

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR *Chemokine C-X-C Motif Ligand-1* (CXCL1)
(Studi Eksperimental Terapi *Gout Arthritis* terhadap Mencit Jantan
Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Brilliant Sofia Maharani

30101900047

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

**MERAH (Allium cepa L.) TERHADAP KADAR Chemokine C-X-C Motif
Ligand-1 (CXCL1)
(Studi Eksperimental Terapi Gout Arthritis terhadap Mencit Betina Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

Yang dipersiapkan dan
disusun oleh **Brilliant
Sofia Maharani**
30101900047

Telah dipertahankan di depan dewan penguji
Pada tanggal 7 November 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si

Penguji I

Dr. Dra. Atina Husaana Apt. M.Si.

Pembimbing II

dr. Nurina Tyagita, M. Biomed

Penguji II

Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra M.si.Med

Semarang,
Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Brilliant Sofia Maharani

NIM : 30101900047

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR *Chemokine C-X-C Motif Ligand-1* (CXCL1)
(Studi Eksperimental Terapi *Gout Arthritis* terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

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

Semarang, 21 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Brilliant Sofia Maharani

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillah rabbilalamin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang selalu memberikan nikmat serta anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul : “Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Kadar *Chemokine C-X-C Motif Ligand-1* (CXCL1) (Studi Eksperimental Terapi *Gout Arthritis* terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)”.

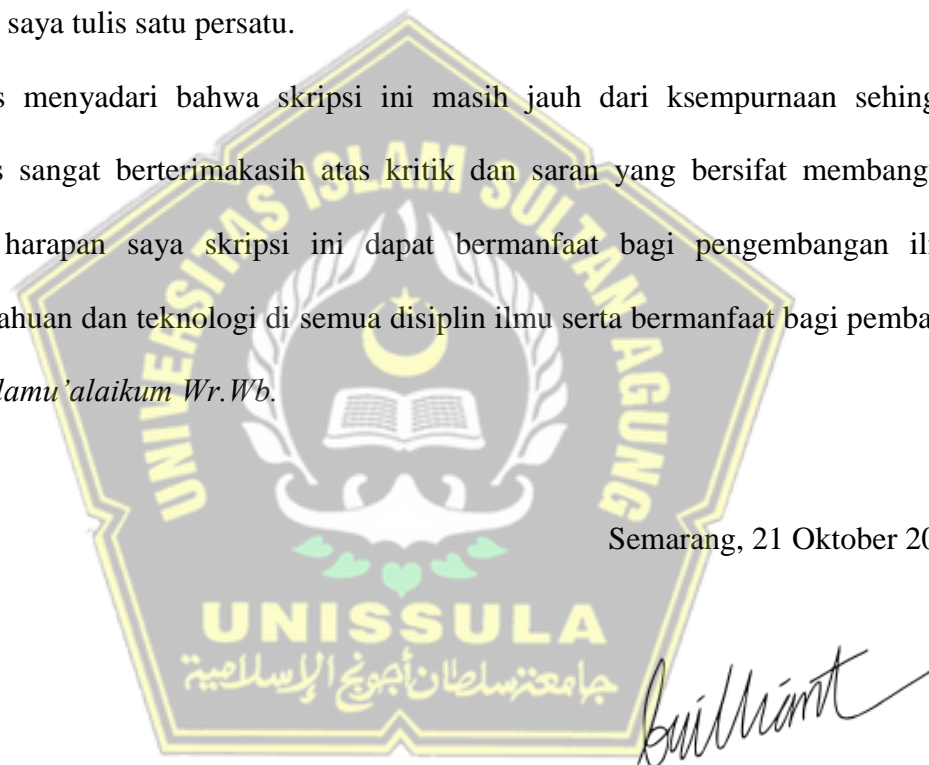
Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. terselesaikannya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi SH., Sp.KF. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si dan dr. Nurina Tyagita, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan ilmu serta meluangkan waktu dan pikiran guna membimbing penulis sehingga Skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.
3. Dr. Dra. Atina Husaana Apt. M.Si. dan Assoc. Prof. Dr. dr. Agung Putra M.si.Med selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan hingga terselesaikannya skripsi Ini.

4. Ayah Letkol Ckm (Purn) dr. Arief Soffanto Sp.OG dan Ibu Dra. Dyah Widaningsih yang telah memberikan doa, semangat, dukungan, serta nasehat yang membangun dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Pak Yuli bagian PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi) Universitas Gadjah Mada dalam bantuan pemeliharaan hewan coba.
6. Semua pihak yang telah membantu jalannya penelitian dan tidak dapat saya tulis satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kempurnaan sehingga penulis sangat berterimakasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di semua disiplin ilmu serta bermanfaat bagi pembaca.
Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Semarang, 21 Oktober 2022



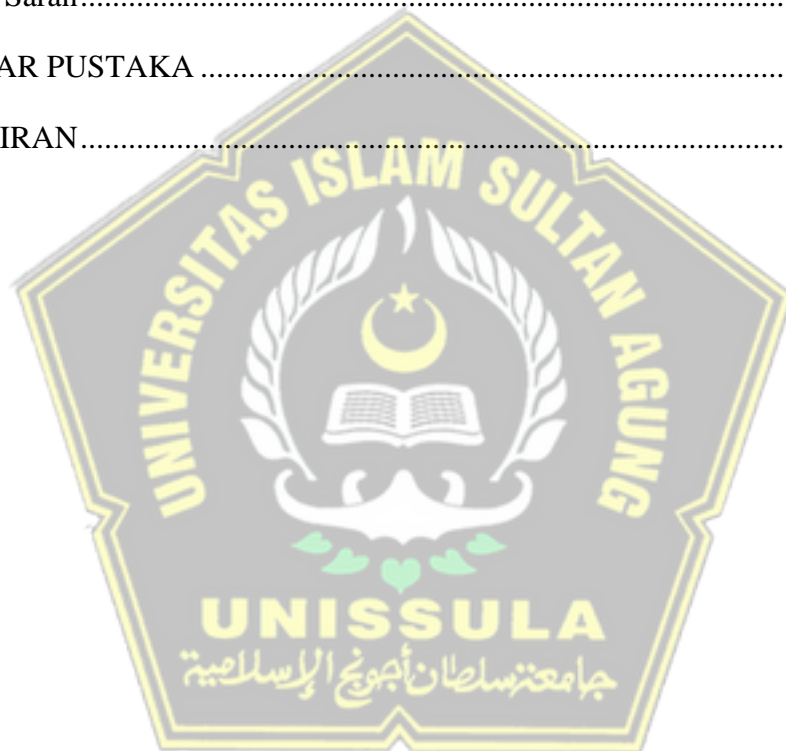
Brilliant Sofia Maharani

DAFTAR ISI

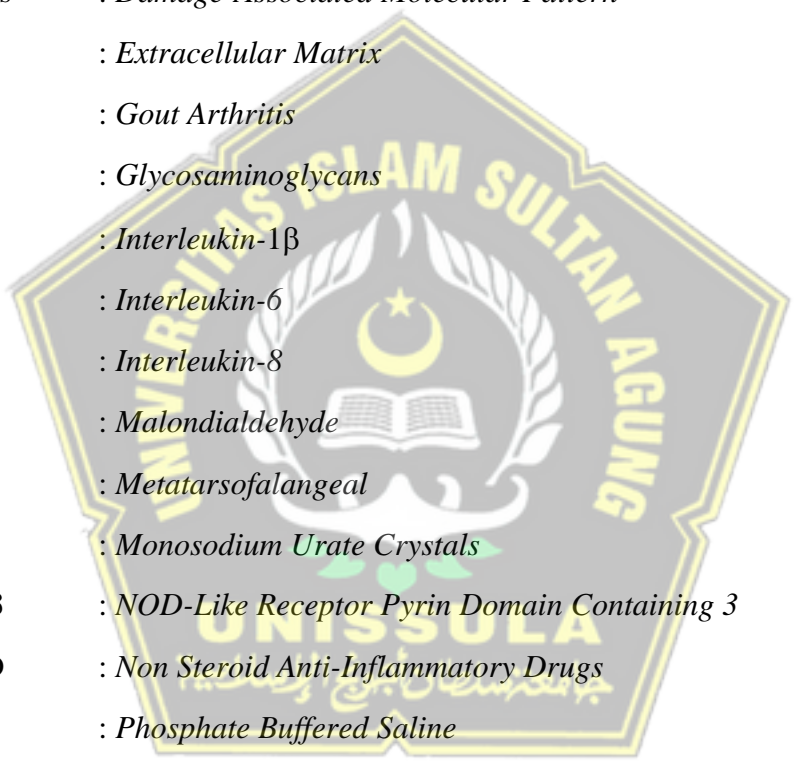
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	Error! Bookmark not defined.
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	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. <i>Chemokine C-X-C Motif Ligand-1 (CXCL1)</i>	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Mekanisme Kerja	6
2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar CXCL1.....	7
2.2. <i>Gout Arthritis (GA)</i>	8
2.2.1. Definisi.....	8

2.2.2. Faktor Risiko.....	8
2.2.3. Penegakan Diagnosis	9
2.2.4. Patofisiologi	9
2.2.5. Induksi Kristal MSU	11
2.3. Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	12
2.3.1. Taksonomi.....	12
2.3.2. Morfologi	12
2.3.3. Kandungan	13
2.4. Kolkisin	14
2.5. Hubungan Jus Bawang Bombai Merah Terhadap Kadar CXCL1	15
2.6. Kerangka Teori.....	17
2.7. Kerangka Konsep	18
2.8. Hipotesis.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Jenis Penelitian	19
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	20
3.2.1. Variabel.....	20
3.2.2. Definisi Operasional.....	20
3.3. Hewan Uji	21
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	22
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	22
3.4.2. Bahan Penelitian.....	23
3.5. Cara Penelitian	23
3.5.1. Penentuan Dosis	23
3.5.2. Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah.....	25
3.5.3. Pembuatan Kristal MSU	26
3.5.4. Prosedur Penelitian	26
3.5.5. Pengambilan Darah	28
3.5.6. Cara Pemeriksaan.....	29
3.5.7. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	29
3.6. Alur Penelitian.....	30

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	30
3.8. Analisis Hasil	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1. Hasil Penelitian	32
4.2. Pembahasan.....	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1 Kesimpulan.....	40
5.2 Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	46



DAFTAR SINGKATAN



ABCG2	: <i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2</i>
CCL2	: <i>C-C Ligand 2</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CXCL1	: <i>Chemokine C-X-C Motif Ligand-1</i>
CXCR2	: <i>C-X-C Chemokine Receptor 2</i>
DAMPs	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
GA	: <i>Gout Arthritis</i>
GAG	: <i>Glycosaminoglycans</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MTP	: <i>Metatarsophalangeal</i>
MSU	: <i>Monosodium Urate Crystals</i>
NLRP3	: <i>NOD-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3</i>
NSAID	: <i>Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SLC2A9	: <i>Solute Carrier Family 2 Member 9</i>
SUA	: <i>Serum Uric Acid</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
PYD-PYD	: <i>Pyryine Domain</i>
CARD-CARD	: <i>Caspase-recruitment Domain</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 <i>Allium cepa</i> L. var <i>aggregatum</i> G.Don.	13
Gambar 2. 2 Kerangka Teori.....	17
Gambar 2. 3 Kerangka Konsep.....	18
Gambar 3. 1 Skema Penelitian.....	19
Gambar 3. 2 Alur Penelitian.....	30
Gambar 4. 1 Diagram Batang Rerata Kadar CXCL1 pada Semua Kelompok.....	34



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rerata Ukuran Telapak Kaki Seluruh Kelompok.....	32
Tabel 4. 2 Hasil Uji Statistik dan Uji Parametrik Kadar CXCL1.....	35
Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc Tamhane's terhadap kadar CXCL1.....	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Olah Data Penelitian dengan SPSS ver.25	46
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian	53
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian	54
Lampiran 4. Surat Ijin Pemakaian Laboratorium.....	55
Lampiran 5. Surat Selesai Penelitian	56
Lampiran 6. Surat Keterangan Bebas Pinjaman Alat Laboratorium.....	57
Lampiran 7. Foto Dokumentasi.....	58



INTISARI

Gout arthritis (GA) merupakan penyakit sistemik akibat sedimentasi kristal monosodium urat (MSU) yang akan merangsang *chemokine C-X-C motif ligand-1* (CXCL1) untuk menginduksi inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Kuersetin dalam bawang bombai merah merupakan flavonoid yang berpotensi sebagai anti inflamasi karena menghambat aktivasi inflammasome *NOD-Like Receptor Pypin Domain Containing 3* (NLRP3) disertai penurunan IL-1 β . Penurunan IL-1 β menghambat pelepasan sitokin pro inflamasi CXCL1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar CXCL1 mencit.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post test only control group design* dengan 20 mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 4 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol, GA, kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah. Semua kelompok kecuali kelompok kontrol diinduksi kristal MSU selama 3 hari. Kelompok kolkisin diberi kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah diberi jus bawang bombai merah selama 7 hari. Pengambilan darah dilakukan di vena periorbital pada hari ke-8 untuk mengukur kadar CXCL1 dengan ELISA. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc Tamhane's*.

Rerata kadar CXCL1 pada kelompok kontrol, GA, kolkisin, dan jus bawang bombai merah berturut turut yaitu 28,07 \pm 1,27 ; 245,40 \pm 9,33 ; 43,62 \pm 1,00 ; dan 37,65 \pm 1,35 pg/mL. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan signifikan kadar CXCL1 pada semua kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc Tamhane's* menunjukkan perbedaan secara signifikan ($p < 0,05$) antar kelompok.

Pemberian jus bawang bombai merah yang berpengaruh terhadap kadar CXCL1 diharapkan menjadi sumber informasi bagi masyarakat dan penelitian lanjutan.

Kata Kunci : CXCL1, Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gout arthritis (GA) atau yang dikenal dengan istilah pirai atau artritis gout merupakan penyakit sistemik akibat sedimentasi kristal monosodium urat (MSU) (Ragab *et al.*, 2017). Sedimentasi kristal MSU akan merangsang berbagai sel penghasil sitokin untuk menginduksi inflamasi akut (Huang *et al.*, 2012). Akumulasi neutrofil yang diregulasi oleh *chemokine C-X-C motif ligand-1* (CXCL1) merupakan ciri yang menonjol dari GA (Sawant *et al.*, 2016). Jaringan yang cedera akibat penumpukan kristal MSU membuat sel kekebalan tubuh melepaskan sitokin pro inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF α), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-8* (IL-8), dan CXCL1 yang akan menyebabkan peradangan serta kerusakan jaringan lebih lanjut (Caution *et al.*, 2019). Kuersetin yang terkandung pada bawang bombai merah merupakan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai anti inflamasi karena aktivitas penghambatan aktivasi inflammasome *NOD-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3* (NLRP3) disertai penurunan IL-1 β (Jiang *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016). IL-1 β yang memainkan peran utama di GA mendorong sel kekebalan melepaskan sitokin pro inflamasi seperti CXCL1 (Caution *et al.*, 2019). Sejauh ini masih terbatas penelitian yang membahas mengenai pengaruh kuersetin dalam bawang bombai merah terhadap CXCL1 pada mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Prevalensi GA semakin hari semakin meningkat di seluruh dunia (Dehlin *et al.*, 2020). Kasus GA pada Korea Selatan diprediksikan akan terus meningkat hingga 1,66% pada tahun 2025 (Dehlin *et al.*, 2020). RISKEDAS 2018 menemukan total angka kejadian penyakit sendi di Indonesia mencapai 7,3% dari total penduduk (Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan data prevalensi yang terus meningkat, diharapkan hasil penelitian ini dapat berkontribusi untuk menurunkan kasus GA.

Bawang bombai merupakan tanaman yang mengandung banyak *phytochemicals* seperti karotenoid, flavonoid, dan berbagai kandungan lainnya. Senyawa flavonoid yang terkandung terutama adalah kuersetin, dengan kandungan paling banyak terdapat pada bawang bombai merah sebesar 30,6 mg/ 100 gr (Kwak *et al.*, 2017; Bhagwat *et al.*, 2011). Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kuersetin pada buah ceri bermanfaat dalam mengobati GA melalui penghambatan pembentukan radikal urat dan superoksida yang dikatalisis oleh *xanthine oxidase* (Collins *et al.*, 2019). Penelitian lain menunjukkan kuersetin sintesis dengan kemurnian 98% dapat menurunkan tingkat mediator inflamasi pada tikus yang diinduksi kristal MSU (Huang *et al.*, 2012). Efek tersebut hampir sama dengan mekanisme kerja obat anti inflamasi, namun kuersetin lebih aman dikonsumsi jika dibandingkan obat anti inflamasi (Li *et al.*, 2016). Belum adanya penelitian terdahulu mengenai pengaruh bawang bombai merah yang kaya akan kuersetin terhadap kadar CXCL1 di kasus GA membuat topik ini perlu diteliti.

Terapi yang saat ini tersedia untuk mengobati GA seperti kolkisin kurang dapat dikonsumsi secara aman karena memiliki efek samping pada gastrointestinal dan hati (Stewart, Yang, Atkins, Dalbeth, & Robinson, 2020). Efek samping yang ditimbulkan oleh kolkisin ini membuat perlunya sebuah terapi anti inflamasi dengan efek minimal seperti kuersetin. Kuersetin dalam bawang bombai merah dapat menghambat infiltrasi neutrofil untuk mencegah peningkatan respon inflamasi (Huang *et al.*, 2012). Respon inflamasi yang dihambat akan menekan keterlibatan CXCL1 yang berperan dalam akumulasi neutrofil sehingga mencegah timbulnya gejala lebih lanjut. Berdasar latar belakang di atas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian jus bawang bombai merah yang banyak mengandung anti inflamasi kuersetin terhadap kadar antibodi CXCL1 pada mencit *Balb/C* yang diinduksi kristal MSU.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CXCL1 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 terhadap kadar CXCL1 pada mencit jantan Galur *Balb/C* yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- c. Mengetahui rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin 0,0026 mg/20g dilanjutkan 1 jam kemudian dengan kolkisin dosis 0,0013 mg/20g.
- d. Mengetahui rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah dosis 0,49 g/20g/hari.
- e. Mengetahui perbedaan rerata kadar CXCL1 pada semua kelompok perlakuan penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Data hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian di bidang kedokteran, dan menjadi dasar untuk penelitian lanjutan terkait pengaruh jus bawang bombai merah terhadap berbagai marker inflamasi pada mencit model GA.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat bahwa bawang bombai merah berpotensi untuk menurunkan berbagai penanda inflamasi pada kasus GA.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Chemokine C-X-C Motif Ligand-1 (CXCL1)*

2.1.1. Definisi

Kemokin merupakan mediator inflamasi yang berperan untuk mengatur migrasi sel kekebalan ke lokasi cedera. Kemokin CXCL8 berperan langsung dalam mengarahkan pelepasan neutrofil, sementara kemokin lain seperti *C-C Ligand 2 (CCL2)*, *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES)*, dan CXCL1 berfungsi sebagai *chemoattractans* yang kuat untuk sel T, monosit, dan neutrofil (Boro *et al.*, 2021). CXCL1 yang biasa dikenal sebagai *growth-related oncogene protein α (GRO- α)* atau *melanoma growth stimulatory activity factor (MGSA)* merupakan polipeptida yang berasal dari isolasi sel melanoma Hs294 manusia (Lo *et al.*, 2013).

2.1.2. Mekanisme Kerja

Kemokin CXCL1 mempunyai peran penting pada respon imun karena berperan ganda dalam memerangi infeksi. Peran pertama CXCL1 yaitu untuk mengarahkan neutrofil perifer ke tempat infeksi, sementara peran kedua untuk mengaktifkan pelepasan protease serta spesies oksigen reaktif (ROS) guna membunuh mikroba di jaringan. CXCL1 akan berikatan dengan

reseptor glikosminoglikan (GAG) dan CXCR2 sebagai respon pertahanan pertama sistem imun dalam membunuh patogen yang ada di jaringan. Ikatan CXCL1 dengan GAG pada sel endotel, epitel, dan matriks ekstraseluler (ECM) akan menghasilkan gradien haptotaktik kemotaktik yang bertujuan membantu migrasi neutrofil ke lokasi cedera, sedangkan CXCL1 juga menjalankan fungsi yang lain dengan memberi sinyal melalui CXCR2 pada neutrofil untuk merangsang kemotaksis neutrofil (Sawant *et al.*, 2016).

CXCL1 berkontribusi dalam kemotaksis neutrofil pada inflamasi karena GA (Busso dan So, 2010). Sel kekebalan tubuh akan melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF α , IL-6, IL-8, CXCL1 saat ada cedera jaringan karena penumpukan kristal MSU, yang akan mendegradasi ECM sehingga isi seluler dan DAMPs bocor ke ekstraseluler dan akan menarik lebih banyak lagi sel kekebalan tubuh untuk menyebabkan peradangan serta kerusakan jaringan (Caution *et al.*, 2019).

2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar CXCL1

Kadar CXCL1 pada mencit normal adalah $32,32 \pm 4,54$ pg/mL. Pelepasan CXCL1 diinduksi oleh beberapa hal. Pelepasan CXCL1 pada sel epitel karsinoma paru, diinduksi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) melalui jalur JNK dan PI-3K (Lo *et al.*, 2013). *Signalling* melalui jalur PGE2-EP2 pada kasus kanker kolon juga berperan dalam proses induksi CXCL1

(Miyasaka dan Takatsu, 2016). Aktivasi NLRP3 akibat kristal MSU yang ditelan oleh makrofag juga dapat menginduksi sitokin pro inflamasi CXCL1 (Caution *et al.*, 2019). Kuersetin yang berfungsi sebagai anti inflamasi dapat menghambat kadar CXCL1 melalui penghambatan aktivasi inflammasome NLRP3 disertai penurunan IL-1 β (Jiang *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016)

2.2. Gout Arthritis (GA)

2.2.1. Definisi

Gout Arthritis (GA) / pirai / artritis gout merupakan penyakit sistemik yang timbul akibat sedimentasi kristal MSU pada jaringan di sekitar dan dalam sendi yang membentuk tofi. Peningkatan *serum uric acid* (SUA) merupakan salah satu faktor yang diperlukan dalam pembentukan kristal MSU selain faktor genetik. Akumulasi neutrofil merupakan ciri yang menonjol dari GA (Fujiwara *et al.*, 2002). Orang dengan penyakit GA akan memiliki 4 tahapan gejala klinis dimulai dari hiperurisemia asimtomatik, serangan gout yang akut, periode interkritis, dan asam urat tophaceous kronis (Ragab *et al.*, 2017).

2.2.2. Faktor Risiko

Dua faktor risiko yang dapat mencetuskan terjadinya GA, yaitu faktor non genetik dan genetik. Faktor non-genetik dapat berasal dari asupan makanan tinggi purin seperti *seafood*, minuman manis, daging merah, serta alkohol terutama jenis bir. Obat-obatan

seperti diuretik, cylosporin, dan pyrazinamide juga dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya GA di samping faktor lain seperti peningkatan usia, menopause, obesitas, gagal ginjal kronik, hipertensi, dan lain sebagainya. Faktor genetik yang dapat meningkatkan risiko terjadinya GA adalah urat transporter *Solute Carrier Family 2 Member 9* (SLC2A9) yang dominan pada wanita dan *ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2* (ABCG2) yang dominan pada laki-laki (Dalbeth *et al.*, 2016).

2.2.3. Penegakan Diagnosis

Alur penegakan diagnosis GA dimulai dari anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium, dan gambar pencitraan. *Gold standard* dalam diagnosis GA adalah dengan aspirasi cairan sendi atau tofi yang terbentuk lalu dilihat melalui mikroskop polarisasi cahaya apakah terdapat gambaran kristal MSU. Kristal MSU akan terlihat seperti bentuk jarum dengan panjang 1-20 μm (Dalbeth *et al.*, 2016).

2.2.4. Patofisiologi

Perkembangan gout dibagi menjadi empat tahap patofisiologi mulai dari hiperurisemia tanpa deposisi kristal MSU, deposisi kristal tanpa gejala gout, deposisi kristal dengan serangan gout akut, dan gout lanjut. Hiperurisemia terjadi ketika konsentrasi serum urat lebih dari 6,8 mg/dL akibat rendahnya tingkat ekskresi urat pada ginjal serta usus. Produksi urat berlebih dari metabolisme hati

melalui jalur degradasi purin juga dapat menyebabkan hiperurisemia meskipun berperan kecil dalam memengaruhi kadar SUA. Tinggi rendahnya kadar SUA berperan penting dalam pembentukan kristal MSU, jika jumlah molekul MSU sudah mencapai titik jenuh maka akan terjadi sedimentasi.

Respon inflamasi akut terjadi saat kristal MSU ditelan oleh makrofag sehingga menyebabkan pembentukan dan aktivasi dari NLRP3 yang memicu caspase-1 untuk mengubah pro-interleukin 1β menjadi IL- 1β (Dalbeth *et al.*, 2016). Aktivasi caspase-1 juga melepaskan IL-18 serta *inflammasome-dependent cytokines* yang akan mengaktivasi sel interstisial serta mendorong masuknya PMNs-neutrofil, monosit, dan makrofag. Munculnya sel pro inflamasi ini menyebabkan ekstrasvasasi neutrofil ke dalam ruang sendi sehingga akan melepaskan lebih banyak lagi sitokin pro inflamasi (TNF α , IL-6, IL-8, dan CXCL1), mediator lipid eicosanoid, serta enzim kolagenase dan stromelysin-1 yang menyebabkan degradasi ECM. Hal ini mengakibatkan isi seluler sitotoksik dan DAMPs bocor ke ekstraseluler dan memicu pembentukan sel kekebalan lainnya yang berakibat peradangan (Caution *et al.*, 2019).

Saat tidak dilakukan terapi lebih lanjut untuk mengurangi kadar urat maka akan terjadi gout lanjut yang ditandai dengan pembentukan tofi. Tofi yang berinfiltrasi ke dalam tulang akan

menyebabkan erosi tulang serta kerusakan sendi pada GA (Dalbeth *et al.*, 2016).

2.2.5. Induksi Kristal MSU

Setiap metode yang tersedia memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing dalam menginduksi GA secara in-vivo. Induksi *potassium oxonate* dosis 250 mg/kg dapat menimbulkan GA dalam 3 hari, namun menyebabkan hewan percobaan memiliki sensitivitas yang rendah pada obat. Induksi 50 µl kristal MSU punya kelebihan patogenesis yang mirip dengan asam urat dan mudah dalam mempelajari mekanisme inflamasi. Dosis 1 mg kristal MSU dalam 50 µl PBS juga dapat menimbulkan proses inflamasi. Induksi yang berhasil ditandai dengan munculnya penebalan pada telapak kaki hewan coba akibat peradangan yang dapat diukur dengan *vernier caliper* (Patil *et al.*, 2021 ; Shin *et al.*, 2020). Kekurangan induksi kristal MSU terletak pada diperlukan keterampilan khusus dalam menginjeksi kristal MSU ke dalam sendi tikus atau mencit.

Kombinasi *potassium oxonate* dosis 250 mg/kg dengan 50 µl kristal MSU (25 mg/ml) juga bisa dilakukan untuk menginduksi GA dengan cara mengaktivasi NLRP3 dan inhibisi uricase. Kelebihan model kombinasi ini juga disertai kekurangan yaitu waktu yang diperlukan lebih lama (28 hari) serta sulit untuk

dilakukan karena memerlukan keterampilan khusus dalam menginjeksikan kristal MSU (Patil *et al.*, 2021;Shin *et al.*, 2020). Penelitian terdahulu di tahun 2009, proses induksi GA berhasil dilakukan dengan penyuntikan kristal MSU (0,5 mg) yang sudah dilarutkan dalam 20 µl PBS bebas endotoksin pada intraartikular tibio-tarsal *joint (ankle)* (Torres *et al.*, 2009).

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

2.3.1. Taksonomi

Allium cepa L. yang tergolong dalam genus *Allium* dikenal sebagai bawang bombai (*onion*). Genus *Allium* sendiri mencakup lebih dari 780 spesies dengan berbagai keragaman dalam karakter morfologi. Bawang bombai (*onion*) diklasifikasikan ke dalam taksonomi dengan kingdom *Plantae*, sub kingdom *Tracheobionta*, super divisi *Spermatophyta*, divisi *Liliopodia*, sub kelas *Liliales*, ordo *Liliaceae*, genus *Allium*, spesies *Allium cepa* L., varietas *aggregatum* G.Don (Pareek *et al.*, 2018 ; Marefati *et al.*, 2021 ; Rahmat *et al.*, 2018)

2.3.2. Morfologi

Bawang bombai (*onion*) merupakan tanaman yang dapat berwarna merah, putih, atau kuning. Tanaman ini memiliki bunga kecil yang berwarna putih atau ungu (Suleria *et al.*, 2015). Bawang bombai memiliki ciri morfologi yang dapat dilihat secara makroskopis seperti akar serabut berwarna putih dengan panjang ±

9.5 cm, batang semu dengan warna hijau keputihan yang berair, daun silinder seperti pipa berongga berwarna hijau tua dengan panjang \pm 20 cm, dan memiliki ujung yang runcing. Bawang bombai merupakan umbi lapis tunggal dengan diameter 6 mm lebih besar dibandingkan dengan bawang merah (Ladeska *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1 *Allium cepa L. var aggregatum G. Don*

2.3.3. Kandungan

Bawang bombai merupakan tanaman yang sering digunakan sebagai bumbu masak. Bawang bombai diketahui memiliki banyak manfaat dalam proses aktivitas biologis tubuh seperti sebagai anti inflamasi dan antioksidan. Bawang bombai memiliki kandungan senyawa flavonoid yang tinggi (kuersetin), glikosida (antioksidan dan antimikroba), fenol (antioksidan), dan saponin (antibakterial dan antivirus) (Ladeska *et al.*, 2020 ; Purnamaningsih *et al.* 2017 ; Wallace *et al.*, 2016). Kuersetin merupakan senyawa flavonoid, dengan kadar paling tinggi pada

bawang bombai, dan diketahui memiliki potensi untuk mengurangi proses inflamasi.

Kandungan tertinggi kuersetin terdapat pada bawang bombai merah jika dibandingkan dengan bawang bombai putih ataupun bawang bombai kuning. Kandungan kuersetin pada ekstrak bawang bombai merah sebesar 278,32 mg/kg, diikuti pada bawang bombai kuning sebesar 170,40 mg/kg, dan pada bawang bombai putih dengan kandungan terendah sebesar 90,33 mg/kg (Bystricka *et al.*, 2015). Jus bawang bombai merah memiliki kandungan kuersetin 57,90 mg/100g (Roldán *et al.*, 2008).

Aktivitas anti inflamasi kuersetin dikaitkan dengan efek penghambatan pada aktivasi NLRP3 (Jiang *et al.*, 2016). Kandungan bawang bombai merah ini mempunyai sifat anti inflamasi dengan cara kerja yang sama seperti pada obat kolkisin.

2.4. Kolkisin

Tujuan dari penatalaksanaan GA adalah untuk pengobatan cepat pada serangan akut, atau untuk terapi jangka panjang. Manajemen serangan akut pada GA membutuhkan obat yang bekerja cepat dan efektif terhadap respon inflamasi yang terjadi akibat pengendapan kristal MSU (Dalbeth *et al.*, 2016). Tiga farmakoterapi lini pertama dalam penatalaksanaan serangan akut GA yaitu NSAIDs, kolkisin, dan glukokortikoid (Khanna *et al.*, 2012). Pemberian ketiga lini pertama farmakoterapi GA memiliki berbagai efek samping. Kolkisin dapat

menyebabkan diare, mual, muntah, sakit perut, kehilangan nafsu makan, kembung, sembelit, dan tukak lambung (Stewart *et al.*, 2020). Kolkisin merupakan alkaloid trisiklik yang berasal dari tanaman *Colchicum autumnale* dengan mekanisme kerja sebagai inhibitor transportasi intraseluler NLRP3 sehingga menghambat aktivasi inflammasome dalam makrofag. Dosis kolkisin yang diperlukan pada asam urat untuk menurunkan tingkat inflamasi berkisar antara 0,5-1,2 mg/dL (Demidowich *et al.*, 2016). Meskipun terbukti bermanfaat sebagai farmakoterapi GA, kolkisin memiliki berbagai efek samping seperti pada gastrointestinal serta hati. Efek samping yang muncul pada gastrointestinal sendiri seperti diare, mual, muntah, sakit perut, kehilangan nafsu makan, kembung, sembelit, dan tukak lambung. (Stewart *et al.*, 2020)

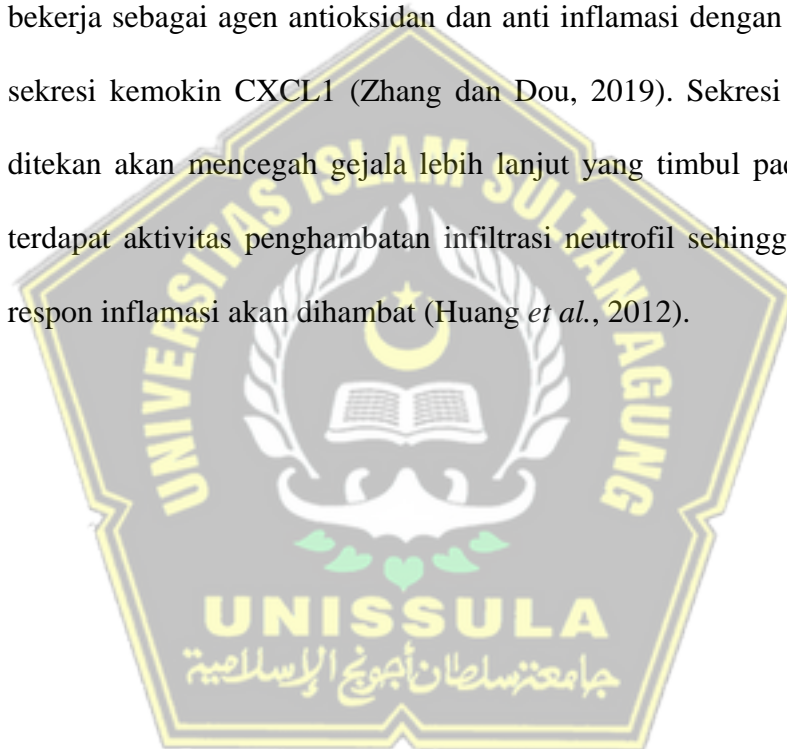
2.5. Hubungan Jus Bawang Bombai Merah Terhadap Kadar CXCL1

CXCL1 yang dilepaskan oleh sel kekebalan PMNs-neutrofil, monosit, makrofag akibat penumpukan kristal MSU pada GA merupakan sitokin pro inflamasi yang berperan pada kemotaksis neutrofil ke dalam ruang sendi. Ekstravasasi neutrofil ini akan menarik lebih banyak lagi sitokin pro inflamasi sehingga akan memicu terjadinya peradangan serta kerusakan jaringan pada GA (Caution *et al.*, 2019 ; Busso dan So, 2010).

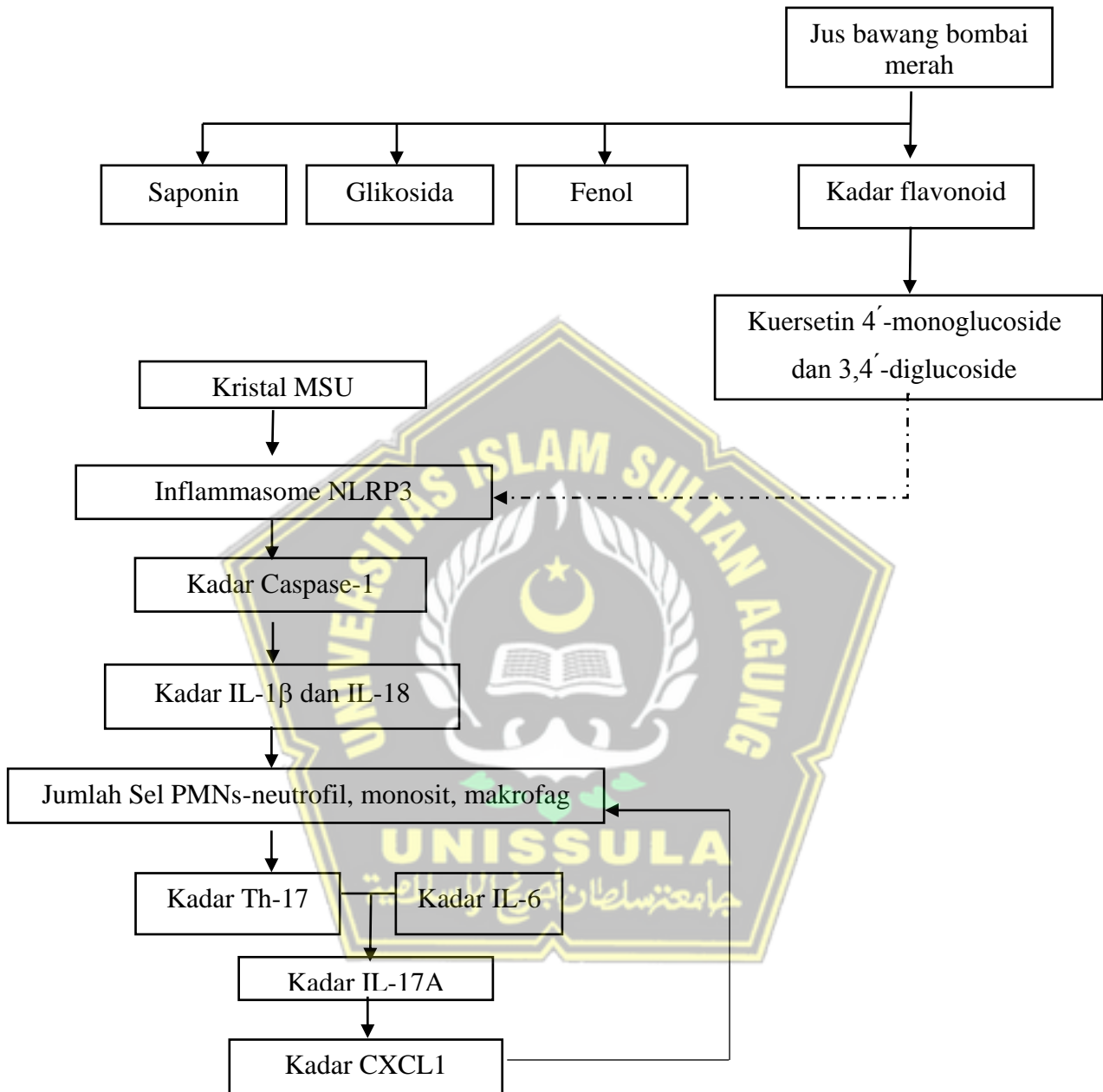
Tanaman bawang bombai atau yang memiliki nama latin *Allium cepa* L. varietas *aggregatum* G. Don merupakan tanaman rempah dengan nilai gizi yang tinggi serta sering diklasifikasikan sebagai tanaman obat. Bawang bombai merupakan sumber penting fitonutrien dengan flavonoid

kuersetin sebagai kandungan utamanya. Jenis kuersetin yang terkandung pada bawang bombai berupa 4'-monoglucoside dan 3,4'-diglucoside. Kandungan kuersetin yang bersumber dari bawang bombai ini memiliki bioavaibilitas yang lebih besar dibandingkan dengan sumber makanan lain (Bystricka *et al.*, 2015).

Kandungan flavonoid pada bawang bombai yaitu kuersetin dapat bekerja sebagai agen antioksidan dan anti inflamasi dengan cara menekan sekresi kemokin CXCL1 (Zhang dan Dou, 2019). Sekresi CXCL1 yang ditekan akan mencegah gejala lebih lanjut yang timbul pada GA karena terdapat aktivitas penghambatan infiltrasi neutrofil sehingga peningkatan respon inflamasi akan dihambat (Huang *et al.*, 2012).



2.6. Kerangka Teori



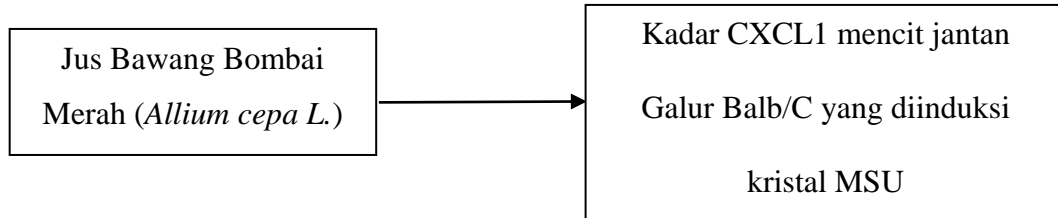
Keterangan:

—————▶ = Jalur Umum

- - - - -▶ = Jalur Penghambat

Gambar 2. 2 Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CXCL1 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

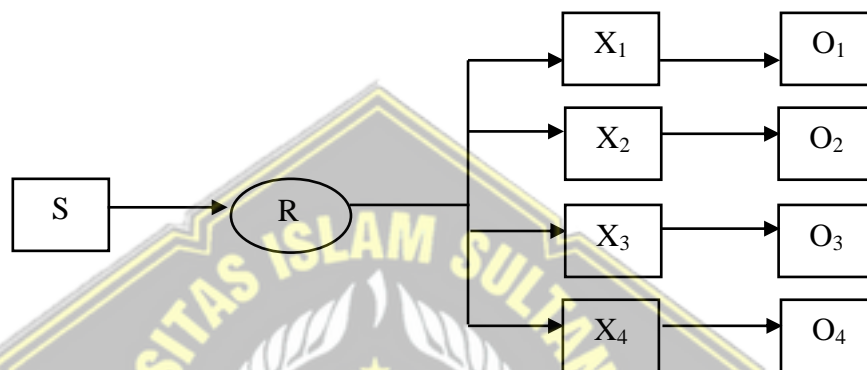


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dipilih yaitu eksperimental dengan rancangan penelitian “*post test only control group design*”.



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 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 kontrol. 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

3.2.1.1. Variabel Bebas

Jus bawang bombai merah

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar CXCL1

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Induksi artritis gout

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Jus Bawang Bombai Merah

Jus bawang bombai merah didapatkan dengan membuang kulit terluar lalu campur dengan air suling

dengan perbandingan 1 gram bawang bombai merah : 1 ml air suling yang kemudian perlu dihaluskan menggunakan mesin blender. Jus bawang bombai merah ini diberikan ke kelompok perlakuan secara gavage oral sebanyak 1 kali sehari selama 7 hari dengan dosis 0,49 g/20g/hari.

Skala: Nominal

3.2.2.2. Kadar CXCL1

Kadar CXCL1 dalam penelitian ini diukur dengan menggunakan sampel serum darah dari vena orbitalis hewan coba. Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-8 setelah adaptasi selama 7 hari diikuti induksi GA 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 CXCL1 dilakukan dengan metode ELISA menggunakan CXCL1 ELISA kit Bioenzy dengan satuan pg/mL.

Skala: Rasio

3.3. Hewan Uji

Populasi penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PAU)

Universitas Gadjah Mada. Berdasarkan kriteria WHO besar sampel yang digunakan pada penelitian ini sebesar 5 ekor di setiap kelompok. Untuk menghindari *loss to follow up* maka setiap kelompok dilebihkan 20% (1 ekor) sehingga total sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebanyak 24 ekor mencit.

1. Kriteria inklusi sebagai berikut:
 - a. Umur 8 minggu
 - b. Berat antara 20-25 gram
 - c. Belum pernah digunakan untuk eksperimen lain
 - d. Tidak memiliki kelainan anatomis
2. Kriteria Eksklusi
 - a. Mencit yang tidak mengalami pembengkakan setelah diinduksi kristal MSU
3. Kriteria drop out sebagai berikut:
 - a. Mencit yang mati selama masa penelitian.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan dengan tempat pakan dan minum
2. Timbangan hewan dan timbangan analitik
3. Blender elektronik
4. Sonde oral

5. Jarum suntik/ spuit
6. Mikropipet
7. *Centrifuge*
8. Tabung *centrifuge*
9. Tabung *Eppendorf*
10. Mikroskop
11. ELISA reader

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Bawang bombai merah
2. Air suling
3. Kristal MSU
4. Etanol 70%
5. Pakan standar
6. Aquadest
7. NaOH 5 M
8. NaCl 5 M
9. CXCL1 ELISA kit

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Penentuan Dosis

3.5.1.1. Dosis Jus Bawang Bombai Merah

Dosis jus bawang bombai merah yang digunakan sebesar 0,49 g/20g 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 (Simal-gándara & Pérez-gregorio, 2017). Penentuan dosis ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa digunakan 500 mg suplemen kuersetin pada pria pre-hiperuresemia yang apabila dikonversikan dalam dosis mencit menjadi 1,3mg (Shi & Williamson, 2016).

3.5.1.2. 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.

3.5.1.3. Dosis Terapi Utama

Berdasarkan panduan pedoman diagnosis dan pengelolaan gout Indonesia menyebutkan dosis terapeutik kolkisin untuk orang dewasa sebesar 1 mg yang diikuti pemberian dosis 0,5 mg 1 jam kemudian. Berdasarkan panduan tersebut maka dosis 1 mg dan dosis 0,5 mg akan

dikalikan faktor konversi dosis manusia (70kg) pada mencit (20g) dengan perhitungan sebagai berikut :

Dosis kolkisin 1 mg manusia

• • • • •

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

Dosis kolkisin 0,5 mg manusia

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

3.5.2. Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah

Jus bawang bombai merah dibuat dengan membuang bagian kulit terluar dan bagian yang dapat dikonsumsi bisa ditimbang. Bagian yang dapat dikonsumsi lalu dipotong hingga menjadi bagian kecil dan diblender dengan dicampur air suling dengan rasio perbandingan 1 gram bawang bombai merah : 1 ml air suling menggunakan blender elektrik. Jus yang sudah jadi dimasukkan dalam wadah dan disimpan di lemari pendingin.

3.5.3. Pembuatan Kristal MSU

Kristal MSU dibuat menggunakan kristalisasi larutan asam urat jenuh (Sigma, USA). Pertama, 250 mg asam urat ditambahkan ke dalam 45 ml air suling yang mengandung 300 µl NaOH 5 M, lalu dididihkan larutan sampai asam urat benar-benar larut kemudian saring dengan saringan 0,45 M. Satu ml NaCl 5 M lalu dimasukkan dalam larutan panas kemudian disimpan di suhu 26°C dengan tujuan memungkinkan terjadinya kristalisasi. Setelah 10 hari, kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan kering di udara dalam kondisi steril.

3.5.4. Prosedur Penelitian

3.5.2.1. Persiapan dan Adaptasi

Mencit jantan galur Balb/c sebanyak 20 ekor dipilih secara *random*, lalu hewan coba diadaptasi selama 7 hari dengan lingkungan disertai pemberian pakan standar serta minum *ad libitum*. Mencit lalu dibagi secara acak dalam 4 kelompok dimana setiap kelompok terdiri dari 5 ekor mencit jantan galur Balb/c.

3.5.2.2. Induksi Kristal MSU

Semua hewan coba (kecuali kelompok kontrol) diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 µl PBS 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri setelah dianestesi dengan 2,5%

isoflurane. Pengukuran diameter sendi pergelangan kaki menggunakan *vernier caliper* dilakukan setelah penginduksian kristal MSU untuk mengukur apakah mencit sudah benar-benar dalam keadaan GA setelah injeksi kristal MSU.

3.5.2.3. Pembagian Kelompok Perlakuan

a. Kelompok Kontrol Normal

Mencit jantan galur Balb/c diadaptasi. Pada hari ke-1 s/d hari-7 diberi pakan standar dan aquades. Sampel darah diambil pada hari ke-8 untuk pengukuran kadar CXCL1.

b. Kelompok Kontrol Negatif

Mencit jantan galur Balb/c diadaptasi. Mencit diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 µl PBS 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri setelah dianestesi dengan 2,5% isoflurane. Sampel darah diambil pada hari ke-8 untuk pengukuran kadar CXCL1.

c. Kelompok perlakuan dengan diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin 0,0026 mg/20g + 0,0013 mg/20g.

Mencit jantan galur Balb/c diadaptasi. Mencit diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 µl PBS 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri setelah dianestesi dengan 2,5% isoflurane. Pada

hari ke-1 s/d hari ke-7, mencit diberikan kolkisin dengan dosis 0,0026 mg/20g diikuti 1 jam setelahnya pemberian dosis 0,0013 mg/20g. Sampel darah diambil pada hari ke-8 untuk pengukuran kadar CXCL1.

d. Kelompok perlakuan dengan diinduksi kristal MSU dan diberi ekstrak bawang bombai merah dosis 0,49 g/20g mencit.

Mencit jantan galur Balb/c diadaptasi. Mencit diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri setelah dianestesi dengan 2,5% isoflurane. Pada hari ke-1 s/d hari ke-7, mencit diberikan jus bawang bombai merah melalui oral gavage dengan dosis 0,49 g/20g/hari. Sampel darah diambil pada hari ke-8 untuk pengukuran kadar CXCL1.

3.5.5. Pengambilan Darah

Darah mencit diambil dengan cara menusukkan pipet hematokrit pada vena orbital di sudut bola mata mencit secara periorbital lalu putar perlahan hingga darah keluar. Darah yang keluar ditampung sebanyak 1 cc menggunakan tabung *ependorf* kemudian pipet hematokrit dilepas dan sisa darah yang masih

terdapat di sudut bola mata mencit bisa dibersihkan dengan kapas steril.

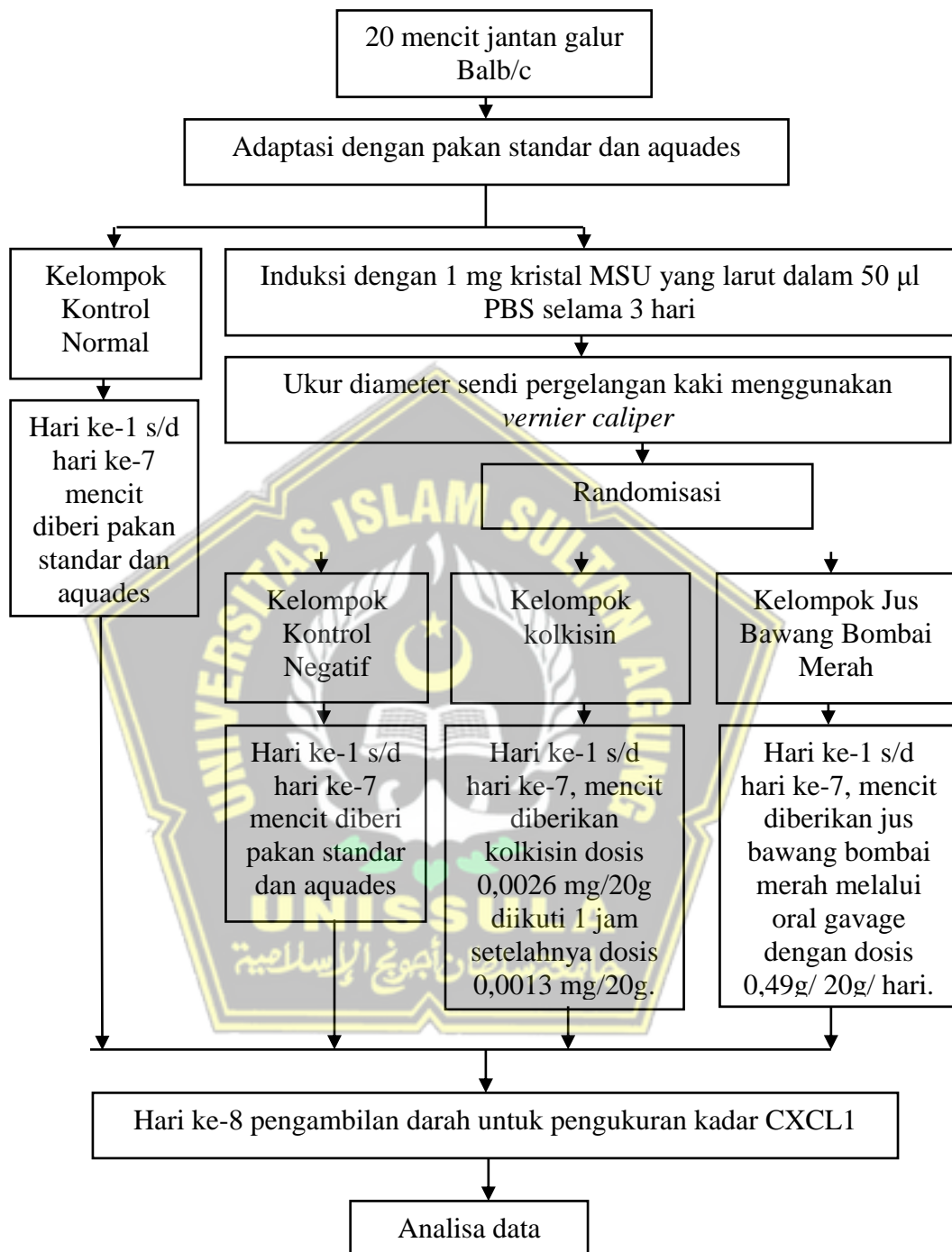
3.5.6. Cara Pemeriksaan

Pengukuran kadar CXCL1 dilakukan dengan metode ELISA menggunakan alat ELISA kit merk Bioenzy dengan sampel yang berasal dari serum darah vena orbital mencit. Darah sebanyak 1 cc ditampung dalam tabung *ependorf* dan biarkan di suhu kamar dalam posisi miring selama dua jam, kemudian lakukan sentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm selama 15 menit di suhu 4° C hingga terbentuk dua fase. Serum darah (bagian berwarna kuning) yang terbentuk diletakkan pada pelat mikro *Anti-tag* lalu masukkan 50 µl *antibody cocktail* ke masing-masing well. Inkubasi pada suhu ruang selama 1 jam setiap well sebelum dicuci dengan wash buffer. *TMB development solution* sebanyak 100 µl ditambahkan ke masing-masing well dan inkubasi 10 menit di tempat gelap. Langkah terakhir yaitu tambahkan 100 µl *stop solution* ke setiap well dan lihat OD (*optical density*) pada 450 nm menggunakan *spectrophotometer* (*Epoch 2 microplate spectrophotometer*).

3.5.7. Pengajuan Ethical Clearance

Ethical clearance penelitian 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

Percobaan terapi pada mencit dan proses penghitungan pemeriksaan kadar CXCL1 dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus 2022.

3.8. Analisis Hasil

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar CXCL1 menggunakan metode ELISA. Skala data CXCL1 berupa data rasio yang dilakukan uji parametrik. Data hasil uji *Shapiro-Wilk* mempunyai nilai $p > 0,05$ dan *Lavene test* mempunyai nilai $p < 0,05$ maka berarti data terdistribusi normal dan tidak homogen. Hasil uji Anova menunjukkan $p < 0,05$ berarti paling tidak ada dua kelompok yang memiliki perbedaan rerata kadar CXCL1 yang signifikan. Data yang terdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan proses analisis *post hoc Tamhane's* guna mengetahui perbedaan antar kelompok. Pada penelitian ini didapatkan hasil uji *post hoc Tamhane's* $p < 0,05$ yang berarti ada perbedaan bermakna kadar CXCL1 antar kelompok. Keputusan menerima hipotesis berdasarkan $\alpha 5\%$ (0,05).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar CXCL1 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU telah dilakukan terhadap sampel 20 ekor mencit yang dibagi jadi 4 kelompok uji. Penelitian dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PAU) Universitas Gadjah Mada pada tanggal 15 – 26 Agustus 2022. Seluruh mencit tidak ada yang mengalami *drop out* sehingga dapat dianalisis hingga akhir.

Seluruh sampel dalam penelitian ini berada dalam kondisi GA yang ditandai dengan adanya pembengkakan pada telapak kaki mencit. Pembengkakan telapak kaki mencit diukur menggunakan *vernier caliper*. Pengukuran pembengkakan telapak kaki mencit ditampilkan dalam Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Rerata Ukuran Telapak Kaki Seluruh Kelompok

* ** Ti da k be rb ed a	Kelompok	Rerata Ukuran Telapak Kaki (mm)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>Anova</i>
	Kontrol	29,80±0,836	-	-	-
	GA	58,80±1,30	0,421		
	Kolkisin	60,40±1,14	0,814	0,224	0,074***
	Jus BBM	59,00±0,70	0,325		

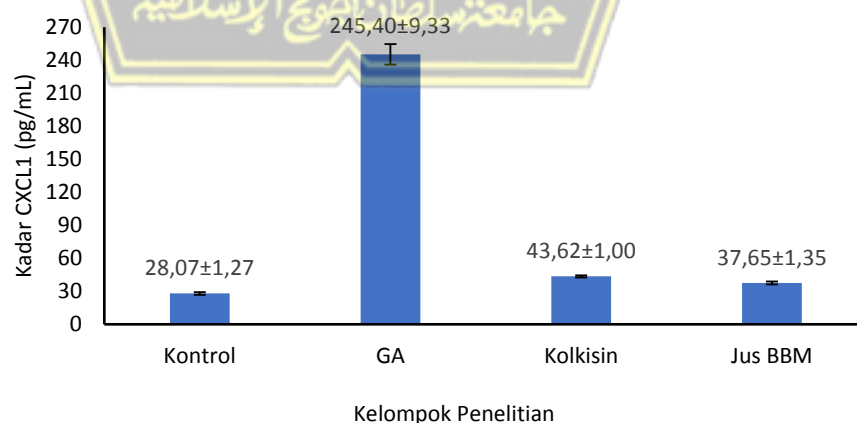
signifikan $P > 0,05$ (Kelompok yang dilakukan pengujian yaitu kelompok GA, kelompok kolkisin, dan kelompok jus BBM)

Pada Tabel 4.1 di atas menunjukkan rerata ukuran telapak kaki mencit pada setiap kelompok perlakuan. Kelompok kontrol memiliki ukuran rerata telapak kaki 0,5 lebih kecil bila dibandingkan dengan kelompok GA,

kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah yang telah diinduksi kristal MSU.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* kelompok GA $p=0,421$; kolkisin $p=0,814$; jus BBM $p=0,325$ dan uji homogenitas *Levene statistic* $p= 0,224$ ($p > 0,05$) yang berarti data terdistribusi normal dan memiliki varian data yang 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 Balb/c setelah diinduksi kristal MSU. Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga kelompok yang sudah diinduksi kristal MSU *comparable* dan selanjutnya bisa dilanjutkan pemberian perlakuan sesuai kelompok.

Kadar CXCL1 mencit lalu diukur dengan menggunakan alat ELISA pada panjang gelombang 450 nm di hari ke-8. Perhitungan kadar CXCL1 dengan satuan (pg/mL). Rerata kadar CXCL1 pada semua kelompok tercantum pada Gambar 4.1



Gambar 4. 1 Diagram batang rerata kadar CXCL1 pada semua kelompok

Gambar 4.1 di atas menunjukkan rerata kadar CXCL1 pada kelompok jus bawang bombai merah ($37,65 \pm 1,35$ pg/mL) lebih rendah dibandingkan rerata kelompok GA ($245,40 \pm 9,33$ pg/mL) dan kelompok kolkisin ($43,62 \pm 1,00$ pg/mL), namun tetap lebih tinggi dibandingkan rerata kelompok kontrol ($28,07 \pm 1,27$ pg/mL). Rerata kadar CXCL1 pada kelompok kolkisin ($43,62 \pm 1,00$ pg/mL) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok GA ($245,40 \pm 9,33$ pg/mL) tetapi masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok kontrol ($28,07 \pm 1,27$ pg/mL) dan kelompok jus bawang bombai merah ($37,65 \pm 1,35$ pg/mL). Untuk mengetahui perbedaan kadar CXCL1 pada semua kelompok maka dilakukan uji parametrik *one way anova* yang terdapat pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil Uji Statistik dan Uji Parametrik Kadar CXCL1

* Ti da k ho mo ge n *B	* Kelompok	Rerata kadar		<i>Levene Statistic</i>	<i>Anova</i>
		CXCL1 (pg/mL)	<i>Shapiro-Wilk</i>		
	Kontrol	$28,07 \pm 1,27$	0,405	0,04**	0,00*
	GA	$245,40 \pm 9,33$	0,264		
	Kolkisin	$43,62 \pm 1,00$	0,489		
	Jus BBM	$37,65 \pm 1,35$	0,502		

eda signifikan

Berdasarkan Tabel 4.2 bahwa hasil uji sebaran data dengan *Shapiro Wilk* menunjukkan keempat kelompok memiliki data yang normal dengan ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas atau keragaman varian dengan *Levene test* didapatkan hasil nilai $p = 0,04$ ($p < 0,05$) yang berarti keempat kelompok memiliki varian data yang tidak homogen. Data dengan distribusi

normal namun tidak homogen maka untuk uji beda menggunakan *One Way Anova* dan dilanjut dengan *Post Hoc Tamhane's* untuk melihat perbedaan di antara kedua kelompok. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p = 0,00$ ($p < 0,05$) yang berarti paling tidak terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan rerata kadar CXCL1 yang signifikan sehingga H1 diterima.

Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc Tamhane's terhadap Kadar CXCL1 pada Keempat Kelompok

Kelompok	X1	X2	X3	X4
Kontrol	-	0,000*	0,000*	0,000*
GA	0,000*	-	0,000*	0,000*
Kolkisin	0,000*	0,000*	-	0,001*
Jus BBM	0,000*	0,000*	0,001*	-

*Berbeda signifikan

Tabel 4.3 merupakan uji *post hoc Tamhane's*. Dari hasil uji *post hoc* didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa adanya perbedaan yang bermakna antara rerata kadar CXCL1 pada Kelompok X1 dan X2 ($p=0,000$); X1 dan X3 ($p=0,000$); X1 dan X4 ($p=0,000$); X2 dan X3 ($p=0,000$); X2 dan X4 ($p=0,000$); X3 dan X4 ($p=0,001$). Berdasarkan data di atas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar CXCL1 pada mencit Balb/C yang di induksi dengan kristal MSU.

4.2. Pembahasan

Rerata ukuran telapak kaki mencit jantan Galur Balb/C pada kelompok yang diinduksi kristal MSU lebih besar jika dibandingkan dengan

kelompok kontrol ($29,80 \pm 0,836$ mm). Peningkatan ukuran telapak kaki menciit membuktikan bahwa penginduksian 1 mg kristal MSU yang larut dalam 50 μ l PBS selama 3 hari berhasil membuat menciit dalam keadaan GA. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan pada tikus WT (*wild type*) dimana terjadi pembengkakan telapak kaki dengan puncak 24 jam setelah penginduksian 1 mg kristal MSU yang larut dalam 40 μ l PBS. Kristal MSU yang diinduksi akan ditelan makrofag dan memicu aktivasi NLRP3 sehingga terjadi pelepasan IL-1 β dan neutrofil. Neutrofil yang dilepaskan akan menginfiltrasi sendi sehingga menimbulkan proses peradangan akut GA (Yang *et al.*, 2019).

Kadar CXCL1 pada kelompok yang diinduksi kristal MSU lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol ($28,07 \pm 1,27$ pg/mL). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada tikus jantan Galur C57BL/6J yang diinduksi 3 mg kristal MSU larut dalam 0,5 ml PBS. Kadar CXCL1 akan mengalami peningkatan setelah 72 jam post injeksi kristal MSU karena diperlukan waktu bagi monosit untuk berdiferensiasi guna menghasilkan sitokin pro inflamasi. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa makrofag akan lebih dulu memulai fase primer peradangan daripada monosit (Martin *et al.*, 2011). Peningkatan kadar sitokin pro inflamasi CXCL1 pada kelompok yang diinduksi kristal MSU terjadi karena adanya makrofag yang mampu mengaktifasi caspase-1 melalui NLRP3. Aktivasi caspase-1 akan memunculkan IL-18 guna mendorong masuknya sel pro inflamasi yang membuat ekstravasasi neutrofil ke dalam ruang sendi dan akan

melepaskan lebih banyak lagi sitokin pro inflamasi CXCL1 (Scott, Ma, Viriyakosol, Terkeltaub, & Liu-Bryan, 2006) ; (Caution et al., 2019).

Rerata kadar CXCL1 tertinggi ada pada kelompok GA yang hanya diberi perlakuan injeksi kristal MSU yaitu sebesar (245,40±9,33 pg/mL) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (28,07±1,27 pg/mL) maupun kelompok kolkisin (43,62±1,00 pg/mL) dan kelompok jus bawang bombai merah (37,65±1,35 pg/mL). CXCL1 memiliki kadar tertinggi pada kelompok GA dikarenakan kristal MSU yang merupakan benda asing akan membangkitkan respon imun seperti makrofag dan monosit. Respon imun akan mengaktifasi inflamasom NLRP3 yang kemudian melalui jalur *pyryine domain* (PYD-PYD) dan *caspase-recruitment domain* (CARD-CARD) membuat adaptor ASC dan caspase-1 aktif. Aktivasi caspase-1 akan mengubah pro IL-1 β menjadi bentuk aktif IL-1 β (Manampiring, 2013). Vasodilatasi yang disebabkan IL-1 β akan mengakibatkan rekrutment monosit dan neutrofil sehingga membuat semakin banyak CXCL1 yang disekresikan oleh makrofag (So et al., 2017). Peningkatan CXCL1 akibat induksi kristal MSU pada penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa penginduksian 0,2 mg/mL kristal MSU selama 16 jam dapat meningkatkan kadar CXCL1 pada tikus *wild-type* (Wang et al., 2016).

Kadar CXCL1 pada kelompok jus BBM sebesar 37,65±1,35 pg/mL. Sejalan dengan penelitian Zhang dan Dou (2019) bahwa kandungan flavonoid pada bawang bombai yaitu kuersetin dapat bekerja sebagai agen antioksidan dan anti inflamasi dengan cara menekan sekresi kemokin

CXCL1. Sekresi CXCL1 yang ditekan akan mencegah gejala lebih lanjut yang timbul pada GA karena terdapat aktivitas penghambatan infiltrasi neutrofil sehingga peningkatan respon inflamasi akan dihambat. (Huang et al., 2012). Hal ini sejalan dengan penelitian Collins *et al.*, 2019 bahwa kandungan kuersetin pada buah ceri bermanfaat dalam mengobati GA melalui penghambatan dan pembentukan radikal urat dan superoksida yang dikatalisis oleh xanthine oxidase. Penelitian lain menunjukkan kuersetin sintesis dengan kemurnian 98% dapat menurunkan tingkat mediator inflamasi pada tikus yang diinduksi kristal MSU (Huang *et al.*, 2012). Efek tersebut hampir sama dengan mekanisme kerja obat anti inflamasi, namun kuersetin lebih aman dikonsumsi jika dibandingkan obat anti inflamasi (Li *et al.*, 2016). Berdasarkan pada data pengujian maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai yang mengandung kuersetin berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar CXCL1 pada tikus Balb/C yang diinduksi dengan kristal MSU.

Kelompok kolkisin memiliki rerata kadar CXCL1 sebesar $43,62 \pm 1,00$ pg/mL. Kadar kelompok ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya diinduksi kristal MSU saja. Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan pada tikus *wild-type* dimana kolkisin sebanyak 10nM mampu menurunkan kadar CXCL1 pada tikus yang diinduksi kristal MSU. Kolkisin akan menghambat pembelahan caspase-1 dan pematangan pro IL-1 β menjadi IL-1 β yang dimediasi oleh aktivasi

AMPK dalam makrofag sehingga terjadi penurunan kadar CXCL1 (Wang *et al.*, 2016).

Kolkisin yang merupakan salah satu terapi lini pertama penatalaksanaan GA akut memiliki mekanisme kerja menekan transportasi intraseluler NLRP3 sehingga aktivasi inflammasome dalam makrofag akan terhambat (Demidowich *et al.*, 2016 ; Khanna *et al.*, 2012). Bawang bombai merah yang memiliki kandungan utama kuersetin berpotensi sebagai anti inflamasi karena aktivitas penghambatan aktivasi inflammasome NLRP3 (Jiang *et al.*, 2016 ; Li *et al.*, 2016). Sejalan dengan penelitian terdahulu, penghambatan NLRP3 pada tikus *wild type* mampu menurunkan kadar CXCL1 (Porritt *et al.*, 2021). Kadar NLRP3 pada penelitian ini tidak diukur.

Semua kelompok memiliki perbedaan rerata kadar CXCL1 yang signifikan. Hipotesis penelitian bahwa jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CXCL1 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU diterima. Penelitian ini memiliki keterbatasan belum memeriksa kandungan aktif dalam jus bawang bombai merah yang saling berinteraksi untuk menurunkan kadar CXCL1. Kekurangan yang lain yaitu penegakkan diagnosis GA yang hanya menggunakan *vernier caliper*, menurut penelitian terdahulu meskipun penegakkan diagnosis GA pada hewan penelitian dapat dilakukan dengan mengukur pembengkakan telapak kaki menggunakan *vernier caliper* tetapi gold standar diagnosis GA tetap aspirasi cairan sendi untuk melihat gambaran kristal MSU dengan mikroskop polarisasi cahaya.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

- 5.1.1. Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CXCL1 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2. Rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar adalah $28,07 \pm 1,27$ pg/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah $245,40 \pm 9,33$ pg/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin $0,0026$ mg/20g dilanjut 1 jam kemudian dengan kolkisin dosis $0,0013$ mg/20g adalah $43,62 \pm 1,00$ pg/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar CXCL1 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah dosis $0,49$ g/20g/hari adalah $37,65 \pm 1,35$ pg/mL.
- 5.1.6. Rerata kadar CXCL1 antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

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

- 5.2.1. Perlu diteliti berbagai kandungan zat aktif pada jus bawang bombai merah yang mampu menurunkan kadar CXCL1.
- 5.2.2. Perlu penelitian lanjutan mengenai bentuk sediaan yang lebih dapat diterima konsumen.
- 5.2.3. Perlu diteliti lebih lanjut mengenai besar kadar NLRP3 yang mampu ditekan oleh kolkisin dan bawang bombai merah.
- 5.2.4. Perlu diteliti mengenai variasi dosis jus bawang bombai merah yang optimal untuk menurunkan kadar CXCL1 hingga mencapai level minimal.
- 5.2.5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan mikroskop polarisasi cahaya untuk mengecek apakah hewan coba dalam kondisi GA.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhagwat, S., Haytowitz, D. B., & Holden, J. M. (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.
- Boro, M., Balaji, K. N., & Alerts, E. (2021). *CXCL1 and CXCL2 Regulate NLRP3 Inflammasome Activation via G-Protein – Coupled Receptor CXCR2*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700129>
- Busso, N., & So, A. (2010). Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Research and Therapy*, 12(2). <https://doi.org/10.1186/ar2952>
- Bystricka, J., Musilova, J., Tomas, J., Noskovic, J., Dadáková, E., & Kavalcova, P. (2015). Dynamics of quercetin formation in onion (*allium cepa* l.) during vegetation. *Acta Alimentaria*, 44(3), 383–389. <https://doi.org/10.1556/AALim.2014.0016>
- Caution, K., Young, N., Robledo-Avila, F., Krause, K., Abu Khweek, A., Hamilton, K., ... Amer, A. O. (2019). Caspase-11 Mediates Neutrophil Chemotaxis and Extracellular Trap Formation During Acute Gouty Arthritis Through Alteration of Cofilin Phosphorylation. *Frontiers in Immunology*, 10(November). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02519>
- Collins, M. W., Saag, K. G., & Singh, J. A. (2019). Is there a role for cherries in the management of gout? *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 11, 1759720X1984701. <https://doi.org/10.1177/1759720x19847018>
- Dalbeth, N., Merriman, T. R., & Stamp, L. K. (2016). Gout. *The Lancet*, 388(10055), 2039–2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- Dehlin, M., Jacobsson, L., & Roddy, E. (2020). Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(7), 380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- Demidowich, A. P., Davis, A. I., Dedhia, N., & Yanovski, J. A. (2016). Colchicine to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Medical Hypotheses*, 92, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.039>
- Fujiwara, K., Ohkawara, S., Takagi, K., Yoshinaga, M., & Matsukawa, A. (2002). Involvement of CXC chemokine growth-related oncogene- α in monosodium urate crystal-induced arthritis in rabbits. *Laboratory Investigation*, 82(10),

- 1297–1304. <https://doi.org/10.1097/01.LAB.0000029206.27080.D2>
- Huang, J., Zhu, M., Tao, Y., Wang, S., Chen, J., Sun, W., & Li, S. (2012). Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *64*(8), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>
- Jiang, W., Huang, Y., Han, N., He, F., Li, M., Bian, Z., ... Zhu, L. (2016). Quercetin suppresses NLRP3 inflammasome activation and attenuates histopathology in a rat model of spinal cord injury. *Spinal Cord*, *54*(8), 592–596. <https://doi.org/10.1038/sc.2015.227>
- Kemendes RI. (2018). Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI*, *53*(9), 1689–1699.
- Khanna, D., Khanna, P. P., Fitzgerald, J. D., Singh, M. K., Bae, S., Neogi, T., ... Terkeltaub, R. (2012). 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care and Research*, *64*(10), 1447–1461. <https://doi.org/10.1002/acr.21773>
- Kwak, J. H., Seo, J. M., Kim, N. H., Arasu, M. V., Kim, S., Yoon, M. K., & Kim, S. J. (2017). Variation of quercetin glycoside derivatives in three onion (*Allium cepa* L.) varieties. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *24*(6), 1387–1391. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.014>
- Ladeska, V., Rindita, Amyra, N., & Veranthy, T. D. (2020). Analisa Fisikokimia dan Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Bombay (*Allium cepa* L .) Physicochemical Analysis and Antioxidant Activity of Onion Bulbs (*Allium cepa* L .). *Jurnal Jamu Indonesia*, *5*, 56–67.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., ... Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, *8*(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Lo, H. M., Shieh, J. M., Chen, C. L., Tsou, C. J., & Wu, W. Bin. (2013). Vascular endothelial growth factor induces CXCL1 chemokine release via JNK and PI-3K-dependent pathways in human lung carcinoma epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(5), 10090–10106. <https://doi.org/10.3390/ijms140510090>
- Manampiring, A. E. (2013). Hiperurisemia Dan Respons Imun. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, *3*(2). <https://doi.org/10.35790/jbm.3.2.2011.865>
- Marefati, N., Ghorani, V., Shakeri, F., Boskabady, M., Kianian, F., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (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>
- Martin, W. J., Shaw, O., Liu, X., Steiger, S., & Harper, J. L. (2011). Monosodium urate monohydrate crystal-recruited noninflammatory monocytes

- differentiate into M1-like proinflammatory macrophages in a peritoneal murine model of gout. *Arthritis and Rheumatism*, 63(5), 1322–1332. <https://doi.org/10.1002/art.30249>
- Miyasaka, M., & Takatsu, K. (Eds.). (2016). *Chronic Inflammation* (1st ed.). <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/978-4-431-56068-5>
- Pareek, S., Alok Sagar, N., Sharma, S., & Kumar, V. (2018). *Ch58-Onion-AlliumcepaL.pdf* (second; E. M. Yahia, ed.). India: John Wiley & Sons Ltd.
- Patil, T., Soni, A., & Acharya, S. (2021). A brief review on in vivo models for Gouty Arthritis. *Metabolism Open*, 11, 100100. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>
- Porritt, R. A., Zemmour, D., Abe, M., Lee, Y., Narayanan, M., Carvalho, T. T., ... Rivas, M. N. (2021). NLRP3 inflammasome mediates immune-stromal interactions in vasculitis. *Circulation Research*, 129(9), E183–E200. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319153>
- Ragab, G., Elshahaly, M., & Bardin, T. (2017). Gout: An old disease in new perspective – A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 495–511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
- Rahmat, A., Leng, C. Y., Bakar, F. I. A., & Bakar, M. F. A. (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), 178–183. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21790>
- Roldán, E., Sánchez-Moreno, C., de Ancos, B., & Cano, M. P. (2008). Characterisation of onion (*Allium cepa* L.) by-products as food ingredients with antioxidant and antibrowning properties. *Food Chemistry*, 108(3), 907–916. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.11.058>
- Sawant, K. V., Poluri, K. M., Dutta, A. K., Sepuru, K. M., Troshkina, A., Garofalo, R. P., & Rajarathnam, K. (2016). Chemokine CXCL1 mediated neutrophil recruitment: Role of glycosaminoglycan interactions. *Scientific Reports*, 6, 4–11. <https://doi.org/10.1038/srep33123>
- Scott, P., Ma, H., Viriyakosol, S., Terkeltaub, R., & Liu-Bryan, R. (2006). Engagement of CD14 Mediates the Inflammatory Potential of Monosodium Urate Crystals. *The Journal of Immunology*, 177(9), 6370–6378. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.9.6370>
- Shi, Y., & Williamson, G. (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. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005310>
- Shin, S. H., Jeong, J., Kim, J. H., Sohn, K. Y., Yoon, S. Y., & Kim, J. W. (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.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00710>
- Simal-gándara, J., & Pérez-gregorio, M. R. (n.d.). *We are IntechOpen , the world 's leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %*.
- Stewart, S., Yang, K. C. K., Atkins, K., Dalbeth, N., & Robinson, P. C. (2020). Adverse events during oral colchicine use: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research and Therapy*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2120-7>
- Suleria, H. A. R., Butt, M. S., Anjum, F. M., Saeed, F., & Khalid, N. (2015). Onion: Nature Protection Against Physiological Threats. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(1), 50–66.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2011.646364>
- Torres, R., Macdonald, L., Croll, S. D., Reinhardt, J., Dore, A., Stevens, S., ... Murphy, A. J. (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), 1602–1608. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109355>
- Wallace, B. Y. T. C., Velasco, A., Lay, T., Zhang, J., Tromp, J., Tape, C., ... Lavallée, D. (2016). BIOEKXYΛΙΣΗ ΟΞΕΙΑΩΜΕΝΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΥΜΑΤΩΝ ΝΙΚΕΑΙΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΕΤΕΡΟΤΡΟΦΩΝ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ No Title. *Bulletin of the Seismological Society of America*, 106(1), 6465–6489. Retrieved from <http://www.bssaonline.org/content/95/6/2373%5Cnhttp://www.bssaonline.org/content/95/6/2373.short%0Ahttp://www.bssaonline.org/cgi/doi/10.1785/0120110286%0Ahttp://gji.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/gji/ggv142%0Ahttp://link.springer.com/10.1007/s00024-01>
- Wang, Y., Viollet, B., Terkeltaub, R., & Liu-Bryan, R. (2016). AMP-activated protein kinase suppresses urate crystal-induced inflammation and transduces colchicine effects in macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1), 286–294. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206074>
- Yang, Q. Bin, He, Y. L., Zhang, Q. B., Mi, Q. S., & Zhou, J. G. (2019). Downregulation of transcription factor T-bet as a protective strategy in monosodium urate-induced gouty inflammation. *Frontiers in Immunology*, 10(MAY), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01199>
- Yanuartono, Purnamaningsih, H., Nururrozi, A., & Indarjulianto, S. (2017). Saponin : Dampak terhadap Ternak (Ulasan). *Jurnal Peternakan Sriwijaya*, 6(2), 79–90. <https://doi.org/10.33230/jps.6.2.2017.5083>
- Zhang, Y., & Dou, F. (2019). Quercetin Inhibits the Formation of Atherosclerosis Plaque by Protecting Vascular Endothelial Cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology Research*, 03(04), 116–127.
<https://doi.org/10.26502/jppr.0025>