gout karena pengaruh injeksi kristal MSU. Kelompok jus BBM memiliki rerata kadar CRP yang tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol yaitu 4,006±0,171 ng/ml.

Hasil kadar CRP pada keempat kelompok kemudian diuji normalitas untuk mengetahui distribusi data menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan homogenitas dengan *Levene test*. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *One-Way Anova* ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Rerata, hasil uji statistik, dan uji parametrik kadar CRP

Kelompok	Rerata Kadar CRP (ng/ml)	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>One Way Anova</i>
Kelompok Kontrol	3,054±0,193	0,096		
Kelompok GA	14,124±0,224	0,127	0,742	0,000*
Kelompok Kolkisin	5,068±0,189	0,109		
Kelompok Jus BBM	4,006±0,171	0,542		

*Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Hasil uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk test* dan homogenitas menggunakan *Levene test* pada keempat kelompok menunjukkan data berdistribusi normal dan homogen dengan $p > 0,05$. Data berdistribusi normal dan homogen kemudian dilakukan uji parametrik *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima yang artinya nilai rerata kadar CRP dari setiap kelompok memiliki perbedaan yang signifikan. Semua kelompok kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *post hoc* LSD untuk mengetahui apakah kadar CRP antar kelompok memiliki perbedaan signifikan dengan kadar CRP kelompok lain. Hasil uji diperoleh data seperti pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil uji Post Hoc LSD terhadap kadar CRP pada setiap kelompok

Kelompok	Kontrol	GA	Kolkisin	Jus BBM
Kontrol	-	0,000*	0,000*	0,000*
GA	0,000*	-	0,000*	0,000*
Kolkisin	0,000*	0,000*	-	
Jus BBM	0,000*	0,000*		-

*Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4.3 menampilkan uji *post hoc LSD* didapatkan pada semua perbandingan antar kelompok memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa ada perbedaan yang bermakna pada kadar CRP antar kelompok. Berdasarkan data diatas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus BBM berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar CRP pada mencit jantan Balb/C yang diinduksi dengan kristal MSU.

4.2. Pembahasan

Induksi artritis gout yang dilakukan pada telapak kaki mencit menggunakan kristal MSU menghasilkan edema telapak kaki mencit pada kelompok artritis gout, kolkisin, dan jus BBM yang dapat diukur menggunakan *digimatic caliper*. Edema terjadi disebabkan oleh proses inflamasi, hasil tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Shin *et al.*, (2020) yaitu mencit yang diinduksi dengan kristal MSU menghasilkan proses inflamasi lokal pada telapak kaki mencit ditunjukkan dengan perbedaan ukuran telapak kaki pada kelompok kontrol dan perlakuan yang mendapatkan injeksi kristal MSU. Inflamasi tersebut disebabkan oleh

deposisi kristal MSU di sendi yang direspon oleh makrofag jaringan dan kemudian mengaktifkan NLRP3 *inflammasome* yang akan memicu membentuk IL-1 β . IL-1 β yang terbentuk akan memberikan sinyal untuk memproduksi dan mensekresi mediator pro-inflamasi seperti IL-6 dan IL-8. IL-8 sebagai *chemokines* sel neutrofil, sehingga terjadi infiltrasi neutrofil di sendi. Neutrofil akan meningkatkan proses inflamasi akut pada daerah sendi dengan mengeluarkan sitokin pro-inflamasi salah satunya untuk meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga terjadi edema di jaringan sendi (Dalbeth *et al.*, 2019).

Kadar CRP terendah ditemukan pada kelompok kontrol (3,054 $\pm$ 0,193 ng/ml) dibandingkan dengan kadar CRP pada kelompok lain. Kadar CRP yang rendah pada kelompok kontrol dikarenakan tidak dilakukan induksi kristal MSU, sehingga pada mencit kelompok kontrol tidak didapatkan artritis gout. Hasil penelitian sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shin *et al.*, (2020) yaitu pada kelompok kontrol tidak diinduksi kristal MSU didapatkan kadar sitokin IL-1 β lebih rendah.

Kadar CRP tertinggi didapatkan pada kelompok yang diinduksi kristal MSU (14,124 $\pm$ 0,224 ng/ml) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (3,054 $\pm$ 0,193 ng/ml). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya Nazeih *et al.*, (2020) pada tikus jantan tipe *Sprague-Dawley* diinduksi dengan 1 gram asam urat yang mendapatkan hasil adanya perbedaan mediator inflamasi antar kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. CRP memiliki kadar tertinggi pada kelompok yang diinduksi kristal

MSU tanpa diberi perlakuan lain dikarenakan kristal MSU yang merupakan benda asing akan mengaktifkan respon imun seperti makrofag jaringan dan monosit (Dalbeth *et al.*, 2019). Aktivasi sel makrofag menyebabkan peningkatan produksi IL-1 β melalui jalur aktivasi *Toll Like Receptor 4* (TLR4), yang memfasilitasi NLRP3 *inflammasome* untuk mengaktifasi pro-caspase-1, selanjutnya mengaktifkan caspase-1. Caspase-1 yang diaktifkan kemudian mengubah pro-IL-1 β untuk menjadi bentuk aktifnya IL-1 β . Bentuk aktif IL-1 β akan mendorong sintesis CRP melalui produksi IL-1 (Xiao *et al.*, 2015).

Rerata kadar CRP pada kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin yaitu $5,068 \pm 0,189$ ng/ml, kadar pada kelompok ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok artritis gout yang hanya diinduksi kristal MSU ($14,124 \pm 0,224$ ng/ml). Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pada tikus galur wistar dimana kolkisin dosis 1mg/kg diberikan secara intraperitoneal 1 jam sebelum injeksi kristal MSU dan selanjutnya diberikan kolkisin 1 hari sekali selama 3 hari mendapatkan hasil penurunan pada marker inflamasi (Doss *et al.*, 2016). Kristal MSU akan mengaktifasi inflammasome NLRP-3 kemudian akan menghasilkan mediator sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6 dan memproduksi CRP. Menurut penelitian Dalbeth *et al.*, (2014) kolkisin menghambat aktivasi NLRP3 *inflammasome* dan menghentikan produksi IL-1 β . IL-1 β yang tidak terbentuk mengakibatkan tidak adanya pelepasan sitokin

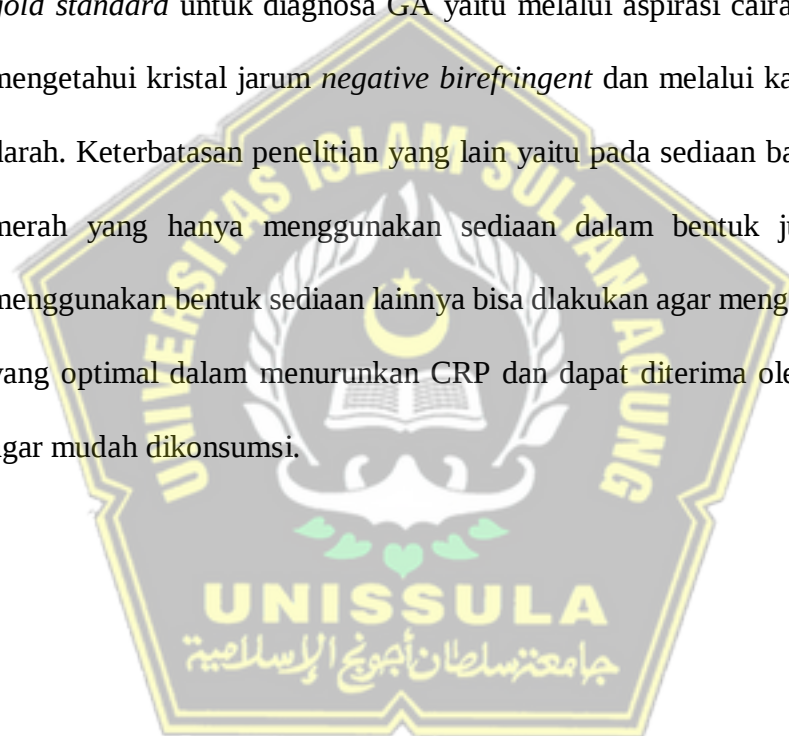
pro-inflamasi salah satunya IL-6 untuk memberi sinyal produksi CRP, sehingga kadar CRP menurun.

Hasil kadar CRP yang mendekati kelompok kontrol adalah pada mencit yang diinduksi kristal MSU dan diberi perlakuan jus BBM. Kadar CRP pada kelompok jus BBM menunjukkan hasil yang lebih rendah dari kelompok artritis gout. Pemberian jus BBM diduga dapat menurunkan kadar CRP dikarenakan mengandung berbagai antioksidan flavonoid seperti quercetin dan saponin yang merupakan senyawa anti-inflamasi (Roldán *et al.*, 2008). Hasil penelitian sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Rahmat *et al.*, (2018) yaitu didapatkan kadar asam urat yang lebih rendah pada mencit kelompok BBM dibandingkan kelompok yang tidak diberi BBM. Hal tersebut menunjukkan adanya efek anti-inflamasi dari antioksidan yang terkandung dalam jus BBM terutama quercetin. Quercetin dapat menekan ekspresi enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan produksi *nitric oxide* akibat induksi kristal MSU sehingga CRP tidak terbentuk. Quercetin juga menghambat produksi ROS sehingga aktivasi NLRP3 tidak terjadi. NLRP3 yang tidak teraktivasi akan menekan produksi IL-6 yang merupakan sitokin pro-inflamasi (Rahmat *et al.*, 2018).

Hasil uji *post hoc* LSD kelompok kolkisin dengan kelompok kontrol didapatkan $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kolkisin dan kelompok kontrol. Hasil uji *post hoc* LSD kelompok jus BBM dengan kelompok kontrol yang menunjukkan $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok sehingga dapat disimpulkan

bahwa pemberian jus BBM dapat menurunkan kadar CRP pada mencit yang diinduksi kristal MSU dan dapat dijadikan terapi alternatif untuk artritis gout.

Penelitian masih memiliki keterbatasan pada variasi dosis jus BBM yang belum dilakukan guna mengetahui dosis yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar CRP secara optimal. Keterbatasan lain dari penelitian yaitu dalam hal mendiagnosa GA yang menggunakan *digimatic caliper*, sedangkan *gold standard* untuk diagnosa GA yaitu melalui aspirasi cairan sendi untuk mengetahui kristal jarum *negative birefringent* dan melalui kadar asam urat darah. Keterbatasan penelitian yang lain yaitu pada sediaan bawang bombai merah yang hanya menggunakan sediaan dalam bentuk jus. Penelitian menggunakan bentuk sediaan lainnya bisa dilakukan agar mengetahui sediaan yang optimal dalam menurunkan CRP dan dapat diterima oleh masyarakat agar mudah dikonsumsi.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

- 5.1.1. Terdapat pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar CRP pada mencit jantan Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar adalah sebesar $3,054 \pm 0,193$ ng/ml
- 5.1.3. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah sebesar $14,124 \pm 0,224$ ng/ml
- 5.1.4. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin 0,13mg dan 0,065mg satu jam setelahnya adalah sebesar $5,068 \pm 0,189$ ng/ml
- 5.1.5. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah 0,49g adalah sebesar $4,006 \pm 0,171$ ng/ml.
- 5.1.6. Hasil analisis statistik rerata kadar CRP antar kelompok memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna.

5.2. Saran

Saran yang dapat peneliti ajukan terkait dengan hasil penelitian adalah:

- 5.2.1. Menggunakan *gold standard* untuk menegakkan diagnosis artritis gout guna memastikan bahwa hewan coba dalam kondisi artritis gout.

- 5.2.2. Meneliti variasi dosis jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) guna mengetahui dosis efektif dan optimal untuk menurunkan kadar CRP.
- 5.2.3. Meneliti variasi sediaan bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) untuk mengetahui sediaan yang efektif untuk menurunkan kadar CRP dan mudah dikonsumsi.



DAFTAR PUSTAKA

- Abhishek, A., Roddy, E. and Doherty, M. (2017) 'Gout - A guide for the general and acute physicians', *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 17(1), pp. 54–59. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-54.
- Ahmad, N. S. *et al.* (2008) 'Pharmacological basis for use of Pistacia integerrima leaves in hyperuricemia and gout', *Journal of Ethnopharmacology*, 117(3), pp. 478–482. doi: 10.1016/j.jep.2008.02.031.
- Aiman, U. *et al.* (2020) 'Anti-Arthritic Effect Of Onion Skin Extract On Rat Complete Freund's Adjuvant-Induced', *European Journal of ...*, 07(07), pp. 1183–1192. Available at: https://ejmcm.com/article_4600.html.
- Ansar, W. and Ghosh, S. (2013) 'C-reactive protein and the biology of disease', *Immunologic Research*, 56(1), pp. 131–142. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0.
- Bardin, T. and Richette, P. (2014) 'Definition of hyperuricemia and gouty conditions', *Current Opinion in Rheumatology*, 26(2), pp. 186–191. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
- Boras, E. *et al.* (2014) 'Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway', *Cytokine*, 69(2), pp. 165–179. doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.027.
- Bystricka, J. *et al.* (2015) 'Dynamics of quercetin formation in onion (*Allium cepa* L.) during vegetation', *Acta Alimentaria*, 44(3), pp. 383–389. doi: 10.1556/AAlim.2014.0016.
- Dabeek, W. M. and Marra, M. V. (2019) 'Dietary quercetin and kaempferol: bioavailability in humans', *Nutrients*, 11, p. 2288.
- Dalbeth, N. *et al.* (2019) 'Gout', *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). doi: 10.1038/s41572-019-0115-y.
- Dalbeth, N., Lauterio, T. J. and Wolfe, H. R. (2014) 'Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout', *Clinical Therapeutics*, 36(10), pp. 1465–1479. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
- Dasgeb, B. *et al.* (2018) 'Colchicine: an ancient drug with novel applications', *British Journal of Dermatology*, 178(2), pp. 350–356. doi: 10.1111/bjd.15896.
- Dubreuil, M. *et al.* (2013) 'Increased risk of recurrent gout attacks with hospitalization', *American Journal of Medicine*, 126(12), pp. 1–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.06.026.
- Eggebeen, A. (2007) 'Gout: An Update - American Family Physician', *Am Fam Physician*, 76, pp. 801–8, 811–2. Available at: <http://www.aafp.org/afp/2007/0915/p801.html>.

- Huang, C. F. *et al.* (2019) 'A reporter mouse for non-invasive detection of toll-like receptor ligands induced acute phase responses', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-019-55281-w.
- Javadi, F. *et al.* (2014) 'The effect of quercetin on plasma oxidative status, C-reactive protein and blood pressure in women with rheumatoid arthritis', *International Journal of Preventive Medicine*, 5(3), pp. 293–301.
- Ko, E. Y. *et al.* (2015) 'Effect of different exposed lights on quercetin and quercetin glucoside content in onion (*Allium cepa* L.)', *Saudi Journal of Biological Sciences*, 22(4), pp. 398–403. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.11.012.
- Kumar, V dan Abbas, A. K. (2015) *Student Consult Register and activate this title today at studentconsult . com*. 9th edn.
- Kuo, C. F. *et al.* (2015) 'Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors', *Nature Reviews Rheumatology*, 11(11), pp. 649–662. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
- Lee, J. H. *et al.* (2017) 'Elderly patients exhibit stronger inflammatory responses during gout attacks', *Journal of Korean Medical Science*, 32(12), pp. 1967–1973. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1967.
- Leung, Y. Y., Yao Hui, L. L. and Kraus, V. B. (2015) 'Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(3), pp. 341–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
- Li, Y. *et al.* (2016) 'Quercetin, inflammation and immunity', *Nutrients*, 8(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/nu8030167.
- Mace, G. G. *et al.* (2014) 'This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please c', *The Laryngoscope*, 1(June 2016), pp. 2–31. doi: 10.1002/acr.
- Manafe, D. R. T. (2016) 'Effects of quercetin on the nicotine-induced oxidative status in male Wistar rats: study on c-reactive protein (CRP) and malondialdehyde (MDA) concentrations', *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 48(02), pp. 81–88. doi: 10.19106/jmedsci004802201602.
- Manuscript, A. (2010) 'Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD, Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis', *Nat. Immunol*, 11(9), pp. 785–797. doi: 10.1038/ni.1923.Complement.
- Metkar, S. K. and Girigoswami, K. (2019) 'Diagnostic biosensors in medicine – A review', *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 17, pp. 271–283. doi: 10.1016/j.bcab.2018.11.029.
- Mutiarahmi, C. N., Hartady, T. and Lesmana, R. (2021) 'Use of Mice As Experimental Animals in Laboratories That Refer To the Principles of Animal Welfare: a Literature Review', *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(1), pp. 134–

145. doi: 10.19087/imv.2020.10.1.134.
- Neogi, T. *et al.* (2015) '2015 Gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(10), pp. 1789–1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208237.
- Nazeih, A. *et al.* (2020) 'Protective effects of Zingiber zerumbet rhizome extract on monosodium urate crystal-induced gout rat model', *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 10(4), pp. 69–74. doi: 10.7324/JAPS.2020.104011
- Pope, J. E. and Choy, E. H. (2021) 'C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities', *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 51(1), pp. 219–229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
- Rahmat, A. *et al.* (2018) 'Effect of red onion (*Allium Cepa* var. *Aggregatum* g. don) on serum uric acid level and total antioxidant status in normal and induced hyperuricemic rats', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3), pp. 178–183. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21790.
- RI Kemenkes (2018) 'Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf', *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, p. 198. Available at: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf.
- Roldán, E. *et al.* (2008) 'Characterisation of onion (*Allium cepa* L.) by-products as food ingredients with antioxidant and antibrowning properties', *Food Chemistry*, 108(3), pp. 907–916. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.11.058.
- Ruiz-Miyazawa, K. W. *et al.* (2017) 'Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome', *Inflammopharmacology*, 25(5), pp. 555–570. doi: 10.1007/s10787-017-0356-x.
- Shen, J. and Ordovas, J. M. (2012) 'Impact of genetics and environmental factors on CRP levels and response to therapeutic agents', *National Institute of Health*, 55(2), pp. 256–264. doi: 10.1373/clinchem.2008.117754.Impact.
- Shin, S. H. *et al.* (2020) '1-Palmitoyl-2-Linoleoyl-3-Acetyl-rac-Glycerol (PLAG) Mitigates Monosodium Urate (MSU)-Induced Acute Gouty Inflammation in BALB/c Mice', *Frontiers in Immunology*, 11(April), pp. 1–15. doi: 10.3389/fimmu.2020.00710.
- Shiozawa, A. *et al.* (2017) 'Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: A systematic review', *Journal of Rheumatology*, 44(3), pp. 388–396. doi: 10.3899/jrheum.160452.
- Sproston, N. R. and Ashworth, J. J. (2018) 'Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection', *Frontiers in Immunology*, 9(APR), pp. 1–11. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
- V.A. Sathiyamurthy, T. S. and S. Harish, N. A. T. (2017) 'Review on *Aggregatum* Onion (*Allium cepa* L. var. *aggregatum* Don.)', *International Journal of*

- Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(4), pp. 1649–1667. doi: 10.20546/ijcmas.2017.604.201.
- Vazhappilly, C. G. *et al.* (2019) 'Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases', *Inflammopharmacology*, 27(5), pp. 863–869. doi: 10.1007/s10787-019-00612-6.
- Wahyuwardani, S., Noor, S. M. and Bakrie, B. (2020) 'Etika Kesejahteraan Hewan dalam Penelitian dan Pengujian: Implementasi dan Kendalanya', *Wartazoa*, 30(4), pp. 211–220.
- Wu, S. *et al.* (2016) 'Proteomic characterization of differential abundant proteins accumulated between lower and upper epidermises of fleshy scales in onion (*Allium cepa* L.) Bulbs', *PLoS ONE*, 11(12), pp. 1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0168959.
- Xiao, J. *et al.* (2015) 'Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1 β expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway', *International Journal of Molecular Medicine*, pp. 1347–1354. doi: 10.3892/ijmm.2015.2148.
- Yale, S. H. *et al.* (2016) 'Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine', *Wisconsin Medical Journal*, 115(6), pp. 317–321.

