

PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium Cepa* L.)

TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6)

Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur

Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU)

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Diah Anggun Febriana Putri

30102100063

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2024**

SKRIPSI

**PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium Cepa L.*)
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6)**

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Diah Anggun Febriana Putri

30102100063

Telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 25 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

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

Penguji 1

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

Pembimbing II

dr. Nurina Tyagita, M. Biomed

Penguji 2

Andhika Dwi Anggara, S.Pd., M.Si

Semarang, 25 November 2024

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Diah Anggun Febriana Putri

NIM : 30102100063

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

“ Pengaruh Bubuk Bawang Bombai Merah Terhadap Kadar Interleukin-6 (IL-6) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))”

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

Semarang, 25 November 2024



Diah Anggun Febriana Putri

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sholawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul : **“Pengaruh Bubuk Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa L.*) Terhadap Kadar Interleukin-6 (IL-6) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))”**

Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. terselesaikannya susunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak.

Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

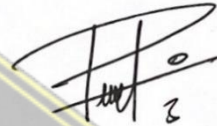
1. Dr. Dr. H. Setyo Trisnadi SH., Sp.KF. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si dan dr. Nurina Tyagita, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah memberikan ilmu serta meluangkan waktu dan pikiran guna membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah dan rahmat-Nya atas kesabaran dan ketulusan yang diberikan.

3. Prof. Dr. Dra. Atina Husaana, M.Si., Apt dan Pak Andhika Dwi Anggara, S.Pd., M.Si selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Kedua orang tua saya, Ayah Suyatno dan Ibu Karniti, yang telah menjadi orang tua yang hebat dan selalu jadi garda terdepan. Terima kasih untuk seluruh kasih sayang yang telah diberikan, doa yang tak pernah putus, materi, fasilitas, perhatian, semangat, dukungan, nasehat yang membangun, seluruh kerja keras dan pengorbanan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
5. Kakak saya, Resti Mulya, Bagas Setyawan, Nugroho Ariwibowo dan Silvia Puspa Ningrum yang telah memberi kasih sayang, motivasi, dukungan, semangat, materi, dan doa kepada penulis dalam proses penyusunan sampai penyelesaian skripsi ini.
6. Pak Yuli bagian PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi) Universitas Gadjah Mada dalam bantuan pemeliharaan hewan coba.
7. Teman bimbingan saya, Maulida Zaharani Victoriana dan Lutfia Nabila yang selalu kompak dan memberikan dukungan, semangat untuk segera menyelesaikan penyusunan skripsi ini.
8. Sahabat saya (Anna, Lala, Devia, Dwi, Shofi) dalam memberikan dukungan kepada penulis selama penyusunan dan penyelesaian skripsi ini.
9. Teman-teman seperjuangan dan semua pihak yang telah membantu jalannya penelitian dan tidak dapat saya tulis satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga penulis sangat berterimakasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta bermanfaat bagi pembaca.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Semarang, 25 November 2024



Diah Anggun Febriana Putri

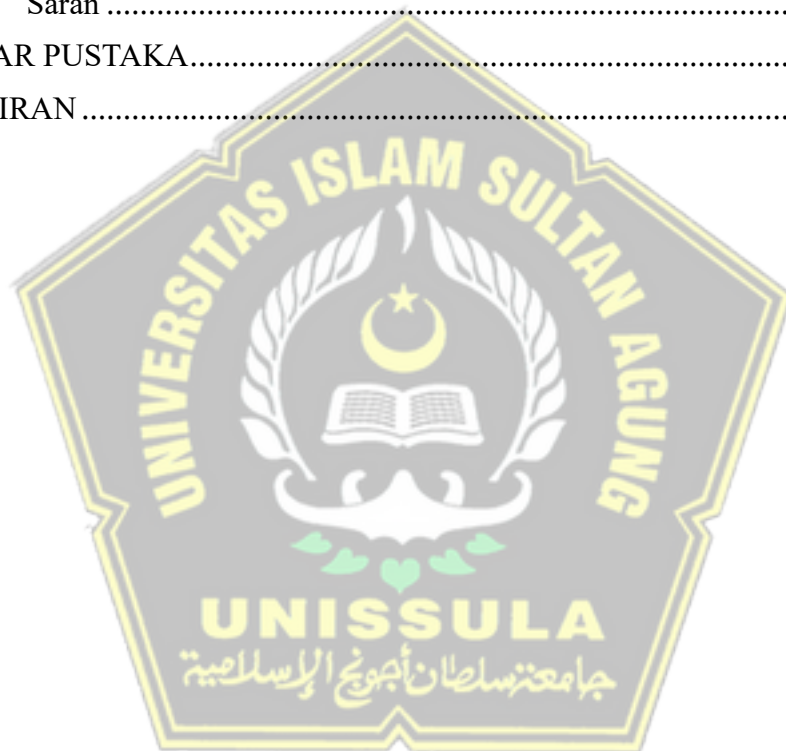


DAFTAR ISI

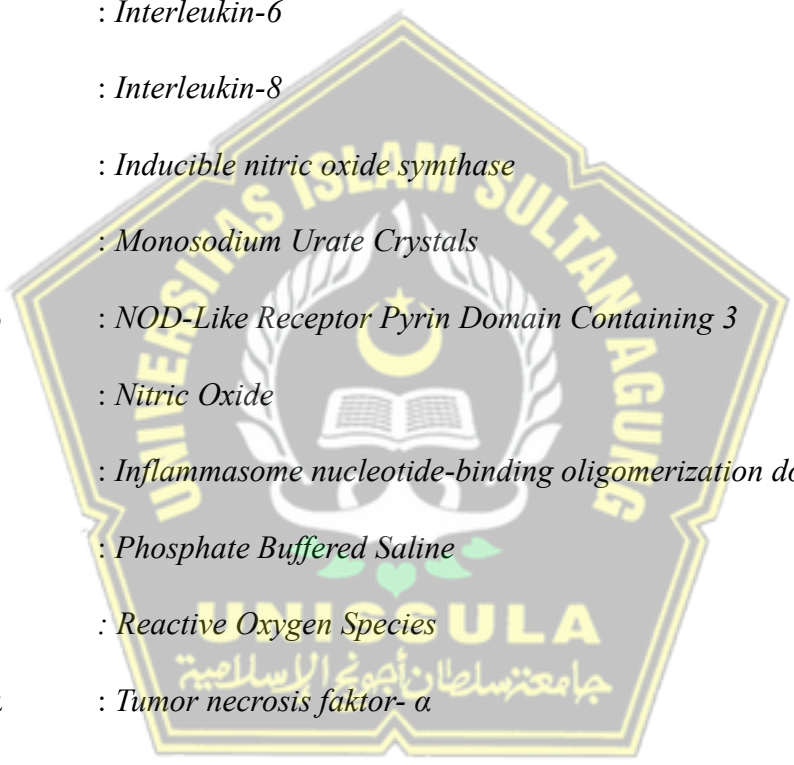
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
INTISARI	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Interleukin-6 (IL-6)	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Fungsi IL-6	6
2.1.3 Mekanisme Kerja	7
2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-6	8
2.2 Gout Arthritis (GA)	9
2.2.1 Definisi	9
2.2.2 Faktor Risiko	9
2.2.3 Penegakan Diagnosis	11
2.2.4 Patogenesis	11

2.2.5	Kristal Monosodium Urat	12
2.2.6	Induksi pada Arthritis Gout	13
2.3	Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa L.</i>)	14
2.3.1	Taksonomi	14
2.3.2	Morfologi	14
2.3.3	Kandungan Bawang Bombai Merah	15
2.4	Mencit Jantan Galur Balb/C	16
2.5	Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah Terhadap Kadar IL-6	17
2.6	Kerangka Teori	19
2.7	Kerangka Konsep	20
2.8	Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN		21
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	21
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	22
3.2.1.	Variabel Penelitian	22
3.2.2.	Definisi Operasional	23
3.3.	Subjek Uji Penelitian	24
3.3.1	Kriteria Inklusi	25
3.3.2	Kriteria Eksklusi	25
3.3.3	Kriteria Drop Out	25
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	26
3.4.1	Instrumen Penelitian	26
3.4.2	Bahan Penelitian	26
3.5.	Cara Penelitian	27
3.5.1	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	27
3.5.2	Penentuan Dosis	27
3.5.3	Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah	28
3.5.4	Pembuatan Kristal MSU	29
3.5.5	Prosedur Penelitian	29
3.5.6	Pengambilan Darah Mencit	31
3.5.7	Cara Pengukuran Kadar IL-6	32
3.5.8	Euthanasia	32

3.6.	Alur Penelitian.....	33
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
3.8.	Analisa Hasil	34
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		36
4.1	Hasil Penelitian.....	36
4.2	Pembahasan.....	40
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		44
5.1	Kesimpulan.....	44
5.2	Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....		46
LAMPIRAN		52



DAFTAR SINGKATAN



COXs	: Cyclooxygenase
CRP	: C-reactive Protein
ELISA	: Enzym-Linked Immunosorbent Assay
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
iNOS	: Inducible nitric oxide synthase
MSU	: Monosodium Urate Crystals
NLRP3	: NOD-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3
NO	: Nitric Oxide
NOD	: Inflammasome nucleotide-binding oligomerization domain
PBS	: Phosphate Buffered Saline
ROS	: Reactive Oxygen Species
TNF- α	: Tumor necrosis faktor- α

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori Penelitian.....	19
Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian	20
Gambar 3.1 Skema Penelitian	21
Gambar 3.2 Alur Penelitian.....	33
Gambar 4.1 Diagram Batang Rerata Kadar IL-6 pada Semua Kelompok.....	38



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rerata Ukuran Telapak Kaki Seluruh Kelompok Sesudah Induksi Kristal MSU.....	36
Tabel 4.2 Hasil Uji Statistik Kadar IL-6 Ketiga Kelompok.....	38
Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar IL-6 Setiap Kelompok.....	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Olah Data Penelitian dengan SPSS.....	52
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian.....	56
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian.....	57
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian	58
Lampiran 5. Surat Keterangan Bebas Pinjaman Alat Laboratorium	59
Lampiran 6. Foto Dokumentasi.....	60



INTISARI

Arthritis gout merupakan peradangan akibat penumpukan kristal monosodium urat (MSU) yang akan mengaktifkan NLRP-3 (*Nod-Like Receptor Protein 3*) dan merangsang sitokin proinflamasi IL-6. Bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa L.*) mengandung senyawa flavonoid, yaitu kuersetin yang memiliki sifat antiinflamasi yang diduga dapat menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar IL-6 pada kasus arthritis gout.

Penelitian eksperimen ini menggunakan rancangan *post test only control group design* dengan sejumlah 27 ekor mencit jantan galur Balb/C dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, arthritis gout, dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Seluruh kelompok kecuali kelompok kontrol diinduksi kristal MSU selama 3 hari. Kelompok bubuk bawang bombai merah diberi bubuk bawang bombai merah selama 7 hari. Sampel darah mencit diperoleh hari ke-19 melalui sinus orbital mencit untuk mengukur kadar IL-6 dengan menggunakan metode ELISA. Analisa data menggunakan *One Way Anova* dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata hasil kadar IL-6 pada kelompok kontrol $76,12 \pm 0,54$ pg/ml, kelompok arthritis gout $139,65 \pm 1,01$ pg/ml, dan bubuk bawang bombai merah $95,33 \pm 0,99$ pg/ml. Hasil uji *One Way Anova* ($P < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan rerata kadar IL-6 antara kelompok perlakuan. Hasil uji *Post Hoc LSD* ($P < 0,05$) menunjukkan perbedaan signifikan kadar IL-6 pada kelompok kontrol berbeda dengan kelompok bubuk bawang bombai merah serta berbeda dengan kelompok arthritis gout.

Pemberian bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kata Kunci: IL-6, Kristal MSU, Bubuk Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis gout merupakan peradangan akibat penumpukan kristal monosodium urat (MSU) di dalam tubuh (Rosaline dan Anggraeni, 2019). Penumpukan kristal monosodium urat menyebabkan suatu proses peradangan sehingga menimbulkan manifestasi seperti kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri, dan kaku pada persendian (Martha, 2020). Kristal monosodium urat akan mengaktifkan *inflammasome nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor and pyrin domain-containing 3* (NLRP3), caspase-1, sekresi Interleukin-1 β (IL-1 β) dan merangsang pelepasan sitokin inflamasi, seperti Interleukin-1, Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8). Sitokin inflamasi akan masuk ke dalam cairan sinovial sehingga mengakibatkan perkembangan arthritis gout (Cui *et al.*, 2016). Hasil penelitian sebelumnya membuktikan bahwa sediaan jus bawang bombai merah dapat meminimalisir inflamasi karena memiliki kandungan flavonoid berupa kuersetin, namun sediaan jus bawang bombai merah memiliki rasa yang tidak nyaman untuk dikonsumsi oleh manusia dibandingkan dengan sediaan bubuk. Bawang bombai merah dalam sediaan bubuk lebih mudah untuk disajikan dan lebih nyaman untuk dikonsumsi. Sejauh ini belum cukup bukti yang mengkaji pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar IL-6 pada mencit galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Global Burden of Disease (GBD) menyatakan bahwa kasus artritis gout semakin meningkat dan sebanyak 41 juta orang diseluruh dunia menderita artritis gout yang akan terus mengalami peningkatan seluruh populasi pada tahun 2025. Kasus artritis gout pada Korea Selatan diperkirakan akan mengalami peningkatan hingga 1,66% pada tahun 2025 (Dehlin *et al.*, 2020). RISKESDAS tahun 2018, menunjukkan adanya peningkatan prevalensi pada penyakit artritis gout di Indonesia. Total angka kejadian artritis gout di Indonesia sebesar 7,3% dari total penduduk. Jumlah penderita artritis gout pada wanita (8,46%) lebih tinggi dibandingkan dengan penderita pria (6,13%) (Depkes RI, 2018). Prevalensi asam urat di Jawa Tengah sebesar 2,6% - 47,2%, dampak yang terjadi pada penderita artritis gout adalah kualitas hidup yang menurun akibat keterbatasan saat melakukan aktivitas fisik (Hijriani *et al.*, 2023). Data prevalensi penyakit artritis gout mengalami peningkatan sehingga hasil penelitian diharapkan bisa berkontribusi dalam menurunkan angka kejadian artritis gout dan mencegah komplikasi maupun efek samping.

Bawang bombai merah (*Allium cepa L.*) adalah tumbuhan yang bermanfaat bagi manusia sebagai antiinflamasi (Pareek *et al.*, 2017). Bawang bombai merah memiliki sifat antiinflamasi disebabkan adanya senyawa flavonoid berupa kuersetin. Kuersetin dalam bawang bombai merah sebesar 54-286 mg/ 100 gram (Marefati *et al.*, 2021; Shi dan Williamson, 2016). Kandungan kuersetin dalam bawang bombai merah lebih tinggi dibanding bahan alam lainnya seperti bawang merah. Bawang

merah mengandung flavonoid berupa kuersetin terdapat pada bagian kulit sebesar 111,50 mmol/g (Martati dan Simamora, 2021). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa golongan flavonoid yaitu kuersetin dalam bawang bombai merah mempunyai mekanisme dengan menghalangi enzim xanthine oksidase sehingga mengurangi kadar asam urat (Marwan *et al.*, 2020). Penelitian mengenai pengaruh bubuk bawang bombai yang mengandung kuersetin tinggi terhadap kadar interleukin-6 pada artritis gout perlu diteliti lebih lanjut.

Flavonoid yang mengandung kuersetin mempunyai kemampuan menghambat pembentukan kristal MSU dengan cara menghambat enzim xanthine oksidase sehingga menurunkan produksi gout (Marwan *et al.*, 2020). Flavonoid memberikan efek sebagai antiinflamasi dan mekanisme kerjanya dengan cara menghambat pelepasan sitokin proinflamasi. Flavonoid memiliki efek analgesik dengan menurunkan aktivitas enzim siklooksigenase yang dapat menghilangkan rasa nyeri dengan menurunkan produksi prostaglandin oleh asam arakidonat (Cahyaningsih *et al.*, 2022). Penelitian lain menyebutkan bahwa kandungan flavonoid dapat menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi IL-6, TNF- α , dan interleukin-1 β (Ningtiyas dan Ramadhian, 2016). Pembentukan monosodium urat yang dihambat menyebabkan kegagalan pembentukan mediator inflamasi interleukin-6. Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bubuk bawang bombai merah yang mengandung

antiinflamasi kuersetin terhadap kadar IL-6 pada mencit Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah bubuk bawang bombai merah berpengaruh pada kadar Interleukin-6 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar IL-6 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU tanpa terapi.
- c. Mengetahui rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang bombai merah dengan dosis 27 mg/20 g BB mencit.
- d. Menganalisis perbedaan rerata kadar IL-6 pada semua kelompok perlakuan penelitian.

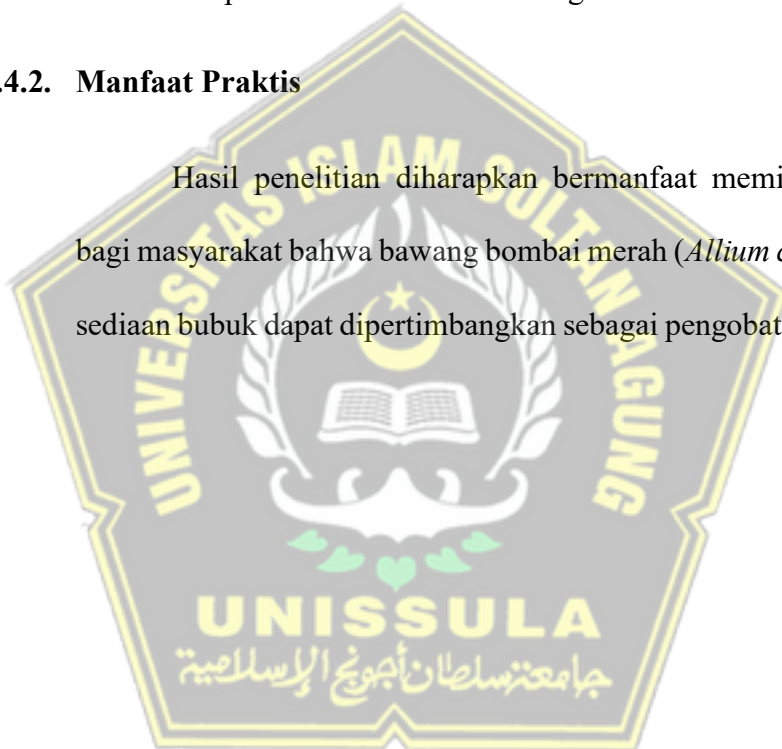
1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan untuk dasar penelitian di bidang kedokteran, dan menjadi bahan referensi untuk penelitian lanjutan terkait bubuk bawang bombai merah terhadap berbagai penanda inflamasi pada mencit model artritis gout.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian diharapkan bermanfaat memiliki informasi bagi masyarakat bahwa bawang bombai merah (*Allium cepa L.*) dalam sediaan bubuk dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan artritis gout.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Interleukin-6 (IL-6)

2.1.1 Definisi

Interleukin-6 (IL-6) adalah mediator yang berhubungan dengan timbulnya peradangan. Interleukin-6 memiliki sifat proinflamasi sehingga menyebabkan peningkatan jumlah sel peradangan sehingga menyebabkan peningkatan kadar IL-6 (Cindrayani *et al.*, 2023). Interleukin-6 bekerja secara lokal untuk meningkatkan peradangan, kerusakan sendi dan dalam sirkulasi dapat menimbulkan rangsangan nyeri (Favalli, 2020).

2.1.2 Fungsi IL-6

Interleukin-6 merupakan sitokin fase awal inflamasi karena memiliki waktu paruh yang lebih lama dibandingkan sitokin lainnya dan bertanggung jawab untuk mengaktifkan sintesis protein fase akut. Konsentrasi interleukin-6 dalam darah dapat meningkat pada jam-jam pertama setelah terjadi proses peradangan (Shanshal *et al.*, 2023). Interleukin-6 memicu peradangan dengan aktivasi dan proliferasi limfosit, mendorong diferensiasi sel B, meningkatkan jumlah leukosit serta merangsang respon protein pada fase akut (Murni *et al.*, 2018). IL-6 berpotensi menginduksi protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), beberapa protein sistem komplemen, dan kaskade koagulasi. IL-6 juga mengatur termogenesis tubuh

dengan bertindak sebagai pirogen endogen, merangsang pertumbuhan prekursor hematopoietik, dan mendorong diferensiasi dan pematangan limfosit T dan B (Villar *et al.*, 2021).

2.1.3 Mekanisme Kerja

Interleukin-6 merupakan suatu jenis interleukin yang dapat berperan sebagai sitokin proinflamasi. Ekspresi yang berlebihan dari interleukin-6 umumnya merusak. Peningkatan produksi pada sitokin mengakibatkan albumin ditarik dari intravaskular ke sel hati kemudian kembali ke sirkulasi setelah proses inflamasi berakhir. Interleukin-6 dihasilkan oleh sel T dan makrofag sebagai respon terhadap rangsangan imun, terutama selama infeksi atau setelah trauma atau kerusakan jaringan yang memicu peradangan. Sebagai mediator penting dalam respon fase akut, peningkatan kadar IL-6 pada beberapa kondisi peradangan seringkali terkait dengan peningkatan stres fisiologis (Made *et al.*, 2019).

C-reaktive protein (CRP) adalah penanda inflamasi yang dilepaskan ke dalam sirkulasi sebagai respon terhadap cedera jaringan dan peradangan (Zeng *et al.*, 2016). Infeksi dengan adanya inflamasi biasanya akan meningkatkan kadar CRP sebagai respon dilepaskannya mediator proses inflamasi seperti interleukin-6, interleukin-1 atau *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) (Wardika dan Sikesa, 2021). Interleukin-6 adalah sitokin dengan efek proinflamasi dan berpengaruh sebagai peran sentral. Imun sel akan

menghasilkan IL-6 setelah induksi dengan aktivator inflamasi besar seperti TNF- α dan IL-6 mampu memodulasi respon inflamasi TNF- α (Sofwan *et al.*, 2018).

2.1.4 Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-6

Peningkatan kadar interleukin-6 berkaitan dengan dengan kerusakan jaringan dan peradangan. Peningkatan IL-6 dapat menyebabkan efek samping, seperti peningkatan suhu tubuh dan memicu kerusakan jaringan yang ditandai dengan peradangan dan peningkatan yang menghasilkan leukosit (Sarihati *et al.*, 2021). Proses inflamasi akan menyebabkan peningkatan IL-6 dan produksi antibodi berlebih yang akan menyebabkan serangan imun terhadap jaringan yaitu persendian. Pembengkakan jaringan lunak disekitar sendi yang berhubungan dengan infiltrasi sel inflamasi atau peradangan menyebabkan kadar IL-6 juga ikut meningkat (Oky *et al.*, 2014). Interleukin-6 dipengaruhi oleh induksi kristal monosodium urat yang dapat menyebabkan peradangan. Induksi kristal monosodium urat selama 24 jam dapat meningkatkan pelepasan IL-6 (Moreno *et al.*, 2015). Kadar IL-6 mengalami penurunan dan perbaikan jika mempertimbangkan indikator keparahan dan aktivitas penyakit sehingga IL-6 pada sirkulasi tidak dapat ditentukan tergantung pada tingkat dan durasi inflamasi (Stepanov *et al.*, 2023).

2.2 Gout Arthritis (GA)

2.2.1 Definisi

Arthritis gout adalah peradangan pada sendi yang terjadi akibat penumpukan kristal MSU di area persendian. Arthritis gout disebabkan oleh masalah pada metabolisme purin. Purin adalah protein dalam tubuh memiliki mekanisme untuk menghasilkan asam urat (RJ dan Baharuddin, 2023). Arthritis gout adalah kondisi inflamasi akibat pengendapan kristal monosodium urat ke dalam ruang sendi, kemudian mengaktifkan kaskade inflamasi yang merangsang beberapa sitokin proinflamasi dan penarikan neutrofil ke dalam sendi (Wen *et al.*, 2017).

2.2.2 Faktor Risiko

Berikut ini beberapa faktor risiko penyakit arthritis gout adalah:

a. Asupan purin

Asupan purin salah satu penyebab yang mempengaruhi kadar asam urat darah dalam darah, asupan purin yang mengalami peningkatan mengakibatkan kadar asam urat semakin tinggi. Banyak masyarakat yang tidak mengetahui efek dari purin yang menyebabkan pola konsumsi yang salah dan tidak mengurangi makanan yang terdapat kandungan purin (Nurhamidah dan Nofiani, 2015). Makanan yang terdapat protein dan mengandung

purin tinggi (>400 mg/100 gram) termasuk hati, jeroan hewan, ikan sarden serta makanan laut. Sementara itu, makanan di dalamnya dengan terdapat purin sedang (100-400 mg/100 gram) meliputi kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, ikan segar, dan daging. Beberapa makanan dengan purin rendah (<100 mg/ 100 gram) dapat ditemukan pada produk olahan susu (Hastuti *et al.*, 2018).

b. Hiperurisemia

Hiperurisemia adalah faktor penyebab yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit artritis gout. Kadar asam urat berfungsi sebagai biomarker yang dapat menyebabkan penurunan metabolisme glukosa, fungsi ginjal serta memicu peradangan. Hiperurisemia yang tinggi berhubungan dengan kejadian artritis gout, kondisi ini terjadi akibat pola makan yang kurang sehat serta kadar asam urat yang abnormal. Kadar asam urat dalam darah yang normal berkisar antara 2,0-5,7 mg/dL untuk perempuan dan 3,0-7,0 mg/dL untuk laki-laki. Kadar asam urat yang melebihi 7,0 mg/dl dikenal sebagai hiperurisemia (RJ dan Baharuddin, 2023).

c. Obesitas

Kelebihan berat badan terjadi penimbunan lemak dalam tubuh yang terlalu besar. Kelebihan berat badan diakibatkan oleh faktor genetik dan kurangnya aktivitas fisik. Kondisi ini dapat

menimbulkan konsekuensi kesehatan jangka pendek maupun jangka panjang jika pengobatan tertunda. Kasus artritis gout dapat disebabkan oleh obesitas dengan $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Indeks masa tubuh (IMT) dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (Afnuhazi, 2019).

2.2.3 Penegakan Diagnosis

Diagnosis artritis gout berdasarkan kriteria dari *The American College of Rheumatology* (ACR) yaitu dengan ditemukan kristal urat dalam cairan sendi atau tofus, atau jika ditemukan 6 dari 12 kriteria yaitu, peradangan maksimal pada hari pertama, serangan akut yang terjadi berulang, artritis monoartikuler, sendi yang mengalami peradangan mengalami kemerahan, pembesaran dan sakit pada sendi metatarsfalangeal, sendi metatarsfalangeal unilateral mengalami serangan, adanya tofus, hiperurisemia, pembesaran sendi asimetris serta kista subkortikal tidak mengalami erosi pada foto sinar-X, dan kultur bakteri cairan sendi negatif (Wahyu, 2017).

2.2.4 Patogenesis

Kondisi artritis gout diawali dengan hiperurisemia, yang timbul bersamaan dengan keadaan inflamasi yang disebabkan oleh deposisi kristal monosodium urat pada persendian. Gejala artritis gout akut merupakan ciri khas respon peradangan akut seperti

muncul kemerahan, panas, bengkak dan nyeri. Proses artritis gout kronis dikaitkan dengan adanya *xanthine oxide* (XO) yang menghasilkan radikal bebas superoksida sehingga mampu menyebabkan proses inflamasi kronis akibatnya terjadi gangguan fungsi pada organ (Sumarya dan Suanda, 2021).

Penumpukan kristal monosodium urat merangsang aktivasi inflamasi yang berhubungan dengan penyakit seperti gout (Sumarya dan Suanda, 2021). Kristal monosodium urat dapat mengaktifkan *inflammasome* NLRP3 sehingga dapat mengaktifkan caspase-1, secara enzimatik berperan dalam perubahan pro IL-1 β menjadi bioaktif IL-1 β . IL-1 β berperan dalam menghasilkan sitokin inflamasi seperti interleukin-6. IL-6 akan merangsang sistem komplemen sehingga terbentuk proses inflamasi dalam sendi (Dalbeth *et al.*, 2019).

2.2.5 Kristal Monosodium Urat

Monosodium urat (MSU) dapat menyebabkan pembentukan kristal dalam plasma yang konsentrasinya tinggi sekitar 7,0 mg/dl. Penimbunan kristal monosodium urat dapat berinteraksi dengan fagosit melalui mekanisme aktivasi sel yang melibatkan jalur konvensional seperti opsonisasi dan fagositosis, serta terjadi aktivasi sitokin inflamasi. Selain itu, kristal MSU juga dapat berinteraksi segera pada membran protein dan lipid melalui glikoprotein dan membran sel pada fagosit (Wahyu, 2017).

Mekanisme tersebut akan menstimulasi pelepasan interleukin yang terdapat pada monosit yang dapat menentukan terjadinya penumpukan neutrofil sehingga neutrofil berperan pada proses inflamasi. Reaksi inflamasi melibatkan makrofag, neutrofil, sehingga melepaskan mediator proinflamasi seperti interleukin-6 (Widyanto, 2017)

2.2.6 Induksi pada Arthritis Gout

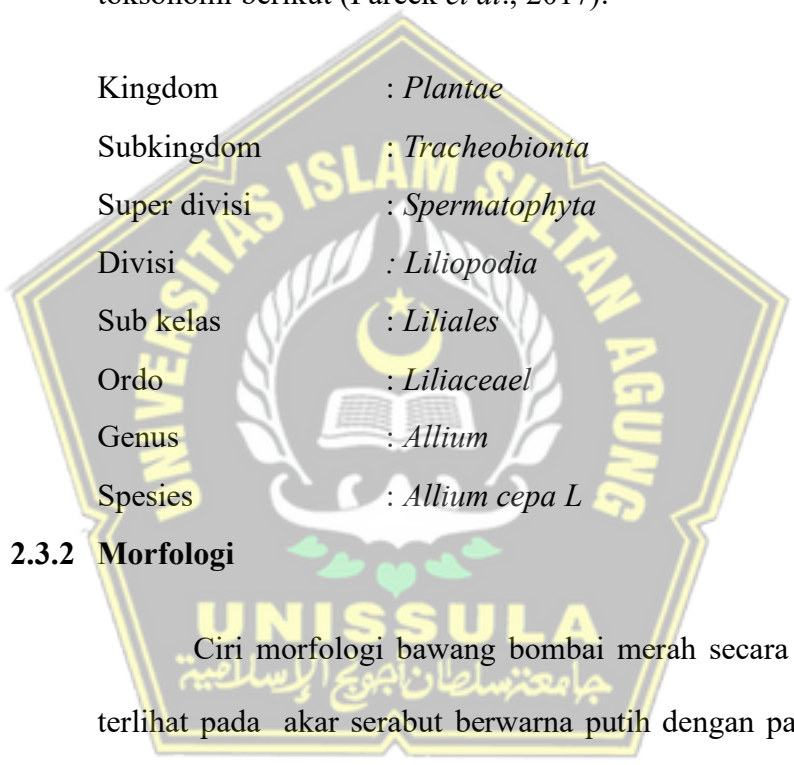
Pembentukan kristal MSU penting dalam perkembangan asam urat dan memicu respon inflamasi. Kristal MSU dibuat dengan melarutkan *uric acid* dalam 800 mL H₂O dengan 9 mL 0,5 N (Normalitas) NaOH (natrium hidroksida) dan mengatur pH menjadi 8,9 pada 60 °C. Kristal dicuci dan dikeringkan setelah didinginkan semalaman pada suhu yang sangat rendah. Kristal yang menyerupai jarum dikumpulkan dan disuspensikan dalam larutan garam steril. Mencit diberikan suspensi 50 µl kristal MSU (25 mg/mL) secara intra-artikular dengan anestesi di sisi medial sendi pergelangan kaki kiri (Patil *et al.*, 2021). Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa induksi kristal MSU yang berhasil dapat menyebabkan arthritis gout yaitu pada dosis 1 mg kristal MSU dalam 40 µl PBS/mencit. Dosis tersebut memberikan respon berupa nyeri, pembengkakan sendi yang hebat, meningkatkan aktivasi sel,

produksi sitokin proinflamasi dan menyebabkan serangan gout (Lin *et al.*, 2020).

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

2.3.1 Toksonomi

Bawang bombai merah diklasifikasikan dalam tingkat toksonomi berikut (Pareek *et al.*, 2017):



Kingdom	: <i>Plantae</i>
Subkingdom	: <i>Tracheobionta</i>
Super divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Divisi	: <i>Liliopodia</i>
Sub kelas	: <i>Liliales</i>
Ordo	: <i>Liliaceael</i>
Genus	: <i>Allium</i>
Spesies	: <i>Allium cepa</i> L

2.3.2 Morfologi

Ciri morfologi bawang bombai merah secara makroskopis terlihat pada akar serabut berwarna putih dengan panjang sekitar $\pm 9,5$ cm. Batang bawang bombai merah berbentuk semu, berair dan berwarna hijau keputihan. Daun bawang bombai merah berwarna hijau tua, panjang, berongga dengan panjang ± 20 cm serta ujung yang meruncing. Bawang bombai merah yaitu umbi lapis tunggal dengan diameter sekitar 6 mm (Ladeska *et al.*, 2020).

2.3.3 Kandungan Bawang Bombai Merah

Bawang bombai merah merupakan tumbuhan yang digunakan untuk bumbu masak. Bawang bombai merah memiliki kandungan flavonoid yang tinggi yaitu kuersetin, fenol, dan saponin. Kuersetin dalam bawang bombai merah sebesar 54-286 mg/ 100 gram. Kuersetin dapat bermanfaat dalam aktivitas biologi yang dikaitkan dengan sifat antioksidan sehingga memiliki kemampuan menangkap radikal bebas (Ladeska *et al.*, 2020; Shi dan Williamson, 2016). Kuersetin berperan sebagai anti inflamasi melalui penghambatan kerja enzim siklooksigenase yang berfungsi menstimulasi pelepasan reseptor nyeri dan inflamasi yaitu prostaglandin (Juliadi dan Debby, 2019).

Fenol merupakan senyawa yang memiliki peran tinggi sebagai antioksidan. Senyawa fenol terikat dengan gula membentuk glikosida cenderung, yang cenderung lebih mudah larut dalam pelarut dan memiliki sifat polar. Fenol dalam bawang bombai merah sebesar 18,245 mg/ 100 gram ekstrak (Anggarani *et al.*, 2022).

Senyawa lainnya yang terkandung dalam bawang bombai merah adalah saponin sebesar 13,27 mg/ 100 gram. Saponin memiliki fungsi mengurangi inflamasi melalui inhibisi degradasi glukokortikoid, inhibisi pembentukan dan pelepasan sitokin inflamasi. Saponin dalam fase peradangan juga membantu

melindungi tubuh dari infeksi bakteri yang masuk ke dalam luka dengan memanfaatkan mekanisme pertahanan tubuh (Irawan *et al.*, 2023; Badriyah dan Farihah, 2022).

2.4 Mencit Jantan Galur Balb/C

Hewan uji coba yang dapat digunakan pada penelitian arthritis gout yaitu mencit. Hewan yang digunakan dalam penelitian dan pengujian harus sesuai dengan prinsip yang terdapat pada kode etik penelitian, etik penggunaan dan etik pemeliharaan. Penggunaan hewan sebagai subyek penelitian harus dilakukan secara moral dengan menghormati hewan yang dimanfaatkan dalam penelitian (*respect*); memberikan manfaat atau kontribusi pada pengetahuan (*beneficiary*) serta bersikap adil (*justice*) dalam penggunaan hewan yaitu tidak boleh dilakukan secara berulang-ulang tanpa pertimbangan. Penggunaan hewan juga harus mengutamakan prinsip kesejahteraan hewan disebut prinsip 3R yaitu *Replacement* (penggantian), *Reduction* (pengurangan), *Refinement* (perbaikan) (Wahyuwardani *et al.*, 2020). Mencit jantan galur Balb/C dipilih sebagai hewan uji coba penelitian ini karena memiliki keunggulan seperti daur hidup relatif singkat, jumlah anak yang banyak per kelahiran, cepat dalam penanganan, sifat reproduksi yang sama dengan mamalia lain, serta kesamaan struktur anatomi, fisiologis

dan genetika dengan manusia (Mutiarahmi *et al.*, 2021). Mencit jantan galur Balb/C yang digunakan dalam penelitian yaitu usia 8 minggu. Usia 8 minggu dikategorikan sudah dewasa yang memiliki keadaan fisiologi yang optimal dan semakin bertambahnya usia mencit, maka semakin bertambah juga berat badannya (Putri *et al.*, 2019).

2.5 Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah Terhadap Kadar IL-6

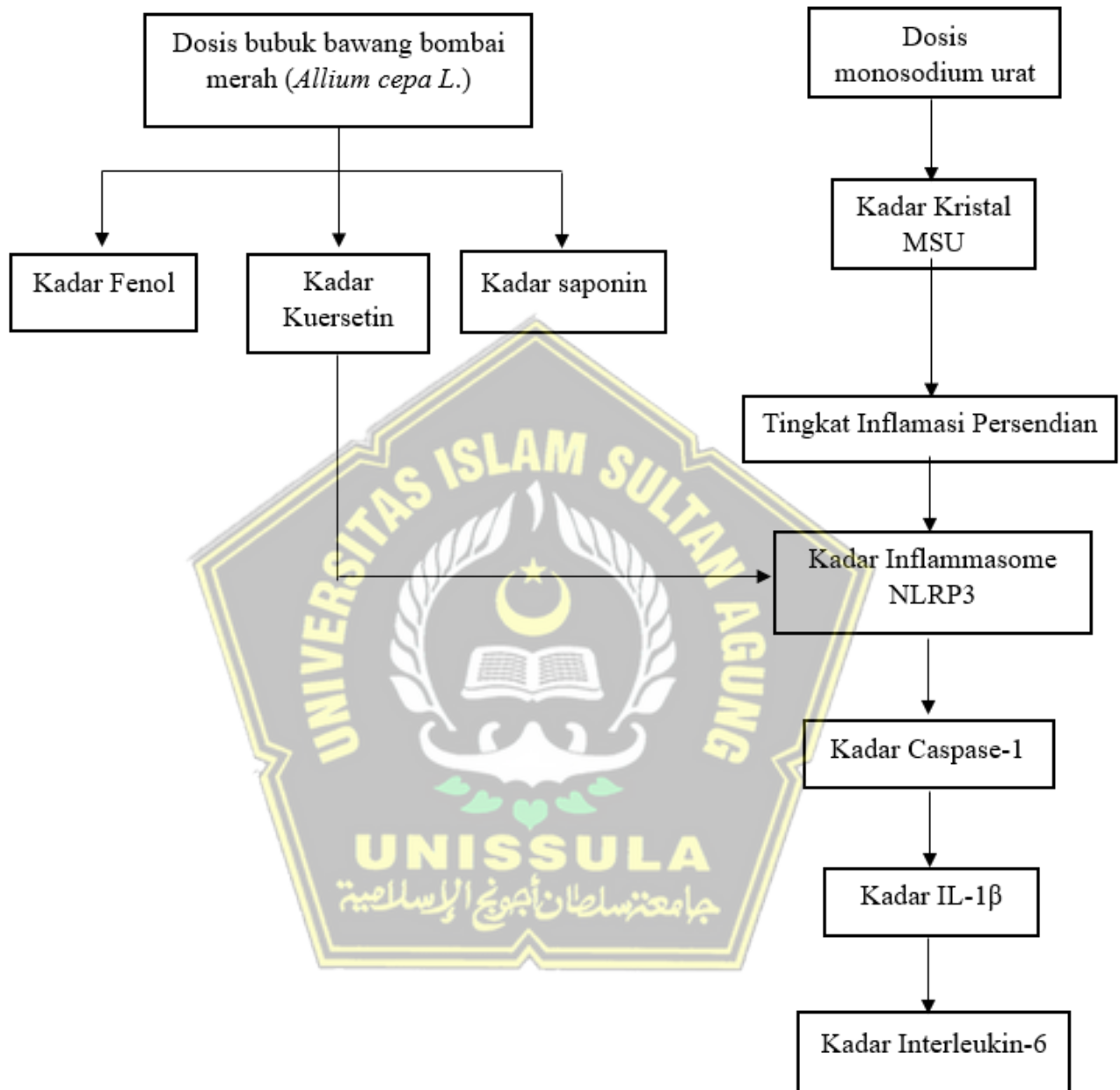
Kristal MSU yang ada pada persendian akan difagosit oleh makrofag dan merangsang aktivasi *inflammasome* NLRP3. *Inflammasome* NLRP3 berperan dalam pelepasan bentuk aktif interleukin-1 β . Interleukin-1 β melepaskan sitokin proinflamasi seperti IL-6 (Ruiz *et al.*, 2017). Interleukin-6 dapat ditekan oleh flavonoid yang diperoleh dari bawang bombai merah (Adi *et al.*, 2017).

Bawang bombai merah memiliki sifat antiinflamasi disebabkan adanya senyawa flavonoid (Marefati *et al.*, 2021). Aktivitas flavonoid dalam proses inflamasi akan menghambat *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO). Flavonoid juga akan mengendalikan aktivitas enzim inflamasi, misalnya *cyclooxygenases* (COXs) dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Flavonoid dapat menghambat mediator inflamasi dan

memodulasi sitokin sehingga menyebabkan mekanisme yang dapat menurunkan ekspresi gen IL-6 (Leyva *et al.*, 2016; Adi *et al.*, 2017).



2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori Penelitian

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian

2.8 Hipotesis

Bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal monosodium urat (MSU).

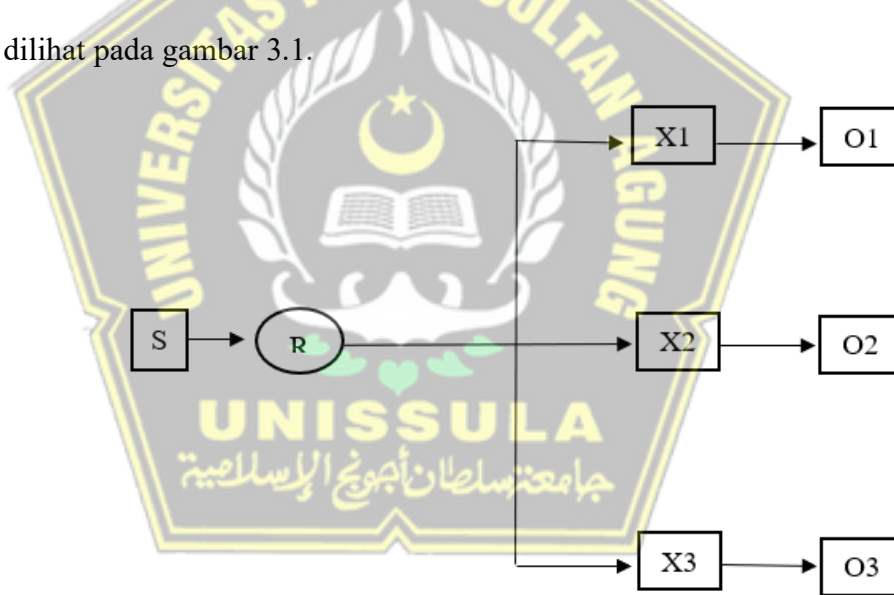


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dipilih yaitu eksperimental dengan rancangan penelitian berupa “*post test only control group design*” terhadap mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi oleh kristal MSU. Sampel yang digunakan adalah 27 ekor mencit jantan galur Balb/C yang akan dibagi secara random menjadi 3 kelompok. Masing-masing kelompok akan diobservasi pada akhir penelitian. Rancangan penelitian skematis dapat dilihat pada gambar 3.1.



Gambar 3.1 Skema Penelitian

Keterangan:

- S = Sampel berupa mencit Jantan galur Balb/C 27 ekor
- R = Randomisasi
- X1 = Kelompok kontrol terdiri atas 9 ekor mencit jantan galur Balb/C
- X2 = Kelompok artritis gout terdiri atas 9 ekor mencit jantan galur Balb/C
- X3 = Kelompok artritis gout + bubuk bawang bombai merah terdiri atas 9 ekor mencit jantan galur Balb/C
- O1 = Observasi kelompok kontrol. Mencit hanya diberi pakan standar dan aquades
- O2 = Observasi kelompok artritis gout. Mencit diberi pakan standar dan aquades serta diinduksi kristal MSU
- O3 = Observasi kelompok artritis gout + bubuk bawang bombai merah. Mencit diberi pakan standar, aquades dan bubuk bawang bombai merah serta diinduksi kristal MSU.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel bebas

Bubuk bawang bombai merah

3.2.1.2. Variabel terikat

Kadar Interleukin-6

3.2.1.3. Variabel prakondisi

Variabel prakondisi pada penelitian ini dengan cara induksi kristal MSU untuk menjadikan mencit dalam keadaan artritis gout.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1 Bubuk Bawang Bombai Merah

Bubuk bawang bombai merah yang digunakan dalam penelitian ini merupakan bawang bombai merah segar yang didapatkan dengan mengambil daging bawang bombai merah diiris kemudian dibentuk dalam sediaan jus selanjutnya sediaan jus dibekukan kemudian dimasukkan ke dalam *freeze dryer* untuk dibuat menjadi sediaan bubuk. Bubuk bawang bombai merah dihomogenisasi dengan aquades sebelum diberikan ke mencit melalui sondase ke kelompok perlakuan secara oral 1x sehari selama 7 hari dengan dosis 27 mg/20 g BB mencit per hari.

Skala: Nominal

3.2.2.2. Kadar Interleukin-6

Kadar IL-6 diukur menggunakan sampel serum darah dari sinus orbital mata mencit. Pengambilan sampel dilakukan setelah perlakuan selesai . Kadar IL-6 ditentukan menggunakan metode ELISA dan spektrofotometer dengan panjang gelombang 450 nm.

Skala: Rasio

3.3. Subjek Uji Penelitian

Subjek uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada. Penentuan jumlah sampel diperoleh dari perhitungan jumlah sampel menurut Federer (1963) sebagai berikut :

Rumus Federer = $(n-1)(t-1) \geq 15$

Keterangan: t: jumlah kelompok

n: jumlah subjek perkelompok

Menurut rumus Federer, banyaknya sampel yang diperlukan:

$$(n-1)(t-1) \geq 15$$

$$(n-1)(3-1) \geq 15$$

$$(2n-2) \geq 15$$

$$n \geq \frac{17}{2}$$

$$n \geq 8,5$$

Jumlah sampel yang digunakan harus lebih besar atau sama dengan 8,5/9 ekor mencit tiap kelompok, maka pada penelitian ini akan menggunakan 9 ekor mencit jantan galur Balb/C. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 27 ekor mencit jantan galur Balb/C.

3.3.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi:

1. Mencit jantan
2. Umur 6-8 minggu
3. Berat badan 20 - 25 gram
4. Sehat

3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Mencit yang gagal induksi MSU ditandai dengan ketebalan kakinya $\leq$ ketebalan kaki kelompok kontrol.

3.3.3 Kriteria Drop Out

1. Mencit yang mati selama proses penelitian

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1 Instrumen Penelitian

1. Kandang mencit lengkap dengan tempat makan dan minum
2. Timbangan mencit
3. Timbangan neraca analitik
4. Oven
5. Blender/penggiling
6. Plastik
7. Mikropipet
8. Tabung *centrifuge*
9. Mesin *Centrifuge*
10. Sarung tangan
11. Tabung *eppendorf*
12. Sonde oral
13. Kit ELISA IL-6
14. Spuit 20 cc

3.4.2 Bahan Penelitian

1. Kristal MSU
2. Bawang bombai merah
3. Pakan standar
4. Mencit jantan galur Balb/C
5. Aquades
6. Air suling

7. Etanol
8. NaOH 5 M
9. NaCl 5 M

3.5. Cara Penelitian

3.5.1 Pengajuan *Etichal Clearance*

Etichal clearance diajukan ke Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.

3.5.2 Penentuan Dosis

3.5.2.1. Dosis Bubuk Bawang Bombai Merah

Dosis bubuk bawang bombai merah yang digunakan sebesar 27 mg/20 g mencit. Dosis tersebut mengacu pada penelitian pemberian jus bawang bombai merah yang telah dilakukan sebelumnya oleh Rahmat *et al.*, (2018).

Pemberian jus bawang bombai merah pada tikus sebesar dosis 3,5 g/KgBB/hari memiliki efek optimal dalam menurunkan kadar asam urat. Dosis tersebut dikalikan

dengan faktor konversi dari tikus ke mencit melalui perhitungan sebagai berikut:

$$\text{Jus} = 3,5 \text{ g/KgBB/hari} \times 0,14 = 0,49 \text{ g/20 g mencit}$$

Dosis bubuk bawang bombai merah didapat dengan perbandingan air dan bawang bombai merah 1 : 1 sehingga dapat disimpulkan bahwa sebanyak 0,49 g jus bawang

bombai merah terdiri dari 0,245 g air dan 0,245 g bawang bombai merah.

Kadar air dalam bawang bombai merah sebesar 89% dan 11% sisanya berupa bawang bombai merah (*Sarkar et al.*, 2023). Perhitungan dosis bubuk bawang bombai merah:

$$11\% \times 0,245\text{g} = 0,0269\text{ g} = 27\text{ mg}$$

3.5.2.2. Dosis Kristal MSU

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada penelitian sebelumnya oleh Shin *et al.*, (2020) yaitu sebesar 1 mg yang sudah dilarutkan dalam 50 μl PBS dengan menyuntikkan kristal MSU pada plantar mencit. Kristal MSU akan diinjeksikan 1x sehari pukul 07.00 WIB selama 3 hari pada telapak kaki kiri mencit jantan galur Balb/C.

Mencit yang berhasil induksi MSU dengan kriteria ketebalan kakinya mengalami peningkatan setelah diinduksi kristal MSU yang dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol.

3.5.3 Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah

Bawang bombai merah segar dicuci dan diiris kemudian dibentuk dalam sediaan jus. Sediaan jus dibekukan kemudian dimasukkan ke dalam *freeze dryer* untuk dibuat menjadi sediaan bubuk.

3.5.4 Pembuatan Kristal MSU

Pembuatan Kristal MSU menggunakan larutan asam urat, 250 mg asam urat ditambahkan ke dalam 45 ml air aquades yang mengandung 300 μ l NaOH 5 M. Selanjutnya larutan direbus hingga asam urat larut dengan sempurna kemudian ditambahkan 1 ml NaCl 5 M. Larutan disimpan pada suhu 26° C hingga terbentuk kristalisasi. Setelah 10 hari, kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan kering di udara dalam kondisi steril (Shin *et al.*, 2020).

3.5.5 Prosedur Penelitian

3.5.5.1. Persiapan dan Adaptasi

Mencit jantan galur Balb/C sesuai kriteria inklusi diambil 27 ekor kemudian dimasukkan dalam kandang selama 7 hari agar beradaptasi untuk penyesuaian lingkungan, suhu dan tempat tinggal. Selama di kandang diberi pakan standar dan minum yang diberikan secara *ad libitum*. Selanjutnya dilakukan randomisasi yang pertama yaitu menjadi 2 kelompok, 9 ekor mencit untuk kelompok kontrol dan 18 ekor mencit untuk kelompok perlakuan. Selanjutnya 18 ekor mencit kelompok perlakuan dilakukan randomisasi yang kedua, sehingga 9 ekor mencit untuk kelompok arthritis gout dan 9 ekor mencit yang lain menjadi

kelompok artritis gout yang diberi bubuk bawang bombai merah.

3.5.5.2. Induksi Kristal MSU

Induksi kristal MSU dengan menyuntikkan kristal MSU 1 mg yang sudah dilarutkan dalam 50 μ l PBS secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki kiri setiap hari pada hari ke-8 hingga hari ke-10.

3.5.5.3. Pemberian Intervensi

a. Kelompok Normal

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi selama tujuh hari diberi pakan standar dan aquades pada hari ke-8 sampai hari ke-18 kemudian diambil sampel darah pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar IL-6.

b. Kelompok Arthritis Gout

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi diinduksi dengan kristal MSU 1 mg dalam 50 μ l PBS. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki 1x sehari pada hari ke-8 hingga ke-10. Mencit diberi pakan

standar dan minum sampai hari ke-19. Sampel darah diambil pada hari ke-19.

c. Kelompok Arthritis Gout dan Diberi Bubuk Bawang Bombai Merah

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi diinduksi dengan kristal MSU 1 mg dalam 50 µl PBS. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki 1x sehari pada hari ke-8 hingga ke-10.

Mencit pada hari ke-12 diberikan bubuk bawang bombai merah melalui sonde. Sampel darah mencit pada hari ke-19 diambil untuk pengukuran kadar IL-6.

3.5.6 Pengambilan Darah Mencit

Darah mencit diambil dengan cara menusukkan pipet hematokrit di vena orbital di sudut bola mata mencit secara periorbital lalu putar dengan lambat hingga darah keluar. Darah yang keluar disimpan sebanyak 1 cc menggunakan tabung *eppendorf* kemudian pipet hematokrit dilepas dan sisa darah yang masih terdapat di sudut bola mata mencit bisa dibersihkan dengan kapas steril.

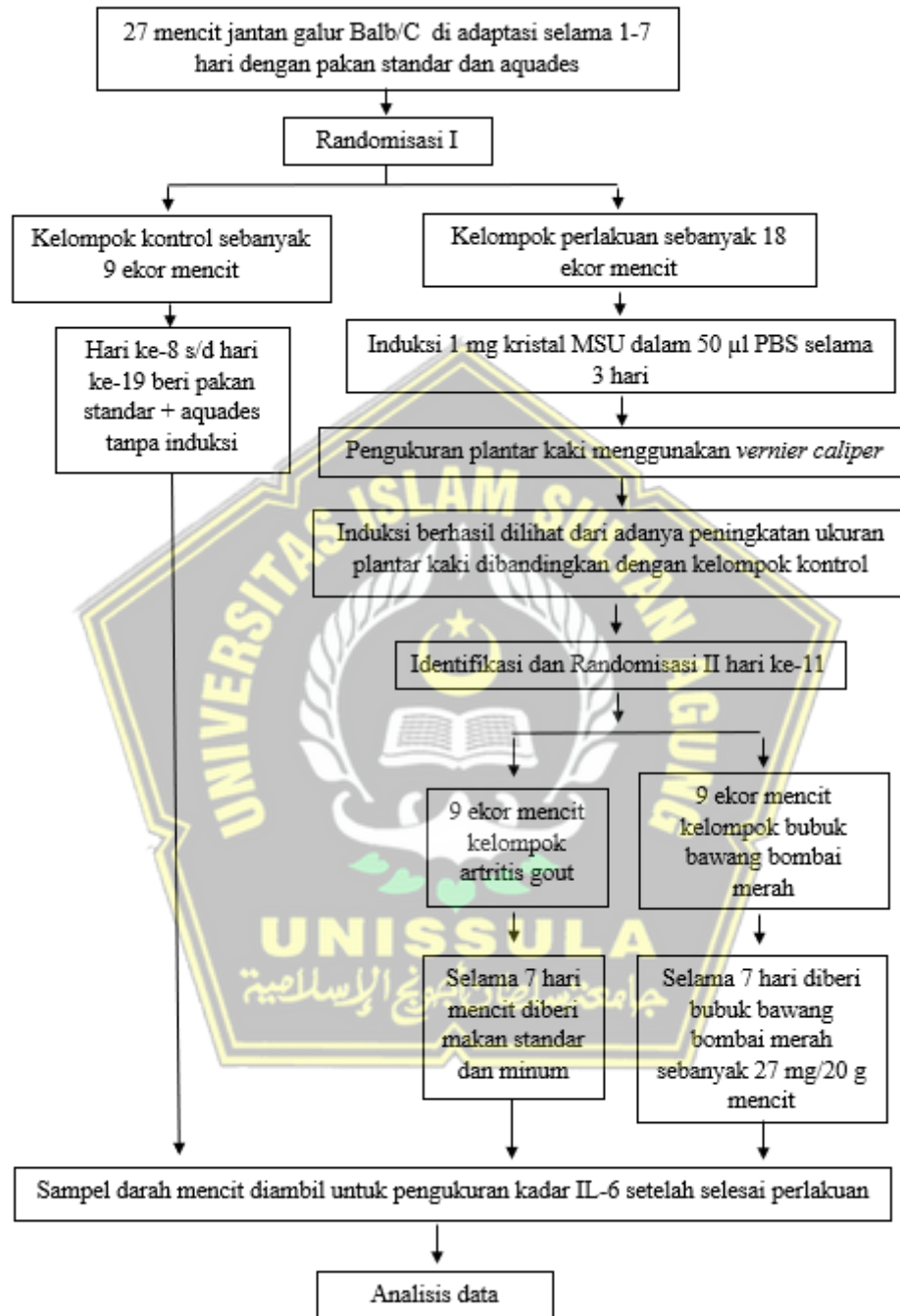
3.5.7 Cara Pengukuran Kadar IL-6

Pengukuran kadar IL-6 menggunakan metode ELISA dengan alat ELISA kit merk Bioenzy dengan sampel yang berasal dari serum darah vena orbital mencit. Darah sebanyak 1 cc ditampung dalam tabung *eppendorf* dan biarkan di suhu kamar dalam posisi miring selama dua jam, kemudian dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm selama 15 menit di suhu 4° C hingga terbentuk dua fase. Serum darah (bagian berwarna kuning) yang terbentuk diletakkan pada pelat mikro *Anti-tag* lalu masukkan 50 µl *antibody cocktail* ke masing-masing well. Selanjutnya dilakukan inkubasi pada suhu ruang selama 1 jam setiap well sebelum dicuci dengan wash buffer. *TMB development solution* sebanyak 100 µl ditambahkan ke masing-masing well dan inkubasi 10 menit di tempat gelap. Langkah terakhir yaitu ditambahkan 100 µl *stop solution* ke setiap well dan lihat OD (*optical density*) pada 450 nm menggunakan *spectrophotometer*.

3.5.8 Euthanasia

Proses euthanasia pada mencit memerlukan peralatan seperti killing botol dan kapas yang di basahi bahan kimia yang berfungsi sebagai perantara yang menyebabkan hewan percobaan terbunuh, bahan bahan yang digunakan yaitu kloroform (Aprira, 2022).

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. Waktu yang diperlukan dalam penelitian ini adalah bulan Juli-Agustus Tahun 2024

3.8. Analisa Hasil

Data dapat didapatkan dengan melakukan penghitungan kadar IL-6 menggunakan metode ELISA. Data tersebut kemudian diolah menggunakan *Statistical Program for Social Science*. Skala data variabel IL-6 berupa data rasio. Sampel diambil secara acak, jenis hipotesis pada penelitian ini adalah komparatif. Uji normalitas dan homogenitas harus dilakukan sebelum dilakukan uji parametrik dengan syarat data harus berdistribusi normal, homogen, jumlah kelompok lebih dari 2, dan sampel diambil secara random. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Statistic*. Hasil uji *Shapiro-Wilk* data berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil uji *Levene Statistic* memiliki varian data yang homogen ($p > 0,05$). Data yang berdistribusi normal dan homogen selanjutnya dilakukan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan uji *post hoc LSD*. Hasil uji *One Way Anova* mempunyai $p < 0,05$ maka hipotesis H_1 diterima dan H_0 ditolak maka terdapat setidaknya dua kelompok yang memiliki kadar IL-6 yang berbeda signifikan. Selanjutnya untuk mengetahui kelompok yang berbeda signifikan maka dilanjutkan dengan uji *post hoc LSD*.

Hasil uji *post hoc* LSD didapatkan $P < 0,05$ yang berarti antar satu kelompok dengan kelompok lain memiliki kadar IL-6 yang berbeda signifikan.



BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar IL-6 mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU telah dilakukan terhadap 27 sampel mencit yang dibagi menjadi 3 kelompok uji yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok artritis gout, dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta pada tanggal 22 Juli sampai 9 Agustus 2024. Seluruh mencit tidak ada yang mengalami *drop out* sehingga dapat dianalisis hingga akhir.

Mencit yang telah diinduksi kristal MSU mengalami pembengkakan pada plantar kaki mencit. Pembengkakan plantar kaki mencit diukur menggunakan *vernier caliper*. Hasil pengukuran pembengkakan telapak kaki mencit ditampilkan dalam Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Rerata Ukuran Telapak Kaki Seluruh Kelompok Sesudah Induksi Kristal MSU

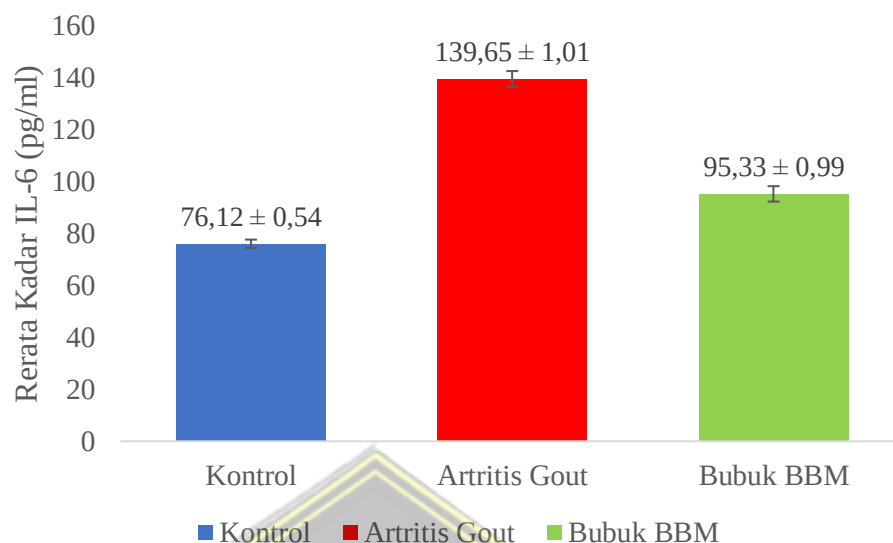
Kelompok	Rerata Ukuran Telapak Kaki (cm)	<i>Shapiro- Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>Independent Samples Test</i>
Kontrol	0,612±0,010	0,210	-	-
Arthritis Gout	1,810±0,018	0,848	0,127	0,264***
Bubuk BBM	1,774±0,024	0,908		

*** Uji T test kedua kelompok yang diinduksi MSU

Tabel 4.1 menunjukkan rerata ukuran telapak kaki mencit pada setiap kelompok. Kelompok kontrol yang tidak diberikan induksi kristal MSU memiliki rerata ukuran telapak kaki jauh lebih kecil dibandingkan dengan kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah yang diberikan perlakuan induksi kristal MSU.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* kelompok artritis gout $p = 0,848$, dan kelompok bubuk bawang bombai merah $p = 0,908$ ($p > 0,05$) sedangkan uji homogenitas *Levene Statistic* $p = 0,127$ ($p > 0,05$) yang berarti data terdistribusi normal dan memiliki varian data yang homogen. Hasil uji *Independent Samples Test* $p = 0,264$ ($p > 0,05$), maka tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok terhadap rerata ukuran telapak kaki mencit Balb/C setelah diinduksi kristal MSU. Hasil ini menunjukkan bahwa kedua kelompok yang sudah diinduksi kristal MSU *comparable* dan selanjutnya dapat diberikan perlakuan sesuai kelompok.

Pemberian bubuk bawang bombai merah dilakukan selama 7 hari. Kadar IL-6 mencit diukur di akhir penelitian pada hari ke-19 dengan mengambil sampel darah dari sinus orbital mencit kemudian pengukuran kadar Interleukin-6 menggunakan metode ELISA. Perhitungan kadar IL-6 menggunakan satuan (pg/ml). Rerata kadar IL-6 dari ketiga kelompok perlakuan tercantum pada Gambar 4.1



Gambar 4.1 Diagram batang rerata kadar IL-6 pada semua kelompok

Gambar 4.1 menunjukkan rerata kadar IL-6 pada kelompok bubuk bawang bombai merah ($95,33 \pm 0,99$ pg/ml) lebih rendah dibandingkan dengan rerata kelompok arthritis gout ($139,65 \pm 1,01$ pg/ml), namun kelompok bubuk bawang bombai merah tetap lebih tinggi dibandingkan rerata kelompok kontrol ($76,12 \pm 0,54$ pg/ml). Hasil uji one *One Way Anova* kadar IL-6 tercantum pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Uji Statistik Kadar IL-6 Ketiga Kelompok

Kelompok	Rerata kadar IL-6 (pg/ml)	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>Anova</i>
Kontrol	76,12±0,54	0,915		
Arthritis Gout	139,65±1,01	0,395	0,298	0,001*
Bubuk BBM	95,33±0,99	0,274		

**Terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa distribusi data dengan uji *Shapiro Wilk* berdistribusi normal ($p > 0,05$) dan memiliki variasi data homogen dengan *Levene Statistic* menunjukkan $p > 0,05$ sehingga bisa dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan hasil $p < 0,05$ dapat disimpulkan hipotesis H_1 diterima/ H_0 ditolak. Berdasarkan data di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat setidaknya dua kelompok yang memiliki kadar IL-6 yang berbeda signifikan pada kelompok percobaan. Selanjutnya untuk mengetahui kelompok yang berbeda signifikan maka dilanjutkan dengan uji *post hoc* LSD. Data *post hoc* LSD kadar IL-6 ditunjukkan dalam Tabel 4.3

Tabel 4. 3 Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar IL-6 Setiap Kelompok

Kelompok	Kontrol	Artritis Gout	Bubuk BBM
Kontrol	-	0,001*	0,001*
Artritis Gout	0,001*	-	0,001*
Bubuk BBM	0,001*	0,001*	-

*Terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4.3 hasil uji *post hoc* LSD menunjukkan $p < 0,05$ yang artinya antar satu kelompok dengan kelompok lain memiliki kadar IL-6 yang berbeda signifikan.

4.2 Pembahasan

Hasil rerata ukuran telapak kaki mencit jantan galur Balb/C pada kelompok yang diinduksi kristal MSU lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol ($0,612 \pm 0,010$ cm). Telapak kaki mencit yang mengalami peningkatan ukuran membuktikan bahwa pemberian 1 mg/20 g kristal MSU selama 3 hari dapat menyebabkan mencit mengalami artritis gout. Hal ini sejalan dengan penelitian terdahulu dengan induksi kristal MSU 1 mg dalam 50 μ l PBS selama 3 hari pada telapak kaki mencit dan hasilnya terjadi pembengkakan (Shin *et al.*, 2020). Kristal MSU yang ada pada persendian akan difagosit oleh makrofag dan merangsang aktivasi *inflammasome* NLRP3. *Inflammasome* NLRP3 berperan dalam pelepasan bentuk aktif interleukin- 1β . Interleukin- 1β melepaskan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan diikuti pembengkakan telapak kaki mencit (Ruiz *et al.*, 2017).

Kadar IL-6 pada kelompok kontrol memiliki hasil yang paling rendah ($76,12 \pm 0,54$ pg/ml) dibandingkan dengan kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Hal tersebut dikarenakan kelompok kontrol tidak diinduksi kristal MSU sehingga pada kelompok kontrol tidak didapatkan mencit yang mengalami artritis gout. Hasil penelitian ini sejalan dengan dengan penelitian terdahulu bahwa kelompok yang tidak diinduksi kristal MSU tidak mengalami peningkatan IL-6 dibandingkan dengan kelompok yang diinduksi kristal MSU akan mengalami peningkatan IL-6 (Yin *et al.*, 2020).

Kadar IL-6 pada kelompok artritis gout yang diinduksi kristal MSU yang paling tinggi ($139,65 \pm 1,01$ pg/ml) dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Hal ini dikarenakan kristal MSU dapat menyebabkan pelepasan interleukin (IL) pada sel monosit sehingga terjadi akumulasi neutrofil yang berperan pada proses inflamasi. Reaksi inflamasi melibatkan neutrofil sehingga melepaskan mediator proinflamasi seperti interleukin-6 (Wahyu, 2017). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya bahwa mencit yang diinduksi kristal dengan dosis 1 mg kristal MSU dalam 40 μ l PBS/mencit dapat menyebabkan penumpukan kristal MSU sehingga terjadi oligomerisasi dan aktivitas disfungsi *Inflammasome* NLRP3. Proses ini menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 sehingga memicu kaskade mediator inflamasi yang akhirnya terjadi aktivasi endotel, menarik leukosit dan berpengaruh dalam perkembangan inflamasi (Lin *et al.*, 2020; Cavalcanti *et al.*, 2015).

Hasil kadar IL-6 pada penelitian didapatkan lebih rendah pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU kemudian diberikan bubuk bawang bombai merah ($95,33 \pm 0,99$ pg/ml) dibandingkan dengan kelompok yang diberikan kristal MSU saja. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian sebelumnya Marefati *et al.*, (2021) bahwa bawang bombai merah memiliki sifat antiinflamasi disebabkan adanya senyawa flavonoid yang didalamnya mengandung kuersetin. Mekanisme kuersetin dapat menghambat aktivasi *inflammasome* NLRP3 akibat induksi kristal MSU,

sehingga tidak terjadi pengaktifan caspase-1 yang berperan dalam perubahan pro interleukin-1 β menjadi bioaktif IL-1 β . IL-1 β dapat menghasilkan sitokin mediator inflamasi seperti IL-6. Kuersetin yang menghambat mekanisme tersebut dapat mengurangi respon inflamasi, terjadi aktivasi sel-T dan menghambat sitokin inflamasi sehingga menekan produksi IL-6 (Setiawan dan Ernawati, 2024; Dalbeth *et al.*, 2019). Berdasarkan data di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian bubuk bawang bombai merah yang di dalamnya mengandung kuersetin mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap penurunan kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

Kadar IL-6 kelompok bubuk bawang bombai merah berbeda signifikan dengan kelompok artritis gout serta kelompok kontrol. Hipotesis penelitian ini diterima bahwa bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Keterbatasan penelitian yaitu belum dilakukan mengenai pengukuran ketebalan plantar kaki mencit setelah diberikan bubuk bawang bombai merah dan penegakan diagnosis artritis gout. Penegakan diagnosis artritis gout pada penelitian ini hanya menggunakan *vernier caliper* untuk mengukur pembengkakan telapak kaki mencit sehingga perlu dilakukan pemeriksaan tambahan untuk memastikan keberadaan kristal urat misal dengan aspirasi cairan sendi. Keterbatasan lain yaitu penggunaan variasi dosis tunggal pada penelitian ini memungkinkan hasil IL-6 pada bubuk bawang bombai merah belum dapat menyerupai kadar IL-6 kelompok

kontrol, sehingga perlu dipertimbangkan optimalisasi dosis pada penelitian selanjutnya. Kekurangan yang lain yaitu belum memeriksa kandungan kuersetin pada bawang bombai merah setelah diubah dalam sediaan bubuk.



BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa:

- 5.1.1 Pemberian bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mencit jantan Galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2 Rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar adalah $76,12 \pm 0,54$ pg/ml.
- 5.1.3 Rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU adalah $139,65 \pm 1,01$ pg/ml.
- 5.1.4 Rerata kadar IL-6 pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang bombai merah dosis 27 mg/20 g adalah $95,33 \pm 0,99$ pg/ml.
- 5.1.5 Rerata kadar IL-6 antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$).

5.2 Saran

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

- 5.2.1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengukuran ketebalan plantar kaki mencit setelah diberikan bubuk bawang bombai merah.
- 5.2.2. Perlu penelitian menggunakan aspirasi cairan sendi untuk mengetahui kristal urat yang dapat menegakkan hewan coba dalam kondisi artritis gout.
- 5.2.3. Perlu diteliti mengenai variasi dosis bubuk bawang bombai merah yang optimal untuk menurunkan kadar IL-6 hingga mencapai level minimal.
- 5.2.4. Perlu penelitian lanjutan mengenai kandungan kuersetin setelah diubah dalam sediaan bubuk.

DAFTAR PUSTAKA

- Adi, Prasetyo, and N. F. S. (2017). PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT JERUK NIPIS (*Citrus aurantifolia*) TERHADAP JUMLAH IL-6 PADA GINGIVA TIKUS YANG DIINDUKSI *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Prasetyo Adi * , Fidya ** , Noviana Faradilla Sandi ***. *Prodenta Journal of Dentistry 1.1*.
- Afnuhazi, R. (2019). Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Asam Urat Pada Lansia (45 – 70 Tahun). *Human Care Journal*, 4(1), 34. <https://doi.org/10.32883/hcj.v4i1.242>
- Anggarani, Mirwa Adiprahara, and R. A. (2022). BAWANG BOMBAI (*Allium cepa* L .) ANALYSIS OF PHENOLIC , FLAVONOID CONTENT AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF ONION BULB (*Allium cepa* L .). *Unesa Journal of Chemistry 11.1*, 11(1), 34–45.
- Aprira, A. (2022). Penggunaan Ekstrak Buah Kecubung Sebagai Agen Eutanasia Mencit Putih (*Mus Musculus*). *Jurnal Pengelolaan Laboratorium Sains Dan Teknologi*, 2(1), 28–34. <https://doi.org/10.33369/labsaintek.v2i1.15439>
- Ayu Rahmi, Henny Fitriani, & Nurul Muna. (2021). Pengaruh Model Pembelajaran Cooperative Script dengan Media Kartu Gambar Terhadap Minat dan Hasil Belajar Siswa pada Materi Perkembangan Model Atom. *KATALIS: Jurnal Penelitian Kimia Dan Pendidikan Kimia*, 4(1), 33–38. <https://doi.org/10.33059/katalis.v4i1.3738>
- Cahyaningsih, E., Anita Dewi, N. L. K. A., Udayani, N. N. W., Dwipayanti, N. K. S., & Megawati, F. (2022). Efektivitas Pengobatan Tanaman Herbal dan Terapi Tradisional untuk Penyakit Tulang dan Persendian. *Usadha*, 2(1), 51–64. <https://doi.org/10.36733/usadha.v2i1.5596>
- Cavalcanti, N. G., Marques, C. D. L., Lins e Lins, T. U., Pereira, M. C., Rego, M. J. B. D. M., Duarte, A. L. B. P., Pitta, I. D. R., & Pitta, M. D. R. (2015). AB0068 Cytokine Profile in Gout: IL-18 and IL -6 Are Associated with Inflammatory Activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(Suppl 2), 913-2-913. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.3201>
- Cindrayani, S., Sukmana, D. J., Hadiatun, N., & Aini, A. (2023). Literature Review: Hubungan dan Peranan Interleukin-6 (IL-6) pada Penderita COVID-19. *JSN : Jurnal Sains Natural*, 1(3), 76–80. <https://doi.org/10.35746/jsn.v1i3.391>
- Cui, Y. X., Zhao, H., & Guo, H. Q. (2016). Role of IL-8 rs4073 and rs2227306 polymorphisms in the development of primary gouty arthritis in a Chinese population. *Genetics and Molecular Research*, 15(4). <https://doi.org/10.4238/gmr15048511>
- Dalbeth, Nicola, et al. (2019). “Gout (primer).” *Nature Reviews: Disease Primers. Analytical Biochemistry*, 11(1), 1–5. <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-59379-1%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-420070-8.00002-7%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.ab.2015.03.024%0Ahttps://doi.org/10.1080/07352689.2018.1441103%0Ahttp://www.chile.bmw->

motorrad.cl/sync/showroom/lam/es/

- Dehlin, M., Jacobsson, L., & Roddy, E. (2020). Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(7), 380–390. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>
- Depkes RI. (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes* (p. 156).
- Favalli, E. G. (2020). Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy*, 7(3), 473–516. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00219-2>
- Hastuti, V. N., Murbawani, E. A., & Wijayanti, H. S. (2018). Hubungan Asupan Protein Total Dan Protein Kedelai Terhadap Kadar Asam Urat Dalam Darah Wanita Menopause. *Journal of Nutrition College*, 7(2), 54. <https://doi.org/10.14710/jnc.v7i2.20823>
- Hijriani, I., Yulidar, & Luciana, L. (2023). Jurnal Peduli Masyarakat. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (JPKM) - Aphelion*, 5(JUNI), 207–212. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPM>
- Irawan, W. K., Kurniawaty, E., Obstetri, B., Kedokteran, F., & Lampung, U. (2023). Zat Metabolit Sekunder dan Penyembuhan Luka : Tinjauan Pustaka. *Jurnal Agromedicine 10.1*, 10, 26–30.
- Juliadi, Debby, and N. P. D. A. (2019). “Ekstrak kuersetin kulit umbi bawang merah (*Allium Cepa* L.) Kintamani sebagai krim antiinflamasi pada mencit putih jantan Mus Musculus dengan metode hot plate.” *Jurnal Ilmiah Medicamento 5.2*, 5(2), 97–104.
- 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>
- Lin, X., Shao, T., Wen, X., Wang, M., Wen, C., & He, Z. (2020). Combined effects of MSU crystals injection and high fat-diet feeding on the establishment of a gout model in C57BL/6 mice. *Advances in Rheumatology*, 60(1). <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00155-3>
- Made, N., Patni, D., Rejeki, S., & Kuswardhani, R. A. T. (2019). Korelasi albumin serum dan interleukin-6 (IL-6) serum pada pasien geriatri di RSUP Sanglah Denpasar Bali Indonesia. 50(2), 396–399. <https://doi.org/10.15562/Medicina.v50i2.301>
- 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>
- Martati, E., & Simamora, G. M. (2021). Karakteristik Fisiko-Kimia Ekstrak

- Etanolik Kulit Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) yang Diekstrak Menggunakan Microwave-Assisted Extraction. *Jurnal Aplikasi Teknologi Pangan*, 10(2), 39–45. <https://doi.org/10.17728/jatp.7099>
- Martha Sella Rianti. (2020). Benefits of Cinnamon Consumption in Patients With Gout Arthritis. *Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan - Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara*, 19(2), 63–68. <https://doi.org/10.30743/ibnusina.v19i2.35>
- Marwan, D. W., Faisal, & Aini, P. N. (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*, 8(2), 147–153.
- Moreno, L., Martínez-Ramas, A., Barreira, B., Pandolfi, R., Navarro, B. D. O., Morales-Cano, D., Herrero, R., Lorente, J. Á., Cogolludo, Á., & Pérez-Vizcaino, F. (2015). Monosodium urate crystals stimulate IL-6 production via TAK1 and induce pulmonary vascular dysfunction. *European Respiratory Journal*, 46(suppl 59), PA2434. <https://doi.org/10.1183/13993003.CONGRESS-2015.PA2434>
- Murni, A. W., Darwin, E., Zubir, N., & Nurdin, A. E. (2018). Analyzing Determinant Factors for Pathophysiology of Functional Dyspepsia Based on Plasma Cortisol Levels, IL-6 and IL-8 Expressions and H. pylori Activity. *Acta Medica Indonesiana*, 50(1), 38–45.
- Mutiarahmi, Citra Nur, Tyagita Hartady, and R. L. (2021). USE OF MICE AS EXPERIMENTAL ANIMALS IN LABORATORIES THAT REFER TO THE PRINCIPLES OF ANIMAL WELFARE : A LITERATURE REVIEW Kajian Pustaka : Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba di Laboratorium yang Mengacu pada Prinsip Kesejahteraan Hewan. *Use of Mice as Experimental Animals in Laboratories That Refer to the Principles of Animal Welfare: A Literature Review*, October. <https://doi.org/10.19087/imv.2020.9.3.418>
- Ningtiyas, I. F., & Ramadhian, M. R. (2016). Efektivitas Ekstrak Daun Salam untuk Menurunkan Kadar Asam Urat pada Penderita Arthritis Gout. *Medical Journal of Lampung University*, 5(3), 105–110.
- Nurhamidah, & Nofiani, S. (2015). Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Asam Urat pada Pasien Rawat Jalan di Rumah Sakit Stroke Nasional Bukittinggi Tahun 2015. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 2(2), 1–13.
- Okky, P., Tania, A., Simamora, D., Dyah Parmasari, W., Rahmawati, F., Biomedik, B., Biomolekuler, P., Kedokteran, F., Wijaya, U., Surabaya, K., Gigi, B., Mulut, D., Patologi, B., Fakultas, K., Universitas, K., & Surabaya, W. K. (2014). Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (Ra). *Ilmiah Kedokteran*, 3, 40–47.
- Pareek, S., Sagar, N. A., Sharma, S., & Kumar, V. (2017). Onion (*allium cepa* L.). *Fruit and Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health: Second*

- Edition*, 2(October), 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. *Metabolism Open*, 11, 100100.
<https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>
- Putri, Fauziyah, A., & Maryusman, T. (2019). Effects of Cereal Made from Sagu and Moringa oleifera on the Blood Glucose Level of Alloxan-Induced Rats. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia*, 6(2), 219–228.
<http://ejurnal.bppt.go.id/index.php/JBBI>
- 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>
- RJ, I., Pailan, E. T., & Baharuddin, B. (2023). Risk Factor Analysis of Gout Arthritis. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 12(1), 157–162.
<https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i1.919>
- 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.
- 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(5), 555–570.
<https://doi.org/10.1007/S10787-017-0356-X/METRICS>
- Sarihati, I. G. A. D., Cahyani, K. I. S., Arjani, I. A. S., Kurniawan, S. B., & Bkti, H. S. (2021). Gambaran Kadar Serum Interleukin-6 Pada Perokok Aktif. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 8(2), 109–120.
<https://doi.org/10.33992/m.v8i2.1282>
- Sarkar, A., Hossain, M. W., Alam, M., Biswas, R., Roy, M., & Haque, M. I. (2023). Drying conditions and varietal impacts on physicochemical, antioxidant and functional properties of onion powder. *Journal of Agriculture and Food Research*, 12(October 2022), 100578.
<https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100578>
- Setiawan, B., & Ernawati. (2024). Peran Nutrasetikal dalam Mitigasi Inflamasi Kronis: Tinjauan Pustaka. *Calvaria Medical Journal*, 2(1), 29–35.
<https://doi.org/10.30742/cmj.v2i1.44>
- Shanshal, A. M., Aljorani, R. H., & Hussain, S. A. (2023). Targeting IL-6 Signaling Pathways for Musculoskeletal Disorders Treatment: Risks and Benefits. *Al-Rafidain Journal of Medical Sciences*, 4, 34–43.

<https://doi.org/10.54133/ajms.v4i.101>

- Shi, Y., & Williamson, G. (2016). Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricaemic males: A randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, 115(5), 800–806. <https://doi.org/10.1017/S0007114515005310>
- Shin, S. H., Jeong, J., Kim, J. H., Sohn, K. Y., Yoon, S. Y., & Kim, J. W. (2020). 1-Palmitoyl-2-Linoleoyl-3-Acetyl-rac-Glycerol (PLAG) Mitigates Monosodium Urate (MSU)-Induced Acute Gouty Inflammation in BALB/c Mice. *Frontiers in Immunology*, 11(April), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00710>
- Sofwan, N., Faelasofa, O., Triatmoko, A. H., & Iftitah, S. N. (2018). OPTIMALISASI ZPT (ZAT PENGATUR TUMBUH) ALAMI EKSTRAK BAWANG MERAH (*Allium cepa* fa. *ascalonicum*) SEBAGAI PEMACU PERTUMBUHAN AKAR STEK TANAMAN BUAH TIN (*Ficus carica*). *Jurnal Ilmu Pertanian Tropika Dan Subtropika*, 3(2), 46–48. <https://jurnal.untidar.ac.id/index.php/vigor/article/view/1000>
- Stepanov, A. A., Malsagova, K. A., Kopylov, A. T., Rudnev, V. R., Karateev, D. E., Markelova, E. I., Luchikhina, E. L., Borisova, E. E., & Kaysheva, A. L. (2023). Determination of Heterogeneous Proteomic and Metabolomic Response in anti-TNF and anti-IL-6 Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Life*, 13(2), 1–18. <https://doi.org/10.3390/life13020596>
- Sumarya, I. M., & Suanda, I. W. (2021). Asam Urat Menginduksi Respon Inflamasi Proliferasi Vscm Dan Disfungsi Sel Endotel. *Jurnal Widya Biologi*, 12(01), 48–57. <https://doi.org/10.32795/widyabiologi.v12i01.1323>
- Villar-Fincheira, P., Sanhueza-Olivares, F., Norambuena-Soto, I., Cancino-Arenas, N., Hernandez-Vargas, F., Troncoso, R., Gabrielli, L., & Chiong, M. (2021). Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.641734>
- Wahyu Widyanto, F. (2017). Arthritis Gout Dan Perkembangannya. *Saintika Medika*, 10(2), 145. <https://doi.org/10.22219/sm.v10i2.4182>
- Wahyuwardani, S., Noor, S. M., & Bakrie, B. (2020). Etika Kesejahteraan Hewan dalam Penelitian dan Pengujian : Implementasi dan Kendalanya (Animal Welfare Ethics in Research and Testing : Implementation and its Barrier). *Wartazoa* 30.4, 30(4), 211–220.
- Wardika, I. K., & Sikesa, I. G. P. H. (2021). Pengukuran Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP) dan D-Dimer sebagai prediktor prognosis pada pasien COVID-19 gejala berat: sebuah tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 12(3), 901–907. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i3.1158>
- wen, L., Yeh., Daniel, E., Gonzalez., Emilio, B., G. (2017). An Update on the Pathology and Clinical Management of Gouty Arthritis. *Clinical Rheumatology*, 31(1), 13–21. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&>

NEWS=N&AN=2012080617

- Yin, C., Liu, B., Wang, P., Li, X., Li, Y., Zheng, X., Tai, Y., Wang, C., & 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>
- Zeng, F., Wei, H., Yeoh, E., Zhang, Z., Ren, Z. F., Colditz, G. A., Tworoger, S. S., & Su, X. (2016). Inflammatory markers of CRP, IL6, TNF α , and Soluble TNFR2 and the risk of ovarian cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 25(8), 1231–1239. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0120>

