

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-1β* (IL-1β)
(Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal Monosodium Urat)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh :

Priscylia Seva Permatasari

30101900152

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI

PENGARUH JUS BAWANG BOMBAY MERAH (*Allium cepa* L.) TERHADAP

KADAR INTERLEUKIN-1 β (IL-1 β)

(Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal Monosodium Urat)

Dipersiapkan dan disusun oleh

Priscylia Seva Permatasari

30101900152

Yang telah dipertahankan di depan Dewan Penguji pada tanggal 23 Desember 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

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

Penguji I

dr. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med

Pembimbing II

Dr. Nurina Tyagita M.Biomed

Penguji II

Dr. dr. Danis Pertiwi M.Si.Med.,Sp.PK

Semarang, 13 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Priscylia Seva Permatasari

NIM : 30101900152

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium Cepa L.*)
TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-1 β* (IL-1 β) (Studi Eksperimental
Terapi Arthritis Gout pada Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi
Kristal Monosodium Urat (MSU))”**

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

Semarang, 15 Februari 2023
Yang menyatakan,



(Priscylia Seva Permatasari)

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-1 β (IL-1 β) 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. Hesty Wahyuningsih M.Si.Med dan Dr. dr. Danis Pertiwi M.Si.Med.,Sp.PK selaku dosen penguji I dan 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 Puji Sumarsono S.H M.H dan Ibu Novi Ganeviansari 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, Arina, Brilliant, Centha, Cira, Indra, Mutiara 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, 15 Februari 2023

Penulis,

(Priscylia Seva Permatasari)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
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.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Mediator Inflamasi.....	6
2.1.1 Interleukin-1 β	6
2.2 Arthritis Gout.....	7
2.2.1 Definisi Arthritis Gout.....	7
2.2.2 Fase Arthritis Gout	7
2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....	8
2.2.4 Patofisiologi.....	9
2.2.5 Kristal Monosodium Urat.....	9
2.2.6 Induksi pada Arthritis Gout	10

2.3 Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.).....	11
2.3.1 Taksonomi	11
2.3.2 Morfologi Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.).....	12
2.3.3 Kandungan Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	13
2.4 Mencit Jantan.....	13
2.5 Hubungan Jus Bawang Bombai Merah dengan Interleukin-1 β	14
2.6 Kerangka Teori	16
2.7 Kerangka Konsep.....	16
2.8 Hipotesis	16
BAB III Metode Penelitian	17
3.1 Jenis Penelitian	17
3.2 Variabel dan Definisi Operasional	18
3.2.1 Variabel Penelitian	18
3.2.2 Definisi Operasional	18
3.3 Subjek Uji	19
3.3.1 Kriteria Inklusi.....	19
3.3.2 Kriteria <i>Drop Out</i>	19
3.3.3 Kriteria Eksklusi	20
3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian.....	20
3.4.1 Instrumen Penelitian.....	20
3.4.2 Bahan Penelitian.....	20
3.5 Cara Penelitian.....	21
3.5.1 Penentuan Dosis	21
3.5.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah	22
3.5.3 Pembuatan Kristal MSU	23
3.5.4 Prosedur Penelitian.....	23
3.5.5 Cara Pemeriksaan	26
3.5.6 Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	27
3.6 Alur Penelitian	28
3.7 Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.8 Analisa Hasil.....	29

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
4.1. Hasil Penelitian.....	30
4.2. Pembahasan	34
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	39
5.1 Kesimpulan	39
5.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN	45



DAFTAR SINGKATAN

IL	: <i>Interleukine</i>
MSU	: Monosodium Urat
NLRP-3	: <i>Nod-like Receptor Protein 3</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrotizing Factor-Alfa</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
ELISA	: <i>Enzym-Linked Immunosorbent Assay</i>
KN	: Kelompok Normal
KGA	: Kelompok Gout Arthritis
KK	: Kelompok Kolkisin
KBBM	: Kelompok Bawang Bombai Merah



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Bawang Bombai Merah.....	12
Gambar 2. 2 Mencit Jantan	14
Gambar 2. 3 Kerangka Teori.....	16
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep	16
Gambar 3. 1 Skema Penelitian	17
Gambar 3. 2 Alur Penelitian.....	28
Gambar 4. 1 Grafik Rerata Kadar IL-1 β	32



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Rerata (\pm SD) Diameter Telapak Kaki Mencit Sesudah Injeksi Kristal MSU.....	31
Tabel 4. 2. Hasil Uji Statistik Kadar IL- β Keempat Kelompok.....	33
Tabel 4. 3. Hasil Uji Post Hoc LSD terhadap Kadar IL- β Keempat Kelompok...	34



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Statistik Edema pada Mencit.....	45
Lampiran 2. Hasil Statistik Kadar IL-1 β	47
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i>	49
Lampiran 4. Surat Ijin Penelitian	50
Lampiran 5 Surat Ijin Pemakaian Laboratorium.....	51
Lampiran 6. Laporan Hasil Uji	54
Lampiran 7. Undangan Ujian Seminar Hasil	56
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	58



INTISARI

Arthritis gout merupakan penyakit akibat peradangan dari penumpukan kristal monosodium urat (MSU) yang kemudian akan mengaktivasi NLRP-3 dan akan merangsang sitokin inflamasi IL-1 β . Bawang bombai merah mengandung senyawa kuersetin yang sebagai senyawa anti inflamasi karena diduga dapat menurunkan sitokin pro inflamasi IL-1 β . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar IL-1 β pada kasus arthritis gout.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post test only control group design* dengan menggunakan 20 mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 4 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol, arthritis gout, kolkisin dan jus bawang bombai merah. Semua kelompok diinduksi kristal MSU selama 3 hari kecuali KN. KK diberikan perlakuan kolkisin dan KBBM diberikan perlakuan jus bawang bombai merah selama 7 hari. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah pada sinus orbitalis mencit untuk mengukur kadar IL-1 β dengan menggunakan ELISA. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata kadar IL-1 β pada kelompok kontrol, arthritis gout, kolkisin dan jus bawang bombai merah secara berurut yaitu 36,84 \pm 0,39 pg/dl; 178,59 \pm 2,08 pg/dl; 51,54 \pm 2,14 pg/dl dan 48,23 \pm 2,86 pg/dl. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan signifikan rerata kadar IL-1 β pada antar kelompok perlakuan ($P < 0,05$). Hasil uji *Post Hoc LSD* menunjukkan perbedaan secara signifikan ($P < 0,05$) antar kelompok.

Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata Kunci : IL-1 β , Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Artritis gout yaitu salah satu penyakit yang disebabkan oleh proses peradangan yang terjadi pada persendian karena deposisi kristal monosodium urat (MSU). Penumpukan kristal MSU memicu suatu proses peradangan yang selanjutnya timbul manifestasi seperti kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri, dan kaku pada persendian (Rianti, 2020). Kondisi peradangan pada artritis gout dikaitkan dengan aktivasi aksis *inflammasome nod-like receptor protein 3-Interleukin 1* (NLRP3-IL1). Produksi interleukin-1 beta (IL-1 β) yang dimediasi *inflammasome* NLRP3 memainkan peran penting dalam manifestasi penyakit artritis gout (Szekanecz *et al.*, 2019). Pengobatan artritis gout saat ini terdapat 4 kategori yaitu NSAID, kolkisin, kortikosteroid, dan anti IL-1 β (Pillinger dan Mandell, 2020). Kolkisin merupakan terapi yang cukup efektif, namun memiliki efek samping pada gastrointestinal (Leung *et al.*, 2015). Oleh karena itu perlu adanya pengobatan alternatif yang lebih efektif dan memiliki efek samping minimal bagi tubuh seperti bawang bombai merah (*Allium cepa* L.). Kuersetin pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) memiliki efek anti-inflamasi yang diduga mampu meredakan peradangan pada artritis gout (Khoirunnisa dan Sumiwi, 2019).

Artritis gout adalah radang sendi paling umum di seluruh dunia. Sulit untuk memprediksi kejadian artritis gout secara global dan akurat karena masih kurang data dari banyak negara. *World Health Organization* (WHO)

pada tahun 2016 menyatakan bahwa terdapat 335 juta penduduk di dunia telah mengalami artritis gout. Studi *National Health and Nutrition Examination Survey* melaporkan bahwa pada tahun 2007-2008 prevalensi artritis gout di United States (U.S.) 3,9% lebih banyak laki-laki daripada perempuan dengan perbandingan rasio 3:1 (Singh dan Gaffo, 2020). Prevalensi artritis gout di Indonesia mencapai 713.783 sejumlah 18,95% diantaranya adalah penduduk lansia berusia 75 tahun (Kemenkes RI, 2018). Prevalensi artritis gout di Jawa Tengah pada usia ≥ 15 tahun mengalami peningkatan sekitar 7,2% dari total populasi (Dewi Cahyani *et al.*, 2019). Penelitian ini diharapkan dapat membantu menurunkan angka kejadian artritis gout di Indonesia.

Kuersetin merupakan senyawa polifenol dari derivat flavonoid yang dapat ditemukan pada berbagai sumber makanan seperti buah dan sayuran (Pareek *et al.*, 2017). Kandungan kuersetin paling banyak terdapat pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) (Blood *et al.*, 2010). Kandungan kuersetin dalam bawang bombai merah memiliki peran sebagai antioksidan dan anti-inflamasi (Khoirunnisa dan Sumiwi, 2019). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kuersetin dapat membantu penyembuhan luka diabetes melalui peningkatan aktivitas antioksidan dan menghambat proses inflamasi yang berlebih (Ahmed *et al.*, 2018). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa kuersetin mampu menghambat proses peradangan yang ditandai dengan penurunan kadar IL-1 β dan TNF α (Huang *et al.*, 2012).

Kondisi peradangan pada artritis gout disebabkan oleh penumpukan kristal MSU (Ragab *et al.*, 2017). Senyawa kuersetin pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) menyebabkan penurunan produksi kadar asam urat (Aini, Faisal, dan Marwan, 2020). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa kuersetin juga berperan sebagai anti-inflmasi pada mencit model artritis gout yang diinduksi oleh kristal MSU dengan cara menghambat rekrutmen leukosit (Ruiz-Miyazawa *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya menyebutkan peran kuersetin dalam menghambat proses inflamasi melalui penghambatan ekspresi NLRP3 sehingga mampu menurunkan produksi IL-1 β (Zhang *et al.*, 2015). Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh terapi pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat mempengaruhi kadar IL-1 β mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- c. Mengetahui rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin 0,0026 mg/20g mencit + 0,0013 mg/20g mencit.
- d. Mengetahui rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/c yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dosis 0,49 g/20g mencit.
- e. Menganalisis perbedaan rerata kadar IL-1 β pada semua kelompok perlakuan penelitian.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan referensi untuk penelitian berikutnya mengenai pengaruh terapi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat umum mengenai pengaruh terapi jus bawang bombai merah

(*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mediator Inflamasi

2.1.1 Interleukin-1 β

2.1.1.1 Definisi Interleukin-1 β

Interleukin-1 β (IL-1 β) adalah sitokin pro-inflamasi kuat untuk respon *host defensive*. IL-1 β dapat meningkatkan ekspresi ICAM-1 pada sel endotel sehingga merangsang infiltrasi neutrophil ke dalam jaringan yang terkena (Rosyanti dan Hadi, 2020).

2.1.1.2 Cara Pengeluaran Interleukin-1 β

Neutrofil pada pasien artritis gout akan dirangsang oleh kristal MSU untuk menentukan aktivasi inflamassome NLRP-3 yang kemudian akan memproduksi IL-1 β . Berdasarkan penelitian Fujita tahun 2021 kadar IL-1 β artritis gout dapat diukur dengan menggunakan *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) kit (Fujita *et al.*, 2021) .

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) berfungsi dalam interaksi sel matriks. ICAM-1 dapat dikaitkan dengan berbagai penyakit dan kondisi inflamasi dan penyakit autoimun. ICAM-1 yang rendah pada permukaan sel dapat diatur terhadap sejumlah mediator inflamasi termasuk sitokin pro inflamasi

seperti IL-1 β (Ying *et al.*, 2009). Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mengandung senyawa kuersetin yang bermanfaat sebagai respon anti-inflamasi (Blood *et al.*, 2010). Senyawa kuersetin terbukti dapat menghambat ekspresi ICAM-1 yang diinduksi oleh IL-1 β (Ying *et al.*, 2009)

2.2 Arthritis Gout

2.2.1 Definisi Arthritis Gout

Arthritis gout merupakan penyakit kronis yang disebabkan oleh deposisi kristal MSU di persendian, ginjal, dan jaringan ikat lain sebagai akibat hiperurisemia yang telah berlangsung kronik (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018).

2.2.2 Fase Arthritis Gout

Perjalanan penyakit arthritis gout terjadi dalam tiga fase, yaitu :

- a. *Gout* akut: fase peradangan yang berkembang pesat, biasanya hanya pada satu sendi, panas berlebih dan pembengkakan yang menyakitkan. Kristal MSU memicu respon peradangan pada persendian atau jaringan di sekitar persendian (Engel *et al.*, 2017).
- b. *Periode* interkritis: fase penyakit yang tidak aktif secara klinis antara 2 *flare*. Pasien arthritis gout juga mengalami hiperurisemia, yang dapat menyebabkan peningkatan deposisi kristal MSU di jaringan. Periode interkritis menjadi lebih pendek seiring dengan perkembangan penyakit (Engel *et al.*, 2017).

- c. *Gout* kronis: fase yang ditandai dengan peradangan sendi jangka panjang, yang menyebabkan nyeri sendi saat istirahat dan/atau saat bergerak (Engel *et al.*, 2017).

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Berikut ini merupakan penyebab dan faktor risiko dari penyakit artritis gout adalah :

- a. Hiperurisemia

Hiperurisemia merupakan peningkatan asam urat darah yang menjadi salah satu faktor risiko pemicu artritis gout. Hasil penelitian menjelaskan bahwa lebih dari 2000 orang dewasa yang lebih tua telah memiliki kadar asam urat diatas 9 mg/dl dan tiga kali lebih rentan untuk kambuh dibandingkan mereka yang kadarnya dibawah 6 mg/dl (Richard dan Karmiatun, 2017).

- b. Usia

Kadar asam urat akan bertambah sejalan dengan pertambahan usia. Menurut penelitian Richard (2017) seiring bertambahnya usia jumlah asam urat di dalam darah semakin meningkat sehingga dapat membentuk kristal (Richard dan Karmiatun, 2017).

- c. Makanan dan Minuman

Sumber makanan yang dapat menyebabkan hiperurisemia dan asam urat seperti makanan laut (misalnya, udang, lobster), organ (misalnya, hati, dan ginjal), dan daging merah (babi, sapi). Beberapa minuman seperti alkohol, minuman manis, soda, dan

sirup jagung fruktosa tinggi juga dapat menyebabkan penyakit artritis gout (Richard dan Karmiatun, 2017).

2.2.4 Patofisiologi

Hiperurisemia merupakan faktor dalam perkembangan artritis gout karena dapat meningkatkan nukleasi kristal MSU. Kelarutan MSU ditentukan oleh konsentrasinya dan faktor-faktor yang mempengaruhi nukleasi dan pertumbuhan kristal. Peradangan dimulai ketika makrofag memfagositosis kristal MSU dan memicu pembentukan dan aktivasi kompleks protein sitoplasma (NLRP3 *inflammasome*). Kompleks ini kemudian merekrut caspase-1, yang mengaktifkan pro-IL-1 β menjadi IL-1 β . IL-1 β memainkan peran penting dalam respon inflamasi pada artritis gout. IL-1 β menginduksi terjadinya pelebaran pembuluh darah, akumulasi monosit dan meningkatkan kaskade inflamasi. Sekresi IL-1 β yang lebih lanjut dapat menyebabkan kerusakan tulang dan tulang rawan (Richard dan Karmiatun, 2017).

2.2.5 Kristal Monosodium Urat

Monosodium urat (MSU) membentuk kristal ketika konsentrasi plasma terlalu tinggi, yaitu sekitar 7,0 mg/dl. Kadar MSU pada darah bukan satu-satunya faktor yang berkontribusi terhadap pembentukan kristal. Hal ini terbukti pada beberapa penderita hiperurisemia yang asimtomatik dalam waktu lama sebelum serangan pertama artritis gout (Widyanto, 2017).

Akumulasi kristal MSU berinteraksi dengan fagosit melalui dua mekanisme. Mekanisme pertama adalah dengan cara aktivasi sel melalui jalur konvensional yaitu melalui opsonisasi dan fagositosis serta pelepasan mediator inflamasi. Mekanisme lainnya melalui kristal MSU berinteraksi langsung dengan membran lipid dan protein melalui membran sel dan glikoprotein pada fagosit (Widyanto, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Yu *et al.*, (2019) pada tikus jantan C57BL6/J (B6), berusia 6-8 minggu, disuntik intraperitoneal dengan kristal MSU yang tersuspensi dalam PBS (3 mg/0,5 ml). Interaksi antara MSU dan makrofag merangsang *inflammasome* NLRP3 dan dengan demikian memecah pro-IL-1 β menjadi IL-1 β (Yu *et al.*, 2019).

2.2.6 Induksi pada Arthritis Gout

Induksi arthritis gout secara *in-vivo* pada penelitian sebelumnya telah dilakukan dengan induksi potassium oksalat dosis 250 mg/kg secara intraperitoneal dapat menimbulkan arthritis gout dalam 3 hari, tetapi menyebabkan hewan uji memiliki sensitivitas yang rendah pada obat (Patil *et al.*, 2021). Induksi kristal MSU dosis 50 μ l memiliki kelebihan pathogenesis yang mirip dengan asam urat. Induksi telah berhasil karena munculnya penebalan pada telapak kaki hewan coba akibat peradangan dan dapat diukur dengan *vernier caliper*. (Shin *et al.*, 2020).

Penelitian terdahulu tahun 2009 menyampaikan bahwa induksi arthritis gout telah berhasil dilakukan dengan penyuntikan kristal MSU

0,5 mg yang dilarutkan dalam 20 µl PBS bebas endotoksin pada intraakular tibio-tarsal *joint (ankle)* (Torres *et al.*, 2009). Kombinasi antara 50 µl kristal MSU dan potassium oksonat dosis 250 mg/kg dapat dilakukan untuk menginduksi artritis gout dengan cara mengaktivasi NLRP3. Namun model kombinasi ini memiliki kekurangan yaitu pada waktu yang dibutuhkan lebih lama serta sulit dilakukan karena diperlukan keterampilan khusus saat dilakukan injeksi kristal MSU (Shin *et al.*, 2020).

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

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah salah satu bumbu masakan yang sudah lama dibudidayakan. Umbi dari bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dipergunakan sebagai sumber makanan, karena selain memiliki rasa yang sedap bawang bombai merah mengandung zat-zat fitokimia yang mempunyai efek farmakologis sehingga baik untuk kesehatan (Blood *et al.*, 2010).

2.3.1 Taksonomi

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

- a) Kingdom : *Plantae*
- b) Divisi : *Angiosperm*
- c) Kelas : *Monokotil*
- d) Ordo : *Asparagales*

- e) Famili : *Alliaceae*
- f) Genus : *Allium*
- g) Spesies : *Cepa*
- h) Variasi : *Aggregatum*

2.3.2 Morfologi Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.)

Morfologi bawang bombai merah (Gambar 2.1) menurut V.A. Sathiyamurthy *et al.*, (2017) yaitu memiliki sistem akar bawang bombai merah dangkal dan berserabut. Bawang bombai merah memiliki daun yang terdiri dari selubung dan rongga berbentuk linier, silindris, dan mampu tumbuh hingga 40 cm dengan diameter hingga 1 cm. Daun bawang bombai merah berbentuk seperti piringan yang dikelilingi sejumlah lapisan konsentris. Bawang bombai merah memiliki bunga dengan diameter 3-5 cm yang terdiri dari kumpulan banyak bunga kecil yang masing-masing terdiri 5 hingga 10 bunga. Bawang bombai merah memiliki buah berbentuk bulat yang membungkus 2 sampai 3 biji. Biji bawang merah saat muda berwarna putih dan menghitam seiring usia.



Gambar 2. 1 Tanaman Bawang Bombai Merah (Hapsary, 2017)

2.3.3 Kandungan Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.)

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) banyak mengandung flavonoid. Kuersetin merupakan kandungan utama dalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.), merupakan golongan flavonol yang mempunyai gugus keton pada atom C-4 dan gugus hidroksi pada atom C-3 dan C-5 yang bertetangga dari flavon dan flavonol (Ladeska *et al.*, 2020). Peran kuersetin adalah bertindak sebagai antioksidan, antikanker, anti kolesterol, anti inflamasi, anti diabetes, anti viral, anti pirai, anti asma, anti alergi, anti osteoporosis dan banyak aktivitas lainnya. (Anggrainy, 2018).

Senyawa fenol adalah antioksidan yang ditemukan pada tanaman. Kandungan senyawa fenol banyak dikenal luas sebagai anti radikal bebas (Ladeska *et al.*, 2020). Saponin berperan sebagai zat antimikroba dan berperan sebagai antibakteri dengan cara mengganggu kestabilan membran sel bakteri dan menyebabkan sel bakteri lisis (Pratomo, 2020)

2.4 Mencit Jantan

Mencit jantan merupakan jenis mencit yang berasal dari wilayah mediterania yang menuju ke China (University of Michigan Museum of Zoology, 2020). Mencit jantan memiliki panjang 65 hingga 95 mm dari ujung hidung hingga ujung tubuhnya, ekornya sepanjang 60 hingga 105 mm. Warna bulu mereka berkisar dari coklat muda sampai hitam, dan mereka umumnya memiliki perut putih atau kekar. Beratnya berkisar antara 12 hingga 30 g (University of Michigan Museum of Zoology, 2020). Mencit merupakan

hewan uji yang sering digunakan pada penelitian sebagai hewan percobaan. Mencit memiliki banyak kelebihan yaitu mudah ditangani, mudah berkembang biak, mudah dirawat dan reaksi obat dapat terlihat dengan cepat di tubuh mencit. Pada penelitian ini mencit merupakan salah satu hewan uji yang dipakai karena selain mudah dalam penanganannya mencit memiliki harga relative murah. Selain itu, mencit memiliki kekurangan yaitu untuk pemberian secara oral cukup sulit dilakukan karena ukurannya yang kecil (Rahayu, 2015)



Gambar 2.2 Mencit Jantan (Lunenfeld-Tanembaum Research Institute, 2019)

2.5 Hubungan Jus Bawang Bombai Merah dengan Interleukin-1 β

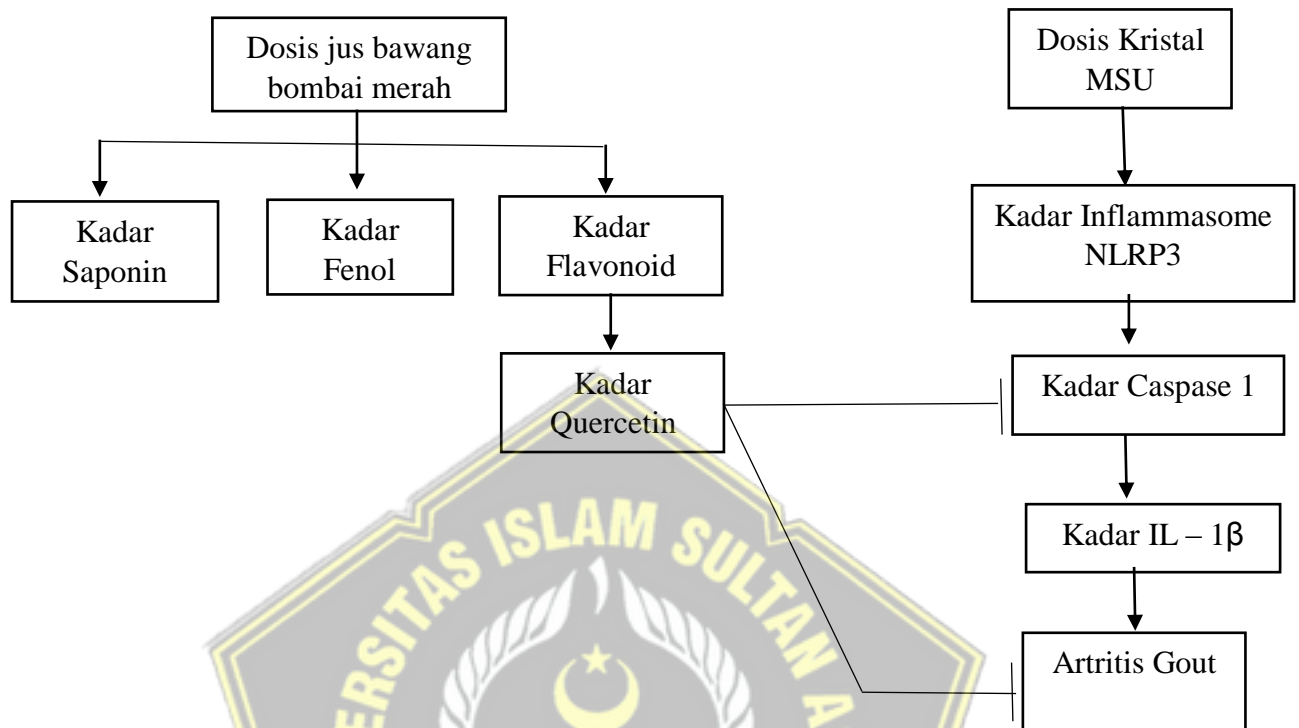
Bawang bombai merah mengandung senyawa flavonoid yang di diduga memberikan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan (Khoirunnisa dan Sumiwi, 2019). Kuersetin merupakan senyawa polifenol dari derivate flavonoid dan memiliki kandungan yang paling banyak pada bawang bombai merah (Pareek *et al.*, 2017).

IL-1 β adalah sitokin proinflamasi yang dapat dapat memicu kaskade inflamasi dan memainkan peran utama dalam proses inflamasi. Sitokin

proinflamasi yang berlebihan dilepaskan oleh neutrofil atau monosit dapat memicu proses peradangan dan memperburuk kerusakan. (Cheng *et al.*, 2019). Penelitian sebelumnya menyampaikan bahwa kuersetin menurunkan ekspresi ICAM-1 dengan memberikan efek anti-inflamasi kemudian dapat menghambat kadar IL-1 β (Cheng *et al.*, 2019).



2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. 3 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. 4 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

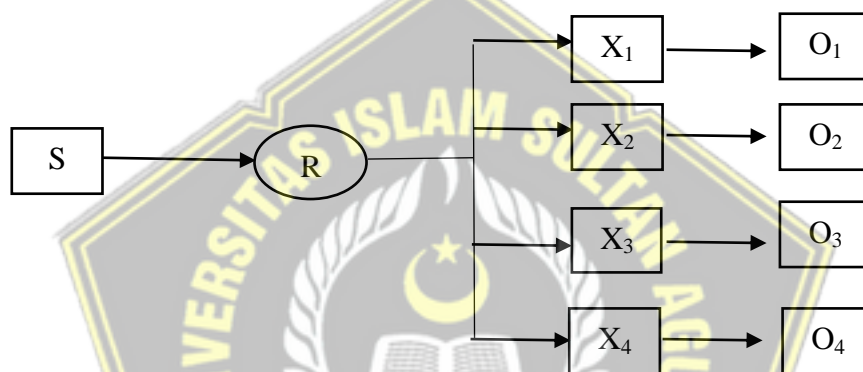
Jus bawang bombai merah (*Allium cepa L.*) dapat mempengaruhi kadar IL-1 β mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

BAB III

Metode Penelitian

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental, dengan menggunakan hewan coba berupa mencit jantan (Galur Balb/C) dengan rancangan penelitian “*post-test only kontrol 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 arthritis gout terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.

X3 = Kelompok arthritis gout + kolkisin terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.

X4 = Kelompok arthritis gout + jus bawang bombai merah sendiri atau 5 ekor mencit jantan galur Balb/C.

O1 = Observasi kelompok kontrol. Mencit hanya diberi pakan standar dan aquades.

O2 = Observasi kelompok arthritis gout. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar dan aquades.

O3 = Observasi kelompok artritis gout + kolkisin. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan kolkisin.

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

3.2 Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1 Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel bebas

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

3.2.1.2 Variabel tergantung

Kadar Interleukin-1 β

3.2.1.3 Variabel prakondisi

Induksi Arthritis Gout

3.2.2 Definisi Operasional

3.2.2.1 Jus bawang bombai merah

Jus bawang bombai merah didapatkan dengan mengambil daging buah bawang bombai merah saja, kemudian diblender menggunakan air suling dengan rasio perbandingan 1: 1. Jus bawang bombai merah ini diberikan ke kelompok perlakuan secara gavage oral sebanyak 1x sehari selama 7 hari dengan dosis 0,49 ml.

Skala : Nominal

3.2.2.2 Interleukin-1 β

Kadar IL-1 β merupakan kadar serum interleukin-1 β yang diambil dari sampel darah vena orbital mencit. Pengambilan sampel dengan menggunakan pipet hematokrit dan darah yang mengalir ditampung dengan tabung darah Eppendorf sebanyak 1 ml. Kadar IL-1 β diukur menggunakan ELISA kit. Kadar IL-1 β pada mencit normal adalah 70 pg/ml.

Skala : Rasio

3.3 Subjek Uji

Sampel yang digunakan pada penelitian ini menurut kriteria WHO adalah sebesar 5 ekor mencit pada setiap kelompoknya. Total sampel yang akan digunakan adalah 20 ekor mencit akan dibagi menjadi 4 kelompok 1 ekor mencit dilebihkan karena untuk mengatasi *loss of follow*. Populasi penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada.

3.3.1 Kriteria Inklusi

- Umur 8 minggu
- Berat 25-30 gram
- Mencit yang sehat

3.3.2 Kriteria Drop Out

- Mencit yang mati selama masa penelitian

3.3.3 Kriteria Eksklusi

- Mencit yang tidak mengalami pembengkakan setelah diinduksi kristal MSU

3.4 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan
2. Tempat Makan dan Minum Hewan
3. Blender
4. Jarum Suntik
5. Pipet Hematokrit
6. Tabung Sentrifuge
7. Tabung Eppendorf
8. ELISA reader
9. Sonde Oral
10. Jangka Sorong

3.4.2 Bahan Penelitian

1. Bawang bombai merah
2. Air
3. Kristal MSU
4. Pakan Mencit
5. Aquades
6. NaOH

7. Nacl
8. ELISA kit
9. 50 μ l PBS

3.5 Cara Penelitian

3.5.1 Penentuan Dosis

3.5.1.1 Dosis Jus Bawang Bombai Merah

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

3.5.1.2 Dosis Kristal MSU

Dosis kristal MSU yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah mengacu pada penelitian Shin tahun 2020 yaitu dosis yang akan disuntikan sebesar 1 mg yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS. Kristal MSU akan di injeksi 1x sehari selama 3 hari pada telapak kaki kiri mencit jantan galur Balb/C.

3.5.1.3 Dosis Kolkisin

Dosis kolkisin untuk orang dewasa pernah disampaikan oleh Coburn dan Mikuls tahun 2016 bahwa dosis untuk orang dewasa adalah 1 mg lalu diikuti 0,5 mg setelah 1 jam. Berdasarkan dari penelitian tersebut bahwa dosis 1 mg dan dosis 0,5 mg akan dikalikan oleh faktor konversi dosis manusia pada mencit (20 g) dengan perhitungan sebagai berikut :

Dosis kolkisin 1 mg :

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

Dosis kolkisin 0,5 mg :

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

3.5.2 Pembuatan Jus Bawang Bombai Merah

Jus bawang bombai merah dibuat dengan membuang bagian kulit terluar yang tidak dapat dikonsumsi dan bagian yang dapat dikonsumsi bisa ditimbang. Bagian yang dapat dikonsumsi di potong hingga menjadi bagian kecil dan di blender dengan dicampur air dengan rasio perbandingan 1:1 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. Pertama 250 mg asam urat ditambahkan ke dalam 45 ml air suling yang mengandung 300 μ l NaOH 5 M, kemudian dididihkan larutan sampai asam urat benar-benar larut, selanjutnya saring dengan saringan 0,45 M. Satu ml NaCl 5 M dimasukkan dalam larutan panas kemudian di simpan di suhu 26°C dengan tujuan memungkinkan terjadinya kristalisasi. Setelah 10 hari kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan mengering di udara dengan kondisi steril.

3.5.4 Prosedur Penelitian

3.5.4.1 Adaptasi Mencit

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

3.5.4.2 Induksi Kristal MSU

Semua hewan coba dilakukan induksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x

sehari selama 3 hari kemudian injeksi pada bagian telapak kaki kiri. Aspirasi cairan sendi atau tofi kemudian dapat diukur melalui jangka sorong apakah terdapat gambaran kristal MSU dengan bentuk jarum untuk penegakkan diagnosis arthritis gout.

3.5.4.3 Identifikasi Randomisasi

Identifikasi dilakukan pada hari ke-1 sampai ke-3 melalui jangka sorong apakah terdapat gambaran kristal MSU. Dilanjutkan randomisasi dan dibagi menjadi 4 kelompok pada hari ke-4. Setiap kelompok terdiri dari 5 mencit jantan galur Balb/C.

3.5.4.4 Pembagian Kelompok Perlakuan

a. Kelompok Kontrol Normal

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari, kemudian diberi pakan standar dan aquades pada hari ke-8 sampai hari ke-18. Sampel darah diambil pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar IL- β menggunakan ELISA.

b. Kelompok Kontrol Negatif

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari. Pada hari ke-8 s/d hari ke-10 mencit diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x sehari melalui injeksi pada telapak kaki kiri. Sampel

darah diambil pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar IL-1 β .

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

Mencit jantan galur Balb/C diadaptasi selama 7 hari.

Pada hari ke-8 s/d hari ke-10 mencit akan diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x sehari melalui injeksi pada telapak kaki kiri. Pada hari ke-12 s/d hari ke-18, mencit diberikan kolkisin dengan dosis 0,0026 mg/20g mencit diikuti 1 jam setelahnya pemberian dosis 0,0013 mg/20g mencit. Sampel darah diambil pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar IL-1 β .

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

Mencit jantan galur Balb/c diadaptasi selama 7 hari.

Pada hari ke-8 s/d hari ke-10 mencit diinduksi dengan 1 mg kristal MSU yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS 1x sehari melalui injeksi pada telapak kaki kiri. Pada hari ke-12 s/d hari ke-18, mencit akan diberikan jus bawang bombai merah melalui oral gavage dengan dosis 0,49 g/20g mencit. Sampel darah diambil pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar IL-1 β .

3.5.4.5 Pengambilan Darah

Pengambilan sampel darah pada mencit dilakukan dengan cara menusukan pipet hematokrit pada bagian sinus orbitalis atau medial canthus mata di bawah bola mata ke arah foramen opticus. Pipet hematokrit diputar hingga plexus kemudian dikembalikan sesuai dengan jumlah putaran. Darah yang keluar ditampung pada Eppendorf.

3.5.5 Cara Pemeriksaan

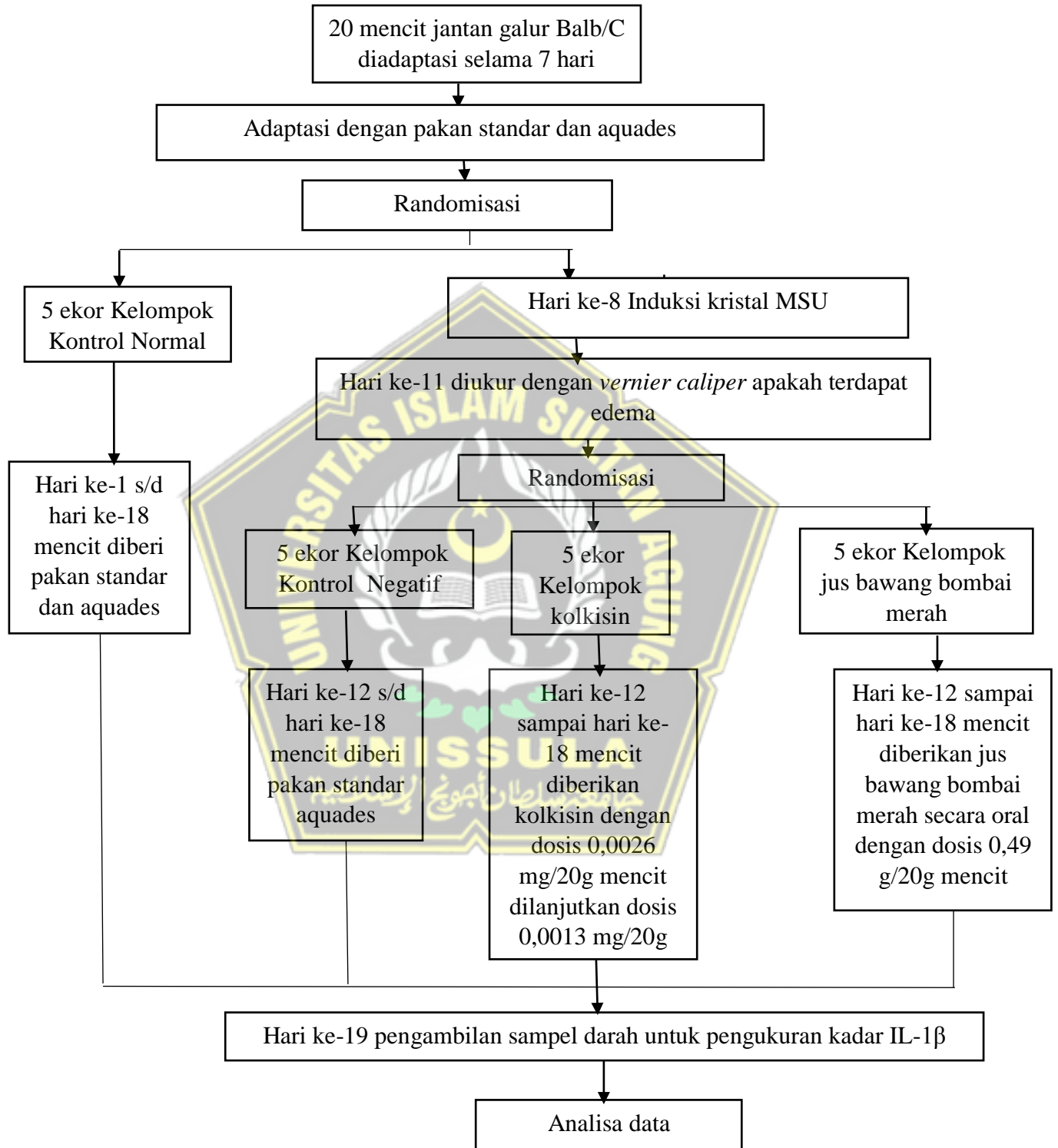
Pengukuran kadar IL1 β dilakukan dengan metode ELISA dan menggunakan alat ELISA kit dengan sampel yang berasal dari serum darah vena orbital mencit. Darah sebanyak 1cc ditampung dalam tabung Eppendorf dan biarkan di suhu kamar dalam posisi miring selama dua jam, kemudian dilakukan sentrifuge kecepatan 9000 rpm selama 15 menit suhu 4°C hingga terbentuk dua fase. Serum darah (bagian berwarna kuning) yang terbentuk diletakkan pada pelat mikro Anti-tag selanjutnya masukkan 50 μ l *antibody cocktail* ke masing-masing well. Inkubasi pada suhu ruang selama 1 jam sebelum dicuci dengan *wash buffer*. Kemudian ditambahkan *TMB development solution* sebanyak 100 μ l ke masing-masing well dan diinkubasi 10 menit di tempat gelap. Langkah terakhir yaitu tambahkan 100 μ l stop solution ke setiap well dan dilihat OD (*optical density*) pada 450 nm menggunakan spektrofotometer.

3.5.6 Pengajuan *Ethical Clearance*

Ethical clearance penelitian diajukan ke Komisi Bioetika penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.



3.6 Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat pemeliharaan dan induksi hewan dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Tempat untuk pengujian sampel dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Waktu yang diperlukan dalam penelitian ini adalah bulan Agustus 2022.

3.8 Analisa Hasil

Data didapatkan dengan melakukan perhitungan kadar IL-1 β menggunakan metode ELISA. Skala data variabel IL-1 β adalah rasio sehingga perlu dilakukan uji parametrik dengan syarat data distribusi normal, homogen dan sampel diambil secara random. Data distribusi normal menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan data distribusi homogen dapat dilakukan uji homogenitas *Levene test*. Didapatkan hasil nilai $p > 0,05$ pada uji *Shapiro-Wilk* dan didapatkan nilai $p > 0,05$ pada uji *Levene test*. Data berdistribusi normal dan homogen maka selanjutnya dianalisis dengan uji *One Way Anova* dan dilanjut dengan *post hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil uji *Anova* didapatkan nilai $p < 0,05$ maka artinya terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Hasil *post hoc LSD* didapatkan nilai $p < 0,05$ maka artinya terdapat perbedaan bermakna disetiap kelompok.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa L.*) terhadap kadar interleukin-1 β telah dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada sejak 8 Agustus 2022 sampai dengan tanggal 25 Agustus 2022. Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit jantan galur Balb/C sebanyak 20 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok uji. Kelompok KN adalah kelompok kontrol tidak diinduksi MSU hanya diberi pakan standar, KGA adalah kelompok yang diinduksi kristal MSU, kelompok KK adalah kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin, dan kelompok KBBM adalah kelompok induksi kristal MSU yang diberi perlakuan jus bawang bombai merah (*Allium cepa L.*).

Induksi kristal MSU dilakukan pada telapak kaki mencit di hari ke 8,9 dan 10 penelitian. Kristal MSU hanya diberikan pada kelompok arthritis gout, kelompok kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah. Pada kelompok kontrol tidak dilakukan induksi kristal MSU karena digunakan sebagai kelompok pembanding untuk mengetahui perbedaan pada kelompok perlakuan. Seluruh hewan coba pada masa penelitian tidak ada yang mengalami *drop out* sehingga dapat dilanjutkan sampai akhir penelitian. Semua hewan coba dalam penelitian dalam keadaan arthritis gout kecuali KN, ditandai dengan pembengkakan pada telapak kaki mencit kemudian diukur

menggunakan *vernier caliper* setelah induksi kristal MSU akibat inflamasi.

Ukuran pembengkakan telapak kaki mencit dapat dilihat dalam Tabel 4.1

Tabel 4. 1. Rerata(\pm SD) Diameter Telapak Kaki Mencit Sesudah Injeksi

Kristal MSU

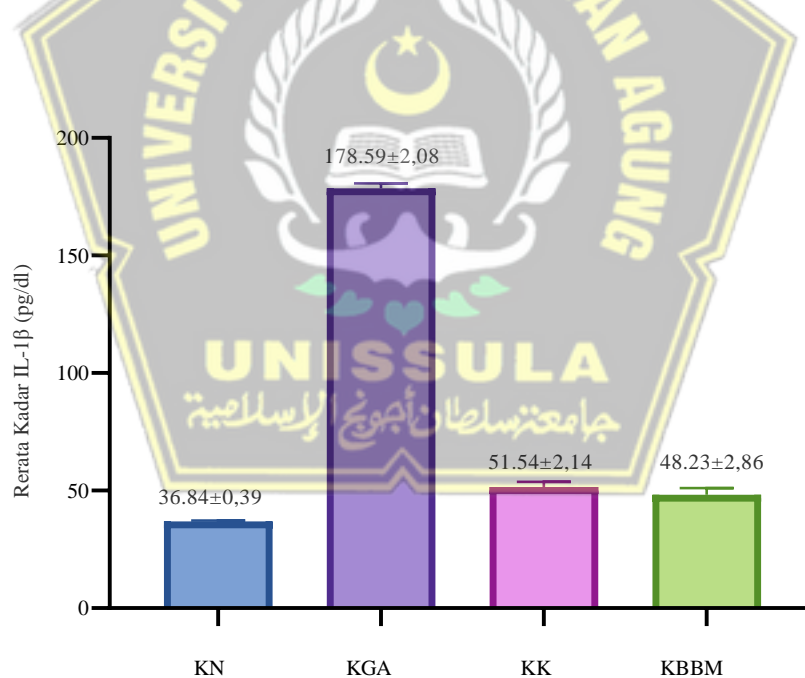
Kelompok	Rerata Diameter Telapak kaki Udem (mm)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Laevne Test</i>	<i>One Way Anova</i>
KN	29,80 \pm 0,836	-	-	-
KGA	58,80 \pm 1,30	0,412		
KK	60,40 \pm 1,14	0,814	0,224	0,074*
KBBM	59,00 \pm 0,70	0,325		

Keterangan : * = tidak berbeda signifikan

KN merupakan kelompok yang tidak diberikan induksi kristal MSU dan KGA, KK, dan KBBM merupakan kelompok yang diberikan perlakuan induksi kristal MSU sehingga kelompok KN tidak mengalami pembengkakan. Hasil rerata ukuran telapak kaki mencit pada kelompok KN memiliki ukuran telapak kaki yang jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok KGA, KK, KBBM yang telah diinduksi kristal MSU. Ketiga kelompok KGA, KK, dan KBBM kemudian diuji untuk normalitas dan homogenitasnya. Hasil uji *Shapiro Wilk* kelompok KGA, KK, dan KBBM setelah induksi MSU diperoleh data terdistribusi normal ($p>0,05$) dan hasil uji *Levene Test* diperoleh varian data homogen ($p>0,05$). Hasil uji *One way* $p=0,074$ ($p>0,05$) maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok terhadap rerata ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/c setelah diinduksi kristal MSU.

Hasil ini menunjukkan bahwa ketiga kelompok tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok terhadap rerata ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/C setelah diinduksi kristal MSU. Kemudian hasil tersebut menunjukkan bahwa ketiga kelompok yang diinduksi oleh kristal MSU sebanding dan kemudian dapat diberikan perlakuan lebih lanjut sesuai dengan kelompoknya.

Kadar IL-1 β diukur di akhir perlakuan, yaitu hari ke-19 dengan mengambil sampel dari sinus orbitalis. Rerata IL-1 β diukur dengan menggunakan *Enzymlinked Immunosorbent Assay* (ELISA) kit dan rerata kadar IL-1 β di deskripsikan pada Gambar 4.1 sebagai berikut:



Gambar 4. 1. Grafik Rerata Kadar IL-1 β

Gambar di atas menunjukkan bahwa rerata kadar IL-1 β pada kelompok kontrol (36,84 \pm 0,39 pg/dl) paling rendah dibandingkan dengan kelompok

arthritis gout, kelompok kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah. Rerata kadar IL-1 β kelompok jus bawang bombai merah (48,23 \pm 2,86 pg/dl) lebih rendah dibandingkan dengan rerata kelompok arthritis gout dan kelompok kolkisin, namun lebih tinggi jika dibandingkan rerata kelompok kontrol. Rerata kadar IL-1 β pada kelompok kolkisin (51,54 \pm 2,14 pg/dl) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok arthritis gout tetapi lebih tinggi dari pada kelompok kontrol dan kelompok jus bawang bombai merah.

Hasil kadar IL-1 β pada keempat kelompok kemudian diuji normalitas distribusi data dengan *Shapiro Wilk* dan homogenitas distribusi data dengan *Levene's Test*. Hasil uji statistik rerata kadar IL-1 β ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4. 2. Hasil Uji Statisitik Kadar IL- β keempat Kelompok

Kelompok	Rerata Kadar IL-1 β (pg/dl)	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene's test</i>	<i>One Way Anova</i>
KN	36.84 \pm 0,39	0,924*		
KGA	178.59 \pm 2,08	0,699*	0,137**	0,000***
KK	51.54 \pm 2,14	0,798*		
KBBM	48.23 \pm 2,86	0,6668*		

Keterangan: * = distribusi normal, ** = varian homogen, *** = beda signifikan

Kadar IL-1 β di keempat kelompok terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan memiliki varian data yang homogen ($p > 0,05$). Data dengan distribusi normal dan homogen maka syarat untuk uji parametrik terpenuhi, sehingga dapat dilakukan dengan menggunakan *One way Anova* untuk tes hipotesis dan

dilanjut dengan Post Hoc LSD untuk menilai perbedaan di antara kedua kelompok. Uji *One Way Anova* diperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima. Berdasarkan data di atas maka dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi dengan kristal MSU. Selanjutnya untuk mengetahui perbedaan kadar IL-1 β antara satu kelompok dengan kelompok yang lain dilakukan uji dengan *Post Hoc LSD* dan dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3 Hasil Uji *Post Hoc* LSD terhadap Kadar IL- β Keempat Kelompok

Kelompok	KN	KGA	KK	KBBM
KN	-	0,000*	0,000*	0,001*
KGA	0,000*	-	0,000*	0,000*
KK	0,000*	0,000*	-	0,023*
KBBM	0,001*	0,000*	0,023*	-

Keterangan: * = berbeda signifikan

Pada Tabel 4.3 hasil uji *post hoc LSD* didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar IL-1 β pada kelompok KN dan KGA ($p=0,000$); KN dan KK ($p=0,000$); KN dan KBBM ($p=0,000$); KGA dan KK ($p=0,000$); KGA dan KBBM ($p=0,000$); KK dan KBBM ($p=0,023$).

4.2. Pembahasan

Hasil rerata diameter ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/C pada kelompok artritis gout, kelompok kolkisin dan kelompok jus bawang

bombai merah menunjukkan hasil lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini dikarenakan pada kelompok artritis gout, kelompok kolkisin serta kelompok jus bawang bombai merah telah dilakukan induksi kristal MSU sehingga didapatkan pembengkakan pada telapak kaki mencit. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu setelah dilakukan induksi 1 mg kristal MSU yang larut dalam 50 μ l PBS telah berhasil membuat tikus menjadi artritis gout, karena munculnya pembengkakan pada telapak kaki hewan coba (Patil *et al.*, 2021). Induksi kristal MSU pada artritis gout ditandai dengan pengeluaran neutrofil dan kemudian akan memicu peradangan NLRP-3 sehingga terjadi pelepasan IL-1 β . Neutrofil yang keluar akan menginfiltrasi persendian sehingga akan menyebabkan proses peradangan akut (Fine *et al.*, 2020).

Rerata kadar IL-1 β pada kelompok kontrol adalah $36,84 \pm 0,48$ pg/dl yang terendah dibandingkan dengan kadar IL-1 β kelompok lain. Hal ini dikarenakan kelompok kontrol tidak dilakukan induksi kristal MSU, sehingga pada mencit kelompok kontrol tidak didapatkan keadaan artritis gout. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian (Shin *et al.*, 2020) yaitu pada kelompok kontrol normal yang tidak diinduksi kristal MSU didapatkan kadar IL-1 β lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL-1 β kelompok artritis gout.

Hasil rerata kadar IL-1 β pada kelompok artritis gout yang diinduksi kristal MSU saja adalah yang paling tinggi yaitu sebesar $178,59 \pm 2,08$ pg/dl bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok kolkisin dan

kelompok jus bawang bombai merah. Hasil ini sejalan dengan penelitian (Shin *et al.*, 2020) bahwa kadar IL-1 β memiliki kadar tertinggi pada kelompok yang telah diinduksi kristal MSU tanpa diberikan perlakuan lain. Hal ini dikarenakan IL-1 β merupakan sitokin pro inflamasi yang terutama diproduksi oleh monosit atau makrofag dan terlibat dalam berbagai fungsi imunologi seperti proliferasi dan aktivasi (Chung *et al.*, 2016). Kristal MSU merupakan benda asing yang merupakan produk akhir dari metabolisme purin kemudian akan memperantai respon imun seperti makrofag dan monosit sehingga menyebabkan artritis gout. Kristal MSU akan masuk ke dalam sendi bersama melibatkan sel-sel fagosit seperti monosit dan selanjutnya akan mengaktivasi *inflammasome* NLRP-3 yang akan menyebabkan aktivasi caspase-1 melalui interaksi *pyrine domain* dan *caspase-recruitment domain* kemudian akan menghasilkan maturasi pro IL-1 β menjadi bentuk aktif IL-1 β (Manampiring, 2013).

Rerata kadar IL-1 β pada kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin yaitu $51,54 \pm 2,14$ pg/dl, kadar pada kelompok ini jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok artritis gout yang hanya diinduksi kristal MSU. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang telah dilakukan pada tikus galur wistar, pemberian kolkisin dosis 1 mg/kg secara intraperitoneal 1 jam sebelum injeksi kristal MSU, dan selanjutnya diberikan kolkisin 1 hari sekali selama 3 hari (Doss *et al.*, 2016). Kristal MSU akan mengaktivasi *inflammasome* NLRP-3 kemudian akan menghasilkan mediator inflamasi seperti IL-1 β . Menurut penelitian (Fine

et al., 2020) kolkisin dilaporkan dapat menurunkan jumlah neutrofil dengan cara menghambat fungsi penempelan sel neutrofil pada dinding vaskuler, menurunkan motilitas sel neutrofil dan menginhibisi produksi IL-1 β .

Hasil kadar IL-1 β pada penelitian didapatkan lebih rendah pada mencit jantan galur Balb/C yang telah diinduksi oleh kristal MSU kemudian diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) jika dibandingkan dengan mencit jantan galur Balb/c pada kelompok artritis gout. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian sebelumnya (Rahmat *et al.*, 2018) yaitu didapatkan bahwa kadar asam urat serum lebih rendah pada kelompok yang diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) daripada kelompok kadar asam urat serum yang tidak diberi jus bawang bombai merah dikarenakan bawang bombai merah mengandung senyawa kuersetin. Kuersetin yang terkandung dalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat menekan produksi sitokin pro-inflamasi, senyawa tersebut dapat menghambat aktivasi enzim proteolitik caspase-1 yang dimediasi oleh pengaktifan NLRP-3 setelah itu akan menghambat dari sekresi IL-1 β (Cheng *et al.*, 2019). Penelitian ini menggunakan jus bawang bombai merah yang diberikan kepada mencit adalah 3,5 mg dikarenakan hal ini sejalan dengan penelitian (Rahmat *et al.*, 2018) yang menyatakan bahwa dosis efektif jus bawang bombai adalah 3,5mg. Jus bawang bombai merah mempunyai efek terapeutik dalam anti-inflamasi dan anti-oksidan dikarenakan terdapat keberadaan senyawa bioaktif seperti kuersetin

(Marefati *et al.*, 2021). Berdasarkan data di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah yang diduga memiliki kandungan senyawa kuersetin dalam bawang bombai merah mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi dengan kristal MSU.

Hasil uji *post hoc* LSD kelompok kolkisin dengan kelompok jus bawang bombai merah didapatkan $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah. Hasil uji *post hoc* LSD kelompok kontrol dengan kelompok jus bawang bombai merah didapatkan $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah mampu menurunkan kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU sehingga dapat dijadikan terapi alternatif untuk penyakit artritis gout.

Penelitian ini masih memiliki keterbatasan sediaan efektif bawang bombai merah untuk menurunkan kadar IL-1 β supaya mendekati kelompok normal. Pengukuran keberhasilan induksi MSU hanya dari pengukuran pembengkakan telapak kaki, sehingga perlu ditambah dengan pemeriksaan lain untuk memastikan keberadaan kristal urat misal dengan aspirasi cairan sendi.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa :

- 5.1.1 Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2 Rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang tidak diinduksi kristal MSU dan hanya diberi pakan standar adalah $36.84 \pm 0,39$ pg/dl.
- 5.1.3 Rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah $178.59 \pm 2,08$ pg/dl.
- 5.1.4 Rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin adalah $51.54 \pm 2,14$ pg/dl.
- 5.1.5 Rerata kadar IL-1 β pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah $48.23 \pm 2,86$ pg/dl.
- 5.1.6 Rerata kadar IL-1 β antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait yang dapat peneliti ajukan adalah :

- 5.2.1 Perlu diteliti variasi sediaan bawang bombai merah untuk mengetahui sediaan yang efektif untuk menurunkan kadar IL-1 β dan mudah untuk dikonsumsi
- 5.2.2 Perlu diteliti untuk memastikan mencit yang mengalami artritis gout selain melalui pengukuran pembengkakan telapak kaki.



DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, O.M., Mohamed, T., Moustafa, H., Hamdy, H., Ahmed, R.R., Aboud, E., 2018. Quercetin and low level laser therapy promote wound healing process in diabetic rats via structural reorganization and modulatory effects on inflammation and oxidative stress. *Biomed. Pharmacother.* 101, 58–73. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.040>
- Aini, P.N., Faisal, Marwan, D.W., 2020. Analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium cepa L*) Terhadap Kadar Asam Urat Darah Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Jantan yang Diinduksi Kalium Oksonat. *J. UNJA* 8, 147–153.
- Anggrainy, A., 2018. Sintesis, Karakterisasi, dan Prediksi In Silico Aktivitas Senyawa Metoksi Tiokuarsetin sebagai Kandidat Antidiabetes. *Univ. Hasanuddin* 56.
- Blood, I.N., Level, G., Wistar, I.N., With, R., Wulandari, C.E., 2010. Pengaruh pemberian ekstrak bawang merah (*allium ascalonicum*) terhadap penurunan kadar glukosa darah program pendidikan sarjana kedokteran universitas diponegoro tahun 2010 1–17.
- Cheng, S.C., Huang, W.C., Pang, J.H.S., Wu, Y.H., Cheng, C.Y., 2019. Quercetin inhibits the production of il-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in arpe-19 cells via the mapk and nf-kb signaling pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20122957>
- Chung, Y.H., Kim, D.H., Lee, W.W., 2016. Monosodium urate crystal-induced pro-interleukin-1 β production is post-transcriptionally regulated via the p38 signaling pathway in human monocytes. *Sci. Rep.* 6, 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep34533>
- Dewi Cahyani, F., Surachmi, F., Setyowati, E., 2019. Effect on The Decrease Intensity Gymnastics Rheumatic Pain in Patients Gout Arthritis, *jendela nursing journal*.
- Doss, H.M., Dey, C., Sudandiradoss, C., Rasool, M.K., 2016. NU. *Life Sci.* <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.004>
- Engel, B., Just, J., Bleckwenn, M., Weckbecker, K., 2017. Treatment options for gout. *Dtsch. Arztebl. Int.* 114, 215–222. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0215>
- Fine, N., Gracey, E., Dimitriou, I., Rose, J. La, Glogauer, M., Rottapel, R., 2020. GEF-H1 Is Required for Colchicine Inhibition of Neutrophil Rolling and Recruitment in Mouse Models of Gout. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900783>
- Fujita, Y., Yago, T., Matsumoto, H., Asano, T., Matsuoka, N., Temmoku, J., Sato, S., Yashiro-Furuya, M., Suzuki, E., Watanabe, H., Kawakami, A., Migita, K., 2021. Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) potentiates uric acid-

- induced IL-1 β production. *Arthritis Res. Ther.* 23, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02508-9>
- 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. *J. Pharm. Pharmacol.* 64, 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>
- Kemendes RI, 2018. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan RI* 53, 1689–1699.
- Khoirunnisa, I., Sumiwi, S.A., 2019. Flavonoid pada berbagai aktivitas farmakologi. *Fak. Farm. Universitas Padjajaran* 17–02, 131–142.
- Ladeska, V., Rindita, Amyra, N., Veranthy, T.D., 2020. Analisa Fisikokimia dan Aktivitas Antioksidan Umbi Bawang Bombay (*Allium cepa L.*). *J. Jamu Indones.* 5, 56–67.
- Leung, Y.Y., Yao Hui, L.L., Kraus, V.B., 2015. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin. Arthritis Rheum.* 45, 341–350. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.013>
- Manampiring, A.E., 2013. Hiperurisemia Dan Respons Imun. *J. Biomedik* 3. <https://doi.org/10.35790/jbm.3.2.2011.865>
- Marefati, N., Ghorani, V., Shakeri, F., Boskabady, M., Kianian, F., 2021. A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents. *Pharm. Biol.* 59, 285–300. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1874028>
- Pareek, S., Sagar, N.A., Sharma, S., Kumar, V., 2017. Onion (*allium cepa L.*). *Fruit Veg. Phytochem. Chem. Hum. Heal. Second Ed.* 2, 1145–1161. <https://doi.org/10.1002/9781119158042.ch58>
- Patil, T., Soni, A., Acharya, S., 2021. A brief review on in vivo models for Gouty Arthritis. *Metab. Open* 11, 100100. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018. Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout.
- Pillinger, M.H., Mandell, B.F., 2020. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin. Arthritis Rheum.* 50, S24–S30. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.010>
- Pratomo, B., 2020. daya hambat ekstrak etanol daun ketapang (*terminalia cattapa l.*) metode maserasi terhadap pertumbuhan bakteri staphylococcus aureus atcc 6538 karya tulis ilmiah.
- Ragab, G., Elshahaly, M., Bardin, T., 2017. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J. Adv. Res.* 8, 495–511. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.008>
- Rahayu, A.U., 2015. Tugas pendahuluan farmakologi sistem organ. *Farmakol.*

Lab. Farm. Fak. Padjadjaran, Univ.

- Rahmat, A., Leng, C.Y.E.N., Izzany, F., Bakar, A.B.U., Fadzelly, M., Bakar, A.B.U., 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 effect of red onion (*allium cepa* var . *aggregatum* g . *don*) on serum uric acid level and total ant. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21790>
- Rianti, M.S., 2020. Manfaat Konsumsi Kayu Manis pada Pasien Gout Arthritis Benefits of Cinnamon Consumption in Patients with Gout Arthritis. *Ibnu Sina FK UISU* 19, 63–68.
- Richard, S.D., Karmiatun, 2017. Manifestasi Asam Urat Pada Lansia Di Puskesmas Kota Wilayah Selatan Kota Kediri. *J. STIKES* 10, 1–6.
- Rosyanti, L., Hadi, I., 2020. Respon Imunitas dan Badai Sitokin Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Literatur Review. *J. Kesehat. Madani Med.* 11, 176–201.
- Ruiz-Miyazawa, K.W., Staurengo-Ferrari, L., Mizokami, S.S., Domiciano, T.P., Vicentini, F.T.M.C., Camilios-Neto, D., Pavanelli, W.R., Pinge-Filho, P., Amaral, F.A., Teixeira, M.M., Casagrande, R., Verri, W.A., 2017. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome. *Inflammopharmacology* 25, 555–570. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0356-x>
- Shi, Y., Williamson, G., 2016. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *Br. J. Nutr.* 115, 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. *Front. Immunol.* 11, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00710>
- Singh, J.A., Gaffo, A., 2020. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin. Arthritis Rheum.* 50, S11–S16. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.008>
- Szekanecz, Z., Szamosi, S., Kovács, G.E., Kocsis, E., Benkő, S., 2019. The NLRP3 inflammasome - interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch. Biochem. Biophys.* <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.031>
- Torres, R., Macdonald, L., Croll, S.D., Reinhardt, J., Dore, A., Stevens, S., Hylton, D.M., Rudge, J.S., Liu-Bryan, R., Terkeltaub, R.A., Yancopoulos, G.D., 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. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1602–1608. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.109355>

- V.A. Sathiyamurthy, T.S., S. Harish, N.A.T., 2017. Review on *Aggregatum* Onion (*Allium cepa* L. var. *aggregatum* Don.). *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* 6, 1649–1667. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.604.201>
- Wahyu Widyanto, F., 2017. Arthritis Gout Dan Perkembangannya. *Saintika Med.* 10, 145. <https://doi.org/10.22219/sm.v10i2.4182>
- Ying, B., Yang, T., Song, X., Hu, X., Fan, H., Lu, X., Chen, L., Cheng, D., Wang, T., Liu, D., Xu, D., Wei, Y., Wen, F., 2009. Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Mol. Biol. Rep.* 36, 1825–1832. <https://doi.org/10.1007/s11033-008-9386-1>
- Yu, Y., Yang, J., Fu, S., Xue, Y., Liang, M., Xuan, D., Zhu, X., Wan, W., Lv, L., Zou, H., 2019. Leptin Promotes Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation in Human and Murine Models of Gout. *J. Immunol.* 202, 2728–2736. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801097>
- Zhang, X., Zhang, J., Chen, X., Hu, Q., Wang, M., n.d. ROS-induced TXNIP drives fructose-mediated inflammation and lipid accumulation through inflammasome activation hepatic 1–105.

