

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-18 (IL-18)
(Studi Eksperimental Terapi Artritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun oleh :

Mutiara Cinta Monabila Subrata

30101900132

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**PENGARUH JUS BAWANG BOMBAL MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-18 (IL-18)**

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

Dipersiapkan dan disusun oleh

Mutiara Cinta Monabila Subrata

30101900132

Yang telah dipertahankan di depan Dewan Pengujipada tanggal 13 Februari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Azizah Hikmah Safitri, S.Si., M.Si

Penguji I

dr. Bagas Widiyanto M.Biomed

Pembimbing II

Dr. Nurina Tyagita M.Biomed

Penguji II

Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM.,M.Kes

Semarang, 13 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah rabbil'alamiin, segala puji syukur kepada Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi ini tepat waktu dengan judul **“Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Kadar Interleukin-18 (IL-18) Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal Monosodium Urat”**.

Shalawat serta salam penulis haturkan pada junjungan besar Nabi Muhammad SAW karena beliau adalah jaman kegelapan (*jahiliyah*) menjadi jaman yang terang benderang. Tujuan penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi tugas akhir dan melengkapi syarat dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. 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. Bagas Widiyanto M.Biomed dan Dr. Siti Thomas Zulaikhah SKM., M.Kes 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. Ayah Anggoro Wiworo dan Ibu Yeti Rositasari selaku orang tua penulis serta adikku tersayang Aqueenza yang selalu mendukung dan memberi doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman – teman seperjuangan penulis dan keluarga besar Vorticossa 2019 dan semua pihak yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

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, 1 Desember 2022

Penulis,

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	ii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI	xiii
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Interleukin-18 (IL-18).....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Fungsi IL-18.....	6
2.1.3. Mekanisme Pelepasan IL-18	7
2.1.4. Proses Aktiviasi IL-18	7
2.1.5. Produksi IL-18.....	8
2.2. Arthritis Gout	9
2.2.1. Definisi.....	9
2.2.2. Patogenesis	9

2.2.3. Faktor Risiko	11
2.2.4. Manifestasi Klinis	12
2.2.5. Kriteria Diagnosis	13
2.3. Bawang Bombay Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	15
2.3.1. Taksonomi	15
2.3.2. Morfologi	15
2.3.3. Kandungan Bawang Bombay Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	17
2.4. Kolkisin	18
2.5. Hubungan Jus Bawang Bombay Merah terhadap kadar IL-18	19
2.6. Kerangka Teori	21
2.7. Kerangka Konsep	22
2.8. Hipotesis	22
BAB III	23
METODE PENELITIAN	23
3.1. Jenis Penelitian	23
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	24
3.2.1. Variabel Penelitian	24
3.2.1.1. Variabel Bebas	24
3.2.1.2. Variabel Tergantung	24
3.2.1.3. Variabel Prakondisi	24
3.2.2. Definisi Operasional	25
3.2.2.1. Pemberian Jus Bawang Bombay Merah (<i>Allium cepa</i> L.) ...	25
3.2.2.2. Kadar IL-18	25
3.3. Subjek Uji	25
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian	26
3.4.1. Instrumen Penelitian	26
3.4.2. Bahan Penelitian	27
3.5. Cara Penelitian	27
3.5.1. Dosis Penelitian	27
3.5.1.1. Dosis Jus Bawang Bombay Merah	27
3.5.1.2. Dosis Kolkisin	28
3.5.2. Pembuatan Jus Bawang Bombay Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	28

3.5.3.Pembuatan Kristal MSU	29
3.5.4.Prosedur Penelitian	29
3.5.4.1.Persiapan dan Adaptasi	29
3.5.4.2.Induksi Kristal MSU	29
3.5.4.3.Pembagian Kelompok Perlakuan.....	30
3.5.5.Pengambilan Sampel Darah	31
3.5.6.Cara Pengukuran IL-18.....	32
3.5.7.Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	32
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	33
3.7. Alur Penelitian	34
3.8. Analisa Data.....	35
BAB IV.....	36
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	36
4. 1 Hasil Penelitian.....	36
4. 2 Pembahasan.....	40
BAB V	44
KESIMPULAN DAN SARAN.....	44
5. 1 Kesimpulan.....	44
5. 2 Saran	44
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR SINGKATAN

CARD	: <i>Caspase activation and recruitment domain</i>
COX-2	: Siklooksigenase-2
CPPD	: Kristal Kalsium Pirofosfat Sihidrat
CRP	: <i>C-Reactive protein</i>
CYP	: Cytochrome P450
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immuno Assay</i>
DAMPS	: <i>Damage-associated molecular pattern</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-gamma inducing factor</i>
IL	: Interleukin
IL-18R α	: <i>IL-18 receptor α</i>
IL-18R β	: <i>IL-18 beta co-receptor</i>
LPS	: Lipopolisakarida
MSU	: Monosodium Urat
MTP-1	: <i>Metatarsophalangeal-1</i>
MyD88	: Myeloid 88
NaCl	: Natrium Klorida
NaOH	: Natrium Hidroksida
NF-KB	: <i>Nuclear Factor – Kappa B</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLRP3	: <i>Nod-Like Receptor Protein 3</i>
PAMPS	: <i>Pathogenassociated molecular pattern</i>
PMN	: Polimorfonuklear
PYD	: <i>Pyrin Domain</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
Th1	: <i>T helper 1</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
TIR	: <i>Toll IL-1 receptor</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TXNIP	: <i>Tioredoxin-interacting protein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XO	: <i>Xanthine Oxide</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1. Kriteria diagnosis artritis gout.....	14
Tabel 4. 1. Rerata diameter telapak kaki mencit pada keempat kelompok setelah injeksi kristal MSU	37
Tabel 4. 2. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji statistik parametrik One Way Anova rerata kadar IL-18 (\pm SD).	39
Tabel 4. 3. Hasil uji Post Hoc LSD rerata kadar IL-18.....	40



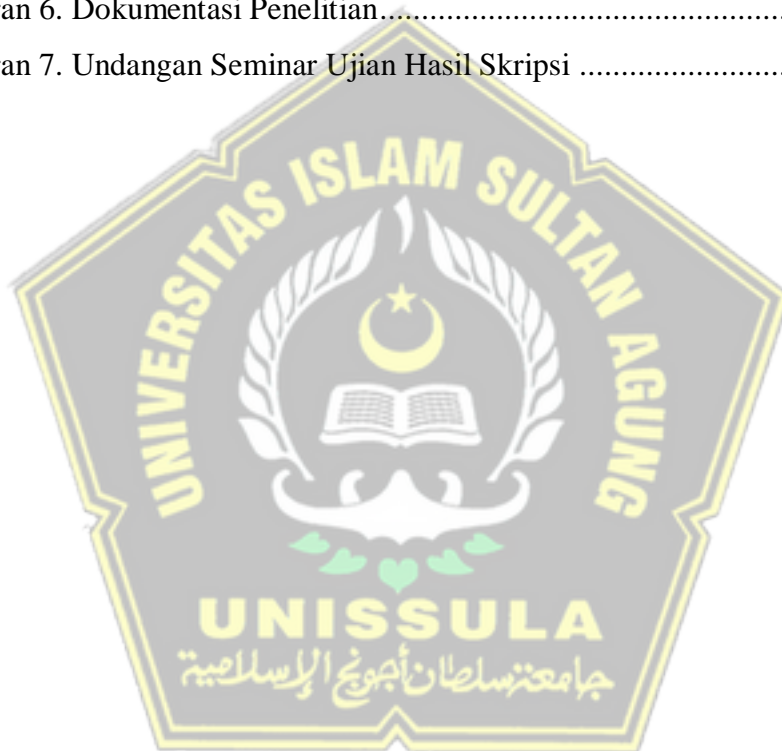
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	16
Gambar 2. 2 Struktur Kimia Kuersetin	18
Gambar 2. 3 Kerangka Teori	21
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep	22
Gambar 3. 1 Skema Penelitian	23
Gambar 4. 1 Rerata Kadar IL-18 antar Kelompok.....	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Normalitas dan Homogenitas Udem dan kadar IL-18 pada Mencit antar Kelompok	50
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	54
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian.....	55
Lampiran 4. Surat Ijin Pemakaian Laboratorium	56
Lampiran 5. Laporan Hasil Uji.....	59
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian.....	61
Lampiran 7. Undangan Seminar Ujian Hasil Skripsi	63



INTISARI

Arthritis gout merupakan suatu penyakit peradangan akibat penumpukan kristal MSU yang kemudian merangsang aktivasi NLRP-3 (*Nod-Like Receptor Protein 3*) dan akan merangsang sitokin pro inflamasi IL-18. Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mengandung senyawa flavonoid, yaitu kuersetin yang dapat berperan sebagai anti inflamasi yang diduga dapat menurunkan produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-18. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh jus bawang bombai merah terhadap kadar IL-18 pada kasus artitis gout.

Penelitian eksperimen ini menggunakan rancangan *post test only control group design* dengan sejumlah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C dibagi menjadi 4 kelompok uji yaitu kelompok kontrol, arthritis gout, kolkisin dan kelompok jus bawang bombai merah. Seluruh kelompok kecuali kelompok kontrol diinduksi kristal MSU selama 3 hari. Kelompok kolkisin diberi kolkisin, dan kelompok jus bawang bombai merah diberi jus bawang bombai merah selama 7 hari. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit pada sinus orbitalis mencit untuk mengukur kadar IL-18 dengan menggunakan ELISA. Analisa data menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan uji *Post Hoc* LSD.

Rerata hasil kadar IL-18 pada kelompok kontrol, arthritis gout, kolkisin dan jus bawang bombai merah berturut-turut yaitu $31,30 \pm 3,22$; $79,92 \pm 3,40$; $48,43 \pm 3,25$; $42,35 \pm 2,65$ pg/mL. Hasil uji *One Way Anova* ($P < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kadar IL-18 antar kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc* LSD ($P < 0,05$) menunjukkan perbedaan secara signifikan antar kelompok.

Pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata kunci : IL-18, Kristal MSU, Jus Bawang Bombai Merah.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis gout merupakan suatu penyakit peradangan yang terjadi akibat penumpukan kristal monosodium urat (MSU) (Rosaline dan Anggraeni, 2019; Widyanto, 2017). Proses peradangan ditandai dengan berbagai sitokin pro inflamasi, seperti interleukin-18 (IL-18) (Keenan, 2020). IL-18 adalah sitokin pro inflamasi yang dikenal sebagai *interferon-gamma inducing factor* (IFN- γ) dan merupakan regulator imun penting dalam respon imun bawaan dan adaptif (Biet *et al.*, 2002). Proses peradangan mengubah pro IL-18 menjadi IL-18 melalui jalur *nuclear factor-kappa B* (NF-KB) (Sumarya dan Suanda, 2021). Pengobatan arthritis gout yang tersedia saat ini, seperti kolkisin bertujuan untuk menurunkan tingkat inflamasi. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi dengan cara menghambat enzim *xanthine oksidase*, sehingga bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berpotensi sebagai terapi alternatif arthritis gout (Aini *et al.*, 2020). Sejauh ini masih sangat terbatas penelitian yang mengkaji mengenai pengaruh bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 pada mencit model arthritis gout.

Arthritis gout adalah jenis arthritis terbanyak ketiga yang dapat mengganggu kualitas hidup bagi penderitanya (Widyanto, 2017). Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, menunjukkan bahwa 335 juta penduduk di dunia mengalami arthritis gout. Data RISKESDAS tahun

2018, menunjukkan bahwa terjadi peningkatan penyakit pada persendian mencapai 11,9 % dari seluruh total penduduk di Indonesia. Data Provinsi Jawa Tengah menunjukkan terjadi peningkatan angka nyeri sendi pada usia ≥ 15 tahun, yaitu sebesar 7,2% dari total penduduk Jawa Tengah (Riskesdas, 2018). Studi penelitian tahun 2018 di Puskesmas Gunungpati Kota Semarang menyebutkan bahwa jumlah penderita asam urat mulai dari bulan Januari hingga Oktober 2018 sebanyak 63 kasus artritis. Kasus artritis tersebut sebagian besar terjadi pada pasien usia 45-59 tahun (Cahyani *et al.*, 2019). Artritis gout dapat terjadi di berbagai kalangan usia, sehingga perlu ditangani dengan baik agar dapat menurunkan morbiditas dan dapat meningkatkan produktivitas masyarakat.

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah tumbuhan yang mempunyai banyak manfaat bagi manusia salah satunya sebagai anti inflamasi (Pareek *et al.*, 2017). Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berperan sebagai anti inflamasi oleh karena bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mengandung banyak senyawa aktif meliputi flavonoid, polifenol, saponin, terpenoid, alkaloid dan fraksi n-heksana (Aini *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa pemberian kuersetin pada tikus yang diinduksi kristal MSU menunjukkan penurunan respon peradangan yang ditandai dengan perbaikan edema tungkai (Huang *et al.*, 2012). Kuersetin dalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi, antioksidan, serta imunomodulator (Marefati *et al.*, 2021). Penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa kandungan kuersetin

pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah sel leukosit, penghambatan kemotaksis dari sel polimorfonuklear (PMN), dan penghambatan jalur *Nuclear Factor – Kappa B* (NF-KB) (Marefati *et al.*, 2021).

Pemberian flavonoid seperti kuersetin yang terkandung dalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mempunyai kemampuan untuk menghambat pembentukan kristal MSU melalui penghambatan enzim *xanthine oksidase*. Penghambatan enzim *xanthine oksidase* akan menurunkan produksi gout (Aini *et al.*, 2020). Penelitian lain menyebutkan bahwa kuersetin mampu menghambat eksaserbasi peradangan dengan cara menurunkan aktivitas inflamasi *Nod-Like Receptor Protein 3* (NLRP3) dimana penghambatan aktivitas inflamasi NLRP3 akan menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18 (Choe dan Kim, 2017). Pembentukan kristal MSU yang dihambat akan menghambat pembentukan berbagai macam mediator inflamasi salah satunya adalah IL-18. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang di induksi kristal MSU.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang di induksi kristal MSU ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang tidak diinduksi MSU, kolsikin, maupun jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.).
2. Mengetahui rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU saja.
3. Mengetahui rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi terapi kolkisin 0,0026 mg/20g mencit + 0,0013 mg/20g mencit.
4. Mengetahui rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dosis 0,49g/20g mencit/hari.
5. Menganalisis rerata perbedaan kadar IL-18 antar kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat mampu digunakan sebagai bahan referensi untuk penelitian berikutnya mengenai manfaat pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap

kadar IL-18 pada Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dan pertimbangan masyarakat umum dalam penggunaan jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) sebagai pengobatan artritis gout.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Interleukin-18 (IL-18)

2.1.1. Definisi

IL-18 merupakan sitokin pro inflamasi yang dikenal sebagai *interferon-gamma inducing factor* (IFN- γ) dan merupakan regulator imun penting yang berperan dalam respon imun bawaan dan adaptif (Biet *et al.*, 2002). Sitokin ini diproduksi dari sel imun seperti makrofag, monosit, sel dendritik dan bekerja sebagai penginduksi kuat IFN- γ dan sel *natural killer* (NK) (Mangarengi *et al.*, 2018; Biet *et al.*, 2002). IL-18 terlibat penting dalam patogenesis penyakit peradangan sistemik seperti, rheumatoid arthritis, arthritis gout, dan spondylolitis (Spel dan Martinon, 2020).

2.1.2. Fungsi IL-18

IL-18 merupakan anggota dari keluarga IL-1. Sitokin pro inflamasi ini awalnya dikenal sebagai faktor penginduksi interferon- γ karena kemampuannya dalam meningkatkan aktivitas pro inflamasi IL-12 dan menginduksi sel NK (Kaplanski, 2017). Akibatnya IL-18 telah terbukti terlibat penting dalam berbagai penyakit inflamasi kronis, penyakit autoimun, dan kanker (Gracie *et al.*, 2003). IL-18 bekerja mengikat reseptor IL-18 yang bekerja sama dengan IL-12. Interaksi IL-18 tersebut akan menyebabkan sel *natural killer* (NK) dan sel T

tertentu melepaskan sitokin penting lain yaitu, *interferon- γ* (IFN- γ) yang dapat memainkan peran penting dalam pengaktifan makrofag (Okamoto *et al.*, 2002).

2.1.3. Mekanisme Pelepasan IL-18

Mekanisme pelepasan IL-18 didahului oleh ligan *toll-like receptor* (TLR), yaitu lipopolisakarida (LPS) yang mengaktifkan jalur NF-KB untuk meningkatkan regulasi transkripsi pro IL-18. Pro IL-18 akan diubah menjadi IL-18 melalui aktivasi NLRP3 yang dimediasi oleh *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) (Sumarya dan Suanda, 2021). Setelah teraktivasi NLRP3 maka akan mengalami perubahan oligomerisasi reseptor dalam mengikat ligan. Oligomerisasi *pro-caspase-1* akan mengaktifkan *caspase-1*, sehingga pembelahan *caspase-1* akan membentuk heterotetramer aktif dan menghasilkan bentuk matang IL-18. Bentuk matang IL-18 akan disekresikan dari makrofag atau monosit (Dinarello *et al.*, 2013; Sumarya dan Suanda, 2021).

2.1.4. Proses Aktivasi IL-18

Proses aktivasi IL-18 membutuhkan adanya suatu interaksi antara IL-18 *receptor α* (IL-18R α) dan IL-18 *beta co-receptor* (IL-18R β) sehingga interaksi ini secara strukturnya mempunyai kemiripan dengan keluarga IL-1. Fragmen sitoplasma IL-18 dan IL-1 memiliki reseptor TIR (*Toll IL-1 receptor*) milik TLR. Pada proses pengaktifan

IL-18, TIR akan mengikat faktor diferensiasi myeloid 88 (MyD88) untuk membantu proses transduksi sinyal ke reseptor TNF terkait dalam faktor 6 (TRAF6) dan reseptor IL-1 kinase (IRAKs). Proses ini akan mengaktifkan faktor transkripsi NF-KB yang dapat menstimulasi transkripsi gen dalam produksi sitokin pro inflamasi. IL-18 dapat memodulasi reaksi kekebalan tubuh dengan menstimulasi produksi IFN- γ yang akan menimbulkan efek modulatornya bergantung pada eksistensi IL-18 dengan IL-12 atau IL-15. Sitokin tersebut membantu dalam meningkatkan timbulnya ekspresi reseptor IL-18R β untuk transduksi sinyal IL-18. IL-18 dikatakan sebagai pengatur kuat dalam sistem imun, baik sistem imun bawaan maupun didapat. Tanpa bantuan IL-12 dan IL-15, IL-18 tidak dapat menginduksi IFN- γ (Dinarello *et al.*, 2013; Biet *et al.*, 2002; Nakahira *et al.*, 2002; Okamoto *et al.*, 2002)

2.1.5. Produksi IL-18

IL-18 diproduksi oleh berbagai macam tipe sel, seperti sel kupffer, fibroblast, kondrosit, makrofag, keratinosit dan osteoblas. Sampel serum IL-18 dapat diperoleh dari darah melalui *venipuncture*. Sampel serum tersebut kemudian ditampung dalam tabung *centrifuge* dan dibekukan pada suhu ruang hingga proses analisis. Kadar serum IL-18 dapat ditentukan melalui metode ELISA *kit* dengan satuan pg/mL. Kadar IL-18 umumnya akan meningkat pada kondisi kronis seperti pada penyakit crohn dan artritis rheumatoid. IL-18 dikatakan juga dapat berperan secara signifikan dalam proses inflamasi. Kuersetin

yang terkandung didalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terbukti mampu menghambat eksaserbasi peradangan dengan cara menurunkan aktivitas inflammasom NLRP3 dimana penghambatan aktivitas inflammasom NLRP3 akan menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18 (Pratiwi *et al.*, 2021 ; Choe dan Kim, 2017).

2.2. Arthritis Gout

2.2.1. Definisi

Arthritis gout adalah penyakit radang sendi yang disebabkan oleh penumpukan kristal MSU (Rosaline dan Anggraeni, 2019). Penumpukan ini disebabkan oleh hiperurisemia. Kondisi ini disebabkan oleh meningkatnya kadar asam urat dalam darah, yang mampu memunculkan rasa sakit atau nyeri yang dapat mengganggu kualitas hidup bagi penderitanya (Widyanto, 2017).

2.2.2. Patogenesis

Arthritis gout diawali dengan kondisi hiperurisemia, yang mana gejala serangan akut arthritis gout ini merupakan ciri khas respon inflamasi akut seperti muncul kemerahan, panas, pembengkakan dan nyeri. Gejala kronis arthritis gout dikaitkan dengan adanya radikal bebas superoksida yang dihasilkan *xanthine oxide* (XO) yang mampu menyebabkan terjadinya proses inflamasi kronis akibatnya akan mengalami gangguan fungsi pada organ (Sumarya dan Suanda, 2021)

Penumpukan kristal MSU dalam darah terlibat dalam aktivasi inflammasom yang berhubungan dengan berbagai penyakit

misalnya seperti gout. Inflamasi pada gout ini dikaitkan dengan terjadinya aktivasi NLRP-3 dan pelepasan sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18. Mekanisme pelepasan IL-1 β dan IL-18 diawali oleh lipopolisakarida (LPS) yang mengaktifkan jalur NF-KB sehingga meningkatkan regulasi transkripsi interleukin pro IL-1 β dan IL-18. Pro IL-1 β dan IL-18 akan diubah menjadi IL-1 β dan IL-18 melalui aktivasi NLRP-3 yang dimediasi oleh *pathogenassociated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) (Sumarya dan Suanda, 2021).

Penumpukan kristal MSU juga dikatakan sebagai sinyal bahaya yang memicu proses aktivasi inflamasi dengan merangsang TLR melalui jalur 2/4-Myd88 dan meningkatkan konsentrasi transkripsi pro-IL-1 β melalui jalur NF-KB. Selain itu, kristal MSU juga memicu dalam pembentukan ROS. Pembentukan ROS yang meningkat dalam sel dimediasi oleh pelepasan *tioredoxin-interacting protein* (TXNIP) yang menyebabkan aktivasi inflamasi NLRP-3. Setelah aktivasi, NLRP-3 akan berubah bersamaan dengan oligomerisasi reseptor untuk mengikat ligan. Oligomerisasi reseptor akan mengikat ASC dan mengikat adaptor inflamasi yang terdiri dari C-terminal CARD dan N-terminal PYD yang akan memicu pembentukan filamen ASC-PYD. Adaptor inflamasi CARD akan berinteraksi satu sama lain merekrut bentuk imatur dari inflamasi efektor yaitu *caspase-1*. Perubahan *Pro caspase-1* pada filamen ASC menyebabkan pematangan *caspase-1*.

Caspase-1 akan aktif akan menghasilkan bentuk matang sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18 (Sumarya dan Suanda, 2021).

2.2.3. Faktor Risiko

Tingkat keparahan gejala artritis gout berbeda tiap penderitanya diakibatkan adanya faktor risiko dan komorbiditas. Menurut penelitian (Angriani *et al.*, 2013) terdapat beberapa faktor risiko terkait dengan artritis gout, diantaranya adalah :

a. Asupan tinggi purin

konsumsi asupan tinggi purin dalam penelitian sebelumnya terbukti secara statistik merupakan faktor risiko terjadinya artritis gout dimana memiliki risiko 82 kali. Asupan purin yang terlalu banyak dapat menyebabkan ginjal kesulitan untuk mengeluarkan zat asam urat yang berlebih sehingga akibatnya akan terjadi penumpukan kristal MSU pada daerah persendian. Adapun beberapa jenis makanan yang mengandung tinggi purin yaitu jeroan, ikan laut, daging sapi, udang, kacang-kacangan dan lain-lainnya (Angriani *et al.*, 2013).

b. Obesitas

Hasil penelitian sebelumnya juga menyatakan bahwa obesitas memiliki risiko 9 kali lebih tinggi mengalami artritis gout. Resiko tersebut akan semakin meningkat apabila terjadi penumpukan lemak dibagian perut (obesitas sentral). Obesitas dikaitkan dengan terjadinya resistensi insulin karena insulin

dapat meningkatkan reabsorpsi asam urat pada ginjal (Angriani *et al.*, 2013).

c. Hipertensi

Hipertensi menyebabkan terjadinya penebalan di pembuluh darah arteriol afferen pada dinding arteri ginjal. Penebalan tersebut mengakibatkan terjadinya arteriosklerosis yang memicu terjadinya hipertensi. Peningkatan kadar asam urat dalam darah juga dikaitkan dengan peningkatan *c-reactive protein* (CRP). Meningkatnya CRP dapat memicu proses inflamasi sehingga akan mempermudah terjadinya penyakit kardiovaskuler (Angriani *et al.*, 2013).

d. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kondisi ketika kadar glukosa dalam darah terlalu tinggi. Glukosa dalam darah yang tinggi dapat menghambat ekskresi asam urat melalui urin. Keadaan diabetes melitus ini dapat menyebabkan metabolisme tubuh tidak sempurna sehingga akan memperburuk proses penyembuhan artritis gout (Angriani *et al.*, 2013).

2.2.4. Manifestasi klinis

Artritis gout pada stadium akut ditandai timbulnya rasa nyeri yang berat pada persendian. Serangan awal biasanya timbul pada *metatarsophalangeal-1* (MTP-1) atau disebut podagra. Serangan artritis gout terus menerus akan menyerang daerah pergelangan kaki,

lutut, pergelangan tangan dan sendi-sendi tangan. Serangan ini sembuh beberapa hari sampai minggu, apabila tidak di obati maka akan mengalami kekambuhan yang mengenai beberapa sendi (Widyanto, 2017).

Fase interkritikal atau fase lanjutan stadium akut merupakan artritis gout fase bebas gejala diantara dua serangan gout akut (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018). Stadium ini tidak ditemukan adanya tanda radang tetapi saat dilakukan aspirasi cairan sendi didapatkan kristal urat. Pada pasien dengan artritis gout apabila tidak diobati dengan baik maka akan muncul serangan akut lebih sering dan keluhan biasanya muncul lebih berat (Widyanto, 2017).

Stadium kronis artritis gout biasanya muncul disertai dengan adanya tofus di daerah cuping telinga, olekranon, MTP-1 maupun di tendon achilles (Widyanto, 2017). Munculnya tofus dapat menyebabkan terjadinya infeksi sekunder akibatnya tofus mudah pecah dan sulit sembuh dengan obat (Sholihah, 2014).

2.2.5. Kriteria Diagnosis

Kriteria diagnosis artritis gout berdasarkan (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2018) antara lain sebagai berikut :

Tabel 2. 1. Kriteria diagnosis artritis gout

Kriteria	Kategori	Skor
Gejala klinis		
Pola keterlibatan sendi/bursa selama episode simtomatik	Pergelangan kaki atau telapak kaki (monoartikular atau oligoartikular tanpa keterlibatan sendi MTP-1)	1
	Sendi MTP-1 terlibat dalam episode simtomatik dapat monoartikular maupun oligoartikular.	2
Kriteria	Kategori	skor
Klinis		
Karakteristik episode simtomatik		
- Eritema	1 karakter	1
- Tidak dapat menahan nyeri akibat sentuhan atau penekanan sendi yang terlibat	2 karakter	2
- Kesulitan berjalan atau tidak dapat menggunakan sendi yang terlibat	3 karakter	3
Terdapat ≥ 2 tanda episode simtomatik tipikal dengan atau tanpa terapi	1 episode tipikal	1
	Episode tipikal rekuren	2
- Nyeri < 24 jam		
- Resolusi gejala ≤ 14 hari		
- Resolusi komplisit diantara episode simtomatik		
Bukti klinis adanya tofus	Ditemukan tofus	4
Nodul subkutan yang terlihat seperti kapur di bawah kulit yang transparan, sering dilapisi jaringan vaskuler, lokasi tipikal : sendi, telinga, bursa, olekranon, bantalan jari, tendon (misalnya achilles).		
Laboratoris		
Asam urat serum dapat dinilai dengan metode urikase yang idealnya dilakukan saat pasien tidak sedang menerima terapi penurunan asam urat dan sudah > 4 minggu sejak timbul episode simtomatik (atau masuk difase interkritikal)	< 4 mg/dL (0,24 mmol/L)	-4
	6-8 mg/dL (<0,36-<0,48 mmol/L)	2
	8-10 mg/dL (0,48 -<0,60 mmol/L)	3
	≥ 10 mg/dL ($\geq 0,60$ mmol/L)	4
Analisis cairan synovial pada sendi atau bursa yang terlibat	MSU negatif	-2
Pencitraan		

Bukti pencitraan deposisi urat pada sendi atau buesa simptomatik : ditemukan <i>double-contour sign</i> positif pada ultrasound atau DECT menunjukkan adanya deposisi urat	Terdapat tanda deposisi urat	4
Bukti pencitraan kerusakan sendi akibat gout : radiografi konvensional pada tangan atau kaki menunjukkan minimal 1 erosi.	Terdapat bukti kerusakan sendi	4

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

2.3.1. Taksonomi

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) diklasifikasikan dalam taksonomi berikut (Pratiwi *et al.*, 2020) :



Kingdom : *Plantae*
 Divisi : *Spermatophyta*
 Subdivisi : *Angiospermae*
 Kelas : *Monocotyledoneae*
 Ordo : *Liliales/Liliflorae*
 Famili : *Liliaceae*
 Genus : *Allium*
 Spesies : *Allium cepa* L. var. *Aggregatum* g. don

2.3.2. Morfologi

Tanaman bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah jenis umbi yang memiliki rasa unik dan bau yang khas (Pareek *et al.*, 2017). Dalam penelitian ini jenis bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) yang digunakan adalah varian *Aggregatum* g. Don. Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) yang matang berdiameter sekitar 7-9 cm dan

dipelihara selama 75-100 hari serta siap untuk dipanen (Fitriana dan Susandarini, 2019) ; (Sharquie dan Al-Obaidi, 2002).

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) memiliki akar serabut yang dangkal dan bercabang. Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mempunyai batang atau diskus seperti cakram, tipis dan pendek yang berguna sebagai tempat menempelnya akar dan tunas. Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) memiliki daun berwarna hijau berbentuk silindris kecil yang memanjang sekitar 50-70 cm, berlubang dan sedikit runcing (Pratiwi *et al.*, 2020).

Tangkai bunga tanaman ini dapat tumbuh hingga panjang sekitar 30–90 cm dan memiliki 50–200 kelopak bunga yang melingkar seperti payung. Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mempunyai buah berbentuk bulat dengan ujung tumpul yang membungkus biji. Biji bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat dimanfaatkan sebagai bahan perbanyakan tanaman secara generatif (Pratiwi *et al.*, 2020). Gambar 2.1 dibawah ini merupakan bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)

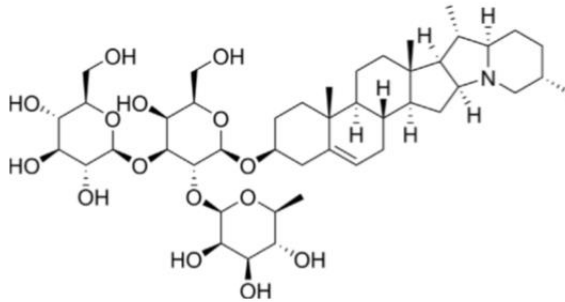


Gambar 2. 1 Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.)

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

Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.) kaya akan berbagai macam senyawa fitokimia seperti saponin, flavonoid dan fenol. Saponin adalah glikosida amfipatik yang secara struktural mempunyai satu atau lebih gugus glikosida hidrofilik yang dikombinasikan dengan turunan triterpen lipofilik (Pareek *et al.*, 2017). Senyawa fitokimia lainnya yang terkandung dalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah senyawa fenol. Fenol adalah senyawa yang berperan sebagai antioksidan yang terdapat dalam tumbuhan. Kandungan senyawa fenol diketahui sebagai terminator radikal bebas dan umumnya kandungan ini berkolerasi positif terhadap aktivitas antiradikal (Ladeska *et al.*, 2020).

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mengandung senyawa flavonoid yaitu, kuersetin (Setiawan *et al.*, 2021). Turunan utama kuersetin yang ditemukan didalam bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah glikosida dan eter (Pareek *et al.*, 2017). Kandungan kuersetin dalam sediaan jus bawang bombai merah yaitu lebih besar yaitu 57,90 mg/100 gr dibandingkan dengan sediaan ekstrak bawang bombai merah yaitu 278,3 mg/kg (Roldan *et al.*, 2008; Bystricka *et al.*, 2015). Struktur kimia kuersetin dapat dilihat pada gambar 2.2 dibawah ini.



Gambar 2. 2 Struktur Kimia Kuersetin

(Pareek et al., 2017)

2.4. Kolkisin

Kolkisin merupakan alkaloid yang diekstraksi dari tanaman genus *Colchicum*. Kolkisin merupakan terapi lini pertama yang telah lama dipakai dan terapi ini relatif spesifik untuk pengobatan serangan akut artritis gout. (Demidowich *et al.*, 2016). Kolkisin memiliki efek minimal pada sintesis dan sekresi asam urat dengan cara menurunkan proses inflamasi. Kolkisin dapat mencegah pengeluaran faktor kemotaksis dan sitokin inflamasi dari neutrofil sehingga proses ini dapat menurunkan peningkatan neutrofil pada daerah yang terpengaruh (Sholihah, 2014).

Mekanisme kerja kolkisin paling banyak dipelajari adalah kemampuannya dalam mengikat tubulin sehingga mencegah perakitan dan polimerasi mikrotubulus. Mikrotubulus terlibat dalam berbagai proses seluler seperti pemeliharaan bentuk sel, sekresi sitokin, dan kemampuan migrasi sel. Kolkisin adalah substrat untuk usus dan hati yang akan dieliminasi melalui ekskresi hepatobilier. Kolkisin dapat meningkatkan potensi toksisitas melalui modulasi aktivitas P-gp dan CYP3A4 (Demidowich et al., 2016). Baru-baru ini

kolkisin terbukti dapat meredam peradangan melalui regulasi myeloid inhibitory *C-type-lectin-like receptor* (MICL) yang diekspresikan oleh makrofag, monosit, neutrofil, sel dendritik myeloid dan plasmacytoid. Kolkisin dikatakan dapat menghambat hilangnya MICL di permukaan sel yang diinduksi oleh kristal MSU dalam neutrofil dan produksi IL-18 (Gagné *et al.*, 2013)

Kolkisin terbukti dapat menekan kristal MSU dan kristal kalsium pirofosfat hidrat (CPPD) yang secara khusus dengan mengaktifkan inflamasi NLRP-3 yang bertanggung jawab dalam aktivasi caspase-1 dan pelepasan IL-1 β dan IL-18 (Abderrazak *et al.*, 2015). Kolkisin biasanya diberikan secara oral dengan dosis awal 1 mg, diikuti dengan dosis 0,5 mg setiap 1 jam sampai pasien merasakan gejala sendi mereda dan diare, atau dosis total mencapai 8 mg. Kolkisin diabsorpsi segera setelah mencapai level plasma dengan puncak 2 jam dan dieliminasi dalam waktu paruh 9 jam. Kolkisin yang diberikan secara per oral ini memberikan respon baik walaupun dapat memberikan efek samping seperti diare, mual, muntah, dan nyeri pada daerah abdominal. Penggunaan kolkisin dalam jangka waktu yang panjang dapat menyebabkan timbulnya efek samping seperti miopati, alopecia, agranulosit, anemia aplastik dan neuritis perifer (Amri, 2010).

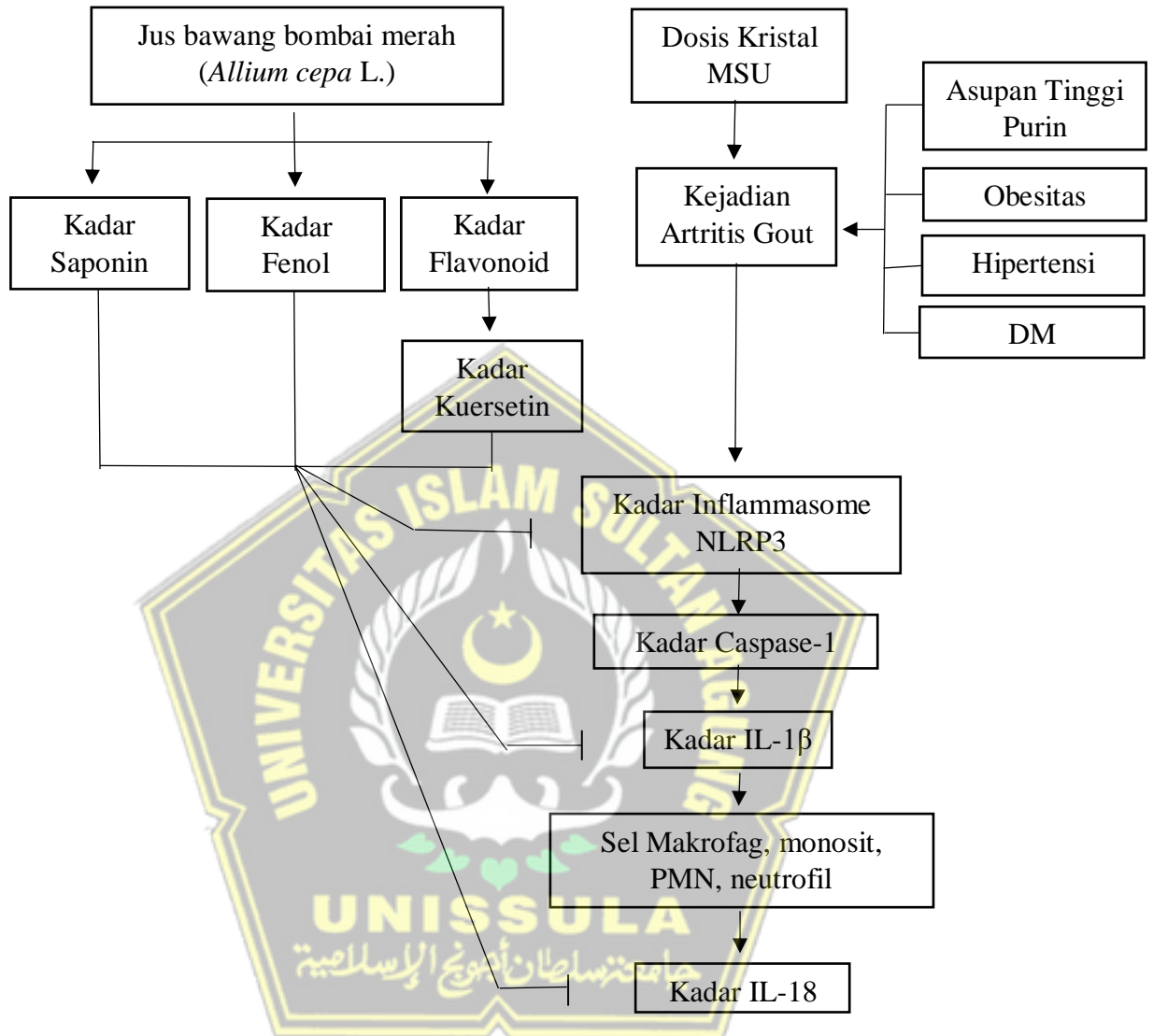
2.5. Hubungan Jus Bawang Bombai Merah terhadap kadar IL-18

Kuersetin yang terkandung didalam jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi, anti oksidan dan imunomodulator (Marefati *et al.*, 2021). Kuersetin yang terkandung dalam

bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mempunyai kemampuan untuk menghambat pembentukan kristal MSU melalui penghambatan enzim *xanthine oksidase* sehingga akan menurunkan produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-18 (Aini *et al.*, 2020). Kuersetin dikatakan mampu menurunkan produksi sitokin inflamasi seperti IL-1a, IL-4, TNF-a dan menghambat proliferasi serta aktivitas limfosit. Pemberian ekstrak kulit bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat menurunkan tingkat mRNA siklooksigenase-2 (COX-2) pada makrofag (Marefati *et al.*, 2021).

Kandungan kuersetin pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah sel leukosit, penghambatan kemotaksis dari sel polimorfonuklear (PMN), dan penghambatan jalur NF-KB. Selain itu, Kuersetin juga mampu menghambat eksaserbasi peradangan dengan cara menurunkan aktivitas inflamasom NLRP3 dimana penghambatan aktivitas inflamasom NLRP3 akan menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18 (Choe dan Kim, 2017).

2.6. Kerangka Teori

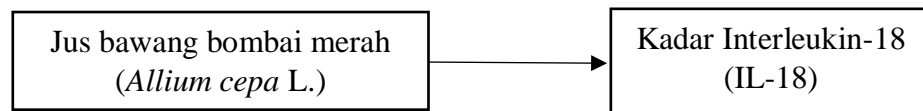


Keterangan :

- ▶ : Jalur Umum
- | : Jalur Penghambat

Gambar 2. 2 Kerangka Teori

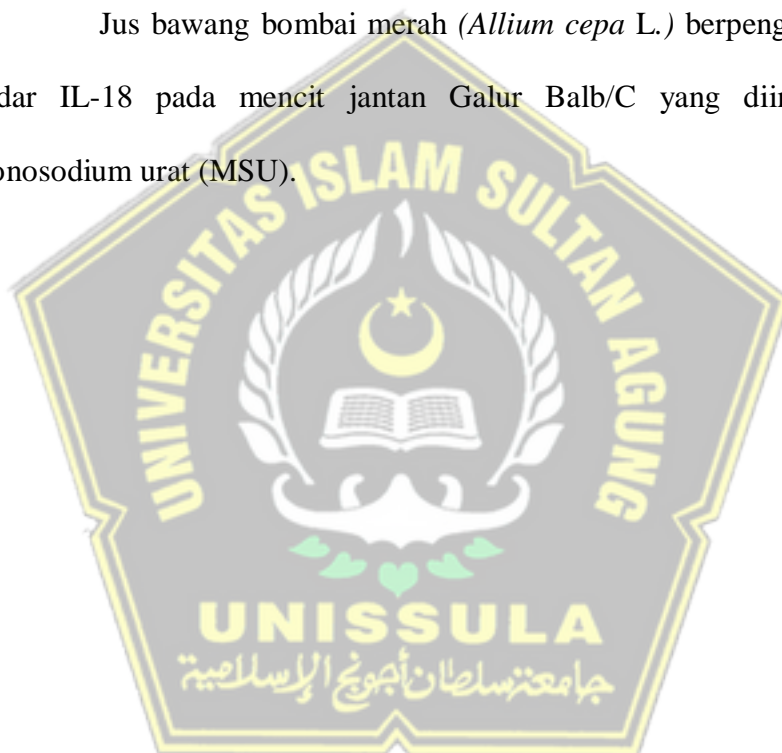
2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).

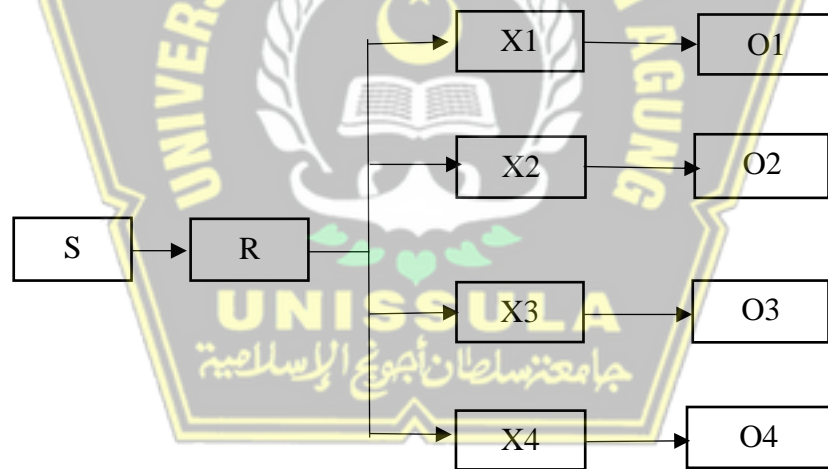


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian berupa “*post test only control group design*” seperti yang tercantum dalam Gambar 3.1. Penelitian eksperimental ini dilakukan untuk melihat pengaruh pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).



Gambar 3. 1 Skema Penelitian

Keterangan :

S : Sampel berupa mencit jantan galur Balb/C sebanyak 20 ekor

R : Randomisasi

X1 : Kelompok kontrol terdiri atas 5 ekor mencit jantan galur Balb/C

X2 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C terdiri atas 5 ekor yang diinduksi kristal MSU

X3 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C terdiri atas 5 ekor yang diinduksi kristal MSU dan kolkisin

X4 : Kelompok mencit jantan galur Balb/C terdiri atas 5 ekor yang diinduksi kristal MSU dan jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)

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

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

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

O4 : Observasi kelompok yang diinduksi kristal MSU, diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.), pakan standar dan aquades.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.).

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar interleukin-18 (IL-18).

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Induksi Arthritis Gout

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)

Jus bawang bombai merah merupakan jus yang terbuat dari bawang bombai merah yang diambil dari daging buahnya lalu diblender dan ditambah air suling dengan rasio perbandingan 1:1 w/v. Jus bawang bombai merah diberikan secara oral dalam dosis 0,49g/20g mencit dan diberikan 1x sehari selama 7 hari.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Kadar IL-18

Kadar IL-18 diukur menggunakan sampel darah dari vena orbitalis mencit. Sampel diambil 1 cc kemudian ditampung dalam tabung *centrifuge*. Pemeriksaan kadar IL-18 menggunakan metode ELISA *kit* dengan satuan pg/mL yang dilakukan pada hari ke-19. Kadar IL-18 pada mencit normal adalah $31,30 \pm 3,22$ pg/mL.

Skala : Rasio

3.3. Subjek Uji

Subjek uji dalam penelitian ini yaitu mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PAU) Universitas Gadjah Mada. Berdasarkan kriteria WHO, dalam penelitian ini besar sampel yang digunakan adalah 5 ekor di setiap kelompok. Setiap

kelompok dilebihkan 1 ekor untuk menghindari *loss to follow up* sehingga total sampel yang akan digunakan adalah 20 ekor mencit.

1. Kriteria inklusi, antara lain :
 - a. Umur 8 minggu
 - b. Berat 20 gram
 - c. Mencit tidak mempunyai kelainan anatomis
2. Kriteria eksklusi, antara lain :
 - a. Mencit yang tidak mengalami pembengkakan setelah diinduksi kristal MSU
3. Kriteria *drop out*, antara lain :
 - a. Mencit yang mati selama penelitian

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

1. Kandang hewan
2. Blender
3. Sputit/ jarum suntik
4. Tempat makan dan minum mencit
5. ELISA reader
6. Alat sentrifugasi
7. Tabung Eppendorf
8. Pipet Hematokrit
9. Sonde oral
10. Jangka sorong (*vernier caliper*)

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)
2. Kristal MSU
3. Air suling
4. Pakan standar
5. Etanol 70%
6. NaOH 5 M
7. NaCl 5 M
8. IL-18 ELISA kit
9. Aquades
10. PBS
11. Larutan *isoflurane* 2,5%

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Dosis Penelitian

3.5.1.1. Dosis Jus Bawang Bombai Merah

Dosis Jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) yang digunakan adalah 0,49 g/20 g mencit. Pada setiap 100 gram bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) segar mengandung 54-286 mg kuersetin yang berarti pada penelitian ini diberikan senyawa kuersetin sebesar 1,4 mg ke mencit setiap harinya. Penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa 500 mg suplemen kuersetin yang digunakan pada pria pre-hiperurisemia yang apabila

dikonversikan dalam dosis mencit menjadi 1,3 mg (Shi dan Williamson, 2016).

3.5.1.2. Dosis Kolkisin

Berdasarkan panduan Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2018, dosis teraupetik kolkisin untuk manusia dewasa adalah 1 mg kemudian diikuti dengan pemberian dosis 0,5 mg 1 jam kemudian. Untuk mengetahui dosis yang tepat untuk mencit maka perlu dikalikan dengan faktor konversi dosis manusia (70 kg) dan pada mencit (20 gr) dengan perhitungan sebagai berikut :

Dosis kolkisin 1 mg manusia

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

Dosis kolkisin 0,5 mg manusia

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

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

Pembuatan jus bawang bombai merah dimulai dengan mengupas kulitnya dan mengambil daging buahnya lalu ditimbang. Bawang bombai merah kemudian dipotong menjadi bagian kecil-kecil lalu dihaluskan menggunakan blender dengan di campur

dengan air suling dalam perbandingan 1:1 w/v. Jus bawang bombai merah sudah jadi dapat dimasukkan kedalam wadah dan disimpan didalam lemari pendingin.

3.5.3. Pembuatan Kristal MSU

Pembuatan kristal MSU menggunakan larutan asam urat jenuh. Pertama, 250 mg asam urat ditambahkan ke dalam 45 ml air suling yang mengandung 300 µl NaOH 5 M, kemudian dididihkan larutan sampai asam urat larut lalu saring larutan dengan saringan 0,45 M. Tambahkan 1 ml NaCl 5 M kedalam larutan panas dan simpan di suhu 26°C agar terjadi kristalisasi. Setelah 10 hari, kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan kering di udara.

3.5.4. Prosedur Penelitian

3.5.4.1. Persiapan dan Adaptasi

Mencit jantan galur balb/C sebanyak 20 ekor di pilih secara *random*, kemudian hewan coba diadaptasi selama 7 hari dengan diberikan pakan dan minum standar. Mencit lalu di bagi secara acak kedalam 4 kelompok yang mana 1 kelompok terdiri 5 ekor mencit jantan galur balb/C.

3.5.4.2. Induksi Kristal MSU

Semua hewan coba kecuali kelompok kontrol diinduksi menggunakan kristal MSU 1 mg yang sudah dilarutkan kedalam 50 µl PBS sebanyak 1x sehari selama 3 hari melalui injeksi pada telapak kaki kiri setelah dianestesi

dengan 2,5% isoflurane. Indikator keberhasilan dari induksi kristal MSU dapat dilakukan aspirasi pada cairan sendi akan terlihat kristal seperti jarum-jarum kecil yang dapat dilihat menggunakan mikroskop polarisasi cahaya dengan perbesaran 400x.

3.5.4.3. Pembagian Kelompok Perlakuan

1. Kelompok Kontrol

Mencit jantan galur balb/C akan diadaptasi selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-18 mencit akan diberi pakan dan minum standar. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit untuk mengukur kadar IL-18.

2. Kelompok induksi kristal MSU

Mencit jantan galur balb/C akan diadaptasi selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-10 mencit akan diinduksi dengan kristal MSU 50 μ l PBS pada alas kaki kiri sebanyak 1x sehari. Mencit diberi pakan dan minum standar sampai hari ke-18. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit untuk mengukur kadar IL-18.

3. Kelompok induksi kristal MSU dan kolkisin

Mencit jantan galur balb/C akan diadaptasi selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-10

mencit akan diinduksi dengan kristal MSU 50µl PBS pada alas kaki kiri sebanyak 1x sehari. Mencit diberikan terapi utama yaitu kolkisin 0,0026 mg/20 g mencit dilanjutkan 0,0013 mg/20 g mencit pada 1 jam berikutnya. Mencit diberi pakan dan minum standar sampai hari ke-18. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit untuk mengukur kadar IL-18.

4. Kelompok induksi kristal MSU dan jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)

Mencit jantan galur balb/C akan diadaptasi selama 7 hari, kemudian pada hari ke-8 sampai hari ke-10 mencit akan diinduksi dengan kristal MSU 50µl PBS pada alas kaki kiri sebanyak 1x sehari. Mencit diberikan jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) secara oral dengan dosis 0,49 g/20 g mencit/hari. Mencit diberi makan dan minum standar sampai hari ke-18. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit untuk mengukur kadar IL-18.

3.5.5. Pengambilan Sampel Darah

Sampel darah mencit diambil dengan cara menusukkan pipet hematokrit pada vena orbital di sudut bola mata mencit secara periorbital lalu diputar secara perlahan hingga darah keluar. Sampel

darah ditampung sebanyak 1 cc menggunakan tabung *ependorf*, jika darah masih terdapat pada sudut bola mata mencit maka bisa dibersihkan dengan kapas steril.

3.5.6. Cara Pengukuran IL-18

Kadar IL-18 dapat ditentukan melalui metode ELISA menggunakan alat ELISA kit merk Bioenzy dengan sampel darah vena orbitalis mencit. Sampel darah mencit diambil sebanyak 1 cc lalu ditampung kedalam tabung *ependorf* dan biarkan dalam suhu kamar dalam posisi miring selama 2 jam, setelah itu dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm dalam 15 menit pada suhu 4°C hingga terbentuk dua fase. Serum darah (bagian berwarna kuning) yang terbentuk diletakan pada pelat mikro *Anti-tag* lalu masukkan 50 µl *antibody cocktail* ke masing-masing well. Inkubasi pada suhu ruang selama 1 jam setiap well sebelum dicuci dengan wash buffer. Tambahkan *TMB development solution* sebanyak 100 µl ke masing-masing well dengan inkubasi 10 menit di tempat gelap. Langkah terakhir yaitu tambahkan 100 µl *stop solution* ke setiap well dan lihat OD (*optical density*) pada 450 nm menggunakan *spectrophotometer*.

3.5.7. Pengajuan Ethical Clearance

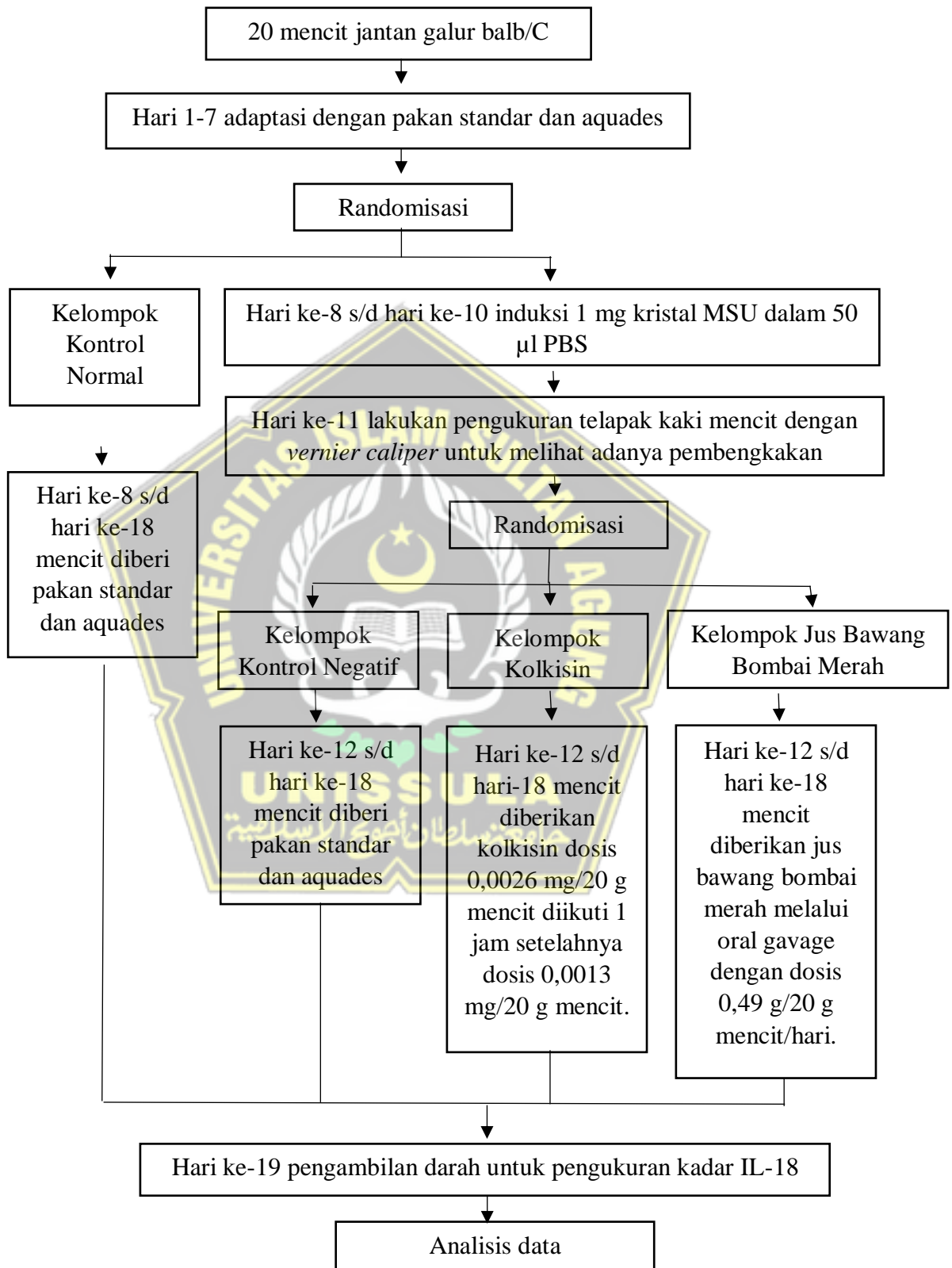
Ethical clearance pada penelitian ini mendapatkan persetujuan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran / Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

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



3.7. Alur Penelitian



3.8. Analisa Data

Data akan didapatkan dengan perhitungan kadar IL-18 menggunakan metode ELISA. Skala data variabel IL-18 adalah rasio sehingga dilakukan uji parametrik dengan syarat data harus berdistribusi normal, homogen, jumlah kelompok lebih dari 2, dan sampel diambil secara random. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene*. Hasil uji *Shapiro-Wilk* ($P > 0,05$) sehingga didapatkan distribusi data normal. Hasil uji *Lavene test* ($P > 0,05$) sehingga didapatkan distribusi data homogen. Syarat untuk uji parametrik terpenuhi sehingga dapat dilanjutkan uji hipotesis menggunakan *One Way Anova*. Hasil analisis uji *One way Anova* ($P < 0,05$) yang menunjukkan menunjukkan H_0 ditolak dan H_1 diterima yang artinya terdapat perbedaan secara signifikan antar kelompok perlakuan. Setelah data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD untuk menilai perbedaan di antara kelompok lainnya. Hasil uji *post hoc* LSD $P < 0,05$ sehingga didapatkan adanya perbedaan kadar IL-18 secara signifikan antar kelompok perlakuan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar IL-18 telah dilakukan selama 18 hari di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada pada tanggal 8 Agustus 2022 sampai dengan 26 Agustus 2022. Sejumlah 20 ekor mencit jantan galur Balb/C telah dilakukan adaptasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 4 kelompok uji yang masing-masing terdiri dari 5 ekor mencit. Seluruh sampel dalam penelitian ini tidak ada yang mengalami *drop out* sehingga dapat dilakukan analisis hingga akhir.

Seluruh sampel dalam penelitian ini kecuali kelompok kontrol, diinduksi dengan kristal MSU yang dilakukan pada hari ke-8 selama 3 hari. Indikator keberhasilan induksi kristal MSU dapat dilihat adanya pembengkakan pada telapak kaki mencit yang diukur menggunakan *vernier caliper* yang menandakan adanya peradangan. Ukuran pembengkakan telapak kaki mencit setelah diinduksi kristal MSU tercantum dalam Tabel 4.1.

Tabel 4. 1. Rerata diameter telapak kaki mencit pada keempat kelompok setelah injeksi kristal MSU.

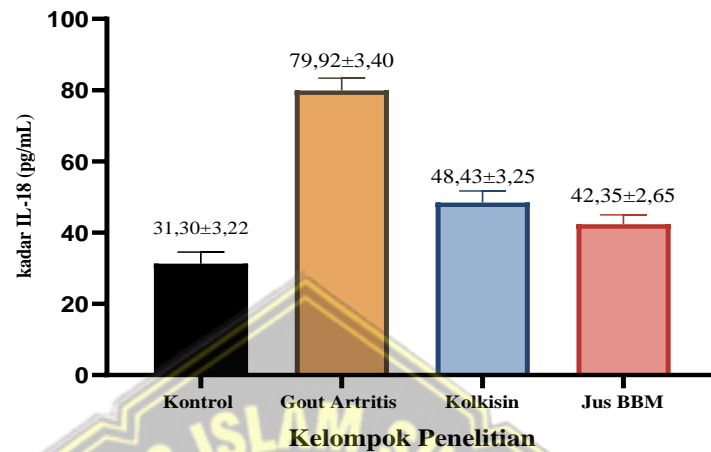
Kelompok	Rerata Ukuran Telapak Kaki (mm)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>Anova</i>
Kontrol	29,80±0,836	-	-	-
Gout Arthritis	58,80±1,30	0,412		
Kolkisin	60,40±1,14	0,814	0,224	0,074*
Jus BBM	59,00±0,70	0,325		

* Tidak berbeda signifikan

Tabel 4.1 menunjukkan rerata ukuran telapak kaki mencit pada setiap kelompok. Ukuran diameter telapak kaki mencit pada kelompok kontrol yang tidak diinduksi kristal MSU tidak dianalisis dan hanya digunakan sebagai data pembanding. Kelompok arthritis gout, kolkisin dan jus bawang bombai merah memiliki ukuran rerata telapak kaki lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* diperoleh data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil uji *Levene Test* diperoleh varian data homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan ($p > 0,05$), maka dapat ditarik kesimpulan bahwa rerata ukuran telapak kaki mencit pada ketiga kelompok perlakuan tidak terdapat perbedaan secara signifikan sehingga *comparable* dan kemudian bisa dilanjutkan dengan pemberian perlakuan sesuai kelompok.

Semua mencit diberikan perlakuan sesuai dengan kelompok selama 7 hari. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah mencit pada sinus orbitalis mencit untuk dilakukan pengukuran kadar IL-18 dengan

menggunakan ELISA. Rerata kadar IL-18 dari keempat kelompok perlakuan dapat dilihat dalam Gambar 4.1 dibawah ini.



Gambar 4. 1. Rerata Kadar IL-18 antar kelompok

Gambar 4.1. menunjukkan rerata kadar IL-18 pada setiap kelompok perlakuan. Rerata kadar IL-18 yang tertinggi ditemukan pada kelompok artritis gout dan yang terendah ditemukan pada kelompok kontrol. Rerata kadar IL-18 pada kelompok jus bawang bombai merah (42,35 pg/mL) lebih rendah dibandingkan rerata kelompok artritis gout (79,92 pg/mL) dan kelompok kolkisin (48,43 pg/mL), tetapi tetap lebih tinggi dibandingkan rerata kelompok kontrol (31,30 pg/mL). Rerata kadar IL-18 pada kelompok kolkisin (48,43 pg/mL) lebih rendah daripada kelompok artritis gout (79,92 pg/mL), tetapi tetap lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok jus bawang bombai merah (42,35 pg/mL) dan kelompok kontrol (31,30 pg/mL).

Data dari keempat kelompok kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas (Tabel 4.2). Distribusi data dengan uji *Shapiro-Wilk* diperoleh

hasil data normal ($p > 0,05$) dan uji *Levene Test* diperoleh hasil data homogen ($p > 0,05$) yang berarti keempat kelompok memiliki varian data normal dan homogen maka untuk uji beda menggunakan *One Way Anova* dan dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD. Hasil analisis uji *One Way Anova* didapatkan nilai $p = 0,00$ ($p < 0,05$) sehingga hasil tersebut menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima. Sehingga disimpulkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Tabel 4. 2. Hasil uji normalitas, homogenitas dan uji statistik parametrik *One Way Anova* rerata kadar IL-18 (\pm SD).

	Kelompok				P
	Kontrol	Artritis Gout	Kolkisin	Jus Bawang Bombai Merah	
IL-18 (pg/mL)	31,30 \pm 3,22	79,92 \pm 3,40	48,43 \pm 3,25	42,35 \pm 2,65	
<i>Shapiro Wilk</i>	0,492	0,688	0,500	0,742	
<i>Levene Test</i>					0,929
<i>One Way Anova</i>					0,000*

* $P < 0,05$ dinyatakan berbeda signifikan

Uji *post hoc* LSD dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok. Hasil uji *post hoc* LSD menunjukkan $p < 0,05$ antar kelompok, yang berarti bahwa terdapat perbedaan secara signifikan antara kelompok satu dengan yang lain. Hasil uji *post hoc* LSD ditunjukkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4. 3. Hasil uji Post Hoc LSD rerata kadar IL-18

Kelompok (I)	Kelompok (J)	P
Kontrol	Arthritis Gout	0,000*
	Kolkisin	0,000*
	Jus Bawang Bombai Merah	0,000*
Arthritis Gout	Kolkisin	0,000*
	Jus Bawang Bombai Merah	0,000*
Kolkisin	Jus Bawang Bombai Merah	0,008*

*P<0,05 dinyatakan berbeda signifikan

4. 2 Pembahasan

Hasil rerata ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/C yang telah diinduksi kristal MSU menunjukkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($29,80 \pm 0,836$ pg/mL). Peningkatan ukuran telapak kaki mencit membuktikan bahwa pemberian 1 mg kristal MSU yang dilarutkan dalam 50 μ l PBS selama 3 hari dinyatakan dapat membuat mencit menjadi arthritis gout. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa penginduksian 2,5 mg kristal MSU dalam 50 μ l PBS selama 3 hari dapat menyebabkan terjadinya pembengkakan pergelangan kaki tikus. Hal tersebut dikarenakan penumpukan kristal MSU akan memicu aktivasi inflammasom NLRP-3 yang dapat mengaktifkan TNF- α dan IL-1 β sehingga akan terjadi infiltrasi sendi akibat adanya peradangan di sekitar pergelangan kaki tikus (Fan *et al.*, 2021).

Rerata kadar IL-18 pada kelompok kontrol memiliki hasil yang paling rendah diantara kelompok yang lain ($31,30 \pm 3,22$ pg/mL). Hal tersebut dikarenakan kelompok kontrol tidak dilakukan induksi kristal MSU sehingga pada kelompok kontrol tidak didapatkan mencit dengan keadaan arthritis gout. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa pada

kelompok kontrol yang tidak dilakukan induksi kristal MSU didapatkan kadar IL-18 yang lebih rendah dibandingkan dengan kadar IL-18 pada kelompok yang dilakukan induksi kristal MSU (Yin *et al.*, 2020).

Kadar IL-18 pada kelompok yang telah diinduksi kristal MSU menunjukkan hasil tertinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($79,92 \pm 3,40$ pg/mL). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap tikus dimana terjadi pembengkakan pada sendi dalam 24 jam setelah penginduksian 0,1 mg kristal MSU yang larut dalam 20 l PBS. Peningkatan kadar IL-18 dikaitkan dengan inflamasi pada artritis gout dengan terjadinya aktivasi NLRP-3 dan pelepasan sitokin pro inflamasi IL-1 β dan IL-18.

Mekanisme pelepasan IL-1 β dan IL-18 didahului oleh lipopolisakarida (LPS) yang mengaktifkan jalur NF-KB sehingga meningkatkan regulasi transkripsi interleukin pro IL-1 β dan IL-18. Pro IL-1 β dan IL-18 akan diubah menjadi IL-1 β dan IL-18 melalui aktivasi NLRP-3 yang dimediasi oleh PAMPs atau DAMPs. Setelah teraktivasi, NLRP-3 akan mengalami perubahan konformasi dan oligomerisasi reseptor untuk mengikat ligan. Oligomerisasi reseptor ini akan mengikat ASC, yang kemudian akan menyebabkan pematangan dari *pro-caspase 1* menjadi *caspase-1*. *Caspase-1* akan menjadi heterotrimer aktif, yang akan menghasilkan bentuk aktif dari sitokin proinflamasi IL-1 β dan IL-18. Sitokin proinflamasi tersebut melalui reseptornya (IL-1R) dalam sel bersama faktor hemotaktik lainnya akan

memanggil neutrofil dan sel imun lainnya untuk menimbulkan respon peradangan (Cheng *et al.*, 2022; Sumarya dan Suanda, 2021).

Rerata kadar IL-18 pada kelompok yang diinduksi kristal MSU dan diberi kolkisin mempunyai kadar IL-18 yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang hanya diinduksi kristal MSU saja yaitu (48,43±3,25 pg/mL). Hasil ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa mencit diberikan kolkisin dengan dosis sebesar 0,4 mg/kg dimana itu dapat menurunkan kadar IL-18 pada mencit yang diinduksi kristal MSU. Kolkisin terbukti dapat menekan kristal MSU dengan mengaktifkan inflammasom NLRP-3 yang bertanggung jawab dalam aktivasi caspase-1 dan pelepasan IL-1 β dan IL-18 (Weng *et al.*, 2021).

Kadar IL-18 pada kelompok jus bawang bombai merah memiliki kadar yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok artritis gout dan kelompok kolkisin yaitu (42,35 ± 2,65pg/mL). Berdasarkan hasil data tersebut menunjukkan bahwa pemberian jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mampu menurunkan kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian (Pareek *et al.*, 2017) bahwa bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) mengandung senyawa flavonoid yaitu kuersetin yang dapat berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Kuersetin yang terkandung dalam jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) memiliki kemampuan untuk menghambat pembentukan kristal MSU melalui penghambatan enzim *xanthine oksidase* sehingga akan menurunkan produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti IL-18 (Aini *et al.*, 2020). Hal ini juga sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa kuersetin yang

terdapat didalam bawang bombai merah merupakan komponen yang bertanggung jawab dalam meningkatkan aktivitas antioksidan dan penghambatan ROS (Rahmat, Leng, Bakar, & Bakar, 2018). Penelitian lain juga mengatakan bahwa kandungan kuersetin pada bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dapat berperan sebagai anti inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan jumlah sel leukosit, penghambatan kemotaksis dari sel polimorfonuklear (PMN), dan penghambatan jalur NF-KB (Choe dan Kim, 2017).

Semua kelompok perlakuan dalam penelitian ini memiliki perbedaan rerata kadar IL-18 yang signifikan. Hipotesis dalam penelitian ini bahwa pemberian jus bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-18 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU diterima. Pada penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu penggunaan dosis jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) yang hanya menggunakan dosis tunggal sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui dosis jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) yang efektif untuk membantu menurunkan kadar IL-18 yang optimal. Keterbatasan lain dalam penelitian ini yaitu mengenai penegakkan diagnosis artritis gout. Penegakan diagnosis artritis gout dalam penelitian ini hanya dengan mengukur telapak kaki mencit menggunakan *vernier caliper* sehingga perlu dilakukan pemeriksaan lain yaitu pemeriksaan aspirasi cairan sendi dengan menggunakan miskroskop polarisasi cahaya untuk melihat adanya gambaran kristal MSU.

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-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU
- 5.1.2. Rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang tidak diinduksi kristal MSU dan hanya diberi pakan standar adalah $31,30 \pm 3,22$ pg/mL.
- 5.1.3. Rerata kadar IL-18 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah $79,92 \pm 3,40$ pg/mL.
- 5.1.4. Rerata kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi terapi kolkisin adalah $48,43 \pm 3,25$ pg/mL.
- 5.1.5. Rerata kadar IL-18 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah $42,35 \pm 2,65$ pg/mL.
- 5.1.6. Rerata kadar IL-18 antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

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

- 5.2.1. Perlu diteliti terkait variasi dosis jus bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) untuk mengetahui dosis yang efektif untuk membantu menurunkan kadar IL-18 yang optimal.
- 5.3.1. Perlu diteliti mengenai penegakan diagnosis artritis gout pada mencit jantan galur Balb/C selain melalui pengukuran telapak kaki mencit yang menggunakan *vernier caliper* bisa dengan pemeriksaan lain yaitu aspirasi cairan sendi untuk melihat gambaran kristal MSU menggunakan mikroskop polarisasi cahaya.



DAFTAR PUSTAKA

- Abderrazak, A., Syrovets, T., Couchie, D., El Hadri, K., Friguët, B., Simmet, T., & Rouis, M. (2015). NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. *Redox Biology*, 4, 296–307. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.008>
- 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. *Journal UNJA*, Volume 8 Nomor (2), 147–153.
- Amri, F. (2010). Colchicine sebagai Terapi Spesifik pada Gout Arthritis Akut. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, Volume 10 Nomor (2), 105–107.
- Angriani, E., Dewi, A. P., & Novayelinda, R. (2013) Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Gout Arthritis Masyarakat Melayu. Fakultas Keperawatan, Universitas Riau, *JOM FKp* Volume 5, Nomor 2. 21436-41535-1-Sm.
- Biet, F., Kremer, L., Wolowczuk, I., Delacre, M., & Loch, C. (2002). *Mycobacterium bovis* BCG producing Interleukin-18 increases antigen-specific gamma interferon production in mice. *Infection and Immunity*, 70(12), 6549–6557. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.12.6549-6557.2002>
- Bystricka, J., Musilova, J., Tomas, J., Noskovic, J., Dadakova, E., & Kavalcova, P. (2015). Dynamics of Quercetin Formation in Onion (*Allium cepa* L.) During Vegetation. *Acta Alimentaria*, Volume 44 Nomor (3), 383-389. <https://doi.org/10.1556/AAlim.2014.0016>.
- Cahyani, F. D., Surachmi, F., & Setyowati, S. E. (2019). Effect on The Decrease Intensity Gymnastics Rheumatic Pain. *Jendela Nursing Journal*, Volume 3, Nomor (2), 89–97.
- Cheng, J. J., Ma, X. D., Ai, G. X., Yu, Q. X., Chen, X. Y., Yan, F., ... Xie, Q. F. (2022). Palmatine Protects Against MSU-Induced Gouty Arthritis via Regulating the NF-κB/NLRP3 and Nrf2 Pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, 16(June), 2119–2132. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S356307>
- Choe, J. Y., & Kim, S. K. (2017). Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*, 40(3), 980–994. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0542-4>
- Demidowich, A. P., Davis, A. I., Dedhia, N., & Yanovski, J. A. (2016). Colchicine

to decrease NLRP3-activated inflammation and improve obesity-related metabolic dysregulation. *Medical Hypotheses*, 92, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.04.039>

Dinareello, C. A., Novick, D., & Kim, S. (2013). Protein pengikat interleukin-18 dan IL-18. (7), 1–10. doi: 10.3389 / fimmu.2013.00289.

Fan, H. fei, Fang, X. yue, Wu, H. lin, Xu, Y. qian, Gong, L. chong, Yu, D. rui, ... 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>

Fitriana, N., & Susandarini, R. (2019). Morphology and taxonomic relationships of shallot (*Allium cepa* L. group *aggregatum*) cultivars from Indonesia. *Biodiversitas*, Volume 20 Nomor (10), 2809–2814. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d201005>

Gagné, V., Marois, L., Levesque, J. M., Galarneau, H., Lahoud, M. H., Caminschi, I., ... Fernandes, M. J. G. (2013). Modulation of monosodium urate crystal-induced responses in neutrophils by the myeloid inhibitory C-type lectin-like receptor: Potential therapeutic implications. *Arthritis Research and Therapy*, 15(4), 1–15. <https://doi.org/10.1186/ar4250>

Gracie, J. A., Robertson, S. E., & McInnes, I. B. (2003). Interleukin-18. Centre For Rheumatic Diseases, University Of Glasgow, Scotland, United Kingdom, 213–224. <https://doi.org/10.1189/jlb.0602313>

Huang, J., Zhu, M., Tao, Y., Wang, S., Chen, J., Sun, W., & Li, S. (2012). Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(8), 1119–1127. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>

Kaplanski, G. (2017). Interleukin-18 : Biological Properties and Role in Disease Pathogenesis. doi: 10.1111 / imr.12616

Keenan, R. T. (2020). The biology of urate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Division of Rheumatology, Duke University School of Medicine, Durham 27710, NC, USA 50(3), S2–S10. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.007>

Ladeska, V., Rindita, Amyra, N., & Dwi Veranthy, T. (2020). Physicochemical Analysis and Antioxidant Activity of Onion Bulbs (*Allium cepa* L.). *Jurnal Jamu Indonesia*, 5(2), 56–67. <https://doi.org/10.29244/jji.v5i2.170>

Mangarengi, F., Pakasi, R. D. N. (2018) Kadar Interleukin 18 Serum Pada Contrast Induced Nephropaty. *JST Kesehatan*, Volume 8 Nomor (1), 88–94. ISSN 2252-5416

- Marefati, N., Ghorani, V., Shakeri, F., Boskabady, M., Kianian, F., Rezaee, R., & Boskabady, M. H. (2021). A review of anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Allium cepa* and its main constituents. *Pharmaceutical Biology*, 59(1), 287–302. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1874028>
- Nakahira, M., Ahn, H.-J., Park, W.-R., Gao, P., Tomura, M., Park, C.-S., ... Fujiwara, H. (2002). Synergy of IL-12 and IL-18 for IFN- γ Gene Expression: IL-12-Induced STAT4 Contributes to IFN- γ Promoter Activation by Up-Regulating the Binding Activity of IL-18-Induced Activator Protein 1. *The Journal of Immunology*, 168(3), 1146–1153. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.3.1146>
- Okamoto, M., Kato, S., Oizumi, K., Kinoshita, M., Inoue, Y., Hoshino, K., ... Hoshino, T. (2002). Interleukin 18 (Il-18) in synergy with Il-2 induces lethal lung injury in mice: A potential role for cytokines, chemokines, and natural killer cells in the pathogenesis of interstitial pneumonia. *Blood*, 99(4), 1289–1298. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.4.1289>
- Pareek, S., Sagar, N. A., Sharma, S., & Kumar, V. (2017). Onion (*Allium cepa* L.): Chemistry and Human Health, 2nd Edition. (January 2018). <https://doi.org/10.1002/9781119158042.ch58>
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2018). Rekomendasi Pedoman Diagnosis dan Pengelolaan Gout. ISBN 978-979-3730-31-8.
- Pratiwi, C., Widaningsih, Y., & Kurniawan, L. B. (2021). Analisis Kadar Interleukin-18 (Il-18) Serum dan Laju Filtrasi Glomerulus (GFR) Pada Obesitas Sentral dan Non Obesitas Sentral. *Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 15(2), 171–177. <https://doi.org/10.33860/jik.v15i2.451>
- Pratiwi, E. E., Maharijaya, A., & Dinarti, D. (2020). Keragaman Genetik Bawang Merah (*Allium cepa* var. aggregatum) Berdasarkan Marka Morfologi dan Molekuler. *Jurnal Hortikultura Indonesia*, 11(1), 51–60. <https://doi.org/10.29244/jhi.11.1.51-60>
- Rahmat, A., Leng, C. Y., Bakar, F. I. A., & Bakar, M. F. A. (2018). Effect of red onion (*Allium Cepa* var. *Aggregatum* g. don) on serum uric acid level and total antioxidant status in normal and induced hyperuricemic rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3), 178–183. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21790>
- Roldan, E., Sanchez-Moreno, C., de Ancos, B., & Cano, M. P. (2008). Characterisation of onion (*Allium cepa* L.) by-products as food ingredients with antioxidant and antibrowning properties. *Food Chemistry*, 108 (3). 907-916. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.11.058>.

- Rosaline, M. D., & Anggraeni, D. T. (2019). Pengaruh Kombinasi Rebusan Daun Kemangi (*Ocimum Sanctum*) Dan Jahe (*Zingiber Officinale Rosc*) Terhadap Kadar Asam Urat Pada Penderita Gout Arthritis. *Indonesian Journal of Health Development*, 1(2), 48–59.
- Setiawan, A. Y. D., Putri, R. I., Indayani, F. D., Widasih, N. M. S., Anastasia, N., Setyaningsih, D., & Riswanto, F. D. O. (2021). Kandungan Kimia dan Potensi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) sebagai Inhibitor SARS-CoV-2. *Indonesian Journal of Chemometrics and Pharmaceutical Analysis*, 1(3), 143–155. Retrieved from <https://jurnal.ugm.ac.id/v3/IJCPA/article/view/3584/1285>
- Sharquie, K. E., & Al-Obaidi, H. K. (2002). Onion juice (*Allium cepa* L.), a new topical treatment for alopecia areata. *Journal of Dermatology*, 29(6), 343–346. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2002.tb00277.x>
- 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>
- Sholihah, F. (2014). Diagnosis and treatment of gouty arthritis. Faculty of Medicine, Universitas Lampung. *J MAJORITY*, volume 3 Nomor (7), 42. <https://doi.org/10.1080/00325481.1949.11693819>
- Spel, L., & Martinon, F. (2020). Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis. *Immunological Reviews*, Volume 294 Nomor (1), 48–62. <https://doi.org/10.1111/imr.12839>
- Sumarya, I. M., & Suanda, I. W. (2021). Asam Urat menginduksi Respon Inflamasi Proliferasi VSCM dan Disfungsi Sel Endotel. Volume 12 Nomor 01, 48–57. P ISSN : 2086-5783, E ISSN : 2655-6456.
- Wahyu Widyanto, F. (2017). Arthritis Gout Dan Perkembangannya. *Saintika Medika*, Volume 10 Nomor (2), 145. <https://doi.org/10.22219/sm.v10i2.4182>
- Weng, J. H., Koch, P. D., Luan, H., Tu, H. C., Shimada, K., Ngan, I., ... Mitchison, T. J. (2021). Colchicine acts selectively in the liver to induce hepatokines that inhibit myeloid cell activation. *Nature Metabolism*, 3(4), 513–522. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00366-y>
- Yin, C., Liu, B., Wang, P., Li, X., Li, Y., Zheng, X., ... Liu, B. (2020). Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *British Journal of Pharmacology*, 177(9), 2042–2057. <https://doi.org/10.1111/bph.14967>