

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR PROSTAGLANDIN E2 (PGE2)
(Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Farrah Cira Aydina

30101900081

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.) TERHADAP
KADAR PROSTAGLANDIN E2 (PGE2)
(Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang
diinduksi Kristal MSU)**

Dipersiapkan dan disusun oleh

Farrah Cira Aydina

30101900081

Yang telah di pertahankan di depan dewan penguji

pada tanggal 19 Januari 2023


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :


Pembimbing I


Azizah Hikma Safitri S.Si., M.Si

Anggota Tim Penguji I


dr. Bagas Widiyanto M. Biomed

Pembimbing II


dr. Nurina Tyagita, M.Biomed

Anggota Tim Penguji II


Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H

Semarang, 8 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Farrah Cira Aydina

NIM : 30101900081

Dengan ini menyatakan bawa skripsi berjudul:

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR PROSTAGLANDIN E2 (PGE2) (Studi Eksperimental
Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi
Kristal MSU)**

Adalah benar hasil karya saya dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan kecurangan, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 23 November 2022

Yang menyatakan,



Farrah Cira Aydina

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah rabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga saya selaku penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa* L.) Terhadap Kadar Prostaglandin E2 (PGE) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)” sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Terselesainya penulisan dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Bu Azizah Hikma Safitri S.Si., M.Si dan dr. Nurina Tyagita, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan ilmu dan dukungan serta meluangkan waktu untuk membimbing penulis hingga skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
3. dr. Bagas Widiyanto M. Biomed dan Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menguji,

mengarahkan dan memberikan masukan serta saran hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Keluarga tercinta Papi Avissena Dutha Pratama, Bunda Noviolita Dwi Kusumawati, Mas M. Jiro El Farrell dan Dek M. Faari' El Faayd yang telah memberikan doa dan dukungan selama penyusunan skripsi ini.
5. Teman-teman satu bimbingan Arina, Zura, Brill, Centha, Indra, Mucin, dan Seva yang telah berjuang bersama dalam menyusun skripsi ini.
6. Teman-teman Annisa Dita Rahmasari, Alzurasya Bintang Adhinewa, Arrumaisha, Danissa Fauzira, Hayyu Adenia Andarini, Rafika Putri Yuniarti, Sekar Ayu Putri Utami, dan juga teman-teman Vorticosa 2019 yang telah memberikan banyak dukungan dan bantuan dalam penulisan skripsi ini.
7. Pak Yuli dan staff PAU UGM Yogyakarta yang sudah memberi izin untuk penelitian dan membantu selama proses penelitian.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di waktu mendatang. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan memberikan wawasan bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 23 November 2022

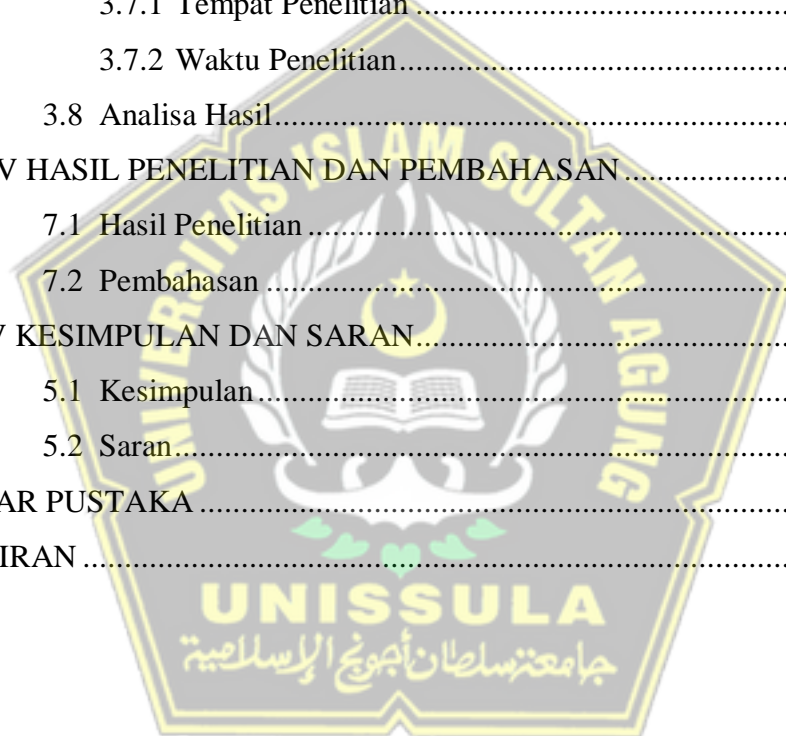
Farrah Cira Aydina

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Prostaglandin E2 (PGE2)	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Biosintesis.....	7
2.1.3 Mekanisme Kerja.....	8
2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Sekresi PGE2.....	8
2.1.5 Cara Pengukuran PGE2.....	9
2.2 Arthritis Gout.....	10

2.2.1	Definisi	10
2.2.2	Faktor Risiko	10
2.2.3	Penegakan Diagnosis	11
2.2.4	Patofisiologi.....	12
2.2.5	Induksi Arthritis Gout	14
2.3	Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.).....	15
2.3.1	Definisi	15
2.3.2	Taksonomi	16
2.3.3	Morfologi.....	17
2.3.4	Kandungan.....	17
2.3.5	Sediaan	19
2.4	Kolkisin	20
2.5	Mencit.....	20
2.6	Hubungan Jus Bawang Bombai Merah terhadap Kadar PGE2	21
2.7	Kerangka Teori	22
2.8	Kerangka Konsep.....	22
2.9	Hipotesis	23
BAB III METODE PENELITIAN		24
3.1	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	24
3.2	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	25
3.2.1	Variabel Penelitian.....	25
3.2.2	Definisi Operasional	26
3.3	Subjek Uji	26
3.3.1	Kriteria Inklusi.....	27
3.3.2	Kriteria Eksklusi	27
3.3.3	Kriteria <i>Drop-Out</i>	27
3.4	Instrumen dan Bahan.....	27
3.4.1	Instrumen.....	27
3.4.2	Bahan.....	28
3.5	Cara Penelitian	28
3.5.1	Penentuan Dosis.....	28

3.5.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah.....	30
3.5.3 Pembuatan Kristal MSU.....	30
3.5.4 Prosedur Penelitian	30
3.5.5 Pengambilan Darah Mencit	33
3.5.6 Cara Pemeriksaan.....	33
3.5.6 Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	34
3.6 Alur Penelitian	34
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	35
3.7.1 Tempat Penelitian	35
3.7.2 Waktu Penelitian.....	35
3.8 Analisa Hasil.....	35
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
7.1 Hasil Penelitian	37
7.2 Pembahasan	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN	54



DAFTAR SINGKATAN

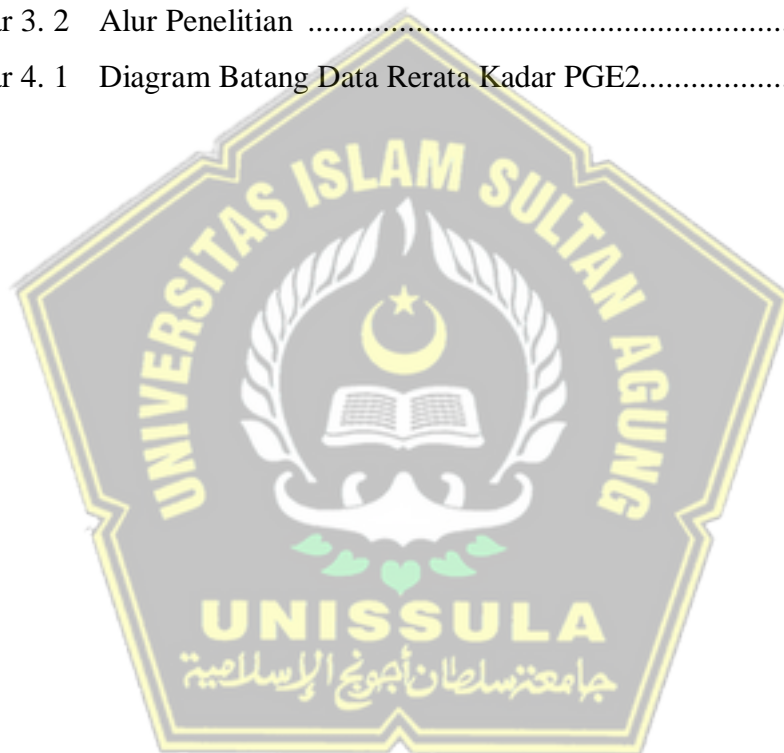
COPCORD	: <i>Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DAMPs	: <i>Danger-Associated Molecular Patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assays</i>
HED	: <i>Human Equivalent Dose</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
mPGES-1	: <i>Microsomal Prostaglandin E Synthase-1</i>
MSU	: <i>Monosodium Urat</i>
NaCl	: <i>Natrium Klorida</i>
NaOH	: <i>Natrium Hidroksida</i>
NLRP3	: <i>NOD-like Receptor Protein 3</i>
NO	: <i>Nitric Oxid</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
PBS	: <i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PGD ₂	: <i>Prostaglandin D₂</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E₂</i>
PGF ₂ α	: <i>Prostaglandin F₂α</i>
PGG ₂	: <i>Prostaglandin G₂</i>
PGH ₂	: <i>Prostaglandin H₂</i>
PGI ₂	: <i>Prostasiklin</i>

PLA2 : *Phospholipase A2*
TMB : *Tetramethylbenzidine*
TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*
TXA2 : *Tromboxane A2*
WHO : *World Health Organization*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Struktur PGE2.....	6
Gambar 2. 2	Patofisiologi Arthritis Gout	14
Gambar 2. 3	<i>Allium cepa</i> L.....	17
Gambar 2. 4	Kerangka Teori Penelitian	22
Gambar 2. 5	Kerangka Konsep Penelitian.....	22
Gambar 3. 1	Skema Penelitian.....	24
Gambar 3. 2	Alur Penelitian	35
Gambar 4. 1	Diagram Batang Data Rerata Kadar PGE2.....	39



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kandungan <i>Allium cepa</i> L. per 100 g.....	18
Tabel 4. 1 Hasil Analisis Diameter Pergelangan Kaki Mencit.....	38
Tabel 4. 2 Hasil Analisis Kadar PGE2.....	40
Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar PGE2 antar Kelompok Uji.	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Hasil Penghitungan Rerata Diameter Kaki Mencit	54
Lampiran 2.	Hasil Analisis Normalitas dan Homogenitas Diameter Pergelangan Kaki Mencit dengan Saphiro-Wilk dan Levene Test 55	
Lampiran 3.	Hasil Analisis Diameter Pergelangan Kaki Mencit yang Berpengaruh Bermakna dengan Uji One Way Anova.....	56
Lampiran 4.	Hasil Penghitungan Rerata Kadar PGE2.....	57
Lampiran 5.	Hasil Penghitungan Rata-Rata Kadar PGE2 dan Standar Deviasi dengan Uji Deskriptif.....	60
Lampiran 6.	Hasil Analisis Normalitas Distribusi Data dan Homogenitas Kadar PGE2 dengan Saphiro-Wilk dan Levene Test	61
Lampiran 7.	Hasil Analisis Antar Kelompok PGE2 yang Berpengaruh Bermakna dengan Pos Hoc Test.....	62
Lampiran 8.	Proses Penelitian.....	64
Lampiran 9.	Surat Keterangan Bebas Peminjaman Laboratorium.....	66
Lampiran 10.	<i>Ethical Clearance</i>	67
Lampiran 11.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	68

INTISARI

Arthritis gout adalah penyakit yang disebabkan oleh deposisi kristal monosodium urat (MSU) pada sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal MSU menginduksi proses inflamasi dengan memengaruhi ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) sehingga produksi *prostaglandin E2* (PGE2) meningkat. Quercetin yang terkandung dalam bawang bombai merah berguna sebagai anti inflamasi dan terbukti dapat mengurangi tanda klinis akibat inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar PGE2 mencit yang diinduksi kristal MSU.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group*. Sejumlah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, yaitu kelompok normal, arthritis gout, kolkisin, dan jus bawang bombai merah. Semua mencit kecuali kelompok normal diinduksi kristal MSU selama 3 hari berturut turut. Mencit yang sudah berhasil diinduksi kemudian diberi perlakuan berbeda sesuai kelompoknya selama 7 hari. Setelah perlakuan selesai, sampel darah diambil dari sinus orbitalis dan diukur kadar PGE2 dengan metode ELISA. Analisa data dilakukan menggunakan uji *one way ANOVA* dan *post hoc LSD*.

Rerata kadar PGE2 pada kelompok normal $25,41 \pm 0,68$ pg/dl; kelompok GA $126,8 \pm 8,21$ pg/dl; kelompok kolkisin $36,03 \pm 0,97$ pg/dl; kelompok jus bawang bombai merah $28,86 \pm 0,70$ pg/dl. Hasil uji *one way ANOVA* menunjukkan hasil $p < 0,05$. Hasil uji *post hoc LSD* menunjukkan adanya perbedaan antar kelompok ($p < 0,05$), kecuali pada kelompok normal dan kelompok jus bawang bombai merah ($p > 0,209$) yang berarti tidak memiliki perbedaan.

Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar PGE2 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata Kunci: PGE2, Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Arthritis gout merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh adanya deposisi kristal monosodium urat (MSU) pada persendian dan jaringan sekitarnya (Roddy dan Choi, 2014). Deposisi kristal akan menimbulkan respon imun yaitu pengeluaran *prostaglandin E2* (PGE2) dengan cara memengaruhi ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) (So dan Martinon, 2017; Borghi, 2017; Laavola *et al.*, 2012). *Prostaglandin E2* kemudian berperan dalam proses inflamasi sebagai vasodilator dan meningkatkan permeabilitas vaskuler sehingga terjadi manifestasi klinis yaitu pembengkakan (Kumar 2013). Senyawa flavonoid seperti quercetin berguna sebagai anti inflamasi dan terbukti dapat mengurangi tanda klinis akibat inflamasi. Salah satu bahan alam yang mengandung quercetin tinggi dan mudah ditemukan adalah bawang bombai merah, sehingga pada penelitian ini digunakan bawang bombai merah sebagai terapi pada mencit Balb/C yang diinduksi kristal MSU (Gardi *et al.*, 2015).

Prevalensi dan angka kejadian *gout* secara global sangat bervariasi menurut populasi yang diteliti dan metode yang digunakan, namun berkisar dari prevalensi <1% hingga 6,8% dan insidensi 0,58-2,89 per 1.000 orang per tahun (Dehlin, Jacobsson, dan Roddy 2020). *Community Oriented Program for Control of Rheumatic Diseases* (COPCORD) juga

telah memperkirakan prevalensi artritis gout di 11 negara Asia. Indonesia memiliki prevalensi tertinggi dengan 1,7% orang dewasa terkena artritis gout (Kuo *et al.*, 2015). Data Riskesdas pada tahun 2018 menyebutkan angka prevalensi penyakit sendi di Indonesia sebanyak 7,30%, sedangkan pada provinsi Jawa Tengah sendiri berkisar pada 6,87% (Badan Litbang Kesehatan 2018). Angka terjadinya *gout* meningkat dari prevalensi dan komorbid yang dapat menyertai sehingga artritis gout menjadi penyakit yang sering ditemukan. Oleh sebab itu, penelitian mengenai pengaruh jus bawang bombai merah ini dilakukan untuk memberikan alternatif terapi pada artritis gout dengan harapan dapat mengurangi prevalensi dan angka kejadian penyakit.

Penelitian yang telah dilakukan oleh Huang *et al.*, (2012) menunjukkan bahwa quercetin dapat mengurangi pembengkakan sendi akibat kristal MSU pada mencit artritis gout karena berpengaruh terhadap penurunan rekrutmen neutrofil ke bagian sendi, penurunan kadar *Nitric Oxide* (NO) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2), serta penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) (Huang *et al.*, 2012). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Gardi (2015) menyatakan bahwa terapi quercetin pada mencit artritis berpengaruh terhadap penurunan kadar *Interleukin 1 beta* (IL-1 β) dan *C-Reactive Protein* (CRP), serta terjadi peningkatan kadar *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) yang merupakan kemokin anti inflamasi yang dievaluasi dalam plasma setelah dilakukan pengobatan tunggal dengan quercetin (Gardi *et al.*, 2015). Penelitian lain juga

menyebutkan bahwa bawang bombai merah dapat menghambat enzim *xantin oxide* sehingga kadar asam urat menurun pada tikus hiperurisemia (Syahrina *et al.*, 2020). Meskipun demikian, penelitian mengenai pengaruh jus bawang bombai merah terhadap mencit yang diinduksi kristal MSU sampai saat ini belum dilakukan sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

Bawang bombai merah mengandung kadar quercetin sebanyak 21,4% yang berpotensi menurunkan inflamasi pada *gout* dengan cara menghambat produksi sitokin pro inflamasi dan stres oksidatif (Huang *et al.*, 2012; Lombard *et al.*, 2005; Bhagwat, Haytowitz, dan Holden 2011). Mekanisme kerja quercetin adalah menghambat ekspresi mRNA yang diinduksi oleh kristal MSU, sama dengan kolkisin, obat yang digunakan untuk artritis gout, reaksi inflamasi ditekan dengan menghambat *NOD-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) *inflammasome* dan menghentikan pengeluaran IL-1 β (Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe 2014; Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017). Terapi dengan pemberian jus bawang bombai merah diharapkan dapat mengurangi reaksi-reaksi peradangan pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dengan menurunkan pengeluaran ekspresi sitokin dan marker-marker inflamasi seperti *prostaglandin E2*.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar *Prostaglandin E2* (PGE2) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar *Prostaglandin E2* (PGE2) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar PGE2 pada mencit jantan galur Balb/C yang tidak diinduksi kristal MSU, jus bawang bombai merah, ataupun kolkisin.
2. Mengetahui rerata kadar PGE2 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
3. Mengetahui rerata kadar PGE2 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberikan terapi kolkisin 0,0026 mg + 0,0013 mg.
4. Mengetahui rerata kadar PGE2 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberikan jus bawang bombai merah 0,49 g/KgBB/hari.
5. Mengetahui perbedaan rerata kadar PGE2 pada semua kelompok perlakuan penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai potensi jus bawang bombai merah dalam

menurunkan kadar PGE2 pada mencit yang diinduksi kristal MSU serta dapat dijadikan referensi bagi peneliti lain yang akan melakukan penelitian.

1.4.2 Manfaat Praktis

Secara praktis, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat jus bawang bombai merah dalam menurunkan marker-marker inflamasi dan penggunaannya sebagai terapi artritis gout.



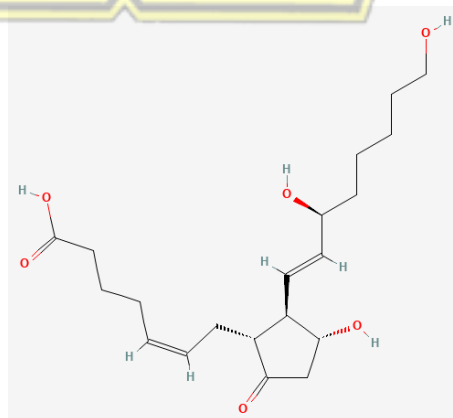
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Prostaglandin E2 (PGE2)

2.1.1 Definisi

Prostaglandin merupakan mediator lipid yang berasal dari metabolisme Asam Arakidonat (AA) yang dikatalisis siklooksigenase (Vleeshouwers *et al.*, 2021). Kelompok *prostaglandin* dibedakan melalui variasi struktur cincinnya, dengan *Prostaglandin E2* (PGE2) yang memiliki 2 ikatan rangkap seperti pada Gambar 2.1. PGE2 dan turunan-turunan AA yaitu *prostasiklin*, *tromboksan*, dan *leukotrien* berkaitan erat dan secara kolektif dinamakan eikosanoid yang secara biologis merupakan salah satu senyawa yang paling aktif (Lauralee, 2013). PGE2 dikeluarkan sebagai respon imun apabila terdapat reaksi inflamasi yang juga merupakan mediator utama peradangan pada penyakit seperti rheumatoid arthritis dan osteoarthritis (Fattahi dan Mirshafiey, 2012).



Gambar 2. 1 Struktur PGE2 (National Center of Biotechnology Information, 2022)

2.1.2 Biosintesis

PGE2 dapat diproduksi oleh semua jenis sel tubuh dengan epitel, fibroblas, dan sel inflamasi infiltrasi yang merupakan sumber utama. Proses sintesis PGE2 melibatkan *Phospholipase A2* (PLA2) untuk memobilisasi AA dari membran seluler, siklooksigenase untuk mengonversi AA menjadi *Prostaglandin H2* (PGH2), dan PGE sintesa yang diperlukan untuk formulasi akhir PGE2 (Kalinski, 2012). Inflamasi dalam tubuh akan memengaruhi ekspresi COX-2 (Laavola *et al.*, 2012). COX-2 mengubah AA menjadi *Prostaglandin G2* (PGG2) dan selanjutnya menjadi PGH2 melalui aktivitas siklooksigenase dan peroksidase. PGH2 akan dimetabolisme menjadi 5 prostanoid bioaktif utama, yaitu *Prostaglandin E2* (PGE2), *Prostaglandin D2* (PGD2), *Prostaglandin F2 α* (PGF2 α), *Prostasiklin* (PGI2), dan *Tromboxane A2* (TXA2) yang memiliki peran masing-masing dalam reaksi inflamasi (Kumar, 2013; Lauralee, 2013; Nørregaard, Kwon, dan Frøkiær 2015).

Biosintesis PGE2 akan meningkat apabila terjadi inflamasi pada tubuh, namun PGE2 juga berperan sebagai mukoprotektor sehingga PGE2 tetap diperlukan dan disekresi dalam keadaan normal. PGE2 eksogen dapat melindungi mukosa lambung dari berbagai rangsangan seperti agen nekrotik, stres, dan NSAID yang disebut sebagai *cytoprotection* (Takeuchi dan Amagase, 2018).

2.1.3 Mekanisme Kerja

PGE2 sangat berperan dalam sistem pertahanan tubuh manusia karena merupakan mediator lipid utama dalam inflamasi yang dapat memediasi berbagai fungsi seluler melalui ikatan pada reseptor PGE2, yaitu EP1, EP2, EP3 dan EP4 (Sitalaksmi *et al.*, 2019). PGE2 disintesis oleh sel sinovial dan sel inflamasi lain yang ditemukan dalam cairan sinovial selama episode *gout* akut. PGE2 selanjutnya akan memodulasi beberapa kunci sistem pertahanan tubuh utama seperti aktivasi, migrasi dan produksi sitokin di beberapa sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan sel limfosit T (Vleeshouwers *et al.*, 2021). PGE2 dengan berbagai mekanisme kerjanya dinilai memiliki peran terhadap manifestasi awal dalam respon vasodilatasi dan nyeri pada episode *gout* akut (Newcombe 2013).

2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Sekresi PGE2

Sekresi PGE2 dalam proses inflamasi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti ketersediaan lokal AA, dan pada sebagian besar kondisi fisiologis, kecepatan sintesis PGE2 dikendalikan oleh ekspresi lokal dan aktivitas COX-2 (Kalinski, 2012). PGE2 juga meningkat di beberapa kasus seperti pada penyakit stroke, diabetes, dan kardiomiopati. Pasien dengan diabetes tipe 1 memiliki kadar PGE2 yang tinggi akibat defisiensi insulin yang menyebabkan peningkatan produksi PGE2 oleh jaringan adiposa (Nasrallah, Hassouneh, dan Hébert, 2016). Obat-obatan golongan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) sebaliknya dapat

menginhibisi sintesis PGE2 karena mereka bekerja langsung dengan menghambat sintesis enzim COX dan COX-2, yang merupakan bahan dasar PGE2 (Schoenberger *et al.*, 2012). Sama halnya dengan NSAID, jus bawang bombai merah yang kaya akan kandungan quercetin dapat memengaruhi kadar PGE2 dengan menghambat transkripsi COX-2 (Li *et al.*, 2016).

2.1.5 Cara Pengukuran PGE2

Pengukuran kadar PGE2 dapat dilakukan dengan metode *Enzyme Llinked Immunosorbent Assays* (ELISA). ELISA adalah jenis *immunoassay* yang umum digunakan dan dianggap sebagai *gold standard immunoassay*. Prinsip *immunoassay* didasarkan pada reaksi antigen-antibodi spesifik yang sangat sensitif sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi, menganalisis, dan mengukur zat serta protein seperti antibodi, antigen, glikoprotein, dan hormon. Pengujian dengan metode ELISA telah digunakan di seluruh dunia termasuk membantu menegakkan diagnosis suatu penyakit. (Sakamoto *et al.*, 2018; Alhaji dan Farhana, 2022).

Penelitian sebelumnya oleh Yan *et al.*, di tahun 2021, sampel PGE2 diambil dari jaringan pada substansia nigra mencit. Jaringan substansia nigra dihomogenkan dan diambil supernatannya untuk pengukuran kadar PGE2 menggunakan ELISA (Yan *et al.*, 2021). Penelitian lain oleh Hung *et al.*, pada tahun 2020 mengenai *Trametes versicolor* sebagai analgetik, kadar PGE2 diukur dari sampel darah vena

femoralis. Hasil pengukuran kadar PGE2 didapatkan dari pemeriksaan ELISA dengan menggunakan serum yang sudah dipisah dari darah melalui proses sentrifugasi pada 12.000 rpm selama 5 menit (Hung *et al.*, 2020).

Sampel darah untuk mengukur kadar PGE2 dapat diambil dari berbagai macam bagian seperti pada sinus orbitalis, *intracardial*, vena saphena kaki, dan vena lateral di ekor mencit. Kadar PGE2 pada penelitian ini akan diambil dari sampel darah sinus orbitalis mata mencit.

2.2 Arthritis Gout

2.2.1 Definisi

Arthritis gout merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya temuan kristal monosodium urat (MSU) di jaringan (Gujarathi *et al.*, 2021). Gout sendiri dapat dibedakan menjadi 2, yaitu gout primer dengan angka kejadian sebanyak 90% dan gout sekunder dengan angka kejadian 10%. Gout primer adalah kasus yang tidak diketahui penyebab utamanya atau yang disebabkan karena adanya kelainan metabolik sejak lahir yang akhirnya dapat menyebabkan hiperurisemia, sedangkan gout sekunder adalah jenis gout yang dapat diketahui penyebabnya (Kumar, 2013). Baik gout primer dan gout sekunder memiliki manifestasi klinis yang sama yaitu rasa nyeri luar biasa saat terjadi serangan akut dan terasa berdenyut atau terbakar (Taylor *et al.*, 2015). Manifestasi klinis juga dapat terjadi semakin parah pada keadaan *gout* kronis karena memungkinkan terjadinya pembentukan tofus di daerah sendi (Roddy dan Choi, 2014).

2.2.2 Faktor Risiko

Arthritis gout terjadi karena penumpukan kristal MSU akibat hiperurisemia atau peningkatan kadar asam urat dalam darah diatas nilai normal. Risiko terjadinya hiperurisemia meningkat apabila terdapat faktor risiko dalam suatu individu, baik faktor genetik maupun non-genetik. Beberapa kejadian hiperurisemia dapat diwariskan akibat adanya mutasi pada gen-gen yang terlibat dalam proses metabolisme purin dan metabolisme urat pada ginjal (Dalbeth, Merriman, dan Stamp, 2016).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa gaya hidup serta asupan makanan menjadi faktor risiko non-genetik tertinggi dalam meningkatkan hiperurisemia. Asupan daging termasuk daging sapi, sosis, ayam, hati ayam, dan hati sapi serta makanan laut termasuk tuna, udang, lobster, dan kerang telah terbukti dan digolongkan sebagai pemicu episode asam urat tertinggi. Alkohol juga dinilai memiliki peran dalam meningkatkan kadar asam urat serum karena mengandung guanosisin dan purin yang mudah diubah secara enzimatik menjadi asam urat (Newcombe, 2013).

2.2.3 Penegakan Diagnosis

Kriteria absolut untuk menegakkan diagnosis arthritis gout didasarkan oleh temuan kristal MSU dalam cairan sinovial baik di intraseluler maupun ekstraseluler pada pemeriksaan mikroskopis. Kristal MSU dari cairan sinovial atau tofus bersama dengan gejala dan tanda artikular yang khas memberikan diagnosis *gout* yang pasti. Diagnosis arthritis gout dapat ditegakkan dengan 12 kriteria tambahan, meliputi: (1) *arthritis monoartikular*, (2) peradangan puncak sendi dalam 24 jam, (3)

kemerahan sendi, (4) episode artritis akut yang berulang, (5) pembengkakan sendi yang tidak simetris, (6) pembengkakan dan nyeri pada sendi *metatarsophalangeal* pertama (podagra), (7) peradangan sendi tarsal *unilateral*, (8) diduga atau terbukti tofus, (9) peningkatan asam urat serum, (10) kultur cairan sinovial negatif selama episode akut peradangan sendi, (11) pembengkakan sendi asimetris pada satu sendi dengan sinar-X, dan (12) gambaran radiografi dari kista tulang subkortikal tanpa erosi. Apabila 6 dari 12 kriteria terpenuhi atau telah ditemukan tofus yang terbukti, maka dapat diduga kuat bahwa penyakit sendi tersebut adalah asam urat (Newcombe, 2013).

2.2.4 Patofisiologi

Artritis gout terjadi karena adanya deposisi kristal monosodium urat (MSU) di jaringan (Dalbeth, Merriman, dan Stamp, 2016). Kristal MSU dapat terbentuk akibat kelainan metabolisme tubuh yang berkaitan dengan diet tinggi purin serta faktor-faktor lainnya yang meningkatkan kadar asam urat serum sehingga memicu keadaan hiperurisemia, yaitu keadaan saat kadar asam urat terlalu jenuh dalam cairan ekstra seluler (Widyanto, 2017; Keenan, 2017). Secara umum setelah terjadi keadaan hiperurisemia akan terdapat tiga langkah untuk pembentukan kristal. Tahap pertama yaitu saat kelarutan berkurang dan menyebabkan supersaturasi, lalu terjadi proses nukleasi sehingga molekul-molekul asam urat akan menyatu, dan tahap terakhir adalah pertumbuhan kristal menjadi lebih besar. Peningkatan konsentrasi asam urat secara terus menerus juga

merupakan faktor penting untuk ketiga tahap kristalisasi MSU. Kristalisasi terjadi saat konsentrasi urat 0,41 mmol/l (6,8 mg/dl) pada suhu 37 °C (Desai, Steiger, dan Anders 2017).

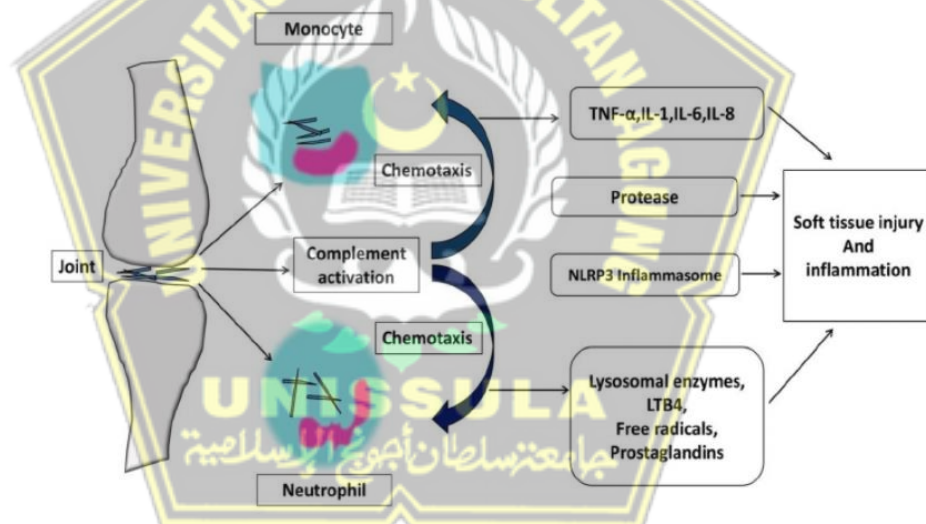
Kristal MSU akan merangsang proses inflamasi pada kedua fase serangan gout arthritis. Fase pertama, kristal MSU masuk ke dalam rongga sendi dan terjadi proses fagositosis oleh makrofag primer. Fagositosis dirasakan oleh NLRP3 *inflammasome* yang akan mengaktifasi *caspase-1* sehingga terjadi maturasi pro IL-1 β menjadi bentuk aktifnya yaitu IL-1 β , sitokin inflamasi kunci yang mengatur diferensiasi, proliferasi, dan apoptosis sel pada arthritis gout.

Fase kedua, IL-1 β kemudian akan mengaktifkan sistem komplemen dan mendorong neutrofil masuk ke jaringan yang disebut mekanisme kemotaksis. Hadirnya IL-1 β serta interaksi dari neutrofil dan kristal MSU akan menggerakkan transkripsi kemokin sehingga merangsang pelepasan sinyal-sinyal pro-inflamasi seperti PGE2, TNF- α , *Interleukin 1*, *Interleukin 6*, *Interleukin 8*, leukotrien, *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menyebabkan vasodilatasi, nyeri, dan eritema seperti pada Gambar 2.2 (Lee, Son dan Kim, 2021; Gilbert *et al.*, 2003).

Mekanisme inflamasi juga dipicu oleh jaringan nekrosis pada daerah terbentuknya kristal MSU. Kristal MSU dapat merusak jaringan sehingga terjadi kematian jaringan atau nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis akan mengeluarkan molekul *immunostimulator* yaitu *Danger-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Selanjutnya sel-sel nekrotik

yang menyebar ke cairan sinovial akan mengaktifkan respon imun dan meningkatkan sel-sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag ke dalam sinovium (Desai, Steiger, dan Anders 2017).

Gout yang sudah kronis akan ditandai dengan terbentuknya tofus di beberapa penderita. Tofus terdiri dari deposit kristal MSU dan jaringan inflamasi granulomatosa kronis yang berkontribusi pada rasa nyeri dan kerusakan sendi yang lebih parah. Tofus biasanya terletak di sendi *metatarsophalangeal* pertama, sendi-sendi pada ankle dan kaki, bursa prepatella, dan bursa olekranon (Dalbeth *et al.* 2019).



Gambar 2. 2 Patofisiologi Arthritis Gout (Patil, Soni, dan Acharya, 2021)

2.2.5 Induksi Arthritis Gout

Penelitian mengenai arthritis gout pada mencit dengan cara induksi kristal MSU sebelumnya sudah pernah dilakukan oleh beberapa peneliti. Salah satu penelitian menyatakan bahwa induksi dengan melarutkan kristal MSU sebanyak 0,5 mg dalam 20 ml PBS bebas endotoksin yang kemudian diinjeksikan secara intra-artikular ke sendi tibio-tarsal (ankle)

mencit yang telah dibius dengan isofluran 2,5%. Induksi dengan dosis tersebut efektif dalam menginduksi artritis gout karena saat dilakukan penilaian didapatkan diameter sendi kaki meningkat jika dibandingkan dengan diameter awal. (Torres *et al.*, 2009).

Lee, Son, dan Kim (2021) juga melakukan penelitian mengenai artritis gout. GA diinduksi dengan pemberian 150 mg/kg kalium oksonat yang disiapkan dalam 0,5% karboksimetil selulosa (CMC) dengan 0,1 M natrium asetat (pH 5,0) secara intraperitoneal, selanjutnya pada kaki belakang tikus diinjeksikan suspensi kristal MSU (4 mg/50 L) dalam PBS dengan 0,5% polisorbat 80 secara intradermal. Induksi dengan metode ini tidak memiliki banyak kekurangan. Manifestasi klinis dapat langsung terlihat setelah 3 hari pasca-induksi yaitu pembengkakan pada kaki yang diukur menggunakan skala Vernier (Lee, Son, dan Kim, 2021).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Yao *et al.*, (2020), GA diinduksi dengan pemberian kalium oksonat (1,5 g/kg/hari) yang dilarutkan dalam air suling dan diberikan secara oral dengan dosis 1 mL/100 g berat badan 1x setiap hari selama 21 hari berturut-turut. Meskipun metode induksi yang dilakukan lebih mudah, namun perlakuan cukup memakan waktu yang lama dan tidak semua model berhasil diinduksi (Yao *et al.*, 2020).

2.3 Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.)

2.3.1 Definisi

Allium cepa L. (*Liliaceae*) yang umumnya dikenal sebagai bawang bombai adalah sayuran jenis spesies genus *Allium* yang berasal dari Asia Tengah (Kuefe, 2017). *Allium cepa* L. saat ini telah banyak dibudidayakan terutama di negara-negara dengan iklim sedang. Terdapat beberapa jenis bawang bombai yang dibedakan melalui warnanya, yaitu bawang bombai merah, putih, dan kuning (Albishi *et al.*, 2013). Bawang bombai sendiri sering dikonsumsi sebagai bahan makanan dalam bentuk bubuk, minyak, dan juga bumbu untuk meningkatkan cita rasa makanan (Marefati *et al.*, 2021).

2.3.2 Taksonomi

Allium cepa L. (*Liliaceae*) umumnya dikenal sebagai bawang bombai. Tanaman dengan famili *Liliaceae* ini mencakup lebih dari 250 genus yang merupakan genus monokotil terbesar karena terdiri dari sekitar 850 spesies (Marrelli *et al.*, 2019; Marefati *et al.*, 2021). Tatanama dari *Allium cepa* L. (Pareek *et al.*, 2017):

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta*
 Super divisi : *Spermatophyta*
 Divisi : *Liliopodia*
 Sub kelas : *Liliales*
 Ordo : *Liliaceae*

Genus : *Allium*

Spesies : *Allium cepa* L.

2.3.3 Morfologi

Allium cepa L. adalah tanaman *biennial* yang berakar dangkal dan bertipe serabut. Batang bawang bombai dapat tumbuh sepanjang 100-200 cm selama 2 tahun kehidupannya. Daun bawang bombai berbentuk tabung dengan pangkal daun luar yang akan menipis serta mengering dan berubah menjadi lapisan pelindung seperti pada Gambar 2.3. Tidak seperti daun luar yang menipis, pangkal daun bagian dalam akan menebal seiring dengan pertumbuhan dan perkembangannya. Bawang bombai juga memiliki bunga berwarna putih atau putih kehijauan yang dapat dilihat pada ujung batang di tahun kedua tanaman (Pareek *et al.*, 2017; Marrelli *et al.*, 2019).



Gambar 2. 3 *Allium cepa* L. (Wu *et al.*, 2016)

2.3.4 Kandungan

Allium cepa L. mengandung air, karbohidrat, protein, lektin, lemak, vitamin, mineral, flavonoid, organosulfur, serta kandungan lain yang dijelaskan pada Tabel 2.1 (Benmalek *et al.*,

2013). Senyawa kimia dalam *Allium cepa* L. meliputi saponin dan dua senyawa dari golongan flavonoid yaitu antosianin dan quercetin. Saponin memiliki peran dalam berbagai aktivitas biologis dan farmakologis, yaitu sebagai antibakteri, antimikotik, antitumor, antiinflamasi, dan antitrombotik. Antosianin merupakan senyawa hepatoprotektif yang dengan metabolisemenya dapat melindungi hati dari kerusakan. Quercetin berperan sebagai antiinflamasi dengan menghambat enzim COX-2 dan menetralkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017; Pareek *et al.*, 2017).

Sebagai *cardioprotector*, quercetin dapat meningkatkan pelebaran arteri yang merupakan indikator kuat untuk perbaikan kesehatan endotel. Quercetin juga melindungi dari penyakit jantung koroner serta mengurangi risiko kematian akibat *low-density lipoprotein* (LDL). Selain itu, quercetin dapat menghambat akumulasi lemak sekaligus memicu apoptosis sel-sel lemak dan juga menghentikan *intake* glukosa dari darah (Anand David, Arulmoli, dan Parasuraman, 2016).

Tabel 2. 1 Kandungan *Allium cepa* L. per 100 g

Senyawa	Kandungan (mg)
Air	89.110 mg
Karbohidrat	340 mg
Protein	1.100 mg
Serat	1.70 mg
Lemak	100 mg
Vitamin C	7.4 mg
Asam askorbat	100 mg

Kalsium	23 mg
Glukosa	4.240 mg
Quercetin	73,9 - 100 mg

2.3.5 Sediaan

Allium cepa L. telah digunakan untuk berbagai penelitian dengan sediaan yang berbeda-beda. Penelitian oleh Hidayathillah, Sudiana, dan Widyawati (2019) menggunakan sediaan air rebusan bawang bombai. Dosis air rebusan yang digunakan adalah 5 g/KgBB dan secara signifikan dapat mengatur serta menurunkan kadar glukosa darah pada mencit diabetes melitus (Hidayathillah, Sudiana, dan Widyawati 2019).

Ghorani *et al.*, (2018) menggunakan ekstrak bawang bombai dalam penelitiannya. Bawang bombai dikupas dan dipotong lalu dibuat menjadi jus. Jus kemudian dimasukkan ke *rotary evaporator* untuk menghasilkan ekstrak berbentuk bubuk. Terapi dengan ekstrak bawang bombai berhasil dalam menurunkan PLA2 sehingga tromboksan A2 yang merupakan bronkokonstriktor juga menurun pada tikus asma (Ghorani *et al.*, 2018).

Penelitian lain oleh Rahmat *et al.*, (2018) menggunakan jus bawang bombai merah untuk menurunkan kadar asam urat serum. Umbi bawang bombai merah yang dapat dikonsumsi ditimbang dan diblender bersama air suling dengan perbandingan 1:1. Dosis yang digunakan adalah 10,5/KgBB/hari jus bawang bombai merah dan berhasil dalam menurunkan kadar asam urat serum tikus

hiperurisemia (Rahmat *et al.*, 2018). Penelitian ini menggunakan jus bawang bombai merah karena kandungan quercetin dalam sediaan jus lebih banyak dibandingkan dengan sediaan lain.

2.4 Kolkisin

Kolkisin adalah alkaloid yang diekstraksi dari tanaman genus *Colchium* (Leung, Yao Hui, dan Kraus, 2015). Pedoman pengobatan saat ini menyatakan bahwa kolkisin merupakan lini pertama yang dianjurkan sebagai pengobatan artritis gout. Kolkisin dapat mengobati serangan akut sekaligus untuk pencegahan serangan, tetapi penggunaan kolkisin memiliki kontraindikasi dan efek samping serta bersifat toksik terhadap saluran gastrointestinal apabila digunakan dalam jangka panjang (Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe 2014; Dalbeth, Merriman, dan Stamp 2016). Dosis kolkisin yang dapat digunakan untuk mengurangi reaksi inflamasi pada pasien *gout* adalah antara 0,5-0,12 mL perhari (Demidowich *et al.*, 2016).

2.5 Mencit

Mencit (*Mus musculus*) adalah mamalia darat yang termasuk dalam hewan rodentia atau hewan pengerat. Mencit diklasifikasikan sebagai hewan krepuskular yaitu kelompok hewan yang aktif pada waktu fajar dan senja. Sekitar 40% penelitian menggunakan mencit sebagai hewan coba. Mencit banyak digunakan karena siklus hidupnya yang relatif pendek, anak per kelahiran banyak, dan juga mudah ditangani. Terdapat

banyak jenis mencit seperti C3H, Balb/C, C57BL/6 yang pada setiap jenis memiliki karakteristiknya masing-masing (Nugroho, 2018).

2.6 Hubungan Jus Bawang Bombai Merah terhadap Kadar PGE2

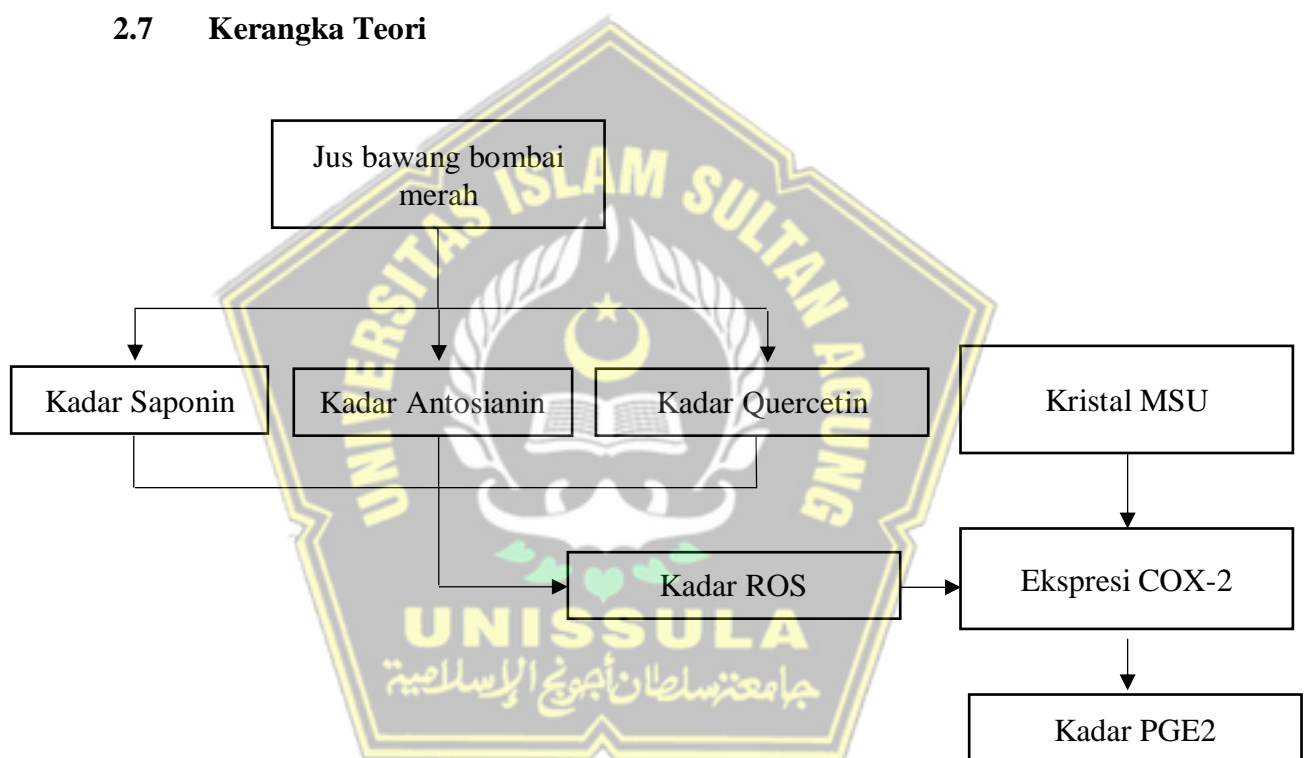
PGE2 adalah salah satu mediator inflamasi yang keluar saat serangan akut artritis gout akibat adanya kristal MSU (Dalbeth, Merriman dan Stamp, 2016). Senyawa PGE2 dapat menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah dan rasa nyeri, sehingga apabila kadar PGE2 meningkat maka inflamasi dan kerusakan sendi akan semakin parah (Newcombe, 2013).

Bawang merah mengandung senyawa flavonoid seperti quercetin yang tinggi. Quercetin diketahui berpotensi dalam menurunkan ekspresi COX-2 di makrofag yang teraktivasi serta di sel-sel hepar atau hepatosit, menurunkan kadar *Microsomal Prostaglandin E Synthase-1* (mPGES-1), dan menghambat produksi PGE2 yang diinduksi oleh *lipopolisakarida* (LPS), namun efeknya sebagai anti inflamasi juga dipengaruhi oleh dosis dan frekuensi pemberian (Li *et al.*, 2016; Hämäläinen *et al.*, 2012). Jus bawang bombai merah digunakan pada penelitian ini dengan harapan dapat menurunkan kadar PGE2 yang diproduksi sebagai reaksi inflamasi yang disebabkan karena injeksi kristal MSU.

Antosianin dan saponin yang terkandung dalam bawang bombai merah juga berperan penting sebagai antiinflamasi. Antosianin dapat menurunkan ekspresi COX-2 dan iNOS, sedangkan saponin berperan dalam mengurangi stres oksidatif dan menghambat pembentukan ROS.

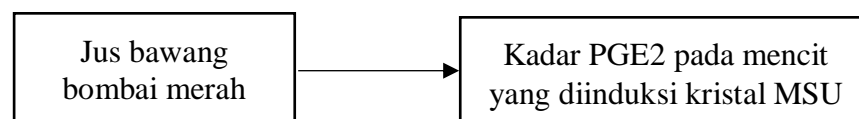
Sehingga berdasarkan penelitian sebelumnya, antosianin dan saponin dengan mekanismenya masing masing dapat menurunkan kadar PGE2 (Focus *et al.*, 2019, Khan *et al.* 2022).

2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. 4 Kerangka Teori Penelitian

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2. 5 Kerangka Konsep Penelitian

2.9 Hipotesis

Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar PGE2 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

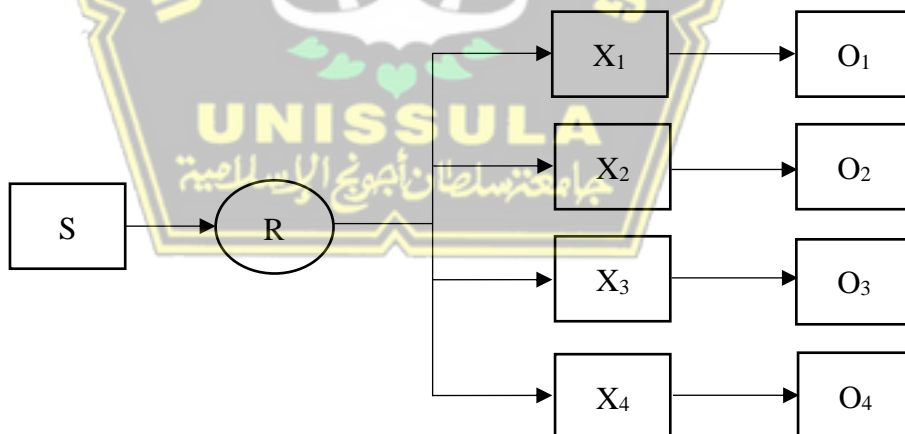


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan metode *post-test only control group design*. Sampel yang digunakan adalah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C yang akan dibagi secara random menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal (X_1), kelompok GA (X_2), kelompok GA yang diberi kolkisin (X_3), dan kelompok GA yang diberi jus bawang bombai merah (X_4). Masing-masing kelompok terdiri atas 5 ekor mencit jantan yang nantinya akan diobservasi pada akhir penelitian. Rancangan penelitian secara skematis dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3. 1 Skema Penelitian

Keterangan:

S = Sampel berupa mencit jantan galur Balb/C.

R = Randomisasi.

- X₁ = Kelompok normal terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- X₂ = Kelompok GA terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- X₃ = Kelompok GA + kolkisin terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- X₄ = Kelompok GA + jus bawang bombai merah terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.
- O₁ = Observasi kelompok normal. Mencit hanya diberi pakan standar dan aquades.
- O₂ = Observasi kelompok GA. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar dan aquades.
- O₃ = Observasi kelompok GA + kolkisin. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan kolkisin.
- O₄ = Observasi kelompok GA + jus bawang bombai merah. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan jus bawang bombai merah.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Jus Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.)

3.2.1.2 Variabel Tergantung

Kadar PGE2

3.2.1.3 Variabel Prakondisi

Variabel prakondisi penelitian ini adalah dengan induksi kristal MSU untuk menjadikan tikus dalam keadaan artritis gout.

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Jus Bawang Bombai Merah

Pembuatan jus bawang bombai merah dilakukan dengan menghaluskan bawang merah dengan menggunakan blender. Rasio bawang dan air adalah 1:1. Jus bawang bombai merah kemudian akan diberikan kepada kelompok perlakuan menggunakan teknik *gavage oral* dengan dosis 0,49 g/20 g mencit sebanyak 1x selama 7 hari.

Skala: Nominal

3.2.2.2 Kadar PGE2

Kadar PGE2 diukur dengan mengambil sampel darah dari sinus orbitalis mencit setelah 7 hari pemberian perlakuan, yaitu di hari ke-12 penelitian. Pengukuran dilakukan menggunakan ELISA *kit* PGE2. Kadar PGE2 serum mencit normal adalah ≥ 100 -450 ng/mL.

Skala: Rasio

3.3 Subjek Uji

Subjek uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat

Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Dua puluh ekor mencit akan dibagi menjadi 4 kelompok dengan masing-masing kelompok berisikan 5 ekor mencit sesuai dengan kriteria WHO. Satu ekor mencit akan ditambahkan ke masing-masing kelompok untuk menghindari *lost to follow up*.

3.3.1 Kriteria Inklusi

1. Umur 8 minggu
2. Berat 25-30 gram

3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Mencit yang memiliki kelainan anatomis
2. Mencit yang sakit (gerakan tidak aktif)

3.3.3 Kriteria Drop-Out

1. Mencit yang mati selama masa penelitian

3.4 Instrumen dan Bahan

3.4.1 Instrumen

1. Kandang mencit
2. Tempat makan dan minum mencit
3. Timbangan hewan dan timbangan analitik
4. Jarum suntik
5. Pipet hematokrit
6. Blender
7. Sentrifus
8. Tabung sentrifus

9. Tabung eppendorf
10. ELISA reader
11. Sonde oral
12. Mikroskop polarisasi cahaya

3.4.2 Bahan

1. ELISA *kit*
2. Bawang bombai merah
3. Air suling
4. Kristal MSU
5. Pakan mencit
6. Aquades
7. NaOH
8. NaCl
9. Etanol

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Penentuan Dosis

3.5.3.1 Dosis Jus Bawang Bombai Merah

Penelitian ini menggunakan jus bawang bombai merah dengan dosis 0,49g/20g mencit yang mengandung 1,4 mg quercetin, karena pada 100g bawang bombai merah segar terkandung quercetin sebanyak 286mg (Rodrigues *et al.*, 2017). Penentuan dosis ini mengacu pada penelitian terdahulu yang menggunakan 500mg suplemen quercetin dalam menurunkan

kadar asam urat plasma pada pria pre-hiperurisemia, yang apabila dikonversikan dalam dosis mencit menjadi 1,3mg/20g mencit (Shi dan Williamson, 2016).

3.5.3.2 Dosis Kristal MSU

Dosis kristal MSU yang digunakan adalah 1 mg kristal yang telah dilarutkan dalam 50 µl PBS. Kristal kemudian diinjeksikan 1x sehari selama 3 hari pada telapak kaki kiri mencit. Dosis ini digunakan berdasarkan penelitian Shin *et al.*, di tahun 2020 yang telah efektif dalam menginduksi artritis gout (Shin *et al.*, 2020).

3.5.3.3 Dosis Kolkisin

Dosis kolkisin yang dianjurkan dan efektif dalam serangan gout akut orang dewasa adalah 1 mg yang diikuti 0,5 mg 1 jam setelahnya. Dosis tersebut akan diubah menjadi dosis mencit dengan mengalikan faktor konversi manusia (60 kg) pada mencit (20 g) (Thomas, 2003).

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

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= \text{Dosis manusia} \times \text{faktor konversi} \\ &= 0,5 \text{ mg} \times 0,0026 \\ &= 0,0013 \text{ mg}/20 \text{ g mencit} \end{aligned}$$

3.5.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah

Pembuatan jus bawang bombai merah dilakukan dengan cara mengupas bagian terluar atau kulit bawang bombai merah, kemudian bawang dipotong kecil-kecil agar lebih mudah dihaluskan. Bawang yang telah dipotong ditambah dengan aquades dengan perbandingan 1:1, lalu dapat langsung dihaluskan dengan menggunakan blender elektrik. Jus dapat disimpan di dalam wadah tertutup di lemari pendingin (Sharquie dan Al-Obaidi, 2002).

3.5.3 Pembuatan Kristal MSU

Kristal MSU dibuat menggunakan kristalisasi larutan asam urat jenuh. Langkah pertama, sebanyak 250 mg asam urat dimasukkan ke dalam air suling yang mengandung 300 μ l NaOH 5 M. Larutan kemudian dipanaskan sampai asam urat larut dan disaring menggunakan saringan 0,45 M. Selanjutnya, 1 ml NaCl 5 M ditambahkan ke dalam larutan yang masih panas dan disimpan pada suhu 26°C agar terjadi kristalisasi. Kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan mengering di udara setelah 10 hari penyimpanan (Shin *et al.*, 2020).

3.5.4 Prosedur Penelitian

3.5.4.1 Persiapan dan Adaptasi

Dua puluh mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta dipilih secara acak

diadaptasi serta diberikan pakan standar dan aquades selama 7 hari sebelum dilakukan perlakuan.

3.5.4.2 Induksi Kristal MSU

Kristal MSU sebanyak 1 mg yang dilarutkan kedalam 50 μ l PBS diinjeksikan ke kaki kiri mencit yang telah dianestesi menggunakan 2,5% isofluran pada hari ke-8 s/d hari ke-10.

3.5.4.3 Identifikasi dan Randomisasi

Identifikasi dilakukan pada hari ke-4 dengan mengukur diameter pergelangan kaki kiri mencit menggunakan *vernier caliper*. Mencit selanjutnya akan dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yang pada masing-masing kelompok berisikan 5 ekor mencit.

3.5.4.4 Pemberian Intervensi

a. Kelompok Normal

Lima ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi diberi makan dan minum standar pada hari ke-8 s/d hari ke-17 dan kemudian diambil sampel darah pada hari ke-12 untuk pengukuran kadar PGE2.

b. Kelompok Kontrol Negatif

Lima ekor mencit jantan galur Balb/C yang sebelumnya telah diadaptasi diinduksi dengan kristal MSU sebanyak 1 mg yang dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x sehari selama 3 hari. Kristal MSU diinjeksikan ke telapak kaki

kiri mencit yang telah dianestesi dengan 2,5% isofluran, kemudian dapat diambil sampelnya pada hari ke-18 untuk pengukuran kadar PGE2.

c. Perlakuan dengan Induksi MSU dan diberi Kolkisin

Lima ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi selama 7 hari diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang telah dilarutkan dengan 50 μ l PBS, 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri mencit yang dianestesi dengan 2,5% isofluran. Mencit selanjutnya diberikan kolkisin sebanyak 0,0026 mg/20 g mencit dan diikuti dosis 0,0013 mg/20 g mencit satu jam setelahnya pada hari ke-11 s/d hari ke-17. Sampel darah akan diambil pada hari ke-18 untuk pengukuran kadar PGE2.

d. Perlakuan dengan Induksi MSU dan diberi Jus Bawang Bombai Merah

Lima ekor mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari dan diinduksi kristal MSU 1 mg yang telah dilarutkan dengan 50 ml PBS 1x sehari pada hari ke-8 s/d hari ke-10 melalui injeksi pada telapak kaki kiri mencit yang dianestesi dengan 2,5% isofluran. Mencit selanjutnya akan diberikan jus bawang bombai merah secara *gavage oral* sebanyak 0,49 g/20 g mencit pada hari ke-11 s/d hari

ke-17. Pada hari ke-18 sampel darah mencit akan diambil untuk pengukuran kadar PGE₂.

3.5.5 Pengambilan Darah Mencit

Pengambilan darah untuk sampel diambil pada sinus orbitalis mencit. Darah diambil dengan mikrohematokrit yang digoreskan ke bagian sinus orbitalis atau *medial canthus* mata di bawah bola mata ke arah *foramen opticus* mencit. Mikrohematokrit kemudian diputar hingga melukai pleksus dan darah yang keluar dapat langsung ditampung di tabung berisi antikoagulan.

3.5.6 Cara Pemeriksaan

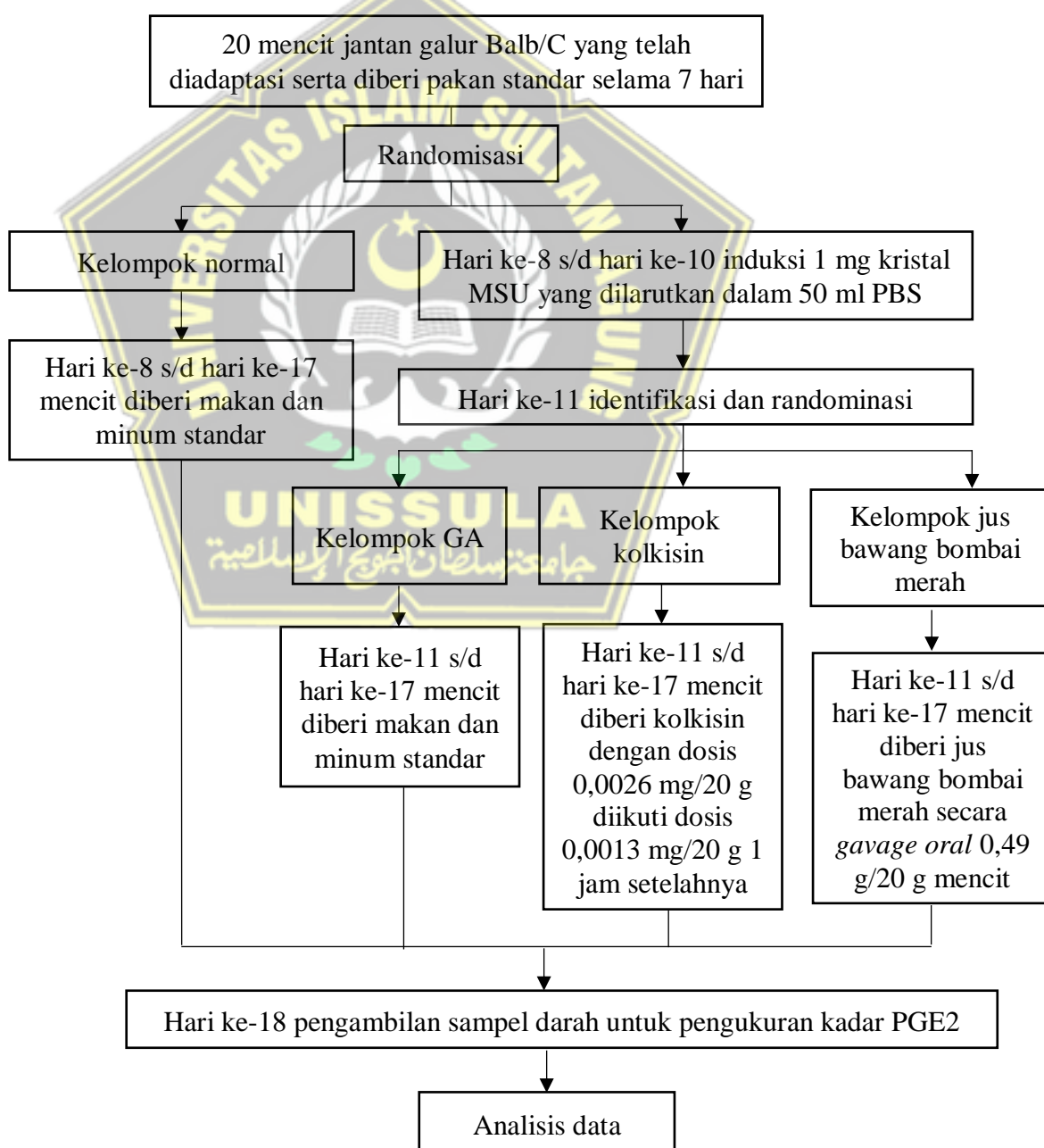
Pengukuran kadar PGE₂ dilakukan dengan metode ELISA kit merk Bioenzy dengan sampel dari serum darah sinus orbitalis mencit. Darah sebanyak 1 ml ditampung dalam tabung dan didiamkan dengan posisi miring pada suhu kamar sekitar 2 jam, selanjutnya dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm selama 15 menit di suhu 4°C. Semua well dicuci terlebih dahulu menggunakan wash buffer. Serum darah yang terbentuk akan diletakkan pada pelat mikro *Anti-tag* lalu diberi 50 µl *antibody cocktail* ke masing-masing well dan diinkubasi selama 1 jam. Sebanyak 100 µl *TMB development solution* ditambahkan ke setiap well dan diinkubasi kembali selama 10 menit di tempat gelap. Langkah terakhir yaitu penambahan 100 µl *stop solution* ke seluruh

well dan melihat *optical density* (OD) pada 450 nm menggunakan *spectrophotometer*.

3.5.6 Pengajuan *Ethical Clearance*

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

3.6 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

3.7.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian mulai dari adaptasi mencit sampai pengukuran kadar PGE2 memakan waktu kurang lebih 18 hari. Penelitian dilakukan pada tanggal 8 s/d 25 Agustus 2022.

3.8 Analisa Hasil

Data didapatkan dari perhitungan kadar PGE2 menggunakan metode ELISA. Skala data berupa data rasio yang akan dilakukan uji parametrik dengan syarat data terdistribusi normal, homogen berskala numerik, dan sampel diambil secara random. Uji yang pertama kali dilakukan adalah uji normalitas dan uji homogenitas. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas dengan *Levene test*. Distribusi data dinyatakan normal karena hasil uji *Shapiro-Wilk* bernilai $p > 0,05$, data juga dinyatakan homogen karena hasil *Levene test* bernilai $p > 0,05$. Data terdistribusi normal dan homogen sehingga syarat uji parametrik terpenuhi. Uji parametrik yang digunakan adalah *one way Anova*.

Hasil uji *one way Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ sehingga H_1 diterima. Selanjutnya dilakukan uji *post hoc LSD* untuk melihat perbedaan antar kelompok dan didapatkan $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna antar kelompok, kecuali pada kelompok normal dan kelompok jus bawang bombai merah yang menunjukkan hasil $p = 0,209$ yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

7.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar *prostaglandin E2* (PGE2) mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Penelitian telah dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta selama 18 hari pada tanggal 8 Agustus 2022 sampai dengan 25 Agustus 2022 menggunakan 20 ekor mencit yang terbagi menjadi 4 kelompok. Kelompok ditentukan secara acak menjadi kelompok normal, kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah. Mencit yang digunakan pada penelitian ini tidak ada yang mengalami *loss to follow up*.

Induksi kristal MSU dilakukan di telapak kaki kiri mencit pada hari ke 8, 9, dan 10 penelitian. Induksi hanya dilakukan pada kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah. Kelompok normal tidak diinduksi kristal MSU karena digunakan sebagai pembanding untuk mengetahui perbedaan yang terjadi pada kelompok perlakuan. Induksi kristal MSU menyebabkan inflamasi, tampak eritem, serta terjadi pembengkakan (edema). Diameter pergelangan kaki mencit diukur menggunakan *vernier caliper* dan disajikan pada tabel 4.1.

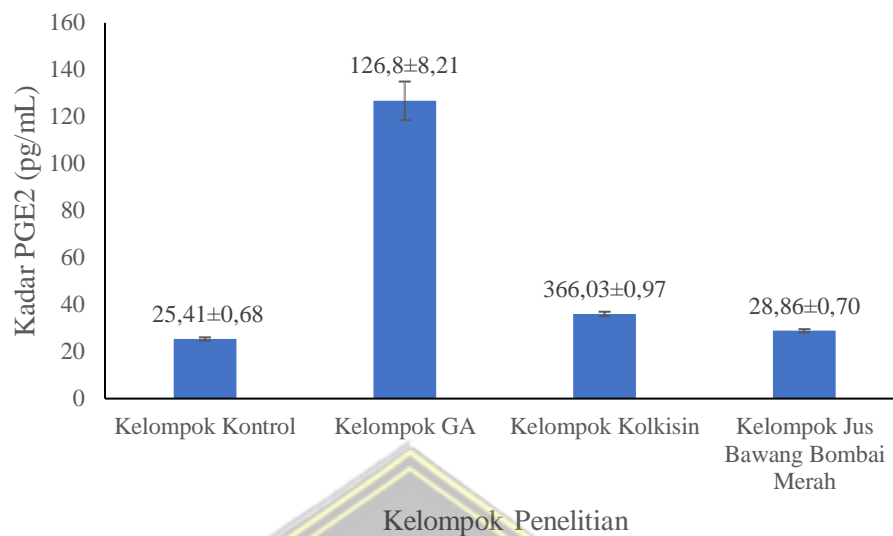
Tabel 4. 1 Hasil Analisis Diameter Pergelangan Kaki Mencit

Kelompok	<i>p-value</i>			
	Rerata diameter (cm)	Normalitas	Homogenitas	<i>One Way Anova</i>
Normal	0,298	0,314*		
GA	0,588	0,421*	0,224**	0,074^^
Kolkisin	0,604	0,814*		
Jus bawang bombai merah	0,590	0,325*		

Keterangan: * = distribusi data normal, ** = varian data homogen, ^^ = tidak ada perbedaan bermakna

Rerata diameter pergelangan kaki mencit kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah lebih besar dibanding kelompok normal. Hasil analisis diameter kaki mencit pada kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah menunjukkan rerata diameter pergelangan kaki mencit yang tidak jauh berbeda, terdistribusi normal, dan memiliki varian data yang homogen. Hasil uji *one way Anova* ketiga kelompok diperoleh nilai $p = 0,074$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna pada rerata diameter pergelangan kaki mencit kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah. Hasil tersebut *comparable* atau sebanding dan dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan perlakuan yang berbeda.

Pengukuran kadar PGE2 dengan metode ELISA dilakukan pada hari ke-18 setelah seluruh perlakuan pada keempat kelompok selesai. Hasil pemeriksaan kadar PGE2 ditunjukkan pada Gambar 4.1.



Gambar 4. 1 Diagram Batang Data Rerata Kadar PGE2

Hasil rerata kadar PGE2 setelah perlakuan selesai menunjukkan kadar PGE2 kelompok GA, kolkisin, dan bawang bombai merah lebih tinggi dari kadar PGE2 kelompok normal. Gambar 4.1 menunjukkan kadar PGE2 terendah berada pada kelompok normal yaitu 25,41 pg/mL, sedangkan kadar PGE2 tertinggi yaitu 126,80 pg/mL, yang ditunjukkan oleh kelompok GA. Kelompok jus bawang bombai merah memiliki rerata kadar PGE2 (28,86 pg/ml) yang lebih rendah dari kelompok GA namun lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok normal.

Hasil kadar PGE2 pada keempat kelompok kemudian diuji normalitasnya menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk mengetahui distribusi data dan diuji homogenitasnya dengan *Levene test* untuk mengetahui varian data. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *one way Anova* ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Analisis Kadar PGE2

Kelompok	Rerata PGE2 (pg/mL)	<i>p-value</i>		
		Normalitas	Homogenitas	<i>One Way Anova</i>
Normal	25,41	0,470*	0,747**	0,000 [^]
GA	126,80	0,350*		
Kolkisin	36,03	0,834*		
Jus bawang bombai merah	28,86	0,198*		

Keterangan: * = distribusi data normal, ** = varian data homogen, [^] = perbedaan bermakna

Kadar PGE2 pada keempat kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan memiliki varian data yang homogen ($p > 0,05$) sehingga syarat untuk dilakukannya uji parametrik telah terpenuhi. Uji parametrik yang dilakukan adalah uji *one way Anova* dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), artinya hipotesis diterima. Keempat kelompok kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan uji *post hoc LSD* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan signifikan antara kadar PGE2 suatu kelompok dengan kadar PGE2 kelompok lain. Hasil uji *post hoc LSD* diperoleh data seperti pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Uji *Post Hoc LSD* Kadar PGE2 antar Kelompok Uji.

Kadar PGE2	Normal	GA	Kolkisin	Jus bawang bombai merah
Normal	-	0,000*	0,001*	0,209
GA		-	0,000*	0,000*
Kolkisin			-	0,015*
Jus bawang bombai merah				-

Keterangan: * = perbedaan bermakna

Hasil uji *post hoc* LSD pada kelompok normal dan kelompok GA menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti kelompok normal berbeda dengan kelompok GA. Kelompok normal dan kelompok kolkisin juga menunjukkan hasil yang sama, yaitu $p < 0,05$ sehingga dapat diketahui bahwa kelompok normal dan kelompok kolkisin berbeda. Hasil uji *post hoc* LSD kelompok normal dan kelompok jus bawang bombai menunjukkan hasil $p > 0,05$ yang berarti kelompok normal tidak berbeda dengan kelompok jus bawang bombai merah.

7.2 Pembahasan

Induksi kristal MSU berhasil menyebabkan keadaan artritis gout pada kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah yang ditandai dengan adanya pembengkakan pada pergelangan kaki menciit dan peningkatan kadar PGE2. Diameter pergelangan kaki menciit yang diinduksi kristal MSU lebih besar daripada menciit yang tidak diinduksi, begitu pula dengan kadar PGE2 yang meningkat pada kelompok menciit yang diinduksi kristal MSU.

Respon inflamasi terjadi akibat aktifnya makrofag jaringan residen yang menginisiasi proses kemotaksis neutrofil ke sendi. Neutrofil kemudian memproduksi dan melepaskan sitokin, salah satunya adalah IL-1 β . IL-1 β adalah pro-sitokin pengatur inflamasi dari makrofag yang teraktivasi oleh stimulasi MSU pada awal fase gout akut (Shang *et al.*, 2019; Iula *et al.*, 2018). IL-1 β menginduksi ekspresi COX-2 dalam

fibroblast synovial dan menunjukkan bahwa IL-1 β mengontrol produksi PGE2 dengan memodulasi sintesis COX-2 (Takemiya, 2019).

Kadar PGE2 kelompok normal adalah yang terendah dibandingkan dengan kadar PGE2 kelompok lain. Hal tersebut terjadi karena kelompok normal tidak diinduksi kristal MSU sehingga mencit tidak mengalami inflamasi yang menyebabkan PGE2 diproduksi secara berlebih. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Chen *et al.*, di tahun 2019 yaitu pada kelompok kontrol kadar PGE2 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok artritis akibat induksi kristal MSU. Hal tersebut terjadi karena tidak adanya disfungsi mitokondria yang menyebabkan stres oksidatif dan peningkatan produksi ROS sehingga PGE2 tidak diproduksi dan kadarnya rendah (Chen *et al.*, 2019). Penelitian lain oleh Yang *et al.*, (2020) menyatakan bahwa ekspresi PGE2 pada jaringan sendi lutut kelompok kontrol lebih rendah dibandingkan dengan kelompok osteoarthritis. iNOS dan COX2 yang merupakan modulator PGE2 pada kelompok kontrol tidak terbentuk sehingga respon inflamasi tidak terjadi dan kadar PGE2 rendah (Yang *et al.*, 2020)

Hasil rerata kadar PGE2 pada kelompok GA adalah yang paling tinggi dibandingkan dengan ketiga kelompok lainnya. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Patil, Soni, dan Acharya pada tahun 2021 yang menyebutkan bahwa rerata kadar PGE2 meningkat pada mencit model artritis gout (Patil, Soni, dan Acharya, 2021). Kadar PGE2 yang tinggi disebabkan karena kondisi inflamasi akibat induksi kristal MSU. Interaksi

kristal MSU dan makrofag akan mengaktifkan sistem komplemen dan menginisiasi pelepasan PGE2 yang merupakan sitokin pro-inflamasi sehingga kadar PGE2 dalam serum pun meningkat (Gilbert *et al.*, 2003).

Rerata kadar PGE2 pada kelompok kolkisin yaitu 36,038 pg/mL, lebih rendah dari kelompok GA namun lebih tinggi dari kelompok jus bawang bombai merah dan normal. Data *post hoc LSD* kelompok kolkisin dan jus bawang bombai merah juga menunjukkan $p < 0,05$, demikian juga data *post hoc LSD* kelompok kolkisin dan kelompok normal. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe di tahun 2014 yaitu kadar PGE2 mencit yang diberi kolkisin pada keadaan GA akan menghasilkan PGE2 yang lebih rendah daripada mencit yang tidak diberi kolkisin (Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe, 2014). Kolkisin bekerja sebagai inhibitor aktivasi inflammasome NLRP3, mengurangi jumlah reseptor TNF- α pada permukaan makrofag, dan menghentikan produksi IL-1 β . IL-1 β yang tidak terbentuk mengakibatkan tidak adanya pelepasan sinyal-sinyal pro-inflamasi salah satunya PGE2 (Dalbeth, Lauterio, dan Wolfe, 2014).

Hasil kadar PGE2 yang mendekati kelompok normal adalah pada mencit yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah (hasil *post hoc LSD* $p = 0,209$). Kadar PGE2 pada kelompok jus bawang bombai merah lebih rendah dari kelompok GA. Pemberian jus bawang bombai merah dapat menurunkan kadar PGE2 yang diduga karena

mengandung berbagai antioksidan flavonoid seperti quercetin dan saponin yang merupakan senyawa antiinflamasi (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017).

Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Marefati *et al.*, (2021) yaitu didapatkan kadar mediator inflamasi yang lebih rendah pada kelompok jus bawang bombai merah dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberi jus bawang bombai merah pada mencit galur Balb/C yang mengalami rhinitis (Marefati *et al.*, 2021). Hal tersebut menunjukkan adanya efek antiinflamasi dari antioksidan yang terkandung dalam jus bawang bombai merah terutama quercetin. Quercetin dapat menekan ekspresi enzim COX-2 dan produksi *nitric oxide* akibat induksi kristal MSU sehingga PGE2 tidak terbentuk (Huang *et al.*, 2012). Hal ini didukung pula oleh penelitian Jiang *et al.*, (2016) bahwa terjadi penurunan mediator inflamasi karena kandungan quercetin di dalam bawang bombai merah. Quercetin menghambat produksi ROS sehingga aktivasi NLRP3 tidak terjadi. NLRP3 yang tidak teraktivasi akan menekan produksi IL-6 yang merupakan sitokin pro-inflamasi (Jiang *et al.*, 2016).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu hanya menggunakan sediaan jus sehingga diharapkan variasi sediaan lain yang lebih mudah diterima dan dikonsumsi masyarakat dapat diteliti pada penelitian selanjutnya. Keterbatasan lainnya yaitu pada penelitian ini identifikasi keberhasilan induksi kristal MSU hanya dinilai dari pembengkakan yang dilihat dari hasil pengukuran diameter pergelangan kaki kiri mencit

menggunakan *vernier caliper*, diharapkan pada penelitian selanjutnya identifikasi keadaan artritis gout dapat dilakukan dengan menggunakan aspirasi cairan sendi dan pemeriksaan histopatologi untuk melihat gambaran kristal MSU sehingga penegakkan diagnosis lebih kuat.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa :

- 5.1.1 Jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar PGE2 serum mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2 Rerata kadar PGE2 mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar adalah sebesar 25,412 pg/mL.
- 5.1.3 Rerata kadar PGE2 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah sebesar 126,800 pg/mL.
- 5.1.4 Rerata kadar PGE2 mencit jantan galur Balb/C yang diberi kolkisin 0,0026mg dan 0,0013mg satu jam setelahnya adalah sebesar 36,038 pg/mL.
- 5.1.5 Rerata kadar PGE2 mencit jantan galur Balb/C yang diberi jus bawang merah 0,49g adalah sebesar 28,864 pg/mL.
- 5.1.6 Hasil analisis statistik kadar PGE2 antar kelompok didapatkan nilai $p < 0,05$ yang menunjukkan perbedaan signifikan, kecuali pada kelompok normal dan kelompok bawang bombai merah dengan nilai $p = 0,209$ yang berarti tidak memiliki perbedaan bermakna.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah :

- 5.2.1 Perlu dilakukan penelitian mengenai efektivitas sediaan bawang bombai merah lainnya yang lebih mudah diterima dan disiapkan masyarakat.
- 5.2.2 Perlu dilakukan aspirasi cairan sendi untuk melihat gambaran kristal MSU sebagai justifikasi keadaan artritis gout.



DAFTAR PUSTAKA

- Albishi, Tasahil, Jenny A. John, Abdulrahman S. Al-Khalifa, and Fereidoon Shahidi. 2013. "Antioxidative Phenolic Constituents of Skins of Onion Varieties and Their Activities." *Journal of Functional Foods* 5(3): 1191–1203. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2013.04.002>.
- Alhaji, Mandy, and Aisha Farhana. 2022. "Enzyme Linked Immunosorbent Assay." In Treasure Island (FL).
- Anand David, Alexander Victor, Radhakrishnan Arulmoli, and Subramani Parasuraman. 2016. "Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid." *Pharmacognosy Reviews* 10(20): 84–89.
- Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. 2018. "Laporan Nasional RKD2018 FINAL.Pdf." *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*: 198. http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf.
- Benmalek, Yamina, Ouahiba Ait Yahia, Aicha Belkebir, and Marie Laure Fardeau. 2013. "Anti-Microbial and Anti-Oxidant Activities of Illicium Verum, Crataegus Oxyacantha Ssp Monogyna and Allium Cepa Red and White Varieties." *Bioengineered* 4(4): 244–48.
- Bhagwat, Seema, David B Haytowitz, and Joanne M Holden. 2011. "USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 3 Prepared by USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods Release 3 Prepared By." *U.S. Department of Agriculture*: 1–156.
- Borghini, Claudio. 2017. "The Management of Hyperuricemia: Back to the Pathophysiology of Uric Acid." *Current Medical Research and Opinion* 33(0): 1–4. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1378502>.
- Chen, Baofeng et al. 2019. "Curcumin Attenuates MSU Crystal-Induced Inflammation by Inhibiting the Degradation of IκBα and Blocking Mitochondrial Damage." *Arthritis Research and Therapy* 21(1): 1–15.
- Coburn, Brian W., and Ted R. Mikuls. 2016. "Treatment Options for Acute Gout." : 35–40.
- Dalbeth, Nicola et al. 2019. "Gout." *Nature Reviews Disease Primers* 5(1).
- Dalbeth, Nicola, Thomas J. Lauterio, and Henry R. Wolfe. 2014. "Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout." *Clinical Therapeutics* 36(10): 1465–79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.017>.
- Dalbeth, Nicola, Tony R. Merriman, and Lisa K. Stamp. 2016. "Gout." *The Lancet* 388(10055): 2039–52.
- Dehlin, Mats, Lennart Jacobsson, and Edward Roddy. 2020. "Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns and Risk

- Factors.” *Nature Reviews Rheumatology* 16(7): 380–90. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>.
- Demidowich, Andrew P., Angela I. Davis, Nicket Dedhia, and Jack A. Yanovski. 2016. “Colchicine to Decrease NLRP3-Activated Inflammation and Improve Obesity-Related Metabolic Dysregulation.” *Medical Hypotheses* 92: 67–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.039>.
- Desai, Jyaysi, Stefanie Steiger, and Hans Joachim Anders. 2017. “Molecular Pathophysiology of Gout.” *Trends in Molecular Medicine* 23(8): 756–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.005>.
- Fattahi, Mohammad Javad, and Abbas Mirshafiey. 2012. “Prostaglandins and Rheumatoid Arthritis.” *Arthritis* 2012: 1–7.
- Focus, Major et al. 2019. “Natural Antioxidant Anthocyanins — A Hidden Therapeutic Candidate in Metabolic Disorders With.” : 1–32.
- Gardi, C. et al. 2015. “Quercetin Reduced Inflammation and Increased Antioxidant Defense in Rat Adjuvant Arthritis.” *Archives of Biochemistry and Biophysics* 583: 150–57.
- Ghorani, Vahideh et al. 2018. “The Effects of Allium Cepa Extract on Tracheal Responsiveness, Lung Inflammatory Cells and Phospholipase A2 Level in Asthmatic Rats.” *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 17(3): 221–31.
- Gilbert, Caroline et al. 2003. “Crystal-Induced Neutrophil Activation: VIII. Immediate Production of Prostaglandin E2 Mediated by Constitutive Cyclooxygenase 2 in Human Neutrophils Stimulated by Urate Crystals.” *Arthritis and Rheumatism* 48(4): 1137–48.
- Gujarathi, Rahul, Ardy Fenando, Manjeera Rednam, and Jason Widrich. 2021. “GOUT.”
- Hämäläinen, Mari et al. 2012. “Effects of Flavonoids on Prostaglandin E 2 Production and on COX-2.Pdf.”
- Hidayathillah, Ariska Putri, I Ketut Sudiana, and Ika Yuni Widyawati. 2019. “Pemberian Air Rebusan Bawang Bombay (Allium Cepa L) Dalam Meregulasi Kadar Glukosa Darah Mencit Dengan Diabetes Melitus.” *Critical Medical and Surgical Nursing Journal* 4(2).
- Huang, Jingqun et al. 2012. “Therapeutic Properties of Quercetin on Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation in Rat.” *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 64(8): 1119–27.
- Hung, Pei Hsiu et al. 2020. “Acetylsalicylic Acid-like Analgesic Effects of Trametes Versicolor in Wistar Rats.” *Biomedicine and Pharmacotherapy* 129(March): 110328. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110328>.
- Iula, Leonardo et al. 2018. “Autophagy Mediates Interleukin-1 β Secretion in Human Neutrophils.” *Frontiers in Immunology* 9(FEB): 1–14.

- Jiang, W. et al. 2016. "Quercetin Suppresses NLRP3 Inflammasome Activation and Attenuates Histopathology in a Rat Model of Spinal Cord Injury." *Spinal Cord* 54(8): 592–96.
- Kalinski, Pawel. 2012. "Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E 2 ." *The Journal of Immunology* 188(1): 21–28.
- Khan, Muhammad Imran et al. 2022. "Therapeutic Effects of Saponins for the Prevention and Treatment of Cancer by Ameliorating Inflammation and Angiogenesis and Inducing Antioxidant and Apoptotic Effects in Human Cells." *International Journal of Molecular Sciences* 23(18).
- Kuete, V. 2017. "Medicinal Spices and Vegetables from Africa, *Allium Cepa* L."
- Kumar, Vinay. 2013. "Robbins Basic Pathology 9th Ed.Pdf."
- Kuo, Chang Fu, Matthew J. Grainge, Weiya Zhang, and Michael Doherty. 2015. "Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence and Risk Factors." *Nature Reviews Rheumatology* 11(11): 649–62. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.91>.
- Laavola, Mirka et al. 2012. "Flavonoids Eupatorin and Sinensetin Present in *Orthosiphon Stamineus* Leaves Inhibit Inflammatory Gene Expression and STAT1 Activation." *Planta Medica* 78(8): 779–86.
- Lauralee, Sherwood. 2013. *Introduction to Human Physiology*. 8th editio.
- Lee, Yun Mi, Eunjung Son, and Dong Seon Kim. 2021. "Comparative Study of Anti-Gouty Arthritis Effects of Sam-Myo-Whan According to Extraction Solvents." *Plants* 10(2): 1–13.
- Leung, Ying Ying, Laura Li Yao Hui, and Virginia B. Kraus. 2015. "Colchicine-Update on Mechanisms of Action and Therapeutic Uses." *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45(3): 341–50.
- Li, Yao et al. 2016. "Quercetin, Inflammation and Immunity." *Nutrients* 8(3): 1–14.
- Lombard, Kevin et al. 2005. "Quercetin in Onion (*Allium Cepa* L .) after Heat-Treatment Simulating Home Preparation \$." 18: 571–81.
- Marefati, Narges et al. 2021. "A Review of Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Immunomodulatory Effects of *Allium Cepa* and Its Main Constituents." *Pharmaceutical Biology* 59(1): 287–302. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1874028>.
- Marrelli, Mariangela, Valentina Amodeo, Giancarlo Statti, and Filomena Conforti. 2019. "Biological Properties and Bioactive Components of *Allium Cepa* L.: Focus on Potential Benefits in the Treatment of Obesity and Related Comorbidities." *Molecules* 24(1).
- Nasrallah, Rania, Ramzi Hassounh, and Richard L. Hébert. 2016. "PGE2, Kidney Disease, and Cardiovascular Risk: Beyond Hypertension and Diabetes." *Journal of the American Society of Nephrology* 27(3): 666–76.

- Newcombe, David S. 2013. *Gout*.
- Nugroho, Rudi Agung. 2018. *Mengenal Mencit Sebagai Hewan Laboratorium*.
- Pareek, Sunil, Narashans Alok Sagar, Sunil Sharma, and Vinay Kumar. 2017. "Onion (*Allium Cepa* L.)." (May).
- Patil, Tulsi, Arun Soni, and Sanjeev Acharya. 2021. "A Brief Review on in Vivo Models for Gouty Arthritis." *Metabolism Open* 11: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>.
- Rahmat, Asmah, Choo Yen Leng, Fazleen Izzany Abu Bakar, and Mohd Fadzelly Abu Bakar. 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): 178–83.
- Roddy, Edward, and Hyon K. Choi. 2014. "Epidemiology of Gout." *Rheumatic Disease Clinics of North America* 40(2): 155–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>.
- Rodrigues, Ana Sofia, Domingos P.F. Almeida, Jesus Simal-Gándara, and Maria Rosa Pérez-Gregorio. 2017. "Onions: A Source of Flavonoids." *Flavonoids - From Biosynthesis to Human Health*.
- Ruiz-Miyazawa, Kenji W. et al. 2017. "Quercetin Inhibits Gout Arthritis in Mice: Induction of an Opioid-Dependent Regulation of Inflammasome." *Inflammopharmacology* 25(5): 555–70.
- Sakamoto, Seiichi et al. 2018. "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Quantitative/Qualitative Analysis of Plant Secondary Metabolites." *Journal of Natural Medicines* 72(1): 32–42. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1144-z>.
- Schoenberger, Scott D. et al. 2012. "Increased Prostaglandin E2 (PGE2) Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy, and Correlation with VEGF and Inflammatory Cytokines." *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 53(9): 5906–11.
- Shang, Ke et al. 2019. "IL-33 Ameliorates the Development of MSU-Induced Inflammation through Expanding MDSCs-like Cells." *Frontiers in Endocrinology* 10(FEB): 1–9.
- Sharquie, Khalifa E., and Hala K. Al-Obaidi. 2002. "Onion Juice (*Allium Cepa* L.), a New Topical Treatment for Alopecia Areata." *Journal of Dermatology* 29(6): 343–46.
- Shi, Yuanlu, and Gary Williamson. 2016. "Quercetin Lowers Plasma Uric Acid in Pre-Hyperuricaemic Males: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Cross-over Trial." *British Journal of Nutrition* 115(5): 800–806.
- Shin, Su Hyun 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): 1–15.
- Sitalaksmi, Ratri Maya et al. 2019. “COX-2 Induces T Cell Accumulation and IFN- γ Production during the Development of Chromium Allergy.” *Autoimmunity* 52(5–6): 228–34. <https://doi.org/10.1080/08916934.2019.1662404>.
- So, Alexander K., and Fabio Martinon. 2017. “Inflammation in Gout: Mechanisms and Therapeutic Targets.” *Nature Reviews Rheumatology* 13(11): 639–47. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.155>.
- Syahrina, Syahrina, Vivi Asfianti, Kasta Gurning, and Iksen Iksen. 2020. “Phytochemical Screening and Anti-Hyperuricemia Activity Test In Vivo of Ethanolic Extract of Shallot (*Allium Cepa* L.) Skin.” *Borneo Journal of Pharmacy* 3(3): 146–51.
- Takemiya, Takako. 2019. “Journal of Multiple Sclerosis Potential Roles of Prostaglandin E 2 and Interleukin-1 β in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis.” 6(1): 1–9.
- Takeuchi, Koji, and Kikuko Amagase. 2018. “Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract.” *Current Pharmaceutical Design* 24(18): 2002–11.
- Taylor, William J. et al. 2015. “Study for Updated Gout Classification Criteria: Identification of Features to Classify Gout.” *Arthritis Care and Research* 67(9): 1304–15.
- Torres, R. et al. 2009. “Hyperalgesia, Synovitis and Multiple Biomarkers of Inflammation Are Suppressed by Interleukin 1 Inhibition in a Novel Animal Model of Gouty Arthritis.” *Annals of the Rheumatic Diseases* 68(10): 1602–8.
- Vleeshouwers, Ward et al. 2021. “Characterization of the Signaling Modalities of Prostaglandin E2 Receptors EP2 and EP4 Reveals Crosstalk and a Role for Microtubules.” *Frontiers in Immunology* 11(February): 1–13.
- Wu, Si, Fen Ning, Xiaolin Wu, and Wei Wang. 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): 1–18.
- Yan, Hexin et al. 2021. “Parecoxib Alleviates the Motor Behavioral Decline of Aged Rats by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction in the Substantia Nigra via COX-2/PGE2 Pathway Inhibition.” *Neuropharmacology* 194: 108627. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108627>.
- Yang, Mao et al. 2020. “Astilbin Influences the Progression of Osteoarthritis in Rats by Down-Regulation of PGE-2 Expression via the NF-KB Pathway.” *Annals of Translational Medicine* 8(12): 766–766.
- Yao, Rongmei et al. 2020. “*Tu-Teng-Cao* Extract Alleviates Monosodium Urate-

Induced Acute Gouty Arthritis in Rats by Inhibiting Uric Acid and Inflammation.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020: 3095624. <https://doi.org/10.1155/2020/3095624>.

