

**PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)
(Studi Eksperimental Terapi Artitis Gout terhadap Mencit Jantan Galur
Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai gelar sarjana kedokteran



Disusun Oleh :
Luthfia Nabila
30102100122

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2024

SKRIPSI

PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa*. L) TERHADAP KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP)

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Luthfia Nabila

30102100122

Telah dipertahankan di Dewan Penguji
Pada tanggal 30 Desember 2024
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

dr. Nurina Tyagita, M.Biomed

Anggota Tim Penguji I

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

Pembimbing II,

Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si

Anggota Tim Penguji II

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

Semarang, 30 Desember 2024

Mengetahui,

Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Sultan Agung Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Luthfia Nabila

NIM : 30102100122

Dengan ini saya menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul :

“PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.) TERHADAP KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU) ”

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

Semarang, 12 November 2024



Luthfia Nabila

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmatnya sehingga peneliti dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul “Pengaruh Bubuk Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa* L.) terhadap Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU)”. Shalawat serta salam senantiasa peneliti peneliti curahkan kepada Nabi Muhammad Shalallahu Alaihi Wassalam beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya yang senantiasa menegakkan sunnahnya. Tujuan dari penyusunan skripsi ini adalah untuk memenuhi syarat dalam menempuh program sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Atas selesainya penyusunan Skripsi ini, penulis dengan segala kerendahan hati mengucapkan terima kasih yang sebanyak-banyaknya dan penghormatan setinggi-tingginya kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Nurina Tyagita, M. Biomed, selaku dosen pembimbing I dan Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si., M. Si, selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan dalam menyelesaikan skripsi sampai ditahap ini.

3. Dr. Dra. Atina Husaana, Apt., M,Sc. dan Bapak Andhika Dwi Anggara, S.Pd., M. Si. selaku penguji skripsi yang telah memberikan arahan dan masukan dalam menyelesaikan Skripsi ini.
4. Kedua orang tua tercinta ayahanda Santoso dan ibunda Eti Nur Indah S. Pd. atas limpahan cinta, kasih sayang, jerih payah, dan lantunan doa yang senantiasa dipanjatkan untuk penulis. Kedua adik penulis yakni Luthfia Nadia dan Luthfia Nafila serta nenek tercinta Hj. Warniti yang telah memberikan dukungan dan doa.
5. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas segala bantuannya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Peneliti menyadari bahwa skripsi masih jauh dari kata sempurna sehingga peneliti berterima kasih atas kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi para pembaca juga bagi peneliti serta bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

Wasalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 12 November 2024

Luthfia Nabila

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Biosintesis.....	6
2.1.3. Mekanisme Kerja	7
2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar <i>C-Reactive Protein</i>	8
2.1.5. Pengukuran Kadar CRP	9
2.2. Arthritis Gout	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Penegakkan Diagnosis.....	10

2.2.3. Patofisiologi.....	11
2.2.4. Induksi kristal MSU.....	13
2.3. Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.).....	14
2.3.1. Taksonomi.....	14
2.3.2. Morfologi.....	14
2.3.3. Kandungan.....	15
2.4. Mencit Jantan Galur Balb/C.....	16
2.5. Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.) Terhadap Kadar <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....	16
2.6. Kerangka Teori	17
2.7. Kerangka Konsep	17
2.8. Hipotesis.....	18
BAB III METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	19
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	20
3.2.1. Variabel Penelitian	20
3.2.2. Definisi Operasional.....	20
3.3. Subjek Uji Penelitian	21
3.3.1. Subjek Uji.....	21
3.3.2. Sampel Penelitian	22
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	23
3.4.1 Instrumen Penelitian	23
3.4.2 Bahan Penelitian	24
3.5. Cara Penelitian.....	24
3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance	24
3.5.2. Penentuan Dosis.....	24
3.5.3 Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah	26
3.5.4. Prosedur Penelitian	26
3.6. Alur Penelitian	30
3.7. Tempat dan Waktu.....	31

3.8. Analisis Hasil	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32
4.1. Hasil Penelitian.....	32
4.2. Pembahasan	35
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
5.1. Kesimpulan	40
5.1.1. Bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CRP pada mencit jantan Balb/C yang diinduksi kristal MSU.	40
5.1.2. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar yaitu sebesar $0,780 \pm 0,006$ ng/ml.....	40
5.1.3. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU yaitu sebesar $2,414 \pm 0,028$ ng/ml.	40
5.1.4. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang bombai merah yaitu sebesar $0,931 \pm 0,012$ ng/ml.	40
5.1.5. Hasil analisis statistik rerata kadar CRP antar kelompok memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna antara kelompok kontrol, kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah.	40
5.2. Saran.....	40
5.2.1. Menggunakan <i>gold standar</i> penegakkan diagnosis artritis gout untuk memastikan bahwa hewan memang dalam kondisi artritis gout karena peningkatan asam urat.....	40
5.2.2. Mengecek ukuran bengkak pada telapak kaki mencit menggunakan <i>digital caliper</i> setelah diberi bubuk bawang bombai merah.....	41
LAMPIRAN.....	46

DAFTAR SINGKATAN



ACR	: <i>American College Of Rheumatology</i>
CO ₂	: <i>Carbondioxide</i>
CO	: <i>Carbonmonoxide</i>
C/EBP	: <i>C-Enhancer Binding Protein B</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleid Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Immunoassay</i>
GBD	: <i>Global Burden Of Disease</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
MSU	: <i>Monosodium Urate</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
PBS	: <i>Phospate Buffered Saline</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin 2</i>
PRM	: <i>Pattern Recognition Mollecules</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer And Activator Of Transcription-3</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factors Alpha</i>
USDA	: <i>United State Departement of Agriculture</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.) (Wu <i>et al.</i> , 2016)	15
Gambar 2. 2 Kerangka Teori Penelitian	17
Gambar 2. 3 Kerangka Konsep Penelitian	17
Gambar 3. 1 Skema Penelitian	19
Gambar 3. 2 Alur Penelitian	30
Gambar 4.1. Diagram Batang Rerata Kadar CRP pada Semua Kelompok	34



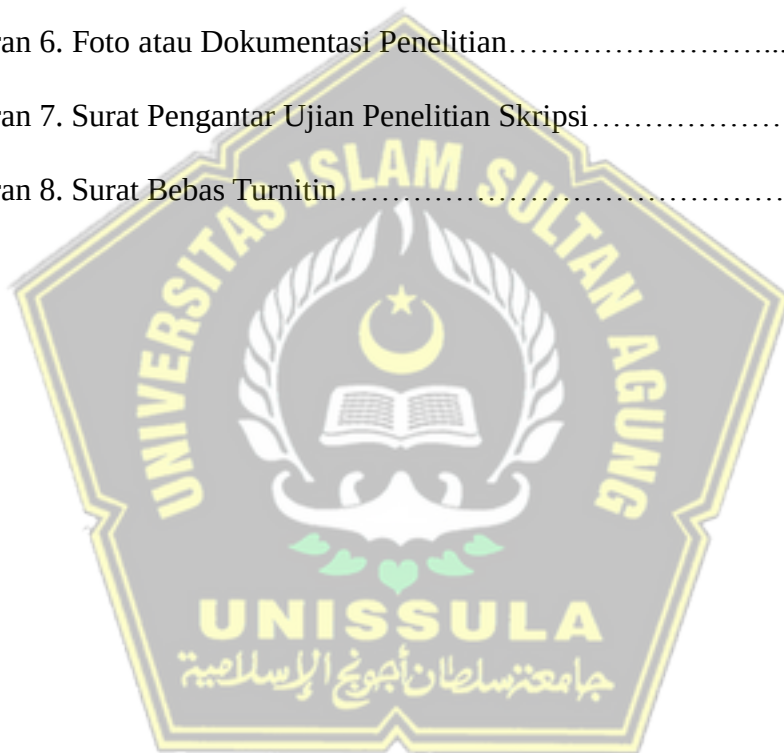
DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Hasil Analisis Statistik Ukuran Edema pada Semua Kelompok.....	34
Tabel 4.2. Rerata, Hasil Uji Statistik, dan Uji Parametrik Kadar CRP.....	36
Tabel 4.3. Hasil Uji <i>Post Hoc Tamhanes</i> terhadap Kadar CRP pada Setiap Kelompok.....	36



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Olah Data Penelitian dengan SPSS.....	47
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian.....	51
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	52
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	53
Lampiran 5. Surat Keterangan Bebas Pinjaman Alat Laboratorium.....	54
Lampiran 6. Foto atau Dokumentasi Penelitian.....	55
Lampiran 7. Surat Pengantar Ujian Penelitian Skripsi.....	57
Lampiran 8. Surat Bebas Turnitin.....	59



INTISARI

Arthritis gout merupakan penyakit metabolik karena peradangan pada sendi akibat penumpukan kristal monosodium urat (MSU) yang dapat meningkatkan *C-Reactive Protein* (CRP). Kuersetin yang terdapat dalam bawang bombai merah diduga dapat menurunkan kadar CRP karena mempunyai efek dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar CRP pada kondisi arthritis gout.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post test only control group design* selama 19 hari dengan menggunakan 27 mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 3 kelompok secara random yaitu kelompok kontrol, kelompok arthritis gout, dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Induksi kristal MSU dilakukan 3 hari kemudian dilanjutkan pemberian bubuk bawang bombai merah selama 7 hari. Sampel darah diambil dari sinus orbitalis pada hari terakhir penelitian untuk mengukur kadar CRP dengan menggunakan ELISA. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc Tamhanes* dengan tingkat signifikansi $P < 0,05$.

Rerata kadar CRP pada kelompok kontrol, arthritis gout, dan bubuk bawang bombai merah secara berurutan yaitu $0,780 \pm 0,006$ ng/ml ; $2,414 \pm 0,028$ ng/ml dan $0,931 \pm 0,012$ ng/ml. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan rerata kadar CRP berbeda pada semua kelompok ($P < 0,05$). Hasil uji *Post Hoc Tamhanes* menunjukkan perbedaan signifikan ($P < 0,05$) antar kelompok.

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

Kata Kunci : CRP, Kristal MSU, Bubuk Bawang Bombai Merah

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis gout merupakan penyakit metabolik karena peradangan pada sendi akibat penumpukan kristal monosodium urat (MSU) (Udinsiah, 2021). *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang menandai adanya reaksi peradangan yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun non infeksi (Putu dan Padma, 2020). Produksi CRP terjadi di hepar dan kadar akan meningkat 4-6 jam setelah peradangan (Dewi, 2018). Peningkatan kadar CRP akan meningkat sekurang-kurangnya setiap 8 jam sehingga CRP mudah untuk diukur. Inflamasi akut bisa diminimalisir dengan pemberian bahan alam yang mengandung kuersetin salah satunya bawang bombai merah. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Priyanto (2021) menyatakan bahwa kuersetin memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi. Hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kuersetin dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2 yang diproduksi sebagai respon terhadap peradangan (Permata dan Azmi, 2024). Kandungan kuersetin di dalam bawang bombai merah berpotensi menurunkan kadar CRP, sehingga perlu dibuktikan pengaruh bubuk bawang bombai merah yang mengandung kuersetin sebagai antiinflamasi untuk menurunkan protein fase akut yaitu CRP.

Arthritis gout dapat menyerang pria maupun wanita. *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa terjadi peningkatan penderita asam

urat. *Global Burden of Disease* (GBD) menyatakan bahwa sebanyak 41 juta orang di seluruh dunia menderita gout arthritis dan diperkirakan akan terus meningkat pada tahun 2025 di seluruh populasi (Dehlin *et al.*, 2020). Indonesia menempati peringkat keempat di dunia dalam jumlah pasien gout arthritis. Peningkatan penderita asam urat juga terjadi di Indonesia. Di Indonesia, Berdasarkan hasil pemeriksaan tenaga kesehatan menyatakan bahwa prevalensi penderita artritis gout pada tahun 2013 sebanyak 11,9% dan mengalami peningkatan pada tahun 2018 sebanyak 19,9%. (Febriyanti *et al.*, 2020). Prevalensi penderita artritis gout berdasarkan usia yaitu 45-54 tahun berjumlah 11,1%, usia 55-65 tahun berjumlah 15,5%, usia 65-74 tahun berjumlah 18,6%, dan usia 75 tahun atau lebih yaitu mencapai 18,9 % (Marhamah *et al.*, 2023). Jumlah kasus gout arthritis tertinggi di Aceh adalah 13,26%, dengan 2.637 kematian pada tahun 2021 (Sukma *et al.*, 2024). Prevalensi asam urat mencapai 2,6% - 47,2% di Provinsi Jawa Tengah. Salah satu dampak yang didapat penderita artritis gout adalah penurunan kualitas hidup karena keterbatasan dalam menjalankan aktivitas fisik (Agustari *et al.*, 2022). Penanganan terhadap artritis gout diperlukan untuk mencegah perburukan kualitas hidup masyarakat. Salah satu upaya untuk mencegah perburukan melalui penggunaan bahan alam bawang bombai merah yang diharapkan mampu menurunkan kadar CRP sebagai tanda inflamasi dalam tubuh akibat keadaan hiperurisemia.

Hasil penelitian yang dilakukan Rahmaniah (2023) menunjukkan bahwa umbi bawang merah mengandung salah satu jenis senyawa flavonoid

yaitu kuersetin. Senyawa kuersetin diketahui memiliki potensi sebagai antiinflamasi. Kadar kuersetin yang terdapat pada bawang bombai merah sebesar 15,93% (Putri *et al.*, 2023). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Goyal dan Agrawal (2021), menyatakan bahwa kuersetin dapat menurunkan kadar IL-1 β , COX-2, TNF- α , dan PGE2 dalam serum, hati, dan jaringan sinovial artikular pada hewan percobaan dengan artritis gout. Selain itu, kuersetin juga dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan. Penelitian lain yang dilakukan oleh Jackson *et al.*, (2006) menyatakan bahwa kuersetin memodulasi aspek fungsi sel yaitu dengan menghambat NF- κ B yang mana faktor tersebut menginduksi proses inflamasi. Jus bawang bombai merah dapat menurunkan kadar CRP (Car *et al.*, 2023). Salah satu kelemahan dari jus adalah jus harus diminum segar karena apabila disimpan beberapa hari maka jus akan mulai rusak (Junita *et al.*, 2023). Kelebihan sediaan bubuk yaitu lebih praktis, mutu produk terjaga, tidak mudah terkontaminasi, dan usia simpan yang lama (Aslamiyah *et al.*, 2019).

Kuersetin merupakan salah satu jenis flavonoid yang berpotensi menurunkan kadar CRP melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Penghambatan enzim ini akan mencegah terjadinya proses inflamasi sehingga diharapkan mampu menghambat kenaikan kadar protein fase akut saat terjadinya proses inflamasi salah satunya yaitu CRP. Sediaan bawang bombai dalam bentuk yang sederhana juga perlu dipertimbangkan untuk mempermudah terkait penggunaannya. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mempelajari lebih lanjut mengenai pengaruh bawang bombai

merah dalam bentuk bubuk beserta dosis yang berpotensi untuk mengobati penyakit artritis gout.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar CRP pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

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

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang hanya diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- c. Mengetahui rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang merah dosis 27 mg /20 g mencit.
- d. Menganalisis perbedaan rerata kadar CRP antar kelompok perlakuan.

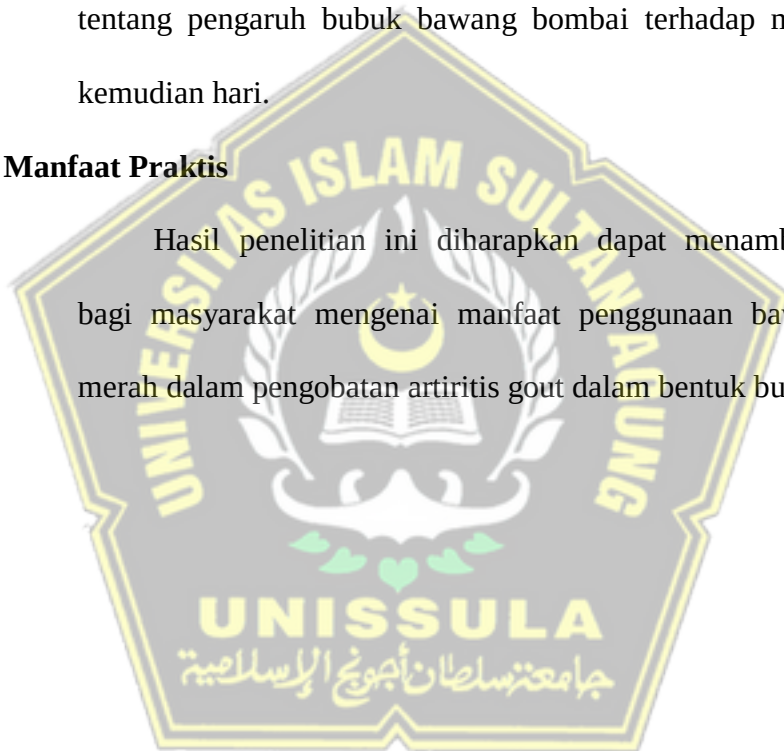
1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan untuk menambah pengetahuan mengenai pengaruh bubuk bawang merah bombai (*Allium cepa* L.) dalam menurunkan kadar *C-Reactive Protein*. Hasil temuan ini juga dapat menjadi acuan bagi penelitian selanjutnya tentang pengaruh bubuk bawang bombai terhadap marker lain di kemudian hari.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi bagi masyarakat mengenai manfaat penggunaan bawang bombai merah dalam pengobatan artiritis gout dalam bentuk bubuk.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. C-Reactive Protein (CRP)

2.1.1. Definisi

C-reactive protein (CRP) merupakan protein yang disekresi oleh hepar sebagai respons terhadap trauma, infeksi, peradangan, dan organisme patogen. Pengukuran CRP digunakan untuk memantau berbagai keadaan inflamasi (Karlsson *et al.*, 2022). Sel otot polos, makrofag, endotelium, limfosit, dan adiposit berkontribusi terhadap pembentukan CRP dalam hepatosit hati (Sproston dan Ashworth, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Soemarie (2016) menyatakan bahwa efek kuersetin untuk memperoleh daya antiinflamasi sebesar 73,75 % terdapat pada 200 mg kuersetin per kgBB mencit.

2.1.2. Biosintesis

CRP adalah anggota pentamerik yang terdiri atas susunan lima monomer. CRP disintesis di lobus dextra hepar sebagai respon terhadap IL-6, IL-1 β , IL-17, dan TNF- α , dan sinyal akibat stimulasi vaskuler terkait kerusakan jaringan. Induksi CRP pada hepatosit diatur oleh IL-6 yang ditingkatkan oleh IL-1 β . IL6 dan IL-1 β mengontrol ekspresi CRP melalui aktivasi faktor transkripsi STAT3, C/EBP, dan NF- κ B. STAT3 adalah gen fibrinogen. NF- κ B dan C/EBP merupakan faktor penting untuk induksi. Area pengikatan C/EBP juga mengandung area pengikatan protein STAT3. Interaksi antara faktor transkripsi

menghasilkan pengikatan DNA yang menghasilkan induksi gen CRP yang maksimal (Sproston dan Ashworth, 2018). Pentamer disimpan di dalam retikulum endoplasma karena berikatan dengan dua karboksilesterase, gp60a dan gp50b selama kondisi non-inflamasi. pentamer akan disekresikan dengan cepat setelah terdapat peningkatan cepat kadar sitokin inflamasi (Mouliou 2023).

2.1.3. Mekanisme Kerja

Jalur komplemen dapat diaktifkan melalui jalur klasik yang berikatan antara antibodi dengan target, jalur lektin yang mengidentifikasi struktur polisakarida mikroba, atau jalur alternatif yang mengidentifikasi struktur permukaan benda asing pada saat terjadi inflamasi (Sproston dan Ashworth, 2018). CRP berfungsi sebagai *molecule pattern recognition* (PRM) untuk C1q pada jalur klasik. C3 akan berubah menjadi C3a dan C3b saat berinteraksi dengan target. Konvertase C5 akan membelah C5 untuk menghasilkan C5a dan C5b setelah endapan C3b mengikat kompleks konvertase C3. Sistem yang teraktivasi komplemen akan mengalami fenomena inflamasi seperti permeabilitas vaskular yang lebih tinggi, vasodilatasi, adhesi sel radang, kemotaksis sel radang, peningkatan fagositosis, dan serangan membrane (kumar *et al.*, 2015). Penelitian lain menyatakan bahwa kuersetin dapat mengikat situs aktif COX-2 sehingga pengaturan transkripsi COX-2 terhambat dan memengaruhi proses ekspresi COX-2 dengan menghalangi pengikatan NF-kB (Anggraini *et al.*, 2018).

2.1.4. Faktor yang Memengaruhi Kadar *C-Reactive Protein*

Beberapa faktor seperti infeksi, trauma, nekrosis, keganasan, dan reaksi alergi dapat memengaruhi deposit *C-reactive protein* (CRP), yang dapat meningkatkan kadar di dalam serum (Bray *et al.*, 2016). Studi Manafe (2016) menemukan bahwa kuersetin dengan dosis 50mg/kgBB dan 100mg/kgBB dapat menurunkan kadar CRP pada tikus yang diinduksi nikotin untuk atherosklerosis. Ini karena sifat antioksidan dan antimikroba kuersetin. Kadar CRP dipengaruhi oleh faktor-faktor antara lain :

1. **Obesitas**

Keadaan obesitas terjadi akibat penimbunan lemak yang menyebabkan perkembangan sel adiposa yang membesar dan mengalami disfungsi. Jaringan adiposa akan memproduksi berbagai sitokin proinflamasi seperti CRP (Fitranti *et al.*, 2021).

2. **Lingkungan**

Kadar CRP dapat dipengaruhi oleh lingkungan, seperti asupan makan, aktivitas fisik, merokok, dan penggunaan obat seperti statin. Asupan gula yang berlebihan menyebabkan peningkatan penyimpanan dalam bentuk lemak sehingga meningkatkan kejadian *overweight*. Adanya penumpukan lemak memicu inflamasi yang mengakibatkan tingginya CRP. Asupan serat yang rendah berhubungan dengan hiperglikemia yang dapat meningkatkan sitokin proinflamsi seperti IL-6. Peningkatan IL-6

secara konsisten dapat menyebabkan peningkatan CRP (Khiqmah, 2014). Merokok dapat menyebabkan peradangan lokal yang mengakibatkan peningkatan kadar CRP (Swastikanti *et al.*, 2021). Statin merupakan obat rekomendasi untuk mengatasi dislipidemia yang memiliki *pleiotropic effects* salah satunya sebagai antiinflamasi (Tsania, 2017).

2.1.5. Pengukuran Kadar CRP

Pengukuran kadar CRP dapat menggunakan beberapa metode, salah satunya yaitu metode ELISA. Prinsip dasar dari Teknik ELISA adalah interaksi khusus antara antibodi dan antigen dengan memanfaatkan enzim sebagai indikator yang akan menunjukkan adanya antigen ketika antigen tersebut berinteraksi dengan antibodi. Kelebihan metode ELISA yaitu memiliki sensitivitas tinggi dan lebih hemat karena membutuhkan antibodi berlabel yang sedikit (Hidayat dan Patricia, 2021). Metode ELISA bekerja pada sinyal sensitif dalam bentuk kolorimetri, fluorogenik, atau luminescent. Metode ini sangat cepat dan hasil dapat diketahui dalam waktu 15 menit dengan menghitung jumlah garis merah di zona uji sederhana (Metkar dan Girigoswami, 2019). Kadar CRP pada mencit normal berkisar 5-9% ng/mL (Huang *et al.*, 2019)

2.2. Arthritis Gout

2.2.1. Definisi

Arthritis gout merupakan jenis radang inflamasi yang digambarkan sebagai kelainan metabolisme dengan manifestasi berupa pembengkakan sendi (Liu *et al.*, 2023). Arthritis gout diartikan sebagai kondisi konsentrasi urat serum yang tinggi akibat pengendapan kristal monosodium urat pada struktur articular dan non-articular (Dalbeth *et al.*, 2021).

Banyak faktor risiko yang dapat meningkatkan terjadinya arthritis gout seperti usia, obesitas, pola makan dengan asupan tinggi senyawa purin, dan obat-obatan tertentu (Sholihah, 2014). Modernisasi menimbulkan dampak pada perubahan gaya hidup terutama pola makan. Hiperurisemia terjadi ketika kadar asam urat meningkat dalam darah. Kenaikan kadar asam urat dapat disebabkan oleh konsumsi makanan yang mengandung banyak senyawa purin. Jika seseorang mengonsumsi terlalu banyak makanan yang kaya purin, kadar asam urat dalam darah akan meningkat dan mengakibatkan kondisi hiperurisemia (Toto *et al.*, 2015). Keadaan hiperurisemi ini menimbulkan inflamasi didalam tubuh yang ditandai dengan peningkatan CRP sehingga meningkatkan risiko terjadinya arthritis gout.

2.2.2. Penegakkan Diagnosis

Kriteria untuk mendiagnosis arthritis gout akut dapat mengacu pada pedoman dari *American College of Rheumatology* (ACR), yaitu :

- A. Terdapat sebuah kristal urat di cairan sendi.
- B. Terdapat sebuah tophi yang berisi kristal urat oleh zat kimia atau mikroskop cahaya terpolarisasi, atau
- C. Kehadiran enam dari 12 klinis berikut, laboratorium, dan fenomena sinar- X tertera di bawah ini:

1. Lebih dari satu serangan arthritis akut.
2. Peradangan maksimal berkembang dalam 1 hari.
3. Serangan yang melibatkan satu sendi.
4. Kemerahan pada area sendi.
5. Sendi metatarsophalangeal terasa sakit atau bengkak
6. Serangan unilateral yang melibatkan sendi metatarsophalangeal.
7. Serangan unilateral yang melibatkan sendi tarsal.
8. Diduga tophi.
9. Hiperurisemia.
10. Pembengkakan tidak simetris dalam sendi (radiograf).
11. Kista subkortikal tanpa erosi (radiografi).
12. Kultur negatif cairan sendi untuk mikroorganisme selama serangan inflamasi sendi (Wiraputra *et al.*, 2017).

2.2.3. Patofisiologi

Penumpukan kristal monosodium urat terjadi akibat kadar asam urat dalam serum lebih besar dari 7 mg/dl. Kadar asam urat yang normal dalam darah berada di bawah 7 mg/dl untuk pria dewasa dan dibawah 6 mg/dl untuk Wanita. Fluktuasi kadar asam urat dalam serum

serum berkaitan dengan serangan gout. Apabila asam urat mengendap pada sendi, respon inflamasi akan terjadi dan diteruskan dengan terjadinya serangan gout. Serangan yang berulang dan terus menerus dapat menyebabkan kristal monosodium urat yang disebut tophi yang akan mengendap dibagian perifer tubuh seperti ibu jari kaki, tangan, dan telinga (Wiraputra *et al.*, 2017).

Pengendapan kristal urat pada tubuh mengaktifkan jalur cascade komplemen yang menyebabkan proses peradangan. Kristal urat dapat mengaktifkan 2 jalur yaitu jalur klasik dan jalur alternatif. Jalur alternatif di aktifkan ketika jalur klasik terhambat akibat kadar monosodium urat yang sangat tinggi. Jalur klasik akan mengaktivasi komplemen C1 yang sebabkan aktivasi kolikrein. Aktivasi kolikrein akan mengaktifkan faktor Hageman (faktor XII) yang berperan penting dalam rangkaian koagulasi. Jalur klasik juga akan mengaktivasi komplemen C5a. Aktivasi komplemen C5a akan menyebabkan peningkatan aktivitas proses kemotaksis sel neutrophil, vasodilatasi, pengeluaran sitokin IL-1 dan TNF. Ikatan partikel dengan C3a terbentuk saat jalur klasik diaktifkan. Ikatan partikel dengan c3a adalah proses opsoninasi memungkinkan partikel mudah dikenali, difagosit, dan dihancurkan oleh sel neutrophil, monosit, dan makrofag (Wiraputra *et al.*, 2017).

2.2.4. Induksi kristal MSU

Ada beberapa cara untuk menginduksi artritis gout pada hewan coba antara lain induksi kalium oksonat, induksi kristal MSU, induksi kristal oksonat ditambah kristal MSU dan induksi melalui diet tinggi purin. Induksi menggunakan kristal MSU mempunyai kelebihan yaitu waktu yang dibutuhkan lebih sedikit. Metode induksi kristal MSU lebih sensitif dibandingkan dengan metode induksi lainnya. 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 dosis untuk induksi injeksi kristal MSU yang berhasil menyebabkan artritis gout sebesar 1 mg kristal MSU dalam 40 µl PBS/mencit (Lin *et al.*, 2020). Hasil Penelitian yang dilakukan oleh Mariotte (2020) menyatakan bahwa induksi dengan suntikan kristal MSU subkutan pada tikus memiliki kemiripan dengan artritis gout manusia yang ditandai dengan terbentuknya struktur mirip tophi dibawah kulit dan edema subkutan. Ketebalan telapak kaki belakang diukur menggunakan kaliper dan skor visual artritis ditentukan berdasarkan edema pergelangan kaki dan adanya eritema. Skor sebagai berikut 0 = tidak ada artritis, 1 = sedikit pembengkakan dan/atau eritema, 2 = pembengkakan sedang/eritema, 3 = parah edema/eritema dan 4 = edema berlebihan di seluruh telapak kaki (Mariotte *et al.*, 2020).

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

2.3.1. Taksonomi

Bawang bombai merupakan bagian dari kingdom plantae. Menurut *United State Departement of Agriculture* (USDA) (2018), berikut adalah klasifikasi bawang bombai :

- a) Kingdom : Plantae
- b) Divisi : Magnoliophyta
- c) Kelas : Liliopsida
- d) Ordo : Liliales
- e) Famili : Liliaceae
- f) Genus : *Allium*
- g) Spesies : *Allium cepa* L.

2.3.2. Morfologi

Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) adalah jenis bawang yang umum dibudidayakan dan digunakan untuk pengobatan. Bawang bombai merah mempunyai akar serabut berwarna putih dengan panjang $\pm 9,5$ cm. Batangnya berbentuk batang semu dan berair berwarna hijau keputihan. Daun bawang bombai merah berbentuk silinder dan berwarna hijau tua, ujungnya runcing serta memanjang seperti pipa dan berongga yg memiliki panjang ± 20 cm. Bawang bombai merah adalah umbi lapis tunggal yang mempunyai diameter 6 mm lebih besar dibandingkan bawang merah (Ladeska *et al.*, 2020).



Gambar 2. 1 Bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) (Wu *et al.*, 2016)

2.3.3. Kandungan

Bawang bombai merah memiliki senyawa biokimia yang memberikan manfaat terapeutik diantaranya, fenolik (9,4–52,7 mg setara asam galat (GAE)/g dm), flavonoid (7,0–43,1 mg setara kuersetin (QE)/g dm) dan flavonol (6,19–27 mg/g dm). Flavonoid pada bawang bombai merah mengandung sebanyak 220 mg kuersetin dalam 29,19 gram bawang bombai merah. Ekstrak bawang bombai berkhasiat sebagai antiinflamasi. Kandungan kuersetin yang merupakan golongan flavonoid menunjukkan berbagai aktivitas biologi yang berhubungan dengan karakteristik sifat antioksidan kuersetin seperti kemampuan untuk menangkap radikal bebas (Ladeska *et al.*,2020).

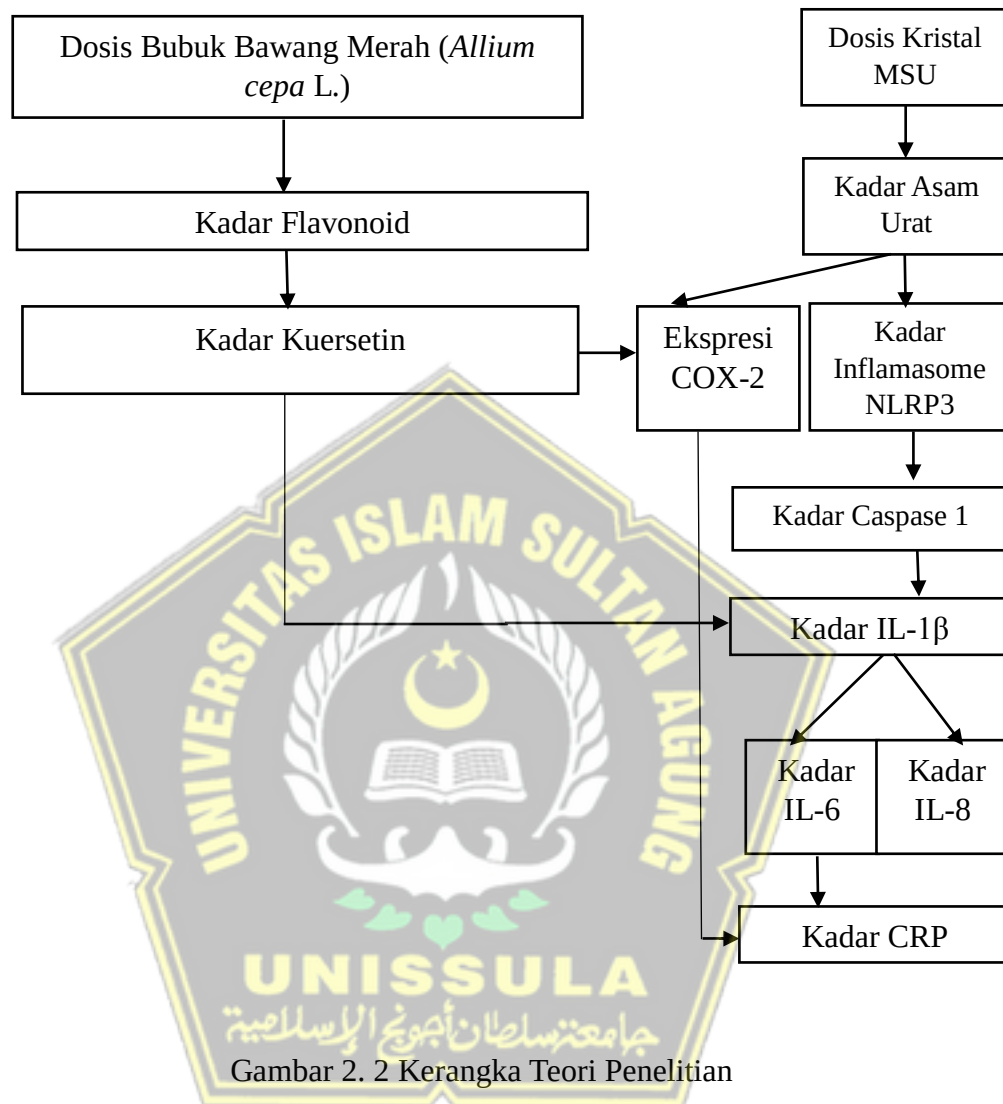
2.4. Mencit Jantan Galur Balb/C

Mencit merupakan salah satu hewan yang dapat dimanfaatkan untuk melakukan penelitian. Kemiripan genetik mencit dengan genetik manusia membuat mencit banyak digunakan sebagai hewan percobaan. Teknik-teknik dalam pemeliharaan dan penanganan mencit di laboratorium harus diperhatikan diantaranya seperti, teknik memegang mencit, memberi pakan dan minum sesuai dengan kebutuhan mencit, dan menjamin kualitas kandang dan lingkungan agar mencit tidak stress saat percobaan dilakukan (Khairani *et al.*, 2024).

2.5. Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah (*Allium cepa* L.) Terhadap Kadar C-Reactive Protein (CRP)

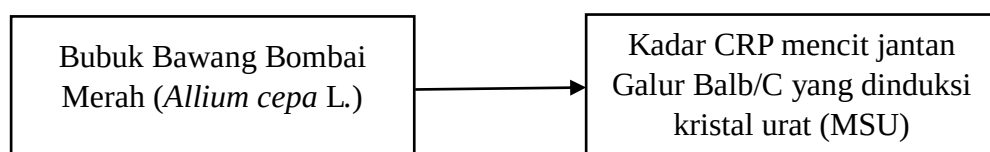
Teori deposisi kristal monosodium urat (MSU) menyatakan bahwa respon inflamasi terjadi akibat adanya konsekuensi dari kadar asam urat terlarut yang berlebihan dalam darah di dalam sendi dan jaringan ikat. Hasil akhir dari proses metabolisme urin adalah asam urat yang merupakan asam lemah yang bersirkulasi sebagai anion urat terdeprotonasi dalam kondisi fisiologis, dan bergabung dengan ion natrium untuk membentuk MSU. Konsentrasi asam urat yang tinggi dapat menyebabkan terjadi artritis gout (Udinsiah, 2021). Kuersetin dalam bawang bombai merah sebagai antiinflamasi berpotensi menurunkan kadar CRP dengan menghambat NF- κ B yang mana faktor tersebut menginduksi proses inflamasi dan menghambat kerja enzim siklooksigenase sehingga tidak terbentuk sitokin proinflamasi yang dapat memicu kenaikan protein fase akut.

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2. 2 Kerangka Teori Penelitian

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3 Kerangka Konsep Penelitian

2.8. Hipotesis

Bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar CRP pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

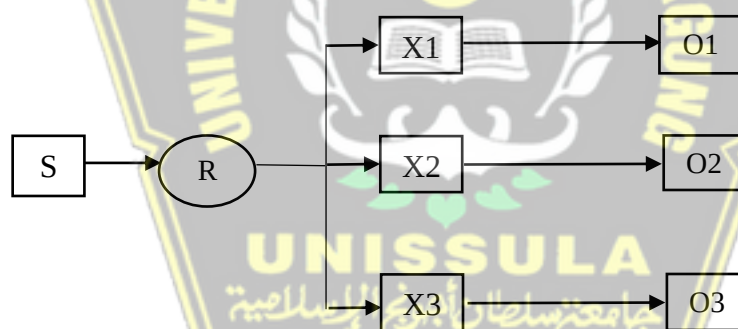


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian menggunakan hewan coba mencit jantan galur Balb/C yaitu penelitian eksperimental dengan rancangan *post test control group design* (Gambar 3.1). Sampel yang digunakan sejumlah 27 ekor mencit jantan galur Balb/C yang akan dibagi secara random menjadi 3 kelompok perlakuan. 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 diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar dan aquades
- O3 = Observasi kelompok artritis gout + bubuk bawang bombai merah. Mencit diinduksi kristal MSU serta diberi pakan standar, aquades, dan bubuk bawang bombai merah.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1 Variabel Bebas

Dosis Bubuk bawang bombai merah

3.2.1.2 Variabel Terikat

Kadar CRP

3.2.1.3 Variabel Prakondisi

Induksi artritis gout

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1 Bubuk Bawang Bombai Merah

Pembuatan bubuk bawang bombai merah menggunakan bawang bombai merah yang segar. Proses pembuatan bubuk bawang bombai diawali dengan pencucian bawang bombai merah sampai bersih kemudian dijadikan sediaan bubuk.

Sediaan bubuk bawang bombai dikeringkan menggunakan *freeze dryer*. Bubuk bawang bombai merah dihomogenisasikan dengan aquades sebelum diberikan ke mencit melalui sondase ke masing-masing kelompok perlakuan secara oral 1 kali sehari dengan dosis 27 mg/20g BB mencit per hari selama 7 hari.

Skala : nominal

3.2.2.2 Kadar CRP

Kadar CRP dalam penelitian ini diukur dengan menggunakan sampel serum darah dari sinus orbital mata mencit menggunakan mikrohematokrit. Kadar CRP dianalisis menggunakan metode ELISA pada spektrofotometer dengan panjang gelombang 450 nm. Pengambilan sampel dilakukan setelah pemberian bubuk bawang bombai merah. Pengukuran kadar CRP dilakukan dengan metode ELISA menggunakan CRP ELISA kit.

Skala : rasio

3.3. Subjek Uji Penelitian

3.3.1. Subjek Uji

Subjek uji 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 :

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

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 sehingga mencit yang digunakan pada penelitian ini sejumlah 27 ekor mencit jantan galur Balb/C.

3.3.2. Sampel Penelitian

3.2.2.1 Kriteria Inklusi

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

3.2.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Mencit yang gagal diinduksi MSU atau mencit yang tidak mengalami odem pada plantar kaki kiri setelah diinduksi MSU

3.2.2.3 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 pakan dan minum
2. Timbangan mencit
3. Timbangan neraca analitik
4. Mikropipet
5. Tabung *Eppendorf*
6. Tabung *Centrifuge*
7. *Setrifuge*
8. Sarung tangan
9. Sonde oral
10. *Elisa reader*
11. Jarum suntik
12. *Freeze Dryer*
13. Blender

3.4.2 Bahan Penelitian

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

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Pengajuan Ethical Clearance

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

3.5.2. Penentuan Dosis

3.5.2.1. Penentuan Dosis Kristal MSU

Dosis kristal MSU yang akan disuntikkan pada plantar mencit sebesar sebesar 1 mg/20 mg BB mencit merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Patil *et al.*, (2021). Hasil penelitian menyatakan bahwa dengan pemberian dosis tersebut selama 5 hari efektif untuk induksi artritis gout sehingga menggunakan dosis tersebut.

3.5.2.2. Penentuan Dosis Bubuk Bawang Bombai Merah

Dosis bubuk bawang bombai merah yang digunakan pada penelitian ini sebesar 27 mg/20 g BB mencit. Dosis bubuk bawang bombai mencit mengacu pada penelitian pemberian jus bawang bombai merah yang telah dilakukan sebelumnya oleh Rahmat *et al.*, (2018) yaitu sebesar 0,49 g/20 g BB mencit. 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 dibawah ini:

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

Sebanyak 0,49g jus bawang bombai merah terdiri dari 50% bawang bombai merah (0,245 g) dan 50% kadar air (0,245 g). Kadar air dalam bawang bombai merah sebesar 89% dan 11% sisanya merupakan kandungan bawang bombai merah selain air (Sarkar *et al.*, 2023). Dosis pembuatan bubuk bawang bombai merah didapat dengan mengalikan 11% kandungan bawang bombai merah selain air dengan 0,245 g sehingga didapatkan hasil 0,27 g kemudian diubah menjadi 27 mg. Perhitungan dosis sebagai berikut :

$$11\% \times 0,245 \text{ g} = 0,027 \text{ g} = 27 \text{ mg}$$

3.5.3 Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah

Bawang bombai merah segar dicuci kemudian dibuat sediaan jus.

Jus kemudian dibekukan setelah itu dimasukkan ke dalam *Freeze Dryer*.

3.5.4. Prosedur Penelitian

3.5.4.1. Pemilihan dan Adaptasi

Mencit jantan galur Balb/C yang sehat dilakukan penimbangan dan penyeleksian. Sebanyak 27 Mencit dengan berat badan 20-25 gram dipilih ke dalam kandang kemudian diadaptasikan selama 7 hari di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Selama mencit beradaptasi, mencit diberikan pakan standar secara *ad libitum*, kemudian dilakukan randomisasi I sehingga terbagi 2 kelompok. Kelompok 1 sebagai kelompok kontrol diberi pakan standar dan aquades sampai tahap akhir dari penelitian. Kelompok 2 merupakan kelompok yang diinduksi kristal MSU yang akan dilakukan randomisasi II. Randomisasi II didapatkan 2 kelompok yaitu kelompok yang hanya diinduksi artritis gout dan kelompok yang diinduksi artritis gout dan diberi bubuk bawang bombai merah.

3.5.4.2. Induksi Kristal MSU

Induksi kristal MSU dengan menyuntikkan kristal MSU 1 mg/20 g BB mencit dalam 50 µl PBS secara subkutan dibawah

permukaan plantar kaki kiri setiap hari pada hari ke-8 hingga hari ke-10.

3.5.4.3. Pemberian Intervensi

a. Kelompok Normal

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi selama 7 hari dilanjutkan pemberian pakan standar dan aquades selama 19 hari kemudian diambil sampel darah untuk pengukuran kadar CRP.

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 mencit. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki 1x sehari selama 3 hari. Mencit diberi placebo selama 7 hari kemudian sampel darah diambil.

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 μ l PBS. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki 1x sehari selama 3 hari kemudian dilakukan pengecekan apakah induksi berhasil dilakukan dengan mengukur bengkak pada plantar kaki mencit . Mencit

diberikan bubuk bawang bombai merah melalui sonde selama 7 hari lalu sampel darah mencit diambil untuk pengukuran kadar CRP.

3.5.5.4. Pengambilan Darah Mencit

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

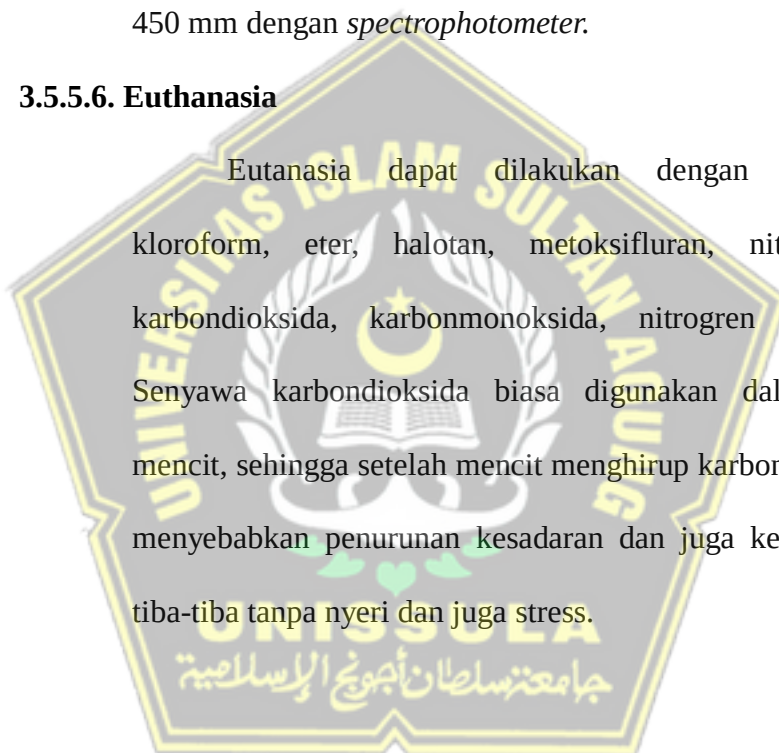
3.5.5.5. Pengukuran Kadar CRP

Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-19 setelah adaptasi selama 7 hari diikuti induksi krisal MSU 3 hari serta pemberian perlakuan selama 7 hari. Pengambilan sampel dilakukan dengan mengambil sampel menggunakan pipet hematokrit sebanyak 1 cc tanpa pengenceran, lalu dimasukkan ke dalam tabung centrifuge. Pengambilan sampel darah sebanyak 1 cc yang diambil dari sinus orbitalis mata pada mencit menggunakan hematokrit lalu ditampung di *appendorf* dengan posisi miring. Sampel kemudian di sentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 9000 rpm disuhu 4° C. Setelah terbentuk 2 fase, serum darah (warna kuning) diletakkan pada

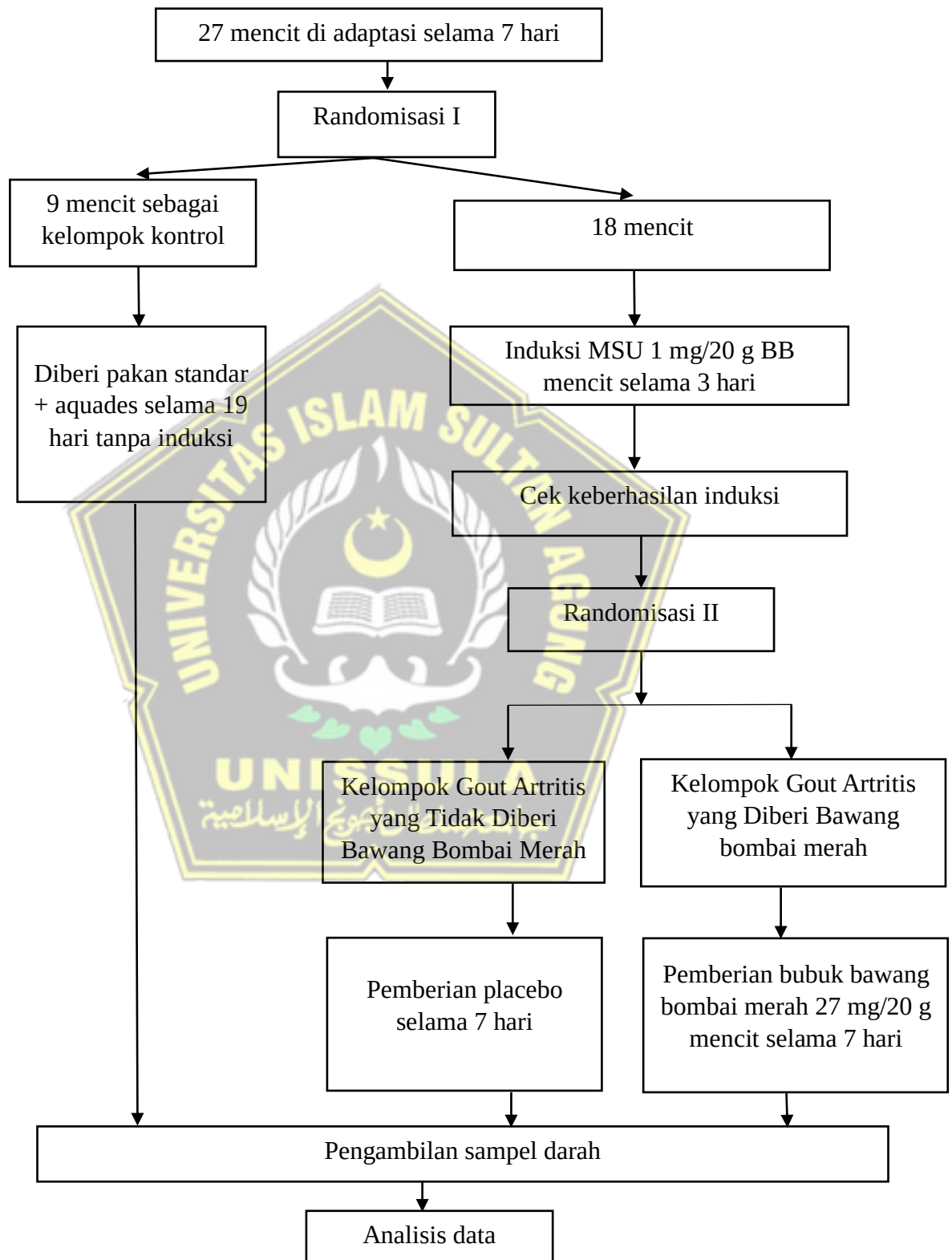
plat mikro *Anti-tag*. Antibody cocktail ditambahkan sebanyak 50 μL ke dalam masing-masing well. Langkah selanjutnya yaitu sampel diinkubasi selama 1 jam. Penambahan 100 μL TMB *development solution*. Langkah selanjutnya yaitu diinkubasi selama 10 menit di tempat gelap lalu menambahkan 100 μL *stop solution* ke setiap well dan melihat *optical density* (OD) pada 450 nm dengan *spectrophotometer*.

3.5.5.6. Euthanasia

Eutanasia dapat dilakukan dengan menggunakan kloroform, eter, halotan, metoksifluran, nitrous oksida, karbondioksida, karbonmonoksida, nitrogren dan sianida. Senyawa karbondioksida biasa digunakan dalam euthanasia mencit, sehingga setelah mencit menghirup karbondioksida akan menyebabkan penurunan kesadaran dan juga kematian secara tiba-tiba tanpa nyeri dan juga stress.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3. 2 Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada. Penelitian berlangsung dari bulan Agustus sampai bulan September 2024.

3.8. Analisis Hasil

Data didapatkan dengan melakukan perhitungan kadar CRP menggunakan metode ELISA, Data tersebut kemudian diolah menggunakan *Statistical Program For Social Science*. Data yang didapatkan berupa skala rasio. Sampel diambil secara acak. Jenis hipotesis pada penelitian ini adalah komparatif. Uji normalitas dan homogenitas harus dilakukan sebelum menggunakan uji parametrik. Syarat uji parametrik harus terpenuhi yaitu data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas dilakukan menggunakan *Shapiro Wilk* dengan $P > 0,05$ dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* dengan $P < 0,05$ maka data dikatakan terdistribusi normal tetapi varian data tidak homogen. Data rerata kadar CRP yang terdistribusi normal tetapi tidak homogen sehingga dilakukan uji *One Way Anova* dengan uji lanjutan *Pos Hoc Tamhanes*. Didapatkan hasil $P < 0,05$ maka H_1 diterima, H_0 ditolak. Uji *post hoc Tamhanes* dilakukan untuk mengetahui perbedaan CRP antar kelompok satu dengan kelompok lainnya. Hasil *post hoc* didapatkan $p < 0,05$ maka interpretasinya adalah terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar *C-Reactive Protein* telah dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Gedung PAU Universitas Gadjah Mada. Penelitian dilakukan selama 19 hari dimulai tanggal 22 Juli 2024 sampai 9 Agustus 2024. Sebanyak 27 ekor mencit jantan galur Balb/C dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol, artritis gout, dan bawang bombai merah (BBM). Seluruh mencit tidak ada yang mengalami *drop out* hingga akhir penelitian sehingga semua subjek penelitian dapat dilakukan analisis.

Kelompok artritis gout dan bawang bombai merah mengalami kondisi artritis gout. Kondisi artritis gout terbentuk karena mencit diinduksi MSU 2 mg/20 g BB mulai hari ke-8 sampai hari ke-10. Induksi MSU menyebabkan edema yang dapat diukur dengan *digital caliper*. Ukuran edema telapak kaki mencit tercantum pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil Analisis Statistik Ukuran Edema Telapak Kaki pada Semua Kelompok

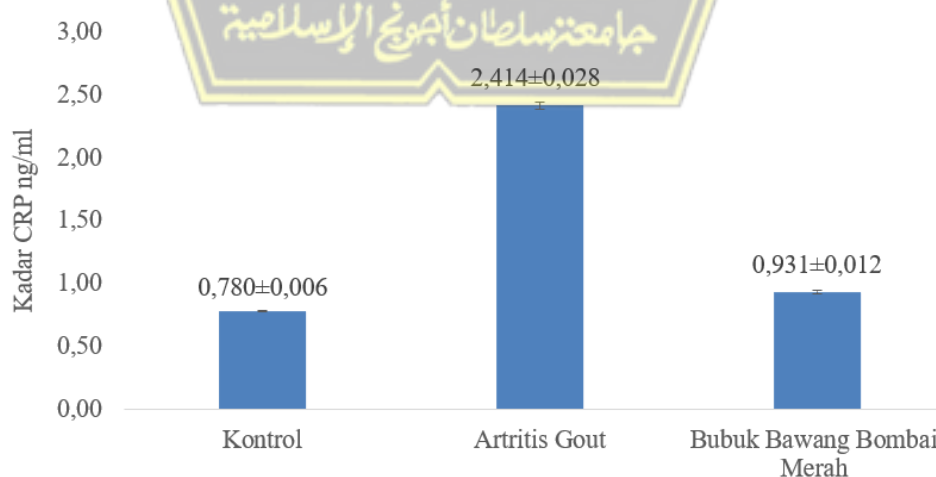
Kelompok	Rerata Edema Telapak Kaki (mm)	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Statistic</i>	<i>Independent T-test</i>
Kontrol	0,612±0,010	0,117	-	-
Artritis Gout	1,810±0,012	0,848	0,127	0,264*
Bubuk Bawang Bombai Merah	1,810±0,018	0,908		

*Uji T Test kedua kelompok yang diinduksi MSU

Nilai rerata edema kelompok kontrol lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok gout arthritis dan BBM. Hal tersebut dikarenakan kelompok kontrol tidak diinduksi MSU. Rerata edema telapak kaki mencit pada kelompok kontrol tidak dilakukan uji statistik karena kelompok kontrol tidak diinduksi MSU.

Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* dengan $p > 0,05$ dan uji homogenitas *Levene Statistic* $p = 0,127$ ($p > 0,05$) yang artinya menunjukkan persebaran data normal dan homogen. Hasil uji *Independent Sample Test* yaitu $p = 0,264$ ($p > 0,05$) yang artinya menunjukkan bahwa rerata edema antara kelompok arthritis gout dan kelompok bawang bombai merah tidak terdapat perbedaan yang signifikan sehingga data dapat dikatakan *comparable* dan dapat dilanjutkan ke tahap berikutnya.

Pemberian bubuk bawang bombai merah dilakukan selama 7 hari. Kadar CRP diukur pada hari ke-19. Kadar CRP tercantum pada Tabel 4.2. dan Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Diagram Batang Rerata Kadar CRP pada Semua Kelompok

Rerata kadar CRP kelompok mencit setelah diberi perlakuan menunjukkan kadar CRP kelompok artritis gout dan kelompok BBM lebih tinggi dari kadar CRP kelompok kontrol. Berdasarkan data pada gambar dapat dilihat bahwa kadar CRP terendah terdapat pada kelompok kontrol yaitu $0,780 \pm 0,006$ ng/ml. Kadar CRP tertinggi didapatkan pada kelompok MSU yaitu $2,414 \pm 0,028$ ng/ml. Kelompok BBM menunjukkan kadar CRP sebesar $0,931 \pm 0,012$ ng/ml.

Data kadar CRP yang didapatkan setiap kelompok diuji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan homogenitas dengan *Levene test*. Hasil uji ditunjukkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Rerata, Hasil Uji Statistik, dan Uji Parametrik Kadar CRP

Kelompok	Rerata Kadar CRP (ng/ml)	<i>Shapiro-Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
Kontrol	$0,780 \pm 0,006$	0,117		
Artritis Gout	$2,414 \pm 0,028$	0,595	0,001	0,001*
Bubuk Bawang Bombai Merah	$0,931 \pm 0,012$	0,131		

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

Data hasil uji homogenitas dan normalitas menggunakan *Shapiro Wilk test* dan *Levene Test* menunjukkan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) tetapi tidak homogen ($p < 0,05$). Data yang berdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ yang menunjukkan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima artinya ada pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar CRP pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Uji *pos hoc Tamhanes* dilakukan untuk

mengetahui perbedaan kadar CRP antar kelompok satu dengan kelompok lainnya. Hasil uji *post hoc Tamhanes* ditunjukkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Hasil uji *Post Hoc Tamhanes* terhadap kadar CRP pada setiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Arthritis Gout	BBM
Kontrol	-	0,001*	0,001*
Arthritis Gout	0,001*	-	0,001*
Bubuk Bawang Bombai Merah	0,001*	0,001*	-

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

Tabel 4.3. menunjukkan hasil uji *post hoc Tamhanes* $p < 0,05$ artinya kadar CRP antar kelompok berbeda signifikan. Kesimpulan yang dapat diambil yaitu pemberian bubuk bawang bombai merah berpengaruh secara signifikan terhadap penurunan kadar CRP pada mencit jantan Balb/C yang diinduksi dengan kristal MSU.

4.2. Pembahasan

Hasil induksi kristal MSU pada mencit galur Balb/C menyebabkan adanya bengkak pada telapak kaki mencit yang diukur menggunakan *digital caliper*. Rerata edema paling rendah terdapat pada kelompok kontrol yaitu $0,612 \pm 0,010$. Rerata edema tertinggi terdapat pada kelompok yang diinduksi kristal MSU yaitu kelompok arthritis gout $1,810 \pm 0,012$ dan kelompok BBM $1,810 \pm 0,018$. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mariotte (2020) menyatakan bahwa induksi dengan suntikan kristal MSU subkutan pada tikus memiliki kemiripan dengan arthritis gout manusia yang ditandai dengan terbentuknya struktur mirip tophi dibawah kulit dan edema subkutan.

Kadar CRP paling rendah didapatkan pada kelompok kontrol ($0,780 \pm 0,006$ ng/ml) dibandingkan dengan kadar CRP kelompok Arthritis Gout dan BBM. Kelompok kontrol tidak dilakukan induksi kristal MSU sehingga kelompok ini tidak dalam kondisi arthritis gout. Hasil penelitian ini sesuai penelitian yang dilakukan oleh Lin *et al.*, 2020 yaitu kelompok kontrol yang tidak diinduksi kristal MSU didapatkan kadar CRP yang lebih rendah.

Kadar CRP kelompok arthritis gout mendapatkan data tertinggi sebesar $2,414 \pm 0,028$ ng/ml jika dibandingkan dengan kelompok kontrol dan BBM. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Lin *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa pada tikus yang diinduksi 1 mg kristal MSU selama 7 hari didapatkan peningkatan sitokin proinflamasi akibat induksi kristal MSU. Peningkatan sitokin proinflamasi yang meliputi IL-1 β dan IL-6 yang secara tidak langsung juga dapat meningkatkan protein fase akut lain yaitu CRP. Kadar CRP tertinggi yang terdapat pada kelompok arthritis gout disebabkan akibat pengendapan kristal monosodium urat. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Dalbeth *et al.*, (2021) yang menyatakan bahwa Arthritis gout disebabkan oleh kondisi konsentrasi urat serum yang tinggi akibat pengendapan kristal monosodium urat pada struktur articular dan non-articular.

Kelompok BBM mendapatkan kadar CRP yang hampir mendekati kelompok kontrol yaitu $0,931 \pm 0,012$ ng/ml sedangkan kelompok kontrol sebesar $0,780 \pm 0,006$ ng/ml. Kadar CRP kelompok BBM lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok arthritis gout. BBM mengandung salah satu

jenis flavonoid yaitu kuersetin. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Permata dan Azmi, 2024 yang menyatakan bahwa kuersetin dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase yaitu COX-1 dan COX-2 yang diproduksi sebagai respon terhadap peradangan. Kuersetin juga menghambat NF- κ B yang mana faktor tersebut menginduksi proses inflamasi. Akibat adanya hambatan kerja enzim siklooksigenase dan tidak terinduksinya proses inflamasi menyebabkan tidak terbentuknya sitokin proinflamasi sehingga tidak terjadi kenaikan protein fase akut yaitu CRP. Efek antiinflamasi yang didapatkan dari kuersetin sejalan dengan penelitian Priyanto, (2021) yang menyatakan bahwa kuersetin memiliki aktivitas farmakologis sebagai antiinflamasi.

Penurunan CRP juga didapatkan akibat adanya penurunan kadar IL-1 β . Salah satu kadar yang dapat memicu peningkatan CRP adalah adanya peningkatan kadar IL-1 β . Apabila kadar IL-1 β menurun, kadar CRP juga akan menurun. Sebaliknya, Kadar CRP akan meningkat ketika kadar IL-1 β meningkat. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Goyal dan Agrawal (2021) yang menyatakan bahwa kuersetin dapat menurunkan kadar IL-1 β , COX-2, TNF- α , dan PGE2 dalam serum, hati, dan jaringan sinovial artikular pada hewan percobaan dengan artritis gout.

Hasil uji *post hoc Tamhanes* antara satu kelompok dan kelompok lainnya didapatkan $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok MSU, kelompok MSU dengan kelompok BBM, dan kelompok MSU dengan kelompok BBM. Perbedaan signifikan

antar kelompok dapat disimpulkan bahwa pemberian bubuk bawang bombai merah dapat menurunkan kadar CRP pada mencit yang diinduksi kristal MSU dan dapat dijadikan terapi alternatif atau pengganti pengobatan medis untuk artritis gout.

Kondisi artritis gout didapatkan ketika telapak kaki mencit diinduksi menggunakan kristal MSU. Keberhasilan induksi artritis gout diukur apabila terjadi edema pada telapak kaki mencit. Teori deposisi kristal monosodium urat (MSU) menyatakan bahwa respon inflamasi terjadi akibat adanya konsekuensi dari kadar asam urat terlarut yang berlebihan dalam darah di dalam sendi dan jaringan ikat. Produk akhir dari metabolisme urin yaitu asam urat yang merupakan asam lemah yang bersirkulasi sebagai anion urat terdeprotonasi dalam kondisi fisiologis, dan bergabung dengan ion natrium untuk membentuk MSU. Konsentrasi asam urat yang tinggi dapat menyebabkan terjadi artritis gout (Udinsiah, 2021).

Penelitian masih memiliki keterbatasan dalam hal penegakan diagnosis dan kestabilan kadar CRP setelah diinduksi. Diagnosis artritis gout penelitian ini berdasarkan ukuran edema telapak kaki mencit yang menandakan telah terjadi proses inflamasi akibat adanya induksi kristal MSU. Rerata edema telapak kaki mencit diukur menggunakan *digital caliper*. Penegakan diagnosis artritis gout seharusnya menggunakan aspirasi cairan sendi untuk mengetahui kadar asam urat dalam darah. Penegakkan artritis gout dengan gold standar membantu penegakkan diagnosis karena dapat mengetahui secara langsung apakah kadar CRP didalam darah meningkat. Pengukuran pembengkakan

telapak kaki mencit setelah mencit diberi bubuk bawang bombai merah perlu diukur menggunakan *digital caliper* untuk melihat penurunan ukuran bengkak.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah :

- 5.1.1. Bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar CRP pada mencit jantan Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar yaitu sebesar $0,780 \pm 0,006$ ng/ml.
- 5.1.3. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU yaitu sebesar $2,414 \pm 0,028$ ng/ml.
- 5.1.4. Rerata kadar CRP mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang bombai merah yaitu sebesar $0,931 \pm 0,012$ ng/ml.
- 5.1.5. Hasil analisis statistik rerata kadar CRP antar kelompok memiliki nilai $p < 0,05$ yang berarti memiliki perbedaan bermakna antara kelompok kontrol, kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah.

5.2. Saran

Saran yang diajukan peneliti terkait dengan hasil penelitian :

- 5.2.1. Menggunakan *gold standar* penegakkan diagnosis artritis gout untuk memastikan bahwa hewan memang dalam kondisi artritis gout karena peningkatan asam urat.

5.2.2. Mengecek ukuran bengkok pada telapak kaki mencit menggunakan *digital caliper* setelah diberi bubuk bawang bombai merah



DAFTAR PUSTAKA

- Agustari, Fadila, Dwi Novitasari, and Septian Mixrova Sembayang. 2022. "Jurnal Peduli Masyarakat." *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (JPKM) - Aphelion* 4 (Desember): 603–8. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPM>.
- Anggraini, D.O, Cicih Komariah, and Prasetyo Aris. 2018. "Efek Ekstrak Kulit Mangga Arumanis Terhadap Penurunan Edema Kaki Mencit Putih Jantan Yang Diinduksi Karagenin (The Effect of Arumanis Mango Peel Extract on Decreasing the Paw Oedema in White Male Mice Induced by Carrageenin)." *Jurnal Pustaka Kesehatan* 6 (2): 267–71.
- Bray, Christopher, Lauren N. Bell, Hong Liang, Rasha Haykal, Farah Kaiksow, Joseph J. Mazza, and Steven H. Yale. 2016. "Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine." *Wisconsin Medical Journal* 115 (6): 317–21.
- Car, All, Jureeporn Trisuchon, Eva Ayaragarnchanakul, Felix Creutzig, Aneeqe Javaid, Nattapong Puttanapong, Alejandro Tirachini, et al. 2023. Title." *International Journal of Technology* 47 (1): 100950. <https://doi.org/10.1016/j.tranpol.2019.01.002><https://doi.org/10.1016/j.cstp.2023.100950><https://doi.org/10.1016/j.geoforum.2021.04.007><https://doi.org/10.1016/j.trd.2021.102816><https://doi.org/10.1016/j.tra.2020.03.015><https://doi.org/10.1016/j.>
- Dalbeth, Nicola, Anna L. Gosling, Angelo Gaffo, and Abhishek Abhishek. 2021. "Gout." *The Lancet* 397 (10287): 1843–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9).
- Dehlin, Mats, Lennart Jacobsson, and Edward Roddy. 2020. "Global Epidemiology of Gout: Prevalence, Incidence, Treatment Patterns and Risk Factors." *Nature Reviews Rheumatology* 16 (7): 380–90. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0441-1>.
- Emah Marhamah et, al. 2023. "Jurnal Keperawatan Karya Bhakti." *Senam Tera Dengan Perubahan Kadar Gula Darahpadalansiadiabetesmillitus* 9 (2): 1–14.
- Febriyanti, Tria, Wiwit Dwi Nubadriyah, and Ni Luh Diah Ayu Sita Dewi. 2020. "Hubungan Kemampuan Pengaturan Diet Rendah Purin Dengan Kadar Asam Urat." *Jurnal Ners LENTERA* 8 (1): 72–79.
- Fitranti, Deny Yudi, Bunga Syifarahmi, Martha Ardiaria, and Nurmasari Widyastuti. 2021. "Kadar High Sensitivity C-Reactive Protein Berkaitan Dengan Lingkar Pinggang Pada Lansia." *Indonesian Journal of Human Nutrition* 8 (1): 21–32. <https://doi.org/10.21776/ub.ijhn.2021.008.01.3>.
- Goyal, Ahsas, and Neetu Agrawal. 2021. "Quercetin: A Potential Candidate for the Treatment of Arthritis." *Current Molecular Medicine* 22 (4): 325–35.

<https://doi.org/10.2174/1566524021666210315125330>.

- Hidayat, Rachmat, and Patricia Wulandari. 2021. "Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Technique Guideline." *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research* 5 (2): 352–58. <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i2.228>.
- Huang, Chun Fang, Shang Yi Chiu, Hung Wen Huang, Bing Ho Cheng, Hsiu Min Pan, Wei Lun Huang, Hsiao Hui Chang, Chia Chi Liao, Si Tse Jiang, and Yu Chia Su. 2019. "A Reporter Mouse for Non-Invasive Detection of Toll-like Receptor Ligands Induced Acute Phase Responses." *Scientific Reports* 9 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55281-w>.
- Junita Ameliah, Ratu, RH Fitri Faradilla, and Muhammad Syukri Sadimantara. 2023. "Jus Buah Fungsional (Melon, Mentimun Dan Semangka)." *Jurnal Riset Pangan* 1 (2): 34–51.
- Karlsson, Jesper, Jonas Wetterö, Maria Weiner, Johan Rönnelid, Rafael Fernandez-Botran, and Christopher Sjöwall. 2022. "Associations of C-Reactive Protein Isoforms with Systemic Lupus Erythematosus Phenotypes and Disease Activity." *Arthritis Research and Therapy* 24 (1): 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02831-9>.
- Khairani, Dina, Syafruddin Ilyas, and Yurnadi. 2024. "Prinsip Dan Praktik Hewan Percobaan Mencit (Mus Musculus)," 90.
- Ladeska, Vera, Rindita, Nur Amyra, and Tamara Dwi Veranthi. 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, Xiaoying, Tiejuan Shao, Xianghui Wen, Mingzhu Wang, Chengping Wen, and Zhixing He. 2020. "Combined Effects of MSU Crystals Injection and High Fat-Diet Feeding on the Establishment of a Gout Model in C57BL / 6 Mice."
- Liu, Ya Ru, Jie Quan Wang, and Jun Li. 2023. "Role of NLRP3 in the Pathogenesis and Treatment of Gout Arthritis." *Frontiers in Immunology* 14 (March): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1137822>.
- Mariotte, Alexandre, Aurore de Cauwer, Chrystelle Po, Chérine Abou-Faycal, Angélique Pichot, Nicodème Paul, Ismael Aouadi, et al. 2020. "A Mouse Model of MSU-Induced Acute Inflammation in Vivo Suggests Imiquimod-Dependent Targeting of Il-1 β as Relevant Therapy for Gout Patients." *Theranostics* 10 (5): 2158–71. <https://doi.org/10.7150/thno.40650>.
- Metkar, Sanjay Kisan, and Koyeli Girigoswami. 2019. "Diagnostic Biosensors in Medicine – A Review." *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology* 17: 271–83. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.11.029>.
- Mouliou, Dimitra S. 2023. "C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis,

- False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians.” *Diseases* 11 (4). <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>.
- No, Jl Sutomo. 2014. “Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Sindrom Metabolik Merupakan Masalah Kesehatan Yang Prevalensinya Semakin Meningkat Terutama Pada Remaja . Peningkatan Prevalensi Peningkatan Prevalensi Obesitas Sebagai Salah Satu Sindrom ” 3: 386–95.
- Patil, Tulsi, Arun Soni, and Sanjeev Acharya. 2021. “A Brief Review on in Vivo Models for Gouty Arthritis.” *Metabolism Open* 11: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100100>.
- Permata, Amaliyah, and Rizki Nur Azmi. 2024. “PHARMACY : Jurnal Farmasi Indonesia Analisis Faktor Risiko Kejadian Adverse Drug Reaction Obat Anti Inflamasi Non Steroid Pada Pasien Gout Risk Factor Analysis of Adverse Drug Reaction of Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug in Gout Patients PHARMACY : Jurn,” 1–5.
- Priyanto, Barkha Agung, and Prajogo Wibowo. 2021. “Efek Quercetin Dari Buah Delima (Punica Granatum L.) Terhadap Penurunan Glukosa Darah.” *Surabaya Biomedical Journal* 1 (1): 59–73. <https://doi.org/10.30649/sbj.v1i1.9>.
- Putri, Dhian Eliza, Tutik Tutik, and Diah Astika Winahyu. 2023. “PENETAPAN KADAR FLAVONOID DAN ALKALOID EKSTRAK KULIT BAWANG MERAH (Allium Cepa L.) MENGGUNAKAN METODE REFLUKS DAN SOKLETASI.” *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan* 10 (3): 1643–52. <https://doi.org/10.33024/jikk.v10i3.9133>.
- Putu, Ni, and Regina Padma. 2020. “Institut Teknologi Dan Kesehatan Bali Denpasar.”
- Rahmat, Asmah, Choo Yen Leng, Fazleen Izzany Abu Bakar, and Mohd Fadzelly Abu Bakar. 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): 178–83. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i3.21790>.
- Sarkar, Animesh, Md Washim Hossain, Mahabub Alam, Rahul Biswas, Mukta Roy, and Md Ismail Haque. 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>.
- Soemarie, Yulistia Budianti. 2016. “Uji Aktivitas Antiinflamasi Kuersetin Kulit Bawang Merah (Allium Cepa L.) Pada Mencit Putih Jantan (Mus Musculus).” *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina* 1 (2): 163–72.
- Sproston, Nicola R., and Jason J. Ashworth. 2018. “Role of C-Reactive Protein at

- Sites of Inflammation and Infection.” *Frontiers in Immunology* 9 (APR): 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.
- Sukma Auliyana, Nuri, Dara Febriana, and Sarini Vivi Yanti. 2024. “IJM: Indonesian Journal of Multidisciplinary Efektivitas Kompres Hangat Jahe Dan Air Rebusan Daun Salam Untuk Mengatasi Gout Arthritis.” *IJM: Indonesian Journal of Multidisciplinary* 2: 212–19. <https://journal.csspublishing/index.php/ijm>.
- Swastikanti, Ruth Aktrisari, Edwin A Pakpahan, and Thomas Silangit. 2021. “Literature Review Hubungan Intensitas Merokok Dan Kadar C-Reactive Protein Terhadap Penyakit Paru Obstruktif Kroniss (PPOK).” *Jurnal Kedokteran Methodist* 14 (1): 24–30. <https://ejurnal.methodist.ac.id/index.php/jkm/article/view/634>.
- TALBOTT, J. H. 1949. “Diagnosis and Treatment of Gouty Arthritis.” *Postgraduate Medicine* 5 (5): 386–93. <https://doi.org/10.1080/00325481.1949.11693819>.
- Toto, Rsud, Kabila Kabupaten, and Bone Bolango. 2015. “Ditolak Dan H” I: 1–12.
- Tsania, Nadira Muthi. 2017. “Perbedaan Kadar Hs-Crp Antara Pasien Penyakit Ginjal Kronis Yang Mengonsumsi Dan Yang Tidak Mengonsumsi Obat Dislipidemia Golongan Statin,” 1–4.
- Udinsiah, Nadialista Aqilla Putri Milleni. 2021. “Hubungan Kadar Serum Asam Urat Pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik Dengan Kejadian Arthritis Gout Di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.” *Industry and Higher Education* 3 (1): 1689–99. <http://journal.unilak.ac.id/index.php/JIEB/article/view/3845%0Ahttp://dspac e.uc.ac.id/handle/123456789/1288>.
- Wiraputra, Andy, Bagus Wiguna, Ida Mahendra, and Andri Hidayat. 2017. “Gouth Arthritis.” *Jurnal E-Biomedik* 1 (1): 1–42.
- Wu, Si, Fen Ning, Xiaolin Wu, and Wei Wang. 2016. “Proteomic Characterization of Differential Abundant Proteins Accumulated between Lower and Upper Epidermises of Fleasy Scales in Onion (*Allium Cepa* L.) Bulbs.” *PLoS ONE* 11 (12): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168959>.
- Yogyakarta, Siloam Hospitals. 2018. “C-Reactive Protein (CRP) Vs High-Sensitivity CRP (Hs-CRP),” no. September.