

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 8 (IL-8)
(Studi Eksperimental Terapi Arthritis *Gout* terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh :

Arina Sulusi Anggraeni

30101900033

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

PENGARUH JUS KUERSETIN BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa*

L.) TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 8 (IL-8)

Studi Eksperimental Terapi *Arthritis Gout* terhadap Mencit Jantan Galur

Balb/C yang diinduksi Kristal MSU

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Arina Sulusi Anggraeni
30101900033

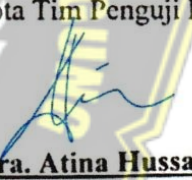
Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 26 Desember 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

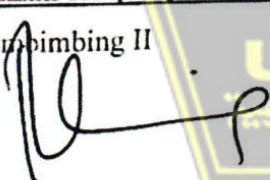
Pembimbing I


Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si

Anggota Tim Penguji I


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

Pembimbing II


dr. Nurina Tyagita, M.Biomed

Anggota Tim Penguji II


dr. Qathrunnada Djaman M.Si. Med.

Semarang, 16 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,




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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arina Sulusi Anggraeni

NIM : 30101900033

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

“Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur /C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))”

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

Semarang, 29 November 2022



(Arina Sulusi Anggraeni)

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillahirabbil'aalamiin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi ini tepat waktu dengan judul “Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Kadar Interleukin 8 (IL-8) Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal Monosodium Urat”

Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si dan dr. Nurina Tyagita, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak memberi ilmu dan meluangkan waktu untuk membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. Dr. Dra. Atina Husaana Apt. M.Si. selaku dosen penguji I dan dr. Qathrunnada Djaman M.Si. Med. selaku dosen penguji II yang telah meluangkan waktu untuk mengarahkan dan membimbing serta membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.
4. Para Pimpinan dan Staff PAU Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah mengizinkan dan membantu peneliti dalam pengambilan data penelitian skripsi ini.

5. Bapak Anwar Sanusi dan Ibu Ai selaku orang tua penulis yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman – teman seperjuangan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, Brilliant, Centha, Cira, Indra, Mutiara, Seva dan teman-teman lainnya yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
7. Keluarga besar Vorticossa 2019 dan semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan mengingat keterbatasan penulis. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun.

Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat bagi para pembaca, almameter dan menjadi salah satu sumbangan untuk dunia ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 29 November 2022

Penulis,

(Arina Sulusi Anggraeni)

DAFTAR ISI

SURAT PERNYATAAN	II
LEMBAR PENGESAHAN	III
PRAKATA.....	IV
DAFTAR ISI.....	VI
DAFTAR SINGKATAN	VIII
DAFTAR GAMBAR	IX
DAFTAR TABEL.....	X
DAFTAR LAMPIRAN.....	XI
INTISARI.....	XII
BAB I PENDAHULUAN.....	13
1.1 Latar Belakang.....	13
1.2 Perumusan Masalah.....	15
1.3 Tujuan Penelitian.....	15
1.3.1 Tujuan Umum	15
1.3.2 Tujuan Khusus	15
1.4 Manfaat Penelitian.....	16
1.4.1 Manfaat Teoritis	16
1.4.2 Manfaat Praktis	16
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	17
2.1 Interleukin 8 (IL-8).....	17
2.1.1 Definisi.....	17
2.1.2 Mekanisme Kerja	18
2.1.3 Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-8	18
2.1.4 IL-8 pada Arthritis Gout.....	19
2.2 Arthritis Gout.....	20
2.2.1 Definisi.....	20
2.2.2 Gejala	20
2.2.3 Etiologi.....	21
2.2.4 Penegakan Diagnosis	22
2.2.5 Patofisiologi	23
2.3 Induksi MSU.....	29
2.4 Bawang Bombai Merah	30
2.4.1 Taksonomi.....	30
2.1.1 Morfologi	31
2.1.2 Kandungan Bawang Bombai Merah	32
2.1.3 Mekanisme Utama Bawang Bombai Merah terhadap Inflamasi	36
2.2 Kolkisin	37
2.3 Mencit Jantan Galur Balb/C	37
2.4 Hubungan Jus Bawang Bombai Merah terhadap Arthritis Gout.....	38
2.5 Kerangka Teori	40

2.6 Kerangka Konsep	41
2.7 Hipotesis	41
BAB III METODE PENELITIAN	42
3.1 Jenis penelitian	42
3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	43
3.2.1 Variabel Bebas	43
3.2.2 Variabel Tergantung.....	43
3.2.3 Variabel Prakondisi	43
3.3 Definisi Operasional	43
3.3.1 Perlakuan Pemeberian Jus Bawang Bombai Merah.....	43
3.3.2 Kadar IL-8.....	44
3.4 Subjek Uji.....	44
3.5 Instrumen dan Bahan Penelitian	45
3.5.1 Instrumen Penelitian.....	45
3.5.2 Bahan Penelitian.....	45
3.6 Cara Penelitian.....	46
3.6.1 Dosis Penelitian.....	46
3.6.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah.....	47
3.6.3 Induksi Kristal MSU	47
3.6.4 Pemberian Perlakuan.....	48
3.6.5 Pengambilan Sampel Darah	49
3.6.6 Cara Pengukuran IL-8.....	50
3.6.7 Pengajuan Ethical Clearance	50
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian.....	50
3.8 Alur Penelitian.....	51
3.9 Analisis Data.....	52
BAB IV	53
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	53
4.1. Hasil Penelitian	53
4.2. Pembahasan	57
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
5.1. Kesimpulan.....	62
5.2. Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR SINGKATAN

BBM	: Bawang Bombai Merah
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
GA	: <i>Arthritis Gout</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-8	: Interleukin-8
IL-17	: Interleukin-17
MSU	: Monosodium Urat
NSAID	: <i>Nonsteroid Anti Inflammatory Drug</i>
NLRP3	: <i>NOD Like Receptor and Pyrin Domain Containing 3</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
ULT	: <i>Urate Lowering Theraphy</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Interleukin 8	17
Gambar 2.2 Penyebab Hiperurisemia	23
Gambar 2.3 Morfologi Bawang Bombai Merah	32
Gambar 2.4 Bawang Bombai Merah.....	32
Gambar 2.5 Struktur Kimia Kuersetin	34
Gambar 2.6 Kerangka Teori.....	40
Gambar 2.7 Kerangka Konsep	41
Gambar 3.1 Skema Penelitian	42
Gambar 4.1 Diagram Batang Rerata Kadar IL-8 pada Semua Kelompok.....	54



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Rerata Ukuran Telapak Kaki Hari ke-4	53
Tabel 4. 2 Hasil Uji Statistik Rerata Kadar IL-8.....	55
Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc LSD terhadap Kadar IL-8 pada Keempat Kelompok	56



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Statistisik Edema Pada Mencit.....	72
Lampiran 2 Hasil Analisis Statistik Kadar IL-8.....	74
Lampiran 3 Ethical Clearance	76
Lampiran 4 Surat Ijin Penelitian	77
Lampiran 5 Surat Ijin Pemakain Laboratorium	78
Lampiran 6 Surat Ijin Pemakaian Laboratorium.....	79
Lampiran 7 Laporan Hasil Uji	80
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran 9. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	82



INTISARI

Arthritis gout adalah penyakit akibat penumpukan sedimentasi kristal monosodium urat (MSU). Arthritis gout mempunyai ciri khas yaitu adanya akumulasi neutrofil karena regulasi sitokin pro inflamasi seperti IL-8. IL-8 akan menyebabkan kerusakan jaringan, sehingga dibutuhkan terapi untuk arthritis gout. Bawang bombai merah merupakan senyawa anti inflamasi yang mengandung quercetin yang memiliki potensi untuk menurunkan kadar IL-8. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar IL-8 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *Posttest Only Control Group Design*. Jumlah sampel 20 ekor mencit jantan galur Balb/c yang dibagi 4 kelompok secara random. Empat kelompok dalam penelitian terdiri dari kelompok kontrol normal, kelompok arthritis gout, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah (BBM). Seluruh kelompok, kecuali kelompok kontrol normal, diinduksi kristal MSU. Perlakuan sesuai kelompok dilakukan selama 7 hari. Kadar IL-8 diukur pada hari ke-19 dengan ELISA. Data serum darah mencit dianalisis menggunakan *One Way Anova* dilanjutkan *Post Hoc LSD*.

Hasil analisis data dari keempat kelompok diperoleh bahwa rerata kadar IL-8 pada kelompok kontrol normal $42,99 \pm 1,58$ pg/dl, kelompok arthritis gout $116,82 \pm 1,40$ pg/dl, kelompok kolkisin $54,39 \pm 1,90$ pg/dl, kelompok jus bawang bombai merah $50,28 \pm 1,08$ pg/dl. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan *One Way Anova* didapatkan nilai $p = 0,00$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan signifikan terhadap kadar IL-8.

Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-8 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata kunci : IL-8, Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gout arthritis (GA) merupakan reaksi inflamasi pada jaringan sendi akibat pembentukan kristal monosodium urat (MSU) (Ahmad et al., 2020). Sel imun akan menganggap kristal MSU sebagai benda asing dan akan difagosit. Fagosit ini akan mengaktifkan *inflammasome nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD)-like receptor and *pyrin domain-containing* 3 (NLRP3) dan merangsang pelepasan sitokin inflamasi seperti interleukin/IL-1 β , IL-6 dan TNF- α . Pelepasan IL-1 β akan meningkatkan sekresi IL-8. IL-8 berperan dalam kemotaksis neutrofil yang dapat memperparah gejala inflamasi pada GA (Cui et al., 2016). Penelitian sebelumnya menyatakan bawang bombai merah merupakan salah satu tanaman yang mengandung kuersetin dengan kadar yang tinggi (Marrelli et al., 2019). Sejauh ini, penelitian mengenai jus bawang bombai merah yang mengandung kuersetin sebagai terapi GA masih terbatas, sehingga perlu dibuktikan secara ilmiah.

Prevalensi GA di Amerika Serikat mengalami peningkatan setiap tahun berkisar antara 11-13%, sementara insiden meningkat sebesar 0,4% pada orang yang lebih tua dari 80 tahun (Singh dan Gaffo, 2020). Sebuah studi dari Taiwan melaporkan bahwa prevalensi kejadian GA adalah 2,9 kali lipat lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (Kuo et al., 2015).

Prevalensi GA di Indonesia sebesar 7,3 % dan lebih banyak ditemukan pada usia muda (Riskesdas, 2018). Provinsi Jawa Tengah memiliki prevalensi *gout* sebesar 6,78%. Hal ini menunjukkan bahwa GA di Jawa Tengah masih cukup tinggi (Badan Litbang Kesehatan, 2018). Jika tidak ditangani dengan tepat, maka GA akan menimbulkan beberapa komplikasi yaitu *severe arthritis*, fraktur sendi, *cardiovascular* (penyakit jantung dan *stroke*), *chronic kidney disease* (CKD), dan *secondary infection* (Khanna, et al., 2020). Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi untuk menurunkan prevalensi dan insidensi GA.

Beberapa penelitian telah mengkaji bahwa kuersetin adalah senyawa flavonoid yang telah terbukti mengurangi respon inflamasi pada sinoviosit di manusia (Mok et al., 2020). Bawang bombai merah merupakan salah satu bahan alam yang mengandung kadar kuersetin yang tinggi yaitu 30,60% (Ciardi et al., 2021). Penelitian terdahulu melaporkan bahwa kuersetin pada daun kersen meningkatkan efek analgesik dan anti inflamasi pada artritis yang diinduksi MSU (Ilkafah, 2018). Penelitian lain menunjukkan hasil bahwa kuersetin dapat menurunkan sitokin inflamasi pada mencit Balb/C yang diinduksi histamin melalui reseptor histamin H4 (Yang et al., 2021). Penelitian sebelumnya mendapatkan hasil bahwa kuersetin pada bunga matahari (*Helianthus annuus*) memiliki efek anti GA dan anti hyperuricemia pada mencit Balb/C yang di induksi kristal MSU (Lanzhou Li et al., 2017)

Kuersetin mengurangi gejala inflamasi GA dengan menghambat beberapa penanda inflamasi yang salah satunya adalah IL-8 (Marrelli et al.,

2019). Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian jus bawang bombai merah terhadap kadar IL-8 sebagai terapi GA.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar interleukin 8 (IL-8) pada mencit jantan galur Balb/c yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar interleukin 8 (IL-8) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengetahui rerata kadar IL-8 pada mencit galur Balb/C normal.

1.3.2.2 Mengetahui rerata kadar IL-8 pada mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).

1.3.2.3 Mengetahui rerata kadar IL-8 pada mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU) dan diberi terapi kolkisin dengan dosis 0,25 mg/KgBB + 0,12 mg/KgBB.

1.3.2.4 Mengetahui rerata kadar IL-8 pada mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU) dan diberi jus bawang bombai merah dengan dosis 1,47 g/KgBB/hari.

1.3.2.5 Mengetahui perbedaan rerata kadar IL-8 pada semua kelompok perlakuan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Data hasil penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi untuk penelitian di bidang kedokteran dan dapat dijadikan dasar penelitian lanjut mengenai pengaruh jus bawang bombai merah terhadap berbagai marker inflamasi pada model hewan coba *arthritis gout*.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang kuersetin yang terkandung dalam bawang bombai merah dapat mengurangi gejala inflamasi pada GA dengan menurunkan berbagai penanda inflamasi pada GA.

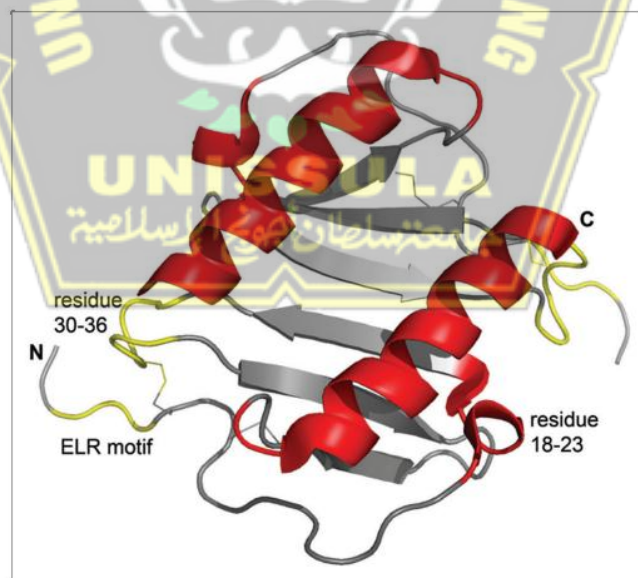
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin 8 (IL-8)

2.1.1 Definisi

Interleukin-8 (IL-8) adalah kemokin yang menghasilkan protein yang memiliki 77 dan 72 asam amino seperti yang tercantum pada Gambar 2.1. Protein dengan 77 asam amino diproduksi oleh sel parenkim, dan protein dengan 72 asam amino diproduksi oleh monosit dan makrofag (Menailo et al., 2018). IL-8 diproduksi oleh makrofag/monosit, fibroblas, limfosit, sel endotel dan sel otot polos. Makrofag dikenal sebagai produsen utama IL-8 dalam sistem imun (Duque dan Descoteaux, 2014).



Gambar 0.1 Struktur Interleukin 8 (Paré et al., 2020)

2.1.2 Mekanisme Kerja

IL-8 dapat terlibat langsung dalam regulasi autokrin dan parakrin dari aktivitas fungsional monosit/makrofag. IL-8 merekrut neutrofil dan menyebabkan angiogenesis (Martinez dan Gordon, 2014). IL-8 di induksi oleh jalur kinase yang diaktifkan oleh protein C-reaktif. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa tingkat protein C-reaktif meningkat secara signifikan selama peradangan akut pada kasus GA (Rousset et al., 2015). IL-8 menentukan efek proangiogenik sel endotel yang mencakup proliferasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel endotel vascular. Selain itu, IL-8 menarik dan mempertahankan sel dendritik khusus dalam menginduksi respon limfosit T. Peningkatan kadar IL-8 meningkatkan migrasi leukosit ke tempat peradangan akut (Gonzalez-Aparicio dan Alfaro, 2019).

2.1.3 Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-8

Infeksi atau cedera pada tubuh menyebabkan peradangan atau inflamasi. Respon tubuh ketika ada peradangan adalah perekrutan neutrofil dari darah ke jaringan inflamasi. Proses ini dilakukan oleh polipeptida kemotaktik yaitu IL-8 sebagai kemokin proinflamasi (Butz dan Christopher, 2017). IL-8 berpengaruh sebagai fungsi tambahan dalam angiogenesis, perkembangan tumor, mitosis, dan remodeling jaringan. Protein IL-8 hampir tidak disekresikan dari sel-sel yang tidak diinduksi, tetapi produksinya diinduksi oleh berbagai macam rangsangan yang mencakup sitokin proinflamasi seperti faktor

nekrosis tumor (TNF) atau IL-1, bakteri, virus, dan stress (Niu et al., 2019).

Berdasarkan data dari penelitian sebelumnya terdapat beberapa rangsangan, seperti IL-1 atau TNF, dapat meningkatkan IL-8 lebih dari 100 kali lipat. Berbeda dengan yang lain, yaitu bakteri atau faktor pertumbuhan epidermal (EGF), menyebabkan peningkatan sekresi IL-8 yang lebih moderat lima sampai sepuluh kali lipat (Feng et al., 2018). Bawang bombai merah mengandung kuersetin. Kuersetin dapat mengurangi peradangan dan menghambat sitokin proinflamasi seperti interleukin-1, IL-6, IL-8 (Gonzalez dan Alfaro, 2019).

2.1.4 IL-8 pada Arthritis Gout

Kadar IL-8 pada GA akan lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal. Peningkatan kadar IL-8 diakibatkan karena kristal MSU mengaktifkan NLPR3 (*NOD like receptor and pyrin domain containing 3*) dan caspase-1. NLPR3 yang sudah aktif, akan menginduksi respon inflamasi, sekresi IL-1 β , dan pelepasan banyak kemokin dan sitokin inflamasi. Sitokin inflamasi yang terlibat adalah IL-1, IL-6, IL-8, dan tumor faktor nekrosis. Sitokin tersebut berperan dalam perkembangan arthritis gout primer. Polimorfisme pada IL-8 dapat mempengaruhi perkembangan berbagai penyakit, antara lain osteoarthritis, kanker, periodontitis, vulgaris, glioma, ovarium. Peningkatan kadar IL-8 dan varian genetik IL-8 rs4073 berkorelasi dengan kasus GA (Liu dan Wu, 2018).

2.2 Arthritis Gout

2.2.1 Definisi

American College of Rheumatology menyatakan *gout* adalah penyakit kronis dari deposisi kristal monosodium urat yang diakibatkan karena adanya peningkatan konsentrasi urat di dalam tubuh (Dalbeth dan Stamp, 2016). Perhimpunan Reumatologi Indonesia mendefinisikan *gout* sebagai penyakit progresif akibat deposisi kristal MSU yang akan berkembang *gout* kronis dan terbentuknya tofus (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018). Definisi *arthritis gout* (GA) menurut *European League against Rheumatism* (EULAR) adalah radang sendi yang terjadi ketika hiperurisemia dan mengakibatkan pengendapan kristal monosodium urat di dalam dan di sekitar sendi (Dehlin *et al.*, 2020).

2.2.2 Gejala

Gejala GA yang sering muncul adalah nyeri, bengkak, panas, kemerahan, kesulitan menggerakkan sendi yang terkena serta ditandai dengan hiperurisemia. Hiperurisemia adalah konsentrasi serum urat di atas titik normal yaitu ≥ 6.8 mg/ dl (Dalbeth *et al.*, 2016). Peningkatan kadar asam urat diatas 6,8 mg/dl akan membentuk kristal MSU. Pengendapan monosodium kristal urat dapat terjadi di cairan sinovial dan jaringan lain. Jika kekurangan uricase maka tidak dapat mengubah urat menjadi allantoin yang larut sebagai produk akhir

metabolisme purin. Selain itu, hiperurisemia dapat disebabkan oleh kelebihan produksi asam urat (Mariotte et al., 2020).

Gout memiliki dua fase klinis. Fase pertama ditandai dengan serangan akut yang intermitten yang sembuh secara spontan, biasanya selama 7 sampai 10 hari, dengan periode asimtomatik diantara serangan. Hiperurisemia yang tidak diobati dengan baik, dapat transisi ke fase kedua yang dimanifestasikan sebagai *gout tophaceous* kronis (P. Richette et al., 2017). *Gout tophaceous* kronis ditandai dengan serangan poliartikular serta gejalanya muncul di antara periode serangan, serta terdapat kristal deposisi (tophi) di jaringan lunak atau sendi. Pasien yang pernah menderita asam urat yang tidak diobati selama 20 tahun atau lebih akan mengalami serangan berulang (Jeong et al., 2021).

2.2.3 Etiologi

Gout disebabkan oleh hiperurisemia berkepanjangan yang mengarah pada pembentukan kristal monosodium urat (MSU) yang menumpuk di sendi dan jaringan lain (Pascal Richette et al., 2020). Peningkatan kadar urat serum (hiperurisemia) terjadi sebagai akibat dari peningkatan produksi asam urat hati melalui sintesis purin *de novo*. Hiperurisemia dapat terjadi karena ekskresi asam urat ginjal yang kurang yang merupakan penyebab utama dari GA. Setelah terbentuk, kristal MSU dapat menginduksi respon inflamasi akut yang mengarah ke arthritis *gout* akut dan/ atau kronis respon granulomatosa

dengan pembentukan tofi (Merriman dan Dalbeth, 2014). Orang yang mengalami gout akan mengalami hiperurisemia, namun orang dengan hiperurisemia belum tentu mengalami gout. Pengendapan kristal monosodium urat (MSU) di sendi dan jaringan lunak yang mengakibatkan kaskade inflamasi (Kravchenko et al., 2021).

2.2.4 Penegakan diagnosis

Gambaran klinis gout disebabkan oleh mekanisme pertahanan tubuh yang bereaksi terhadap kristal MSU. Standar emas untuk diagnosis *gout* masih bergantung pada pemeriksaan kristal MSU dalam cairan atau aspirasi tophus, karena memiliki spesifisitas 100%. Kristal dapat dideteksi dengan mikroskop cahaya terpolarisasi pada SF yang diaspirasi dari sendi simtomatik dan asimtomatik, terutama sendi metatarsophalangeal (MTP) pertama dan sendi yang sebelumnya meradang (Pascal Richette et al., 2020). Perhimpunan Reumatologi Indonesia menyebutkan untuk mendiagnosis subjek menderita *gout* atau tidak adalah dengan adanya kristal MSU pada sendi/bursa atau pada tophus, pembengkakan sendi perifer atau bursal, dan nyeri (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018).

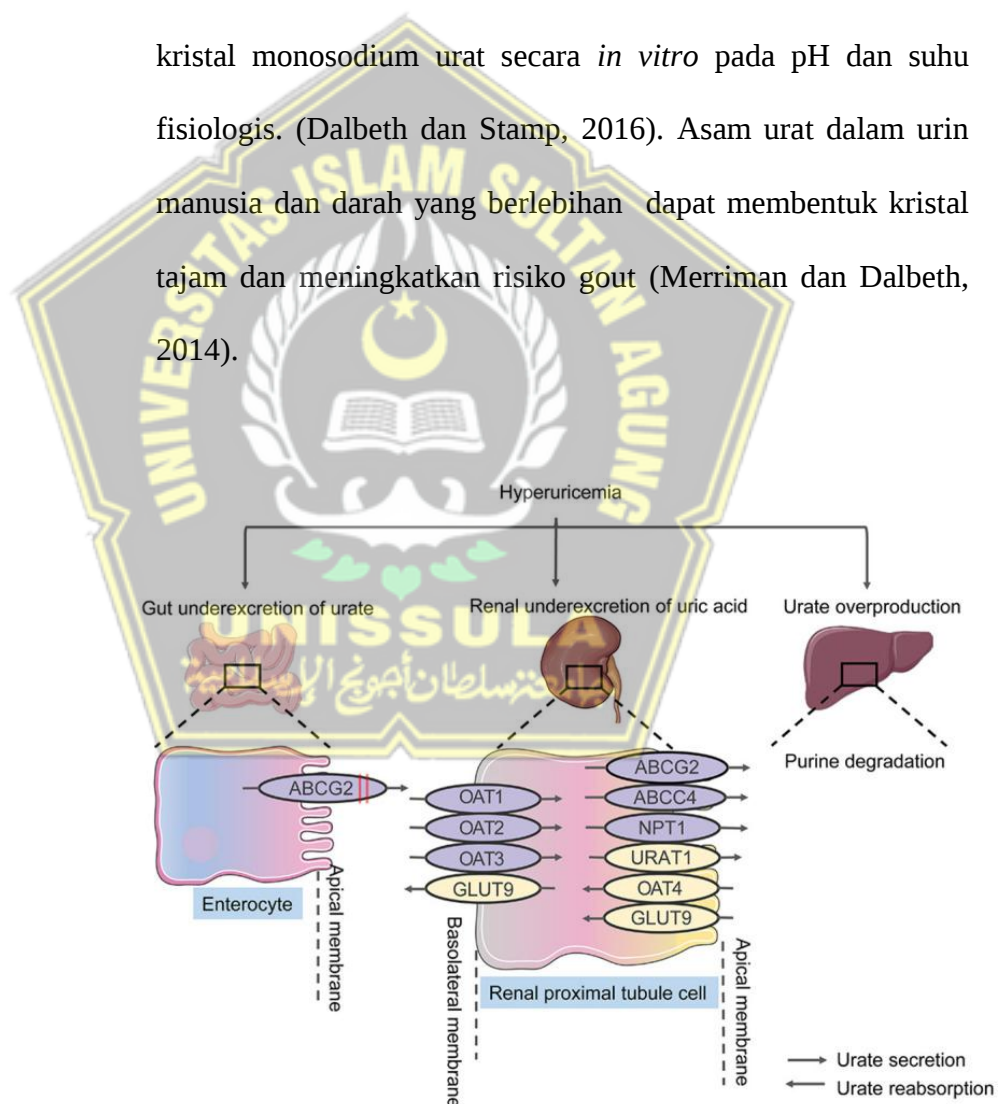
Kriteria untuk klasifikasi *gout* menurut *American College of Rheumatology* yaitu berdasarkan waktu perjalanan, episode gejala, laboratorium (serum urat, aspirasi cairan sinovial negatif MSU), dan pencitraan (tanda kontur ganda pada USG atau asam urat). Klasifikasi gout bisa ditentukan dengan tomografi komputasi energi ganda, erosi

terkait gout radiografi. Sensitivitas dan spesifisitas kriterianya tinggi (masing-masing 92% dan 89%) (Neogi et al., 2015).

2.2.5 Patofisiologi

2.2.5.1 Hiperurisemia

Hiperurisemia didefinisikan sebagai konsentrasi serum urat di atas 408 mol/L atau >6,8 mg/dL yang membentuk kristal monosodium urat secara *in vitro* pada pH dan suhu fisiologis. (Dalbeth dan Stamp, 2016). Asam urat dalam urin manusia dan darah yang berlebihan dapat membentuk kristal tajam dan meningkatkan risiko gout (Merriman dan Dalbeth, 2014).



Gambar 0.2 Penyebab Hiperurisemia (Dalbeth dan Stamp, 2016)

Gambar 2.2 menjelaskan hiperurisemia bisa diakibatkan karena penurunan ekskresi asam urat di usus, penurunam ekskresi asam urat di ginjal dan produksi yang berlebihan pada hati (Murdoch et al., 2021). Ekskresi asam urat yang tidak mencukupi di ginjal menyebabkan sekitar 90% individu menderita hiperurisemia. Urat yang disaring di ginjal melalui glomerulus terutama direabsorpsi dan disekresikan di tubulus proksimal (Li dan Zhang, 2020). Kurangnya ekskresi berhubungan dengan penurunan filtrasi glomerulus, gangguan sekresi tubulus, dan peningkatan reabsorpsi tubulus berkontribusi terhadap hiperurisemia (P. Richette et al., 2017).

Pasien yang menderita asam urat atau hiperurisemia mengalami peningkatan reabsorpsi urat di tubulus proksimal. Tingkat reabsorpsi urat didorong oleh variasi genetik pada transporter urat (Cicero et al., 2021). Disfungsi *transporter* seperti *urate transporter 1* (URAT1), *organic anion transporter 4* (OAT4), *sodium-dependent phosphate cotransporter type 1* (NPT1) akan mengurangi ekskresi asam urat ekstra-ginjal dan peningkatan reabsorpsi urat. Jika salah satu gen *transporter* rusak maka akan menyebabkan hiperurisemia (Li dan Zhang, 2020).

Sekitar dua pertiga asam urat diekskresikan oleh ginjal dan sisanya di usus. ATP-binding cassette transporter,

subfamily G, member 2 (ABCG2) membantu mengekskresikan asam urat dari usus (Ragab dan Bardin, 2017). Mutasi pada ABCG2 yang memediasi ekskresi asam urat di usus menyebabkan hiperurisemia (Kim et al., 2015). Kelebihan produksi urat di hati bisa menyebabkan hiperurisemia (Murdoch et al., 2021). Kelebihan produksi urat di hati dimediasi oleh aktivitas sintetase fosforibosilpirofosfat (PRPP) yang lebih tinggi, serta defisiensi hipoksantin fosforibosiltransferase (HPRT) yang dapat meningkatkan produksi purin endogen serta menyebabkan produksi dan akumulasi asam urat yang berlebihan (Towiwat dan Dalbeth, 2019).

2.2.5.2 Pembentukan Kristal MSU

Kristal monosodium urat terbentuk karena hiperurisemia. Faktor-faktor yang mengendalikan pembentukan kristal kurang dipahami, tetapi faktor-faktor yang mempengaruhi kelarutan asam urat, seperti suhu, pH, konsentrasi garam, dan komponen matriks tulang rawan, berkontribusi pada proses pembentukan kristal MSU (Dalbeth dan Stamp, 2016). Sendi perifer, misal pada bagian kaki mudah terbentuk kristal MSU karena pH dan suhu jaringan lebih rendah. Kristalisasi monosodium urat dapat terjadi pada konsentrasi urat yang lebih rendah dari 408 mol/L yaitu pada 35°C. Konsentrasi urat, serum atau cairan sinovial

mempengaruhi kecepatan pembentukan, bentuk, dan ukuran kristal monosodium urat (Stewart et al., 2020).

Asam urat disintesis dari metabolisme asam nukleat purin, adenin dan guanin. Adenosin monofosfat akan diubah menjadi inosin dan guanin monofosfat lalu, diubah menjadi guanosin. Kedua nukleosida ini kemudian diubah menjadi hipoksantin dan guanin. Hipoksantin dioksidasi menjadi xantin oleh xantin-oksidadase, dan guanin dideaminasi menjadi xantin oleh guanin deaminase. Xanthine dioksidasi lagi oleh xanthine oxidase untuk membentuk asam urat (Ellmann et al., 2020). Asam urat adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia. Sekitar dua pertiga urat dieliminasi melalui ginjal dengan sisanya diekskresikan dalam tinja (P. Khanna et al., 2020). Kelebihan urat dalam tubuh yang gagal di eksresikan oleh tubuh dapat menyebabkan kondisi hiperurisemia. Hiperurisemia dapat mengakibatkan pembentukan kristal monosodium urat (MSU) (Duan et al., 2019).

Kristal MSU terbentuk di permukaan tulang rawan serta di dalam tendon dan ligamen, sering kali di tempat penyisipan. Pengendapan kristal monosodium urat (MSU) dapat menyebabkan GA. Tophi terdiri dari formasi bulat putih dengan ukuran berbeda yang dikelilingi oleh jaringan inflamasi. Dalam tofi, dapat dibedakan menjadi dua area.

Pertama, kristal terbentuk pada jaringan seluler. Kedua, kristal di tempat lain yang terjadi nukleasi sekunder (Merriman *et al.*, 2014; Desai dan Anders, 2017).

2.2.5.3 Inflamasi Gout Akut

Kristal monosodium urat berinteraksi dengan makrofag untuk membentuk dan mengaktifkan NLRP3 *inflammasome*. Proses ini melibatkan mikrotubulus dan mitokondria. Kemudian, *inflammasome* mengaktifkan Caspase 1 yang akan memproses pro-interleukin 1β menjadi interleukin 1β . Pelepasan IL- 1β dari makrofag dan dendritic sel dapat mengaktifkan sel lain melalui reseptor IL-1 (IL-1R) untuk menginduksi sitokin proinflamasi dan kemokin (D. Khanna *et al.*, 2012). Makrofag yang diinduksi MSU langsung difagosit oleh mononuklear residen, DAMP dilepaskan dari sel yang dibunuh oleh kristal MSU yang dapat memperkuat respon inflamasi lokal (Dalbeth dan Stamp, 2016). inflamasi lokal dapat menyebabkan efek sistemik yaitu, menggigil dan demam (Murdoch *et al.*, 2021).

Kristal MSU akan mengaktifkan fagosit mononuklear residen untuk melepaskan IL- 1β . IL- 1β akan memicu pelepasan berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi, seperti IL-8, IL-6, dan CXCL8, meningkatkan regulasi selektin dan integrin pada permukaan luminal sel endotel sehingga, dapat

meningkatkan rekrutmen neutrophil (Dalbeth dan Stamp, 2016). Selanjutnya, kristal MSU mengaktifkan sistem imun dan histon yang memiliki efek sitotoksik. Ketika histon dilepaskan di ekstraseluler maka akan memicu nekroinflamasi selama episode gout akut (Dalbeth dan Stamp, 2016).

Kristal MSU dalam cairan sinovial memicu serangkaian peristiwa, beberapa di antaranya mungkin melibatkan nekroptosis dan peradangan (Desai dan Anders, 2017). Kristal MSU di sinovium memicu pelepasan oksigen reaktif (ROS) dan nitrogen reaktif dalam fibroblas manusia yang menyebabkan kematian sel atau nekrosis (Neogi et al., 2015). Sel-sel nekrotik ini selanjutnya menginduksi respon inflamasi dengan melepaskan imunostimulator, seperti pola molekul terkait bahaya (DAMPs). Sel-sel nekrotik di dalam sinovium selanjutnya mengaktifkan system respon imun dan masuknya sel imun bawaan, seperti neutrofil dan makrofag, ke dalam synovium (Dalbeth dan Stamp, 2016). Akibat dari respon imun akan ada peradangan lokal pada sendi, seperti serta kemerahan dan nyeri hebat yang biasanya diamati selama fase awal akut artritis gout (Desai dan Anders, 2017).

2.2.5.4 Inflamasi Gout Kronik

Gout kronik adalah gout tidak ditangani dengan tepat lebih dari 10 tahun. Tophus adalah patognomonik dari gout

kronik (Murdoch et al., 2021). Agregasi neutrofil memiliki peran dalam pembentukan tophus. Pembentukan tophus menyebabkan kerusakan sendi pada gout (Desai dan Anders, 2017). GA kronik ditandai dengan adanya massa kristal yang diendapkan secara subkutan yang menyebabkan peradangan lokal atau inflamasi sistemik (Murdoch et al., 2021). Gambaran tophus yaitu nodul subkutan yang mengering atau seperti kapur di bawah kulit dan sering dengan vaskularisasi di atasnya (Pascal Richette et al., 2020). Tofi paling sering terjadi pada sendi metatarsophalangeal pertama, tendon Achilles, tendon peroneal, heliks telinga, bursa olekranon dan bantalan jari (Mandell et al., 2018).

2.3 Induksi MSU

Sendi perifer, misal pada bagian kaki mudah terbentuk kristal MSU karena pH dan suhu jaringan lebih rendah. Kristalisasi monosodium urat dapat terjadi pada konsentrasi urat yang lebih rendah dari 408 mol/L yaitu pada 35°C. Konsentrasi urat, serum atau cairan sinovial mempengaruhi kecepatan pembentukan, bentuk, dan ukuran kristal monosodium urat (Stewart et al., 2020). Induksi MSU pada mencit dilakukan dengan menginjeksi kristal MSU 50 µl PBS pada alas kaki kiri 1x sehari dalam jangka waktu 3 hari (Mariotte et al., 2020).

2.4 Bawang Bombai Merah

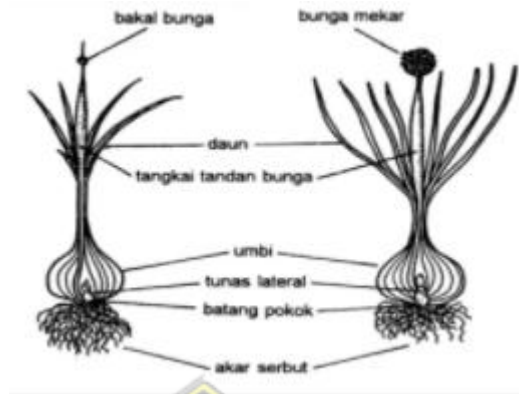
2.4.1 Taksonomi

Sinonim	: <i>Allium cepa</i> var. <i>cepa</i> L. <i>Allium cepa</i> var. <i>solaninum</i> Alef. <i>Allium cepa</i> var. <i>viviparum</i> <i>Allium cepa</i> var. <i>multiplicans</i> L.H. Bailey <i>Allium cepa</i> var. <i>bulbiferum</i> Regel <i>Allium cepa</i> var. <i>proliferum</i> (Moench) Regel <i>Allium X proliferum</i> (Moench) Schrad. ex Willd
Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Viridiplantae</i>
Infrakingdom	: <i>Streptophyta</i>
Superdivision	: <i>Embryophyta</i>
Division	: <i>Tracheophyta</i>
Subdivision	: <i>Spermatophytina</i>
Class	: <i>Magnoliopsida</i>
Superorder	: <i>Lilianae</i>
Order	: <i>Asparagales</i>
Family	: <i>Amaryllidaceae</i>
Genus	: <i>Allium</i> L.
Species	: <i>Allium cepa</i> L., var. <i>aggregatum</i> G. Do

Sumber : (Fitriana dan Susandarini, 2019)

2.1.1 Morfologi

Bawang bombai memiliki morfologi yang terdiri dari akar, daun, bunga, dan umbi seperti pada Gambar 2.3 (Fitriana & Susandarini, 2019). Akar bawang bombai didominasi senyawa belerang yang berbeda dan beberapa karbohidrat yang larut dalam air. Bau khas akar bawang bombai merah merupakan hasil dari proses pelepasan senyawa belerang yang mudah menguap dan dihidrolisis dari metil, propil, propenil, atau sistein sulfoksida (Verma dan Srivastava, 2018). Akar utama pada bawang bombai adalah diarch dan memiliki 2 histogen di titik tumbuhnya (Macar et al., 2021). Batang bawang bombai merah terdiri dari korteks parenkim, yang berisi berkas pembuluh amfivasal bercabang dan beranastomosis di dasar parenkim, dan inti pusat dikelilingi oleh jaringan berkas silinder (Ikeda et al., 2019). Daun bawang bombai berukuran adalah 36,20 cm - 85 cm. Setiap daun akan terbentuk cincin bawang, semakin besar daun, semakin besar diameter umbi (Saleh et al., 2021). Pembentukan bunga di bawang bombai merah adalah fotoperiodik dengan mekanisme yang sama seperti kontrol fotoperiodik pembungaan pada spesies tanaman lain. Buah bawang bombai merah membungkus 2 atau 3 biji seperti pada Gambar 2.4. Bawang bombai merah memiliki biji yang berwarna merah atau hitam, sedangkan bentuk dan ukuran bijinya bervariasi (Tabor, 2018).



Gambar 0.3 Morfologi bawang bombai merah (Fitriana dan Susandarini, 2019)



Gambar 0.4 Bawang bombai merah (Wu et al., 2016)

2.1.2 Kandungan Bawang Bombai Merah

Bawang bombai merah mengandung tiga senyawa yang diyakini memiliki efek pada kesehatan manusia yaitu, fruktan, flavonoid dan senyawa organosulfur (Gao et al., 2021). Fruktan pada bawang bombai merah dapat menyebabkan beberapa gangguan pencernaan seperti kembung, dan asam lambung akan naik. Flavonoid memiliki peran sebagai antioksidan, sehingga akan mencegah

kerusakan sel. Flavonoid dapat mencegah dari penyakit GA, penyakit jantung, kanker. Senyawa organosulfur sebagai antioksidan yang kuat serta anti-inflamasi seperti anti diare, anti diabetes, anti alergi (Tabor, 2018).

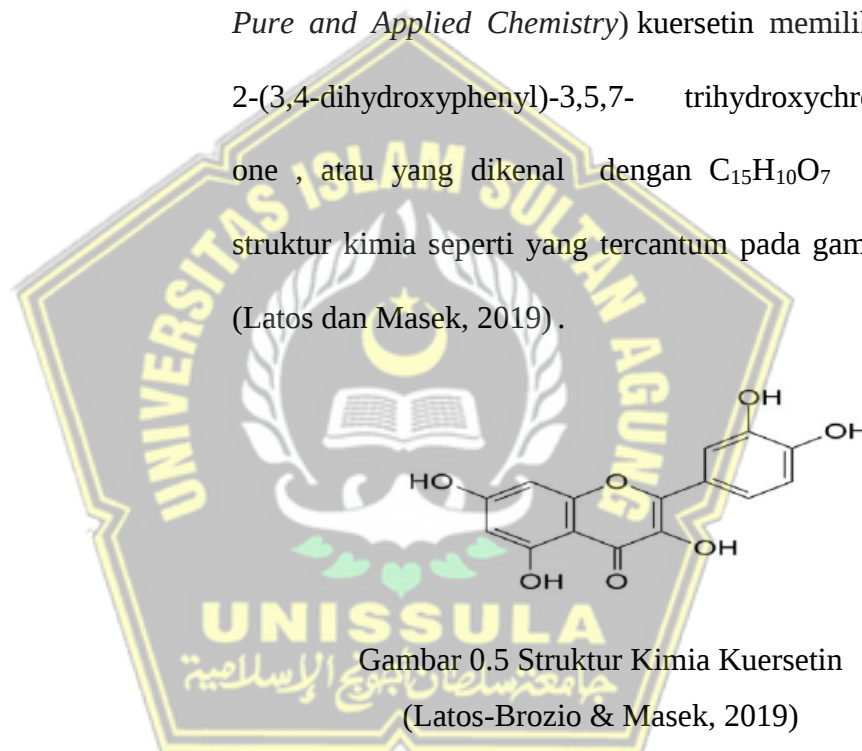
Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa jus bawang bombai dapat menghambat pembentukan osteoklas (osteoklastogenesis), karena adanya flavonoid (kuersetin, myricetin) dan fitoestrogen (Law et al., 2016). Selain itu, jus bawang bombai merah mengandung monoterpene dan seskuiterpen hidrokarbon serta turunannya yang teroksidasi bersama dengan aldehida alifatik, alkohol, dan ester. Bawang bombai merah mengandung minyak atsiri yang terdiri dari senyawa kimia yang memiliki hidrogen, karbon dan oksigen sebagai bahan penyusunnya. Selain itu, kandungan tertinggi dalam jus bawang bombai merah adalah kuersetin yaitu 0,21- 0,71 mg/kg (Esienanwan et al., 2020).

2.1.2.1 Kuersetin

a. Struktur kimia kuersetin

Kuersetin adalah senyawa flavonoid polifenol dan memiliki antioksidannya yang kuat (Rauf et al., 2018). Aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi dari enam turunan kuersetin (kuersetin-3- O- glucuronide, tamarixetin, isorhamnetin, isorhamnetin-3- O- glucoside, quercetin-3,4'-diglukosida, kuersetin -3,5,7,3',4'-

pentamethylether) (Lesjak et al., 2018). Kuersetin banyak terdapat pada bawang, beri, apel, anggur merah, brokoli, dan ceri, serta teh dan anggur merah. Kuersetin memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang tinggi serta menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat (Xie et al., 2019). Berdasarkan IUPAC (*International Union Pure and Applied Chemistry*) kuersetin memiliki nama 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one, atau yang dikenal dengan $C_{15}H_{10}O_7$ memiliki struktur kimia seperti yang tercantum pada gambar 2.3. (Latos dan Masek, 2019).



b. Efek Kuersetin terhadap Gout

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kuersetin dapat digunakan sebagai nutraceutical untuk menawarkan perlindungan terhadap berbagai penyakit.

Kuersetin efektif dalam pengobatan dan pencegahan penyakit manusia karena mempengaruhi glutathione, enzim, jalur transduksi sinyal, dan produksi ROS (Han et al., 2018).

Quersetin memiliki beberapa efek pada berbagai jalur transduksi sinyal, seperti mengaktifkan, menghambat, meningkatkan regulasi, atau menurunkan regulasi banyak molekul tubuh. Kuersetin dapat meningkatkan keadaan antioksidan tubuh dengan mempengaruhi jalur transduksi sinyal. Kuersetin memodulasi enzim atau zat antioksidan yang meningkatkan sifat antioksidan, sehingga mencegah perkembangan penyakit (Xu et al., 2019).

Mekanisme kuersetin sebagai anti inflamasi pada gout adalah menghambat jalur COX-1 dan 12-LOX. kuersetin dan turunannya dapat menetralkan radikal tyrosil dalam COX-1 atau mereduksi Fe^{3+} menjadi Fe^{2+} dalam 12-LOX. Selain itu, Ekstrak kuersetin pada bawang merah dapat menghambat tproduksi TXB2 dan 12-HETE yang menunjukkan potensi antiinflamasi (Lesjak et al., 2018).

Studi *docking* molekuler telah mengkonfirmasi bahwa kuersetin menghambat XOD aktivitas, karena

mampu mengikat ke pusat aktif XOD. Secara keseluruhan, bukti menunjukkan bahwa kuersetin dapat menghambat aktivitas katalitik XOD sehingga dapat mengurangi produksi asam urat (hiperurisemia) (Yang et al., 2021). Kuersetin dan metabolitnya menghambat xantin oksidoreduktase *in vitro*, peningkatan ekskresi asam urat melalui ginjal yang disebabkan oleh peningkatan filtrasi asam urat di glomerulus, meningkatkan sekresi urat ginjal di tubulus proksimal korteks ginjal sehingga dapat menurunkan hiperurisemia pada gout (Y. Chen et al., 2019).

2.1.3 Mekanisme Utama Bawang Bombai Merah terhadap Inflamasi

Bawang bombai merah menunjukkan kemampuan anti-inflamasi yang kuat dan tahan lama di berbagai jenis sel baik pada model hewan maupun manusia (Y. Li et al., 2016). Kuersetin dalam bawang bombai merah merupakan flavonol alami yang ada di banyak sumber makanan seperti sayuran dan buah-buahan. Kuersetin telah terbukti menghambat produksi *cyclooxygenase* (COX) dan *lipoxygenase* (LOX) secara *in vitro* yang biasanya diinduksi oleh peradangan (S. Chen et al., 2016). Kuersetin dalam bawang merah menurunkan regulasi produksi COX-2, *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), dan *nitric oxide* (NO). Kuersetin merangsang lipopolisakarida (LPS) untuk menghambat sekresi TNF- α pada makrofag. Selanjutnya, setelah

TNF- α dihambat maka sekresi sitokin IL-1, IL-6, IL-8 dapat diblokir dan akan mengurangi peradangan (Yang et al., 2021).

2.2 Kolkisin

American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout menyebutkan kolkisin adalah obat yang paling banyak digunakan untuk pengobatan GA tetapi memiliki efek samping terhadap gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan kram perut (Stewart et al., 2020).

Kolkisin pada gout mampu untuk memblokir polimerisasi tubulin mencegah aktivasi *inflammasome*. Kolkisin menghambat adhesi neutrofil, ekstrasvasi dan rekrutmen dengan mengubah ekspresi L-selectin neutrofil dan distribusi sel E-selektin endotel, dan menekan pelepasan agen kemotaktik leukotriene B₄, serta mengubah deformabilitas neutrophil. Kolkisin juga memodulasi aktivitas inflamasi yang dimediasi leukosit, termasuk menghambat produksi superoksida leukosit dan pelepasan berbagai sitokin dan pyrogen. Baru-baru ini, kolkisin telah ditemukan untuk menekan baik monosodium urat (MSU) dan kalsium pirofosfat (CPP) yang diinduksi kristal dari *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) *inflammasome*, sehingga menekan aktivasi caspase-1 dan pelepasan selanjutnya dari IL-1 β dan IL-18 (Thompson, 2019).

2.3 Mencit Jantan Galur Balb/C

Penelitian tentang imunologi biasanya menggunakan mencit galur Balb/C. Arthritis *gout* akan merangsang sel imun yaitu makrofag yang akan menghasilkan sitokin proinflamasi sehingga, pada penelitian tentang GA menggunakan mencit galur Balb/C. Penelitian sebelumnya juga menggunakan tikus Balb/C dalam mengurangi gejala arthritis *gout* dan hiperurisemia yang diinduksi oleh injeksi intra-artikular MSU (Kiyani et al., 2020). Penelitian ini memakai mencit usia 8 pekan dikarenakan kandungan hormonalnya telah sama seperti pada manusia dewasa (Shin et al., 2020).

2.4 Hubungan Jus Bawang Bombai Merah terhadap Arthritis Gout

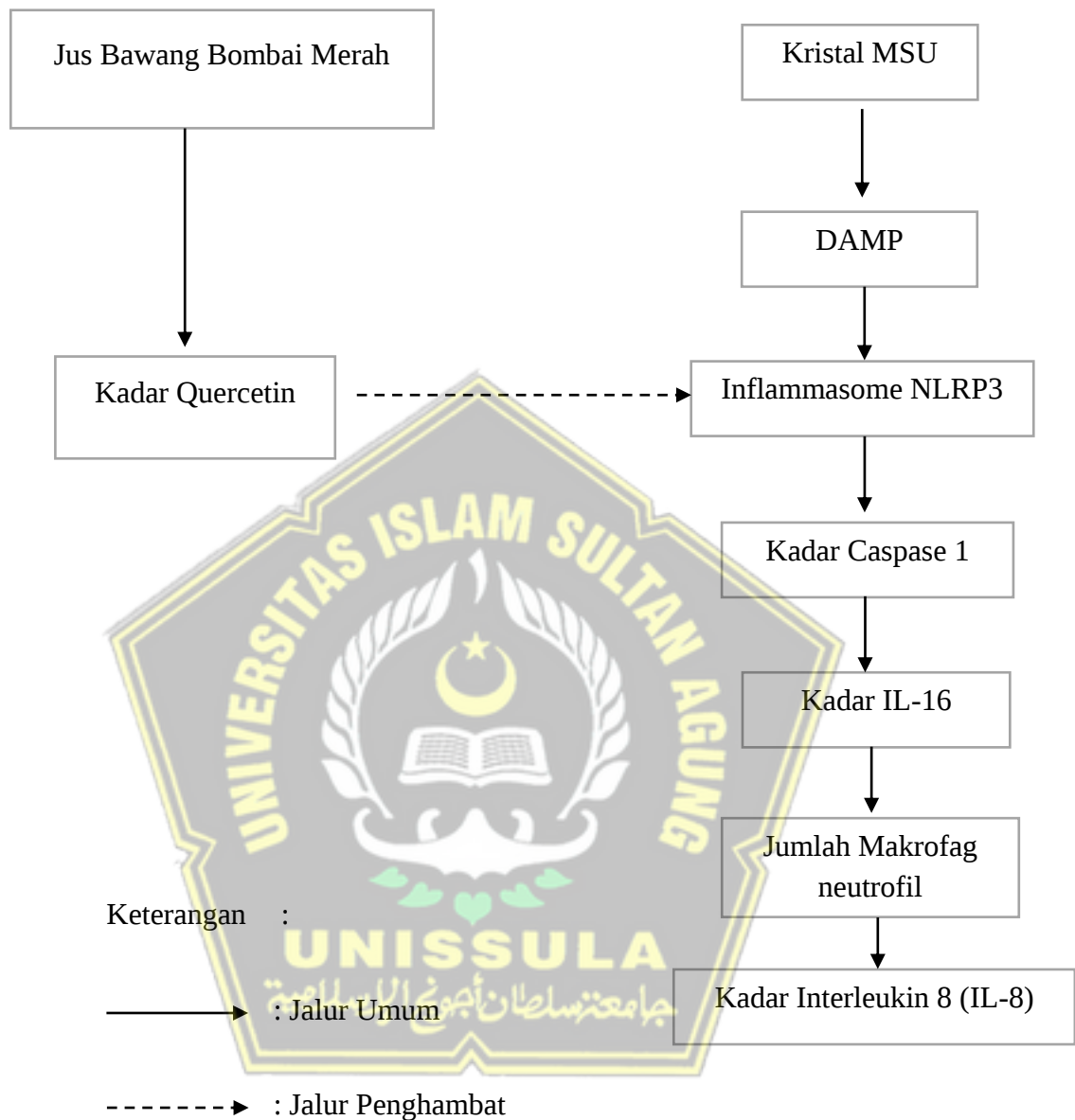
Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kadar serum IL-8 meningkat pada kondisi GA yaitu sebesar 27.6 pg/ml dibandingkan dengan kadar serum IL-8 yang tidak mengalami GA yaitu 18.1 pg/ml (Cavalcanti et al., 2016). IL-8 diproduksi oleh makrofag/monosit yang diakibatkan karena penumpukan dari kristal MSU (Duque dan Descoteaux, 2014). IL-8 diinduksi oleh jalur kinase yang diaktifkan oleh protein C-reaktif. IL-8 akan menarik neutrophil lebih banyak sehingga akan menyebabkan peradangan akut dan kerusakan jaringan pada kasus GA (Rousset et al., 2015).

Bawang bombai merah atau *Allium cepa* L., var. *aggregatum* G. Don dikenal sebagai anti oksidan dan antiinflamasi. Kandungan tertinggi dalam jus bawang bombai merah adalah kuersetin yaitu 0,21- 0,71 mg/kg (Esienanwan et al., 2020). Kuersetin atau yang dikenal dengan $C_{15}H_{10}O_7$ memiliki kelarutan dan bioavailabilitas yang tinggi serta menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat (Latos dan Masek, 2019).

Kuersetin memiliki beberapa efek pada berbagai jalur transduksi sinyal, memodulasi enzim atau zat antioksidan yang meningkatkan sifat antioksidan dan sebagai anti inflamasi sehingga menurunkan sekresi IL-8. Sekresi IL-8 yang ditekan akan menghambat aktivitas dari penarikan neutrophil sehingga akan mengurangi peradangan dan kerusakan jaringan pada penderita GA (Paré et al., 2020).

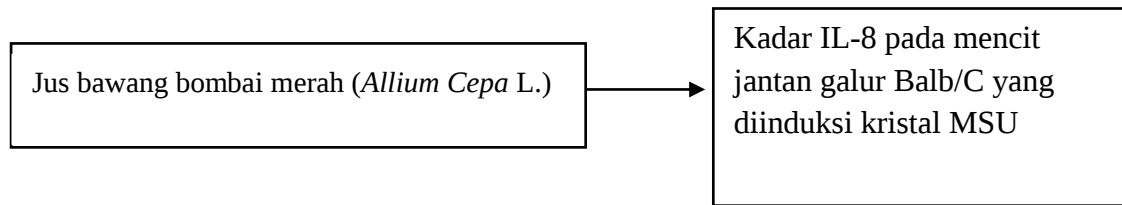


2.5 Kerangka Teori



Gambar 0.6 Kerangka Teori

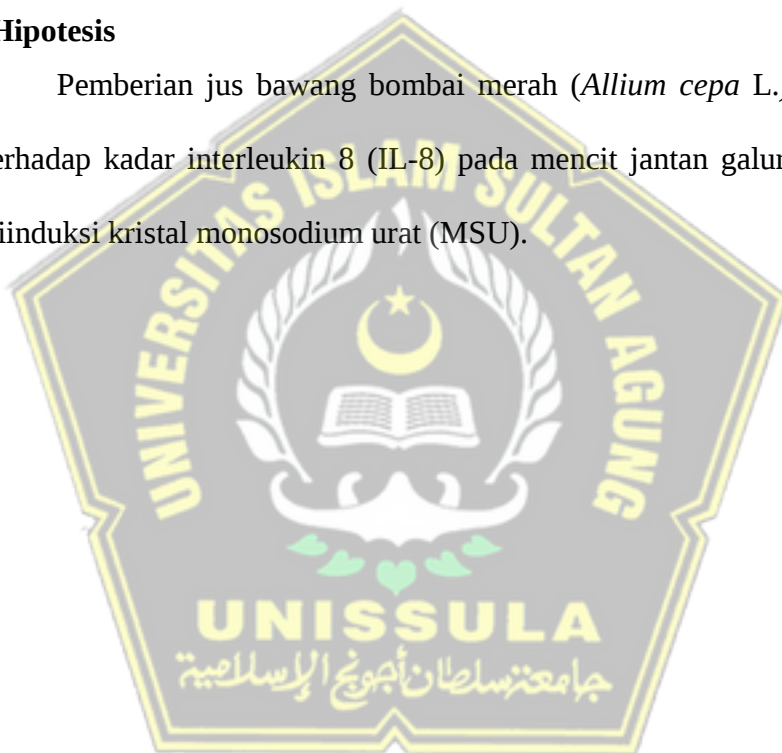
2.6 Kerangka Konsep



Gambar 0.7 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar interleukin 8 (IL-8) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).

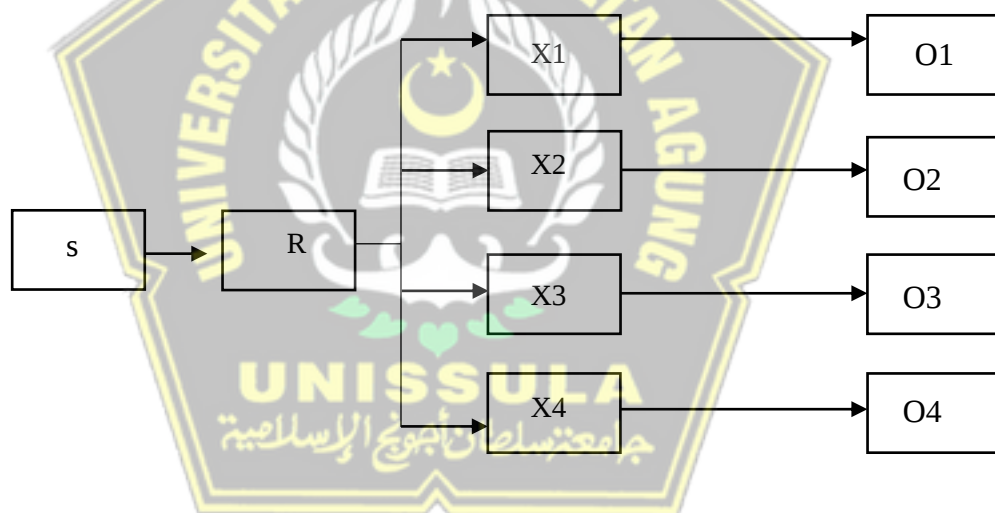


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian

Penelitian yang dipilih menggunakan jenis eksperimental dengan rancangan penelitian berupa “*post-test only control group design*” seperti yang tercantum dalam Gambar 3.1. Penelitian eksperimen akan melihat pengaruh pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar interleukin 8 (IL-8) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).



Gambar 0.1 Skema Penelitian

Keterangan:

S : Sampel mencit jantan galur Balb/C

R : Randomisasi.

X1 : Kelompok kontrol normal yaitu mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar dan aquades.

X2 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi pakan standar dan aquades.

X3 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU, diberi kolkisin pakan standar, aquades.

X4 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU, diberi jus bawang bombai merah, pakan standar, dan aquades.

O1 : Observasi kelompok control. Mencit hanya diberi pakan standar dan aquades.

O2 : Observasi kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi pakan standar dan aquades.

O3 : Observasi kelompok yang diinduksi kristal monosodium urat, diberi pakan standar, aquades dan kolkisin.

O4 : Observasi kelompok yang diinduksi kristal monosodium urat, diberi jus bawang bombai merah, pakan standar, dan aquades.

3.2 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Bebas

Pemberian jus bawang bombai merah

3.2.2 Variabel Tergantung

Kadar interleukin 8 (IL-8)

3.2.3 Variabel Prakondisi

Induksi mencit galur Balb/C dengan menggunakan kristal MSU sehingga menjadi model hewan coba gout.

3.3 Definisi Operasional

3.3.1 Perlakuan pemeberian jus bawang bombai merah

Jus bawang bombai merah merupakan jus dari bawang bombai merah yang diambil daging buah saja lalu diblender dengan ditambahkan air suling dengan perbandingan 1:1 w/v, sehingga digunakan 0,49 g bawang merah ditambah 0,49 ml air. Jus bawang

bombai merah ini diberikan dalam dosis 0,49 mg/gbb/hari dan diberikan 1 kali sehari secara oral selama 7 hari.

Skala: Nominal

3.3.2 Kadar IL-8

Kadar Interleukin-8 merupakan kadar serum interleukin-8 yang didapatkan dari sampel darah pada vena orbitalis mencit. Pemeriksaan kadar interleukin-8 dilakukan pada hari ke-18 menggunakan metode ELISA dengan satuan ng/mL.

Skala: Rasio

3.4 Subjek Uji

Berdasarkan kriteria WHO besar sampel yang akan digunakan pada penelitian sebesar 5 ekor pada tiap kelompoknya. Total sampel yang akan digunakan adalah 24 ekor mencit karena dilebihkan 1 ekor untuk menghindari *loss to follow* (LaFollette, 2012).

1. Kriteria inklusi sebagai berikut:
 - a. Mencit galur Balb/C
 - b. Jenis kelamin mencit jantan
 - c. Berat 20–25 gram
 - d. Umur 8 minggu
 - e. Belum pernah digunakan untuk eksperimen lain
2. Kriteria eksklusi sebagai berikut :
 - a. Mencit tidak menunjukkan tanda GA setelah induksi
3. Kriteria *drop out* sebagai berikut:

- a. Mencit yang mati selama masa adaptasi

3.5 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.5.1 Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan
2. Timbangan hewan dan timbangan analitik
3. Jarum suntik/ spuit
4. Tempat minum dan makan mencit
5. ELISA
6. Tabung reaksi
7. ELISA reader
8. Mikropipet
9. Alat sentrifugasi
10. Tabung sentrifugasi
11. Tabung Eppendorf
12. Kapas
13. Tissue dan lap
14. Sarung tangan
15. Sonde oral

3.5.2 Bahan Penelitian

1. Bawang bombai merah
2. Kristal MSU
3. Air suling
4. Pakan standar

5. Etanol 70%
6. NaOH 5 M
7. NaCl 5 M
8. IL-8 ELISA kit
9. Aquadest

3.6 Cara Penelitian

3.6.1 Dosis Penelitian

3.6.1.1 Dosis jus bawang bombai merah

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

3.6.1.2 Dosis Terapi Utama

Kolkisin untuk orang dewasa diberikan dosis awal 1,2 mg dan dilanjutkan dengan 0,6 mg setelah 1 jam (Qaseem et al., 2017). Dosis kolkisin pada mencit jika dikonversikan dari dosis manusia adalah sebesar 0,25mg dilanjutkan dengan mg

0,12 mg/KgBB setelah 1 jam. Perhitungan dosis kolkisin adalah sebagai berikut:

Dosis kolkisin pada manusia 1 mg : 60 kg = 0,016 mg/KgBB

Dosis kolkisin pada hewan = *human equivalent dose* (mg/kg) x faktor konversi

$$= 0,016 \times 12,33 = 0,2 \text{ mg/KgBB}$$

Dosis kolkisin pada manusia 0,5 mg : 60 kg = 0,0083 mg / KgBB

Dosis kolkisin pada hewan = *human equivalent dose* (mg/kg) x faktor konversi

$$= 0,0083 \times 12,33 = 0,12 \text{ mg/KgBB}$$

$$= 0,12 \text{ mg/KgBB} \times 0,025$$

$$= 0,003 \text{ mg}$$

3.6.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah

Dosis yang digunakan pada jus bawang bombai merah pada adalah 1,47 g/KgBB/hari. Bawang merah yang telah dipilih kemudian diambil bagian daging nya. Bawang bombai merah kemudian ditimbang dan dicampur dalam air suling. Tambahkan 1 gram bawang bawang bombai merah dalam tiap 1 ml air suling, kemudian haluskan dengan menggunakan blender. Selanjutnya jus bawang disiapkan dan diberikan kepada mencit melalui oral.

3.6.3 Induksi Kristal MSU

Penelitian Shin et al (2020) menemukan mencit jantan galur Balb/C diinjeksi dengan kristal MSU 50 μ l PBS. Injeksi dilakukan pada alas kaki kiri 1x sehari dalam jangka waktu 3 hari. Indikator keberhasilan dari injeksi kristal MSU adalah kaki mencit mengalami pembengkakan. Indikator yang lain adalah terdapat penebalan pada telapak kaki mencit yang bisa diukur dengan *venier caliper*. Tophi dapat terlihat 7 hari setelah induksi kristal MSU pada mencit (Mariotte et al., 2020). Mikroskop polarisasi cahaya dapat digunakan untuk diagnosis GA jika terdapat gambaran seperti jarum (Pascal Richette et al., 2020).

3.6.4 Pemberian Perlakuan

1) Kelompok Kontrol Normal

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya pada hari ke-8 sampai hari ke-17 mencit diberi pakan dan minum standar. Sampel darah diambil pada hari ke-18 untuk pengukuran kadar IL-8.

2) Kelompok Kontrol Negatif

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya diinduksi dengan kristal MSU 50 μ l PBS pada alas kaki kiri 1x sehari pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diberi pakan standar sampai hari ke-17. Sampel darah diambil pada hari ke-18 untuk pengukuran kadar IL-8 dengan menggunakan ELISA.

3) Kelompok induksi kristal monosodium urat dan diberi kolkisin

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya diinduksi dengan kristal monosodium urat hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diinjeksi kristal MSU 50 μ l PBS. Alas kaki kiri mencit diinjeksikan kristal MSU 1x sehari dalam jangka waktu 3 hari. Mencit diberikan terapi utama (kolkisin 0,25 mg dilanjutkan 0,12 mg pada jam berikutnya) secara oral pada hari ke-11 sampai hari ke-17. Sampel darah diambil pada hari ke-18 untuk pengukuran kadar IL-8.

4) Kelompok induksi kristal monosodium urat dan diberi jus bawang bombai merah.

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari, lalu diinduksi dengan kristal monosodium urat pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Mencit diinjeksi kristal MSU 50 μ l PBS. Alas kaki kiri mencit diinjeksikan kristal MSU 1x sehari dalam jangka waktu 3 hari. Mencit diberikan jus bawang merah secara oral dengan dosis 1,47 g/KgBB/hari pada hari ke-11 sampai hari ke-17.

3.6.5 Pengambilan Sampel Darah

Sampel darah untuk pemeriksaan IL-8 diambil dari vena perifer (vena orbital di posterior) yang diperoleh dengan menggunakan pipet hematokrit. Darah 1 cc ditampung di *eppendorf* yang sudah berisi larutan antikoagulant (Cai et al., 2017). Pengambilan darah dapat dilakukan pada bagian medial canthus mata di bawah bola mata yang mengarah ke foramen opticus atau sinus orbitalis. Kemudian sisa darah dibersihkan dengan kapas yang steril. Kadar sitokin IL-8 dalam

serum ditentukan dengan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Kishazi et al., 2018).

3.6.6 Cara Pengukuran IL-8

Pengukuran IL-8 dapat dilakukan dengan metode *enzyme immunoassay* dengan menggunakan kit “*Cytokine*” (Tabatabaei dan Ahmed, 2021). Serum darah vena orbital mencit diambil 1 cc kemudian ditampung dalam *Eppendorf* dengan posisi yang miring. Kemudian sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 9000 rpm. Jika sudah terbentuk 2 fase, serum darah (warna kuning) di letakan pada plat mikro *anti-tag*. Selanjutnya tambahkan *autobody cocktail* sebanyak 50 μ l. Langkah selanjutnya adalah inkubasi selama 1 jam. Setiap well ditambahkan 100 μ l TMB *development solution*. Kemudian inkubasi selama 10 menit. Langkah selanjutnya adalah melihat well dengan *spectrophometer* dengan *optical density* 450 nm yang telah ditambahkan 100 μ l *stop solution*.

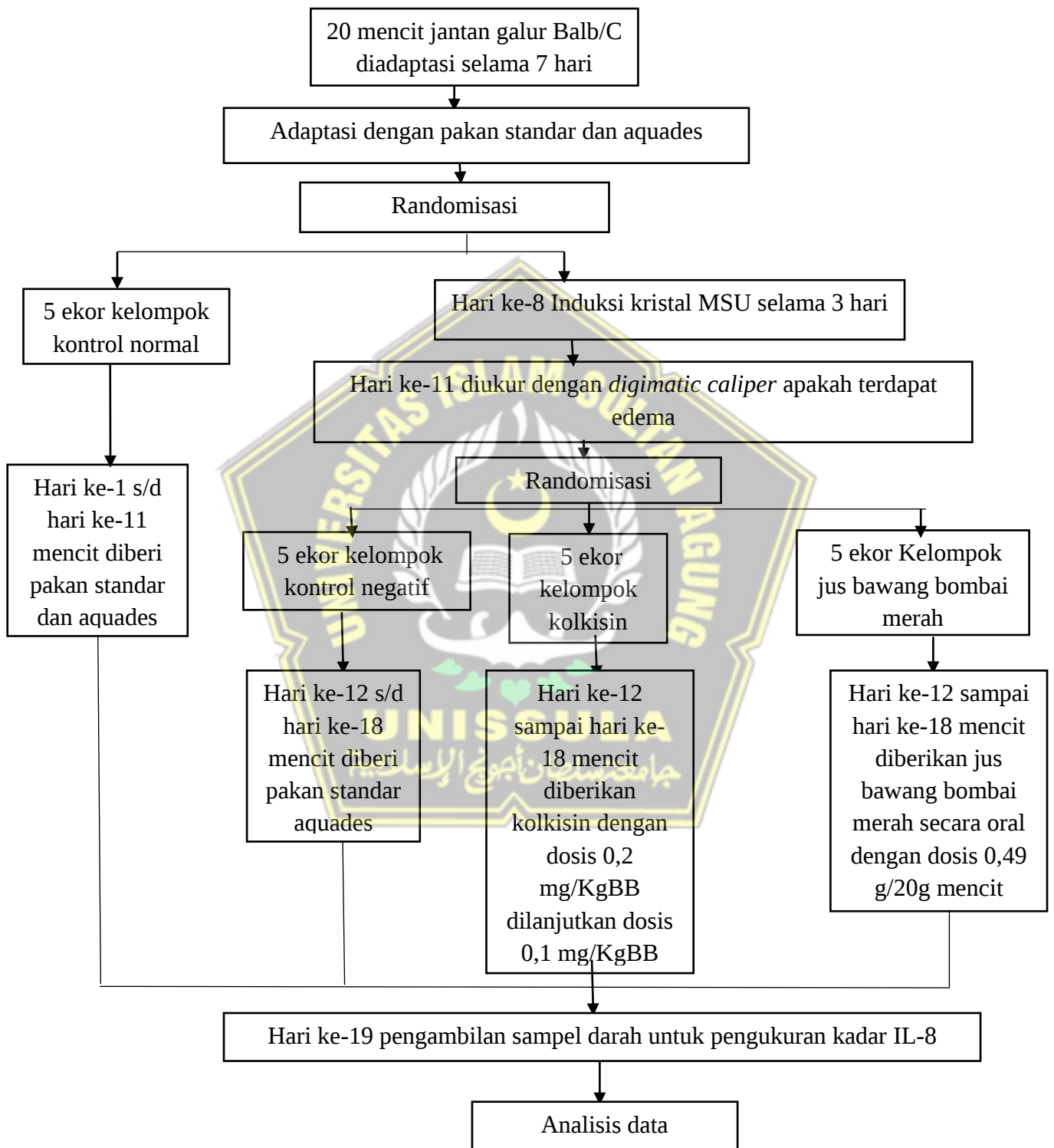
3.6.7 Pengajuan Ethical Clearance

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

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

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

3.8 Alur Penelitian



3.9 Analisis Data

Data didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar IL-8 menggunakan metode ELISA. Data kemudian diolah dengan menggunakan SPSS *Statistic* 22. Data hasil penelitian memiliki skala rasio, sampel diambil secara acak, kelompok penelitian lebih dari dua kelompok dan memiliki hipotesis komparatif, sehingga data diuji menggunakan uji parametrik dengan syarat uji parametrik harus terpenuhi yaitu data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil nilai p lebih dari 0,05 pada uji *Shapiro Wilk* serta uji *Levene* maka data tersebut homogen serta terdistribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji *Anova* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD. Hasil uji *Anova* didapatkan $p < 0,05$ maka H_1 diterima dan H_0 ditolak. Selanjutnya untuk mengetahui perbedaan kadar IL-8 antar kelompok satu dengan kelompok lainnya maka dilanjutkan dengan *post hoc* LSD. Hasil *post hoc* LSD didapatkan $p < 0,05$, sehingga terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan dengan total sampel 20 ekor mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 4 kelompok uji, meliputi kelompok kontrol normal, kelompok *gout arthritis* (GA), kelompok kolkisin, kelompok jus bawang bombai merah (BBM). Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada pada tanggal 8 Agustus 2022 sampai dengan tanggal 25 Agustus 2022. Seluruh sampel memenuhi kriteria inklusi dan telah terbukti mengalami kondisi GA setelah dilakukan injeksi kristal MSU yang ditandai dengan pembengkakan. Pembengkakan pada telapak kaki diukur menggunakan *vernier caliper*, ukuran telapak kaki mencit pada setiap kelompok perlakuan terdapat pada Tabel 4. 1 Rerata ukuran telapak kaki hasil induksi kristal MSU sebelum perlakuan

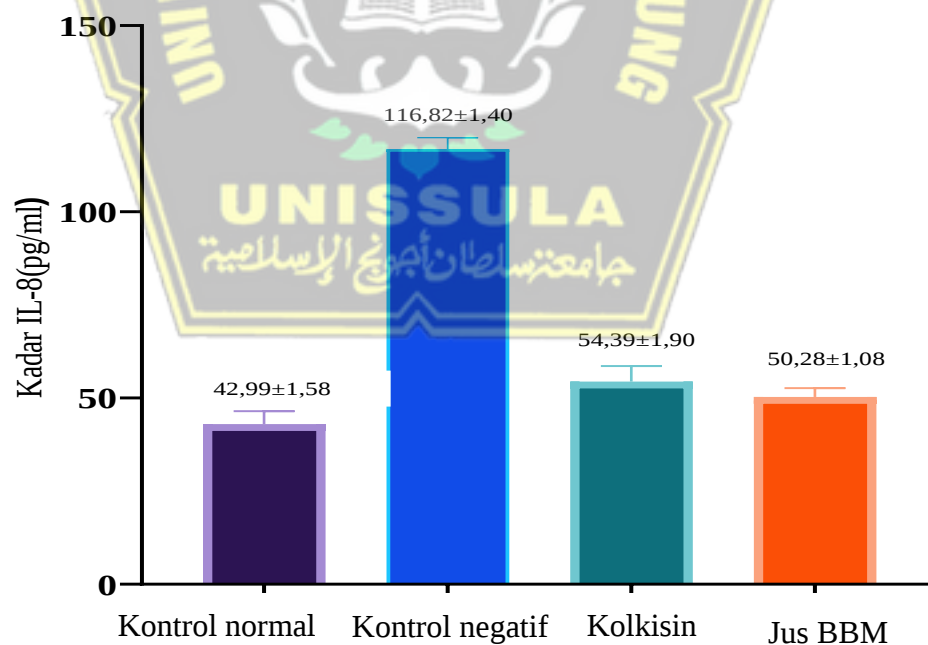
Kelompok	Rerata ukuran telapak kaki (mm)	<i>Saphiro wilk</i>	<i>Levene test</i>	<i>Anova test</i>
Kontrol normal	29,80±0,836			
Kontrol negatif	58,80±1,30	0,421		
Kolkisin	60,40±1,14	0,814	0,403	0,074*
Jus BBM	59,00±0,70	0,683		

Ket :

*: Tidak memiliki perbedaan signifikan ($p > 0,05$)

Berdasarkan pada Tabel 4.1, kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi kristal MSU memiliki ukuran rerata telapak kaki yang jauh lebih kecil apabila dibandingkan dengan kelompok negatif, kelompok kolkisin dan kelompok jus bawang bombai. Hasil uji normalitas ketiga kelompok yang diinduksi Kristal MSU dengan menggunakan *Shapiro-Wilk*, memiliki nilai $p > 0,05$, dan uji homogenitas dengan *Levene test* $p=0,403$ ($p > 0,05$) yang berarti data terdistribusi normal dan memiliki varian data homogen. Hasil uji One Way Anova memiliki nilai $p = 0,074$ ($p > 0,05$) yang menunjukkan bahwa ketiga kelompok penelitian tidak memiliki perbedaan rata-rata udem pada telapak kaki yang signifikan.

Kadar IL-8 mencit kemudian diukur dengan menggunakan ELISA. Data kadar IL-8 pada setiap kelompok tercantum pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1 Diagram batang rerata kadar IL-8 pada semua kelompok

Gambar 4.1 menunjukkan bahwa rerata kadar IL-8 kelompok jus bawang bombai merah (50,28 pg/mL) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok negatif dan kelompok kolkisin, namun lebih tinggi dari kelompok control normal. Rerata kadar IL-8 pada kelompok negatif (116,82 pg/mL) paling tinggi diantara seluruh kelompok. Rerata kadar IL-8 terendah ada pada kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi kristal MSU(42,99 pg/mL). Selanjutnya, dilakukan uji untuk mengetahui normalitas dan homogenitas data rerata kadar IL-8 sebagai syarat untuk melakukan uji parametrik yang tercantum pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2 Hasil uji statistik rerata kadar IL-8

Kelompok	Rerata kadar IL-8	<i>Saphiro wilk</i>	<i>Levene test</i>	<i>Anova test</i>
Kontrol normal	42,99±1,58	0,430		
Kontrol negatif	116,82±1,40	0,680		
kolkisin	54,39±1,90	0,467	0,47*	0,00**
Jus BBM	50,28±1,08	0,955		
Ket :				

* : Memiliki varian data homogen ($p > 0,05$)

** : H_1 diterima ($p < 0,05$)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa hasil uji keempat kelompok dengan menggunakan *Shapiro Wilk test* memiliki distribusi data yang normal ($p > 0,05$). Hasil uji homogenitas atau keragaman varian dengan menggunakan *Levene test* didapatkan hasil nilai $p = 0,478$ ($p > 0,05$) yang berarti keempat kelompok memiliki varian data homogen. Distribusi data yang normal dan

homogen dapat dilanjutkan dengan uji parametrik menggunakan *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p = 0,00$ ($p < 0,05$) yang berarti bahwa H_1 diterima. H_1 diterima sehingga jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar interleukin 8 (IL-8) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU). Selanjutnya, untuk mengetahui perbedaan kadar IL-8 antar kelompok satu dengan kelompok lainnya maka dilakukan *post hoc* LSD yang tercantum pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil uji *post hoc* LSD terhadap kadar IL-8 pada keempat kelompok

Kelompok	kontrol	GA	Kolkisin	Jus BBM
Kontrol normal	-	0,000*	0,000*	0,004*
Kontrol negatif	0,000*	-	0,000*	0,000*
Kolkisin	0,000*	0,000*	-	0,074**
Jus BBM	0,004*	0,000*	0,074**	-

Ket :

*: memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)

**: tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$)

Tabel 4.3 menunjukkan rerata kadar IL-8 pada kolkisin tidak berbeda secara statistik dengan kelompok jus BBM ($p > 0,05$). Hasil uji *post hoc* LSD memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar IL-8 antara kelompok kontrol normal dan kelompok negatif

($p=0,000$); kelompok kontrol normal dan kelompok kolkisin ($p=0,000$); kelompok kontrol normal dan kelompok jus bawang bombai ($p=0,004$); kelompok negatif dan kelompok kolkisin ($p=0,000$); kelompok negatif dan kelompok jus bawang bombai merah ($p=0,000$). Berdasarkan data diatas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar IL-8 pada tikus Balb/C yang di induksi dengan kristal MSU.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, rerata ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/C pada kelompok yang diinduksi kristal MSU lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($29,80 \pm 0,836$). Mencit yang diinduksi 1 mg kristal MSU selama 3 hari yang larut dalam 50 μ l PBS berhasil membuat mencit dalam keadaan GA. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Xing (2021) tentang *Stephania hainanensis* (*S. hainanensis*) terhadap GA, yaitu terjadi pembengkakan telapak kaki setelah induksi 1 mg kristal MSU yang dilarutkan dalam 40 μ l PBS pada mencit jantan. Pembengkakan pada telapak kaki mencit jantan diakibatkan karena proses peradangan akut GA yang dimediasi karena neutrofil menginfiltrasi kaki mencit. Neutrofil dilepaskan bersama dengan IL-1 β karena adanya pengaktifan NLRP3 (Fan et al., 2021).

Kadar IL-8 pada kelompok yang diinduksi kristal MSU lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol normal ($42,99 \pm 1,58$ pg/mL). Induksi kristal MSU memengaruhi inflammasome NLRP3 yang mengaktifkan Caspase-1 dan selanjutnya memengaruhi kadar makrofag

yang memproduksi kadar TNF- α . Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa faktor pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-8 dan IL-17, inflammasome NLRP3, dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) mengalami peningkatan yang disebabkan karena proses inflamasi gout yang diinduksi MSU. Neutrofil, monosit/makrofag, dan limfosit, memiliki peran penting dalam patogenesis gout yang menyebabkan peradangan akut dan/atau kronis dan kerusakan jaringan di sendi tulang, dan subkutan (Choi et al., 2015). Kristal MSU akan mengikat reseptor untuk mengaktifkan *IL-1R-associate kinases* (IRAKs). IRAKs akan mengaktifkan NLRP3 inflammasome dan aktivasi caspase-1 berikutnya. Aktivasi caspase-1 akan memunculkan IL-18 yang menyebabkan ekstrasvasi neutrofil ke dalam ruang sendi dan akan melepaskan lebih banyak lagi sitokin pro inflamasi IL-8 (Kluck dan Joosten, 2021).

Respon imun akan mengaktifasi inflammasom NLRP3 membuat caspase-1 aktif. Aktivasi caspase-1 akan mengaktifkan IL-1 β . IL-1 β akan menyebabkan vasodilatasi sehingga membuat semakin banyak IL-8 yang disekresikan oleh makrofag (Fan et al., 2021). IL-8 adalah kemokin untuk kemotaksis leukosit polimorfonuklear dan monosit/makrofag. Aktivitas IL-8 pada neutrofil termasuk kemotaksis dan memunculkan ekstrusi perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs). IL-8 menginduksi reorganisasi sitoskeleton untuk mengorientasikan sel dan mengatur motilitasnya (Teijeira et al., 2021). Peningkatan IL-8 akibat induksi kristal MSU pada penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa

penginduksian 0,5 mg/mL kristal MSU meningkatkan kadar IL-8 pada tikus *wild-type* (Mariotte et al., 2020).

Kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin memiliki rerata kadar IL-8 sebesar $54,39 \pm 1,90$ 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* yang diberikan kolkisin sebanyak 10nM mampu menurunkan kadar IL-8 pada tikus yang diinduksi kristal MSU. Kolkisin dapat menekan *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) inflammasome, sehingga menghambat aktivasi caspase-1 dan terjadi penurunan kadar IL-8 (Liu dan Joosten, 2021).

Kadar IL-8 pada kelompok yang diberikan jus bawang bombai merah lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok negatif, kolkisin yaitu sebesar $50,28 \pm 1,08$ pg/mL. Penelitian lainnya menyatakan bahwa bawang bombai merah dapat menurunkan CRP (Sproston dan Ashworth, 2018). Berdasarkan pada hasil data penelitian maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar IL-8 pada tikus jantan Balb/C dikarenakan terdapat senyawa kuersetin pada jus bawang bombai merah yang dapat menekan sitokin pro inflamasi. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa kuersetin sebanyak 30,60% yang terkandung pada bawang bombai bekerja sebagai agen antioksidan dan anti inflamasi dengan cara menekan sekresi kemokin IL-8 (Gao et al., 2021). Hal ini sejalan dengan penelitian Ilkafah (2018) yang menyatakan bahwa kandungan kuersetin

pada daun kersen bermanfaat dalam mengobati GA melalui penghambatan dan pembentukan superoksida yang dikatalisis oleh xanthine oxidase. Kuersetin yang terdapat dalam kersen juga dapat mengurangi gejala nyeri pada GA (Ilkafah, 2018). Kuersetin memiliki mekanisme kerja hampir sama dengan anti inflamasi. Kuersetin pada jus bawang bombai merah memiliki efek samping yang lebih sedikit jika dibandingkan obat anti inflamasi, sehingga lebih aman dikonsumsi (Marrelli et al., 2019).

Rerata kadar IL-8 pada kelompok kontrol normal (42,99 pg/mL) adalah yang terkecil dibandingkan dengan kadar IL-8 kelompok lain. Hal ini dikarenakan pada kelompok kontrol normal tidak dilakukan induksi kristal MSU, sehingga pada mencit kelompok kontrol normal tidak didapatkan keadaan GA. Hasil penelitian ini sesuai dengan Yang *et al.*, (2021) yang menyatakan bahwa pada kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi kristal MSU didapatkan kadar IL-8 lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL-8 kelompok kontrol negatif.

Hipotesis penelitian ini adalah jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-8 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dapat diterima. Penelitian ini memiliki kekurangan dalam penegakan diagnosis. *Gold standard* untuk menetapkan diagnosis GA adalah menggunakan aspirasi cairan sendi untuk melihat gambaran kristal MSU dengan mikroskop polarisasi cahaya, dan melalui pengambilan serum darah untuk mengukur kadar asam urat. Sedangkan, pada penelitian ini hanya berdasarkan pembengkakan telapak kaki dengan menggunakan *vernier caliper* sehingga, untuk hasilnya kurang optimal.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-8 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduks kristal MSU
- 5.1.2. Rerata kadar IL-8 pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar adalah $42,99 \pm 1,58$
- 5.1.3. Rerata kadar IL-8 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah $116,82 \pm 1,40$
- 5.1.4. Rerata kadar IL-8 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin $0,0026 \text{ mg}/20\text{g}$ dilanjut 1 jam kemudian dengan kolkisin dosis $0,0013 \text{ mg}/20\text{g}$ adalah $54,39 \pm 1,90$
- 5.1.5. Rerata kadar IL-8 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah dosis $0,49 \text{ g}/20\text{g}/\text{hari}$ adalah $50,28 \pm 1,08$
- 5.1.6. Rerata kadar IL-8 antar kelompok memiliki perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

5.2.Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian, saran terkait dengan penelitian adalah:

- 5.2.1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mendiagnosis GA pada hewan coba dengan menggunakan mikroskop polarisasi cahaya.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian untuk mencari sediaan yang mudah dikonsumsi dan tahan lama sehingga dapat diterima masyarakat.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Mohiuddin, E., Shah, S. M. A., Akram, M., Amjad, M., Nisar, J., Riaz, M., Munir, N., & Rasool, G. (2020). Therapeutic Efficacy of Urinile Against Gouty Arthritis. *Dose-Response*, 18(4), 1–8. <https://doi.org/10.1177/1559325820946934>
- Badan Litbang Kesehatan, K. K. R. (2018). Laporan Nasional RKD2018 FINAL.pdf. In *Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan* (p. 198). http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Butz, A. M., & Christopher S. von Bartheld, J. B. and S. H.-H. (2017). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801485>. Attracting
- Cai, Y., Lu, D., Zou, Y., Zhou, C., Liu, H., Tu, C., Li, F., Liu, L., & Zhang, S. (2017). Curcumin Protects Against Intestinal Origin Endotoxemia in Rat Liver Cirrhosis by Targeting PCSK9. *Journal of Food Science*, 82(3), 772–780. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13647>
- Cavalcanti, N. G., Marques, C. D. L., Lins e Lins, T. U., Pereira, M. C., Rêgo, M. J. B. de M., Duarte, A. L. B. P., Pitta, I. da R., & Pitta, M. G. da R. (2016). Cytokine Profile in Gout: Inflammation Driven by IL-6 and IL-18? *Immunological Investigations*, 45(5), 383–395. <https://doi.org/10.3109/08820139.2016.1153651>
- Chen, S., Jiang, H., Wu, X., & Fang, J. (2016). Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9340637>
- Chen, Y., Li, C., Duan, S., Yuan, X., Liang, J., & Hou, S. (2019). Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 118(July), 109195. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109195>
- Choi, J., Leung, P. S. C., Bowlus, C., & Gershwin, M. E. (2015). IL-35 and Autoimmunity: a Comprehensive Perspective. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 49(3), 327–332. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8468-9>
- Ciardi, M., Ianni, F., Sardella, R., Bona, S. Di, Cossignani, L., Germani, R., Tiecco, M., & Clementi, C. (2021). Effective and Selective Extraction of Quercetin from Onion (*Allium cepa* L .) Skin Waste Using Water Dilutions of Acid-Based Deep Eutectic Solvents.
- Cicero, A. F. G., Fogacci, F., Kuwabara, M., & Borghi, C. (2021). Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Medicina (Lithuania)*, 57(1), 1–18.

<https://doi.org/10.3390/medicina57010058>

- Cui, Y. X., Zhao, H., & Guo, H. Q. (2016). Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*, 15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048511>
- 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>
- Desai, J., Steiger, S., & Anders, H. J. (2017). Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends in Molecular Medicine*, 23(8), 756–768. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.005>
- Duan, L., Luo, J., Fu, Q., Shang, K., Wei, Y., Wang, Y., Li, Y., & Chen, J. (2019). Decreased expression of CD14 in MSU-mediated inflammation may be associated with spontaneous remission of acute gout. *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7143241>
- Duque, G. A., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: Involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, 5(OCT), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00491>
- Ellmann, H., Bayat, S., Araujo, E., Manger, B., Kleyer, A., Cavallaro, A., Lell, M., Schenker, H., Simon, D., Tascilar, K., Baraf, H. S. B., Schett, G., & Rech, J. (2020). Effects of Conventional Uric Acid-Lowering Therapy on Monosodium Urate Crystal Deposits. *Arthritis and Rheumatology*, 72(1), 150–156. <https://doi.org/10.1002/art.41063>
- Esienanwan, E. E., Luavese, P. A., Ezinne, C. C., Adepoju, I. O., & Godwin, O. (2020). Comparative qualitative phytochemical analysis of oil, juice and dry forms of garlic (*Allium sativum*) and different varieties of onions (*Allium cepa*) consumed in Makurdi metropolis. *International Journal of Plant Physiology and Biochemistry*, 12(1), 9–16. <https://doi.org/10.5897/ijppb2019.0285>
- Fan, H. fei, Fang, X. yue, Wu, H. lin, Xu, Y. qian, Gong, L. chong, Yu, D. rui, Jia, H., Tang, X. liang, & Liu, Q. bing. (2021). Effects of *Stephania hainanensis* alkaloids on MSU-induced acute gouty arthritis in mice. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03364-5>
- Feng, L., Qi, Q., Wang, P., Chen, H., Chen, Z., Meng, Z., & Liu, L. (2018). Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer. *Journal of International Medical Research*, 46(12), 5228–5236. <https://doi.org/10.1177/0300060518800588>
- Fitriana, N., & Susandarini, R. (2019). Morphology and taxonomic relationships

- of shallot (*Allium cepa* L. group *aggregatum*) cultivars from Indonesia. *Biodiversitas*, 20(10), 2809–2814. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d201005>
- Gao, L., Schäfer, C., O'Reardon, K., Gorgus, E., Schulte-Hubbert, R., & Schrenk, D. (2021). The mutagenic potency of onion juice vs. its contents of quercetin and rutin. *Food and Chemical Toxicology*, 148, 111923. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111923>
- Gonzalez-Aparicio, M., & Alfaro, C. (2019). Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? *Journal of Immunology Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/6252138>
- Han, Q., Wang, X., Cai, S., Liu, X., Zhang, Y., Yang, L., Wang, C., & Yang, R. (2018). Quercetin nanoparticles with enhanced bioavailability as multifunctional agents toward amyloid induced neurotoxicity. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(9), 1387–1393. <https://doi.org/10.1039/c7tb03053c>
- Ikeda, H., Kinoshita, T., Yamamoto, T., & Yamasaki, A. (2019). Sowing time and temperature influence bulb development in spring-sown onion (*Allium cepa* L.). *Scientia Horticulturae*, 244(May 2018), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.09.050>
- Ilkafah, I. (2018). DAUN KERSEN (*Muntingia calabura* L.) SEBAGAI ALTERNATIF TERAPI PADA PENDERITA GOUT ARTRITIS. *Jurnal Farmasi Medica/Pharmacy Medical Journal (PMJ)*, 1(1). <https://doi.org/10.35799/pmj.1.1.2018.19649>
- Jeong, J. H., Choi, S. J., Ahn, S. M., Oh, J. S., Kim, Y. G., Lee, C. K., Yoo, B., & Hong, S. (2021). Neutrophil extracellular trap clearance by synovial macrophages in gout. *Arthritis Research and Therapy*, 23(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02472-4>
- Kalefetoğlu Macar, T., Macar, O., Yalçın, E., & Çavuşoğlu, K. (2021). Preventive efficiency of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit extract in diniconazole fungicide-treated *Allium cepa* L. roots. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82132-4>
- Khanna, D., Khanna, P. P., Fitzgerald, J. D., Singh, M. K., Bae, S., Neogi, T., Pillinger, M. H., Merill, J., Lee, S., Prakash, S., Kaldas, M., Gogia, M., Perez-Ruiz, F., Taylor, W., Lioté, F., Choi, H., Jasvinder, A. S., Dalbeth, N., Kaplan, S., ... 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>
- Khanna, P., Johnson, R. J., Marder, B., Lamoreaux, B., & Kumar, A. (2020). Systemic urate deposition: An unrecognized complication of gout? *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jcm9103204>
- Kim, Y. S., Kim, Y., Park, G., Kim, S. K., Choe, J. Y., Park, B. L., & Kim, H. S.

- (2015). Genetic analysis of ABCG2 and SLC2A9 gene polymorphisms in gouty arthritis in a Korean population. *Korean Journal of Internal Medicine*, 30(6), 913–920. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.6.913>
- Kishazi, E., Dor, M., Eperon, S., Oberic, A., Turck, N., & Hamedani, M. (2018). Differential profiling of lacrimal cytokines in patients suffering from thyroid-associated orbitopathy. *Scientific Reports*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29113-2>
- Kiyani, M. M., Rehman, H., Hussain, M. A., Jahan, S., Afzal, M., Nawaz, I., Mahmood, T., & Bokhari, S. A. I. (2020). Inhibition of Hyperuricemia and Gouty Arthritis in BALB/c Mice Using Copper Oxide Nanoparticles. *Biological Trace Element Research*, 193(2), 494–501. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01734-2>
- Klück, V., Liu, R., & Joosten, L. A. B. (2021). The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*, 88(2). <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.105092>
- Kravchenko, D., Karakostas, P., Kuetting, D., Meyer, C., Brossart, P., Behning, C., & Schäfer, V. S. (2021). The role of dual energy computed tomography in the differentiation of acute gout flares and acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Clinical Rheumatology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05949-4>
- Kuo, C. C., Shu, P. Y., Mu, J. J., & Wang, H. C. (2015). High prevalence of rickettsia spp. Infections in small mammals in Taiwan. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 15(1), 13–20. <https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1584>
- LaFollette, H. (2012). Animal Experimentation in Biomedical Research. In *The Oxford Handbook of Animal Ethics* (Issue April 2018). <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195371963.013.0030>
- Latos-Brozio, M., & Masek, A. (2019). Structure-Activity Relationships Analysis of Monomeric and Polymeric Polyphenols (Quercetin, Rutin and Catechin) Obtained by Various Polymerization Methods. *Chemistry and Biodiversity*, 16(12). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900426>
- Law, Y. Y., Chiu, H. F., Lee, H. H., Shen, Y. C., Venkatakrishnan, K., & Wang, C. K. (2016). Consumption of onion juice modulates oxidative stress and attenuates the risk of bone disorders in middle-aged and post-menopausal healthy subjects. *Food and Function*, 7(2), 902–912. <https://doi.org/10.1039/c5fo01251a>
- Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintač, D., Majkić, T., Bekvalac, K., Orčić, D., & Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40(October 2017), 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.047>
- Li, Lanzhou, Teng, M., Liu, Y., Qu, Y., Zhang, Y., Lin, F., & Wang, D. (2017). Anti-Gouty Arthritis and Antihyperuricemia Effects of Sunflower (Helianthus annuus) Head Extract in Gouty and Hyperuricemia Animal

- Models. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5852076>
- Li, Lijun, Zeng, C., & Zhang, Y. (2020). Review Article Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *American Journal of Translational Research*, 12(7), 3167–3181.
- Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M. T., Wang, S., Liu, H., & Yin, Y. (2016). Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*, 8(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu8030167>
- Liu, X., Yao, B., & Wu, Z. (2018). miRNA-199a-5p suppresses proliferation and invasion by directly targeting NF- κ B1 in human ovarian cancer cells. *Oncology Letters*, 16(4), 4543–4550. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9170>
- Mandell, B. F., Yeo, A. E., & Lipsky, P. E. (2018). Tophus resolution in patients with chronic refractory gout who have persistent urate-lowering responses to pegloticase. *Arthritis Research and Therapy*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1782-x>
- Mariotte, A., de Cauwer, A., Po, C., Abou-Faycal, C., Pichot, A., Paul, N., Aouadi, I., Carapito, R., Frisch, B., Macquin, C., Chatelus, E., Sibilia, J., Armspach, J. P., Bahram, S., & Georgel, P. (2020). A mouse model of MSU-induced acute inflammation in vivo suggests imiquimod-dependent targeting of Il-1 β as relevant therapy for gout patients. *Theranostics*, 10(5), 2158–2171. <https://doi.org/10.7150/thno.40650>
- Marrelli, M., Amodeo, V., Statti, G., & Conforti, F. (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). <https://doi.org/10.3390/molecules24010119>
- Martinez, F. O., & Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: Time for reassessment. *F1000Prime Reports*, 6(March), 1–13. <https://doi.org/10.12703/P6-13>
- Meniailo, M. E., Malashchenko, V. V., Shmarov, V. A., Gazatova, N. D., Melashchenko, O. B., Goncharov, A. G., Seledtsova, G. V., & Seledtsov, V. I. (2018). Interleukin-8 favors pro-inflammatory activity of human monocytes/macrophages. *International Immunopharmacology*, 56(November 2017), 217–221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.036>
- Merriman, T. R., Choi, H. K., & Dalbeth, N. (2014). The genetic basis of gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 40(2), 279–290. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.009>
- Mok, S. W., Fu, S. C., Cheuk, Y. C., Chu, I. M., Chan, K. M., Qin, L., Yung, S. H., & Kevin Ho, K. W. (2020). Intra-Articular Delivery of Quercetin Using Thermosensitive Hydrogel Attenuate Cartilage Degradation in an Osteoarthritis Rat Model. *Cartilage*, 11(4), 490–499. <https://doi.org/10.1177/1947603518796550>

- Murdoch, R., Barry, M. J., Choi, H. K., Hernandez, D., Johnsen, B., Labrador, M., Reid, S., Singh, J. A., Terkeltaub, R., Vázquez Mellado, J., & Dalbeth, N. (2021). Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) common language definition of gout. *RMD Open*, 7(2), 1–7. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001623>
- Neogi, T., Jansen, T. L. T. A., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H. R., Berendsen, D., Brown, M., Choi, H., Edwards, N. L., Janssens, H. J. E. M., Lioté, F., Naden, R. P., Nuki, G., Ogdie, A., Perez-Ruiz, F., Saag, K., Singh, J. A., Sundy, J. S., Tausche, A. K., ... Taylor, W. J. (2015). 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheumatology*, 67(10), 2557–2568. <https://doi.org/10.1002/art.39254>
- Niu, X., Chen, Y., Qi, L., Liang, G., Wang, Y., Zhang, L., Qu, Y., & Wang, W. (2019). Hypoxia regulates aneogenic-osteogenic coupling process via up-regulating IL-6 and IL-8 in human osteoblastic cells through hypoxia-inducible factor-1 α pathway. *Cytokine*, 113(February), 117–127. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.06.022>
- Paré, G., Vitry, J., Marceau, F., Vaillancourt, M., Winter, P., Bachelard, H., Naccache, P. H., Tuszyński, J. A., & Fernandes, M. J. (2020). The development of a targeted and more potent, anti-Inflammatory derivative of colchicine: Implications for gout. *Biochemical Pharmacology*, 180, 114125. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114125>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2018). *Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout*.
- Qaseem, A., Harris, R. P., Forciea, M. A., Denberg, T. D., Barry, M. J., Boyd, C., Chow, R. D., Fitterman, N., Humphrey, L. L., Kansagara, D., Manaker, S., McLean, R. M., Vijan, S., & Wilt, T. J. (2017). Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 166(1), 58–68. <https://doi.org/10.7326/M16-0570>
- 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>
- Rauf, A., Imran, M., Khan, I. A., ur-Rehman, M., Gilani, S. A., Mehmood, Z., & Mubarak, M. S. (2018). Anticancer potential of quercetin: A comprehensive review. *Phytotherapy Research*, 32(11), 2109–2130. <https://doi.org/10.1002/ptr.6155>
- Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castañeda-Sanabria, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T. L., Janssens, H., Lioté, F., Mallen, C., Nuki, G., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Pywell, T., So, A., Tausche, A. K., ... Bardin, T. (2017). 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 29–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis->

2016-209707

- Richette, Pascal, Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda, J., Coyfish, M., Guillo, S., Jansen, T., Janssens, H., Lioté, F., Mallen, C. D., Nuki, G., Perez-Ruiz, F., Pimentao, J., Punzi, L., Pywell, A., So, A. K., Tausche, A. K., ... Bardin, T. (2020). 2018 updated European League against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 31–38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- Riskesdas. (2018). Riset Kesehatan Dasar Nasional. *Riskesdas*, 63. <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-riskesdas-2018/>
- Rousset, F., Hazane-Puch, F., Pinosa, C., Nguyen, M. V. C., Grange, L., Soldini, A., Rubens-Duval, B., Dupuy, C., Morel, F., & Lardy, B. (2015). IL-1 β mediates MMP secretion and IL-1 β neosynthesis via upregulation of p22phox and NOX4 activity in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(11), 1972–1980. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.02.167>
- Saleh, M., Bashir, M. A., Khan, K. A., Mahmood, R., Sarwar, G., Rafiq, K., Khan, M. H., Ghramh, H. A., Ahmad, Z., & Al-Solami, H. M. A. (2021). Onion flowers anthesis and insect pollinators preferences on onion (*Allium cepa* L.) crop. *Fresenius Environmental Bulletin*, 30(3), 2580–2585.
- 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>
- Singh, J. A., & Gaffo, A. (2020). Gout epidemiology and comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(3), S11–S16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in Immunology*, 9(APR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- 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>
- Tabatabaei, M. S., Islam, R., & Ahmed, M. (2021). Applications of gold nanoparticles in ELISA, PCR, and immuno-PCR assays: A review. *Analytica Chimica Acta*, 1143(xxxx), 250–266.

<https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.08.030>

- Tabor, G. (2018). Development of seed propagated shallot (*Allium cepa* L var. aggregatum) varieties in Ethiopia. *Scientia Horticulturae*, 240(May 2017), 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.05.046>
- Teijeira, A., Garasa, S., Ochoa, M. del C., Cirella, A., Olivera, I., Glez-Vaz, J., Andueza, M. P., Migueliz, I., Alvarez, M., Rodríguez-Ruiz, M. E., Rouzaut, A., Berraondo, P., Sanmamed, M. F., Perez Gracia, J. L., & Melero, I. (2021). Differential Interleukin-8 thresholds for chemotaxis and netosis in human neutrophils. *European Journal of Immunology*, 51(9), 2274–2280. <https://doi.org/10.1002/eji.202049029>
- Thompson, P. L. (2019). Colchicine in Cardiovascular Disease: Repurposing an Ancient Gout Drug. *Clinical Therapeutics*, 41(1), 8–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.11.014>
- Towiwat, P., Chhana, A., & Dalbeth, N. (2019). The anatomical pathology of gout: A systematic literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2519-y>
- Verma, S., & Srivastava, A. (2018). Morphotoxicity and cytogenotoxicity of pendimethalin in the test plant *Allium cepa* L. - A biomarker based study. *Chemosphere*, 206, 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.04.177>
- Wu, S., Ning, F., Wu, X., & Wang, W. (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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168959>
- Xie, X., Shen, Q., Cao, L., Chen, Y., Ma, L., Xiao, Q., Yu, C., & Fu, Z. (2019). Depression caused by long-term stress regulates premature aging and is possibly associated with disruption of circadian rhythms in mice. *Physiology and Behavior*, 199, 100–110. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.11.011>
- Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*, 24(6). <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
- Yang, C. C., Hung, Y. L., Li, H. J., Lin, Y. F., Wang, S. J., Chang, D. C., Pu, C. M., & Hung, C. F. (2021). Quercetin inhibits histamine-induced calcium influx in human keratinocyte via histamine H4 receptors. *International Immunopharmacology*, 96(November 2020), 107620. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107620>