

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

TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR-α* (TNF-α)

Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur

Balb/C yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU)

Skripsi

untuk memenuhi sebagai persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Maulida Zaharani Victoriana

30102100125

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2024

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium Cepa L.*) TERHADAP KADAR TUMOR NECROSIS FACTOR- α (TNF- α)

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

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

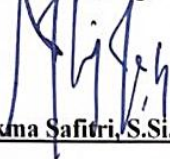
Maulida Zaharani Victoriana

30102100125

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

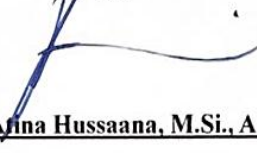
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



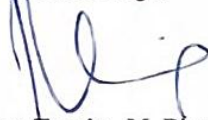
Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si

Penguji 1



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

Pembimbing II



dr. Nurina Tyagita, M. Biomed

Penguji 2



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

Semarang, 25 November 2024



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Maulida Zaharani Victoriana

NIM : 30102100125

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

**“PENGARUH BUBUK BAWANG BOMBAI MERAH (*Allium cepa* L.)
TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR- α* (TNF- α) (Studi
Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C
yang Diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU))”**

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

Semarang, 12 November 2024

Yang menyatakan,



Maulida Zaharani Victoriana

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillahirabbil'aalamiin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul : **“Pengaruh Bubuk Bawang Bombai Merah (*Allium Cepa* L.) Terhadap Kadar TNF- α Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout pada 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.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bantuan serta bimbingan dari beberapa pihak. Maka pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Dr. Settyo Trisnadi, Sp. KF, SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si dan dr. Nurina tyagita, M. Biomed selaku dosen pembimbing I dan II yang telah banyak meluangkan waktunya untuk membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan skripsi.
3. Dr. Dra. Atina Husaana, Msi. Apt dan Andhika Dwi Anggara, S.Pd., M.Si selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktunya untuk mengarahkan dan membimbing penulis dalam menyelesaikan skripsi.
4. Pimpinan dan Staff PAU Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah mengizinkan peneliti dalam melakukan penelitian.

5. Bapak Munadi, Mama Nur Ika selaku orang tua dan seluruh keluarga besar penulis yang selalu mendukung, memberikan motivasi, dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Asisten laboratorium histologi desmosome dan teman – teman lainnya yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna mengingat keterbatasannya, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk penelitian selanjutnya. Harapan penulis semoga skripsi ini bermanfaat untuk pengembangan ilmu pengetahuan di bidang ilmiah dan kedokteran.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, 12 November 2024



Maulida Zaharani Victoriana

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	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. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α).....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Biosintesis	6
2.1.3. Faktor yang Mempengaruhi TNF- α	7
2.1.4. Mekanisme Kerja TNF- α	8
2.2. Arthritis Gout	10
2.2.1. Definisi.....	10
2.2.2. Faktor Risiko	10
2.2.3. Patofisiologi	11

2.2.4. Penegakan Diagnosis	12
2.2.5. Induksi pada Arthritis gout.....	13
2.3. Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.)	14
2.3.1. Taksonomi	14
2.3.2. Morfologi	15
2.3.3. Kandungan Bawang Bombai Merah (<i>Allium cepa</i> L.).....	15
2.4. Mencit Jantan Galur Balb/C	17
2.5. Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah terhadap Kadar TNF- α	17
2.6. Kerangka Teori	19
2.7. Kerangka Konsep	19
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.....	23
3.3.1. Kriteria Inklusi	24
3.3.2. Kriteria Eksklusi	25
3.3.3. Kriteria <i>Drop Out</i>	25
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	25
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	25
3.4.2. Bahan Penelitian.....	26
3.5. Cara Penelitian	26
3.5.1. Pengajuan <i>Ethical Clearance</i>	26
3.5.2. Penentuan Dosis	26
3.5.3. Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah	28
3.5.4. Pembuatan Kristal MSU	28
3.5.5. Prosedur Penelitian	29
3.5.6. Pengambilan Darah Mencit.....	31
3.5.7. Pengukuran Kadar TNF- α	31

3.5.8. Euthanasia	32
3.6. Alur Penelitian.....	33
3.7. Tempat dan Waktu Penelitian	34
3.8. Analisis Hasil	34
BAB IV HASIL 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.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	51



DAFTAR SINGKATAN



COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
IFN	: <i>Interferon Gamma</i>
I κ B	: <i>Inhibitor of nuclear factor kappa β</i>
IKK	: <i>Inhibitor-$\kappa\beta$ kinase</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LOX	: <i>Lipoxygenase</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MSU	: <i>Monosodium Urat</i>
NF- $\kappa\beta$	: <i>Nuclear Factor Kappa-Beta</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NLRP3	: <i>Nod-like Receptor Protein 3</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern Molecules</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PERGEMI	: <i>Perhimpunan Gerontologi Medik Indonesia</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>
TRAF	: <i>TNF receptor-associated factor</i>
TXB2	: <i>Tromboxan B2</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kandungan Bawang Bombai Merah.	16
Tabel 4.1. Hasil Analisis Rerata Diameter Plantar Kaki Mencit.....	37
Tabel 4.2. Hasil Uji Statistik Kadar TNF- α Ketiga Kelompok.....	39
Tabel 4.3. Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar TNF- α antar Kelompok Percobaan..	39



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patofisiologi Arthritis Gout.....	12
Gambar 2.2. Kerangka Teori Penelitian.....	19
Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian.....	19
Gambar 3.1. Skema Penelitian.....	21
Gambar 3.2. Alur Penelitian	33
Gambar 4.1. Gambar Grafik Rerata Kadar TNF- α	38



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Diameter pada Mencit antar Kelompok	51
Lampiran 2. Hasil Analisis TNF- α pada Mencit antar Kelompok	54
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i>	57
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	58
Lampiran 5. Proses Penelitian	59
Lampiran 6. Laporan Hasil Uji.....	61
Lampiran 7. Surat Keterangan Bebas Laboratorium.....	63
Lampiran 8. Surat Keterangan Selesai Penelitian	64
Lampiran 9. Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil Penelitian Skripsi	65



INTISARI

Arthritis gout merupakan peradangan yang menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat (MSU) yang kemudian mengaktivasi *nuclear factor kappa-beta* (NF- κ B) dan akan meningkatkan mediator sitokin pro inflamasi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Bawang bombai merah mengandung *quercetin* sebagai antiinflamasi yang diduga dapat menurunkan kadar sitokin pro inflamasi salah satunya TNF- α . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh bubuk bawang bombai merah terhadap kadar TNF- α pada penyakit arthritis gout.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *post-test only control group design* menggunakan 27 ekor mencit jantan galur Balb/C yang dibagi menjadi 3 kelompok secara random, yaitu kelompok kontrol, kelompok arthritis gout, kelompok bubuk bawang bombai merah. Semua kelompok diinduksi kristal MSU selama 3 hari kecuali kelompok kontrol. Kelompok bubuk bawang bombai merah diberi perlakuan bubuk bawang bombai merah selama 7 hari. Pada hari ke-19 dilakukan pengambilan sampel darah dari sinus orbitalis mencit untuk pengukuran kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Analisa data menggunakan uji *One Way Anova* kemudian dilanjutkan uji *Post Hoc LSD*.

Rerata kadar TNF- α pada kelompok normal, arthritis gout, dan bubuk bawang bombai merah secara berurutan yaitu $6,07 \pm 0,20$ pg/ml, $16,07 \pm 0,27$ pg/ml, dan $8,09 \pm 0,51$ pg/ml. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ yang menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Hasil uji *Post Hoc LSD* didapatkan $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok kontrol dan arthritis gout maupun kelompok kontrol dan bubuk bawang bombai merah.

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

Kata kunci : TNF- α , Kristal MSU, Bubuk Bawang Bombai Merah.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Arthritis gout merupakan suatu peradangan karena gangguan metabolisme yang menyebabkan penumpukan kristal monosodium urat (MSU) pada tulang dan persendian (Maarof *et al.*, 2022). Penumpukan kristal monosodium urat (MSU) dapat menjadi stimulus peningkatan mediator sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dengan aktivasi *nuclear factor kappa-beta* (NF- κ B) (Wardhana dan Rudijanto, 2018). Bawang bombai merah adalah bahan alam yang memiliki kandungan *quercetin* yang dapat bekerja sebagai antiinflamasi dengan cara menghambat kerja NF- κ B dan p38kinase oleh *signal regulated kinase ekstraseluler* kemudian akan menghambat adhesi monosit dan memperlambat aktivasi sitokin TNF- α (Smaradhna *et al.*, 2023). Penelitian terdahulu membuktikan jus bawang bombai merah pada mencit yang diinduksi kristal MSU dapat meminimalisir inflamasi, namun sediaan jus bawang bombai merah memiliki rasa yang kurang nyaman ketika dikonsumsi oleh manusia dibanding dengan sediaan bubuk (Efendi, 2023). Oleh karena itu, pengaruh bubuk bawang bombai merah dalam menurunkan kadar TNF- α perlu dikaji lebih lanjut.

Menurut *Department of Rheumatology and Inflammation Research* prevalensi arthritis gout di dunia mencapai 6,8% populasi dan prevalensi di Indonesia mencapai 4% pada usia dewasa (Dehlin *et al.*, 2020). Data *Global*

Burden of Disease memperkirakan gangguan muskuloskeletal di dunia dari tahun 2020 hingga 2050 akan mengalami peningkatan sebesar 115% (Gill *et al.*, 2023). Menurut *World Health Organization* (WHO) angka kematian akibat artritis gout beberapa negara di Benua Asia mengalami peningkatan dibandingkan tahun-tahun sebelumnya. Tahun 2018 terdapat 24 kematian, tahun 2019 terhitung 37 kematian, dan tahun 2020 mencapai 48 angka kematian. Jumlah kasus morbiditas artritis gout yang terhitung tinggi, maka diperlukan penanganan yang maksimal untuk meringankan gejala dan menurunkan angka morbiditas. Penelitian ini diharapkan dapat membantu menurunkan kasus artritis gout di Indonesia.

Salah satu senyawa aktif yang dapat membantu menurunkan kadar MSU yaitu flavonoid berupa *quercetin* (Marwan *et al.*, 2020). Bawang bombai merah mengandung antosianin dan memiliki kandungan flavonoid 10% (Marefati *et al.*, 2021). Bawang bombai merah memiliki kandungan *quercetin* sejumlah 45 mg/100 g berat segar, hal tersebut menunjukkan kadar *quercetin* pada bawang bombai merah lebih tinggi dibandingkan bahan alam lainnya seperti apel (4,01 mg/100 g), brokoli (13,7 mg/100 g), dan asparagus (14 mg/100 g) (Dabeek dan Marra, 2019). Selain itu, sediaan bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) lebih nyaman dikonsumsi. Bawang bombai merah dapat menghambat pembentukan kristal MSU melalui penghambatan enzim *xanthine oksidase* ketika mengubah *hypoxanthine* menjadi *xanthine* (Marwan *et al.*, 2020). Bawang bombai merah sebagai antiinflamasi bekerja dengan cara menghambat NF- κ B,

p38kinase, dan adhesi monosit kemudian akan memperlambat aktivasi sitokin TNF- α (Smaradhna *et al.*, 2023). Berbagai penelitian sebelumnya menyatakan bahwa senyawa aktif yang dimiliki bawang bombai merah seperti *quercetin* dapat bekerja sebagai antiinflamasi pada artritis gout dengan menurunkan kadar IL-6, TNF- α , dan IL-8 (Maarof *et al.*, 2022).

Interaksi antara kristal monosodium urat (MSU) dengan makrofag memicu produksi IL-1 β dan pengaktifan *Nod-like receptor protein 3* (NLRP3), komponen NLRP3 mengaktifasi caspase-1, memecah pro-IL-1 β menjadi IL-1 β kemudian memproduksi sitokin inflamasi IL-6, TNF- α , dan IL-8 (Nutmakul, 2022). TNF- α berperan dalam reaksi inflamasi akut sehingga kadarnya akan meningkat (Marefati *et al.*, 2021). *Quercetin* pada bawang bombai merah dapat menghambat aktivitas NLRP3 kemudian akan terjadi penurunan kadar TNF- α (Choe dan Kim, 2017). Hal ini ditandai dengan perbaikan edema sendi dan tanda histologi peradangan akut (Jiang *et al.*, 2016). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini perlu dilakukan lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh pemberian bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar TNF- α pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU sebagai terapi alternatif maupun kombinasi.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) 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 (*Allium cepa* L.) terhadap kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) pada mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan standar.
- b. Mengetahui rerata kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- c. Mengetahui rerata kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) 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 *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) antar kelompok.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai pengaruh bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) dalam menurunkan kadar *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) sebagai marker inflamasi pada mencit yang diinduksi oleh kristal MSU dan dapat dijadikan sumber referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dalam penggunaan bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) sebagai pengobatan artritis gout.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)

2.1.1. Definisi

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) merupakan protein homotrimer yang dihasilkan oleh makrofag teraktivasi, sel limfosit T, dan sel NK (*natural killer*) sebagai regulator utama sistem inflamasi dengan memicu molekul inflamasi, yaitu sitokin dan kemokin (Jang *et al.*, 2021). *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) mempunyai beragam peran dalam memfasilitasi proses seperti inflamasi, diferensiasi, metabolisme lipid, dan apoptosis (Wang *et al.*, 2020).

2.1.2. Biosintesis

Peningkatan kadar *pathogen-associated-molecular-pattern molecules* (PAMPs) di sinusoid yaitu lipopolisakarida (LPS) mengaktivasi *toll-like-receptor-4* (TLR4) kemudian merangsang sel kupffer dan sel stelata hati, sel kupferr akan menyekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α (Safithri, 2018). IFN- γ (*Interferon gamma*) yang dibentuk oleh sel T dan sel NK akan merangsang makrofag untuk menyekresi TNF- α (Supit *et al.*, 2015). Makrofag M1 berhubungan dengan fase pertama inflamasi akut, ketika teraktivasi akan menyebabkan sekresi NO (*Nitric Oxide*) dan

sitokin proinflamasi (L-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ) (Safithri, 2018). Induksi agen inflamasi mengakibatkan terbentuknya 2 fase peradangan, pertama terjadi pelepasan serotonin dan histamin pada lokasi inflamasi serta peningkatan sintesis prostaglandin pada jaringan yang destruksi, kedua bradikinin dan leukotrin memediasi pelepasan prostaglandin. Kadar TNF- α mencapai puncak dalam waktu 1 hari setelah inflamasi dan mulai hilang dari sirkulasi dalam waktu 3 hari (Fioranelli *et al.*, 2021). Oleh karena itu, evaluasi kadar TNF- α dilakukan pada fase kedua (Parawansah *et al.*, 2022).

2.1.3. Faktor yang Mempengaruhi TNF- α

1. Sistem Imun

Sistem imun berpengaruh terhadap kadar TNF- α . Ketika imunitas tubuh lemah dalam menyerang infeksi produksi TNF- α akan berlebihan dan kadar TNF- α meningkat. Respon inflamasi akut, lipopolisakarida dan Interferon Gamma (IFN- γ) yang diproduksi sel T dan sel NK akan merangsang makrofag sehingga sintesis TNF- α akan meningkat (Supit *et al.*, 2015).

2. Usia

Lanjut usia mulai mudah terserang penyakit karena kecepatan respon imun mulai menurun. Penuaan mengakibatkan penurunan jumlah dan fungsi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ secara berkelanjutan sehingga kadar TNF- α meningkat. TNF- α sebagai mediator sinyal kehidupan sel dan apoptosis melalui TNFR-I dan

TNFR-II. Usia yang sudah tua lebih rentan terhadap apoptosis karena terjadi peningkatan sinyal apoptosis dan penurunan sinyal kehidupan sel (Supit *et al.*, 2015).

3. Obesitas

Kondisi obesitas penumpukan jaringan adiposa semakin luas dapat menyebabkan kondisi hipoksia dan inflamasi kronik. TNF- α merupakan salah satu sitokin utama yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Sel imun dan adipokines mengeluarkan sitokin inflamasi kemudian akan meningkatkan TNF- α yang akan berpengaruh pada proses metabolisme (Susantiningsih dan Mustofa, 2018).

2.1.4. Mekanisme Kerja TNF- α

Pensinyalan TNF- α dimulai ketika berikatan dengan reseptor TNFR1 maupun TNFR2 kemudian diaktivasi oleh ligasi TNF- α yang dapat larut (sTNF- α) dengan TNF- α transmembran (tmTNF- α) (Jang *et al.*, 2021). Ikatan ligan TNF- α berperan dalam menjaga hemostasis jaringan atau mengatur respon imun bawaan maupun adaptif (Dhusia *et al.*, 2023). TNF- α mengaktifkan TNFR1 berperan sebagai mediator inti dalam transduksi sinyal TNF- α kemudian terbentuk kompleks I yang memiliki efek antiapoptosis dan kompleks II akan menginduksi apoptosis (Wang *et al.*, 2020). TNFR1 yang sudah teraktivasi berikatan dengan TRADD (TNFR1-associated death domain protein) membentuk kompleks I

menghasilkan aktivasi NF- κ B dan MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) yang akan mengakibatkan respon inflamasi (Jang *et al.*, 2021). TNFR2 memiliki efek proinflamasi, apoptosis dan proliferasi sel melewati jalur persilangan antara TNFR1 dan TNFR2 yang akan mengaktivasi NF- κ B (Wang *et al.*, 2020). Kompleks II menjadi mediator pengiriman pro-caspase 8 ke caspase-8 yang selanjutnya akan mengaktifkan caspase-3 dan menginduksi apoptosis (Wang *et al.*, 2020).

2.1.5. Cara Pengukuran TNF- α

2.1.5.1. Metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Metode PCR diidentifikasi melalui ukuran dengan menggunakan elektroforesis gel agarose. Metode ini dilakukan dengan memasukkan DNA ke dalam gel agarose dan menyatukan gel tersebut dengan listrik. PCR memiliki keunggulan yang sangat tinggi karena keakuratannya dalam mendeteksi DNA polymerase, namun biayanya masih tergolong mahal (Sunarto, 2022).

2.1.5.2. Metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Pemeriksaan TNF- α dengan menggunakan metode ELISA berbasis plat dengan permukaan solid dengan banyak sumuran (multiwell). Analit (substansi yang dianalisa) dalam sampel di immobilisasi ke permukaan solid dan komponen lainnya dibuang, kemudian antibodi pendeteksi ditambahkan sehingga

membentuk ikatan antigen-antibodi. Reaksi enzim dapat dilihat dengan adanya perubahan warna kemudian dapat diukur. Metode ELISA lebih sering digunakan karena murah dan efektifitasnya tinggi (Sunarto, 2022).

2.2. Arthritis Gout

2.2.1. Definisi

Arthritis gout biasa disebut dengan radang sendi terjadi ketika terdapat peningkatan kadar urat serum (hiperurisemia) yang dapat memicu pembentukan endapan kristal monosodium urat (MSU) (Parisa *et al.*, 2023). Pengendapan kristal MSU terjadi di dalam maupun sekitar sendi metatarsophalangeal, lutut, dan jari yang merupakan tanda klinis terjadinya arthritis gout, manifestasi klinis lain dapat berkembang secara bertahap dimulai dari hiperurisemia asimtomatik, pembentukan kristal MSU, arthritis gout intermiten, dan arthritis gout kronis (Zhang *et al.*, 2022). Arthritis gout kronis dapat menyebabkan kerusakan sendi sehingga fungsi tubuh terganggu dan akan berdampak pada keadaan sosial pengidap penyakit tersebut (Terkeltaub, 2017).

2.2.2. Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya arthritis gout meliputi genetika, metabolisme, sindrom metabolik, penyakit jantung dan ginjal (Parisa *et al.*, 2023). Arthritis gout mudah menyerang pria, wanita lanjut usia,

jarang terjadi pada anak – anak dan dewasa. (Ragab *et al.*, 2017). Serangan artritis gout sebagian susah diobati karena memiliki penyakit komorbiditas dan kontraindikasi yang sering terjadi pada terapi oral antiinflamasi untuk artritis gout, seperti NSAID, kolkisin, dan kortikosteroid (Terkeltaub, 2017).

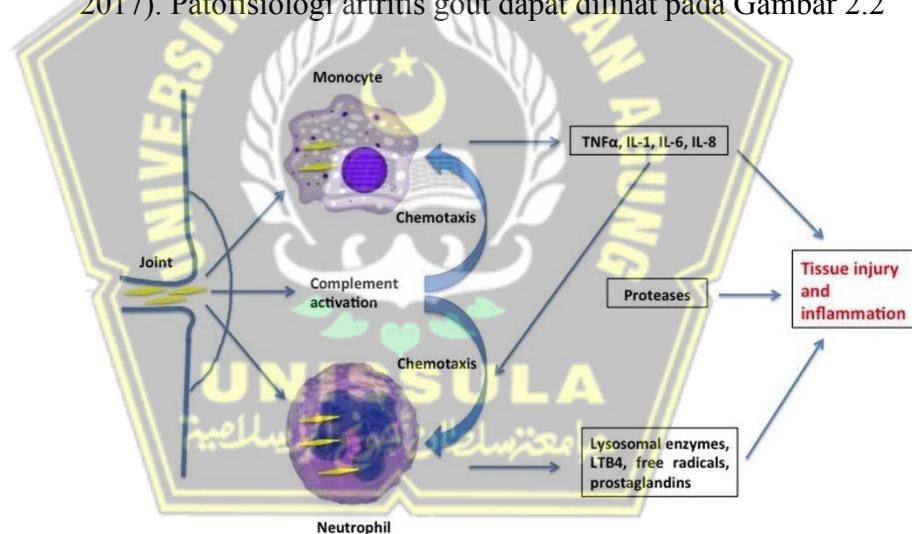
2.2.3. Patofisiologi

Artritis gout disebabkan oleh pengendapan kristal MSU dan dapat berkorelasi dengan kadar urat serum (Lee *et al.*, 2016). Hiperurisemia merupakan kondisi yang terjadi ketika kadar MSU meningkat melebihi batas normal, hal ini dapat terjadi karena produksi asam urat berlebih atau penurunan ekskresi MSU di ginjal yang termasuk penyebab tersering dari artritis gout (Ragab *et al.*, 2017). Hiperurisemia mengaktifkan beberapa jalur inflamasi termasuk aktivitas nuklir κB (NF- κB), AKT (protein kinase B), dan mengaktifkan *inflammasome* NLRP3 (Terkeltaub, 2017). NLRP3 membentuk inflamasi dengan protein adaptor, protein yang mengandung CARD (ASC), dan pro-caspase-1 menjadi caspase-1 lalu memotong prekursor pro-IL-1 β agar menghasilkan bentuk aktifnya dan mulai disekresikan ke ekstraseluler (Lee *et al.*, 2016).

Penumpukan kristal MSU pada rongga sendi mengaktifasi sel mast, monosit, dan neutrofil dapat memicu proses inflamasi serta menghasilkan faktor kemotaktik seperti interleukin yang akan mengaktifasi neutrophil serta eksaserbasi inflamasi akut (Ragab *et*

al., 2017). Serangan inflamasi akut dapat berkurang dalam beberapa jam hingga hari dengan cara fagositosis MSU oleh makrofag sehingga menekan aktivasi seluler dan kemokin (Ragab *et al.*, 2017).

Fase kronis pada inflamasi asam urat yang berulang pada kristal MSU menyebabkan stimulasi kondrosit untuk memproduksi sitokin inflamasi, oksida nitrat, dan matriks metaloprotease yang mengakibatkan kerusakan tulang rawan (Ragab *et al.*, 2017). Osteoblast melepaskan sitokin proinflamasi yang menyebabkan erosi pada tulang dan mengganggu pembentukan tulang (Ragab *et al.*, 2017). Patofisiologi artritis gout dapat dilihat pada Gambar 2.2



Gambar 2.1. Patofisiologi Artritis Gout (Ragab *et al.*, 2017)

2.2.4. Penegakan Diagnosis

Kriteria klasifikasi artritis gout menurut *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* 2015 (Neogi *et al.*, 2015) meliputi :

1. Terdapat ≥ 1 episode pembengkakan, nyeri, dan nyeri tekan pada sendi perifer/bursa.
2. Terdapat kristal Monosodium Urat (MSU) pada sendi, bursa, atau tofus yang dapat menimbulkan gejala.
3. Keterlibatan sendi metatarsophalangeal pertama, pergelangan kaki atau kaki bagian tengah.
4. Eritem, nyeri ketika disentuh, dan sulit beraktivitas.
5. Bukti tofus, yaitu ditemukan nodul subkutan yang mongering atau seperti kapur yang terletak pada lokasi yang khas, seperti sendi, telinga, bantalan jari, bursa olecranon, dan tendon achilles.
6. Bukti pencitraan yang menunjukkan deposisi MSU dan erosi melalui USG.

2.2.5. Induksi pada Arthritis gout

2.2.5.1. Metode Induksi Urikostatik

Peningkatan kadar asam urat dengan pemberian diet tinggi purin minimal 7 hari sampai didapatkan kadar asam urat yang tinggi (minimal 2 kali kadar asam urat) pada mencit normal. Injeksi kalium oksalat pada intraperitoneal mencit perlu ditambahkan sebelum pemberian diet tinggi purin agar enzim urikase tidak aktif (BPOM, 2023).

2.2.5.2. Metode Induksi Kristal MSU

Metode pembuatan mencit model artritis gout dapat melalui pengendapan kristal MSU pada persendian dengan induksi kristal MSU. Induksi kristal MSU dapat menimbulkan penimbunan kristal MSU pada jaringan persendian yang merupakan pemicu utama dan karakteristik terjadinya artritis gout. Induksi kristal MSU pada plantar kaki membangun model artritis gout yang lebih mirip dengan manifestasi klinis asam urat, sehingga dapat digunakan sebagai cara pembuatan mencit model artritis gout. Induksi kristal MSU dinyatakan berhasil jika terdapat tanda-tanda inflamasi berupa rubor, kalor, dan tumor pada plantar kaki mencit yang diinduksi kristal MSU. Hasil penelitian sebelumnya induksi 1 mg kristal MSU dalam 50 µl PBS pada tikus memberikan efek peningkatan ketebalan plantar kaki (Shin *et al.*, 2020).

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

2.3.1. Taksonomi

Klasifikasi ilmiah bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) menurut (Chakraborty *et al.*, 2022) sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*

Divisi : *Magnoliophyta*

Kelas : *Liliopsida*

Ordo : *Asparagales*

Famili : *Alliaceae*

Genus : *Allium*

Spesies : *Allium cepa* L

2.3.2. Morfologi

Ciri morfologi bawang bombai merah menurut Harahap (2022) yaitu bawang bombai merah termasuk jenis umbi bawah tanah yang digunakan sebagai ramuan. Bawang bombai merah berbentuk silinder dengan ujung yang tumpul membungkus biji berjumlah 2-3 butir. Secara morfologi bawang bombai merah tersusun atas rambut akar, batang akar, ujung akar, dan tudung akar. Batang bawang merah terbentuk dari kelopak-kelopak daun yang saling membungkus. Bentuk biji pipih berwarna bening dan dapat menjadi hitam ketika sudah tua (Harahap *et al.*, 2022).

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

Bawang bombai merah merupakan salah satu jenis bahan alam yang sering digunakan sebagai bumbu masak dan memiliki sejarah dapat digunakan sebagai obat (Ladeska *et al.*, 2020). Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa bawang bombai merah memiliki senyawa turunan seperti saponin, aglikon, *quercetin*, *cepaene*, flavonoid (10%) dan fenolik yang mempunyai sifat

farmakologi untuk pengobatan berbagai penyakit yang berhubungan dengan stress oksidatif, inflamasi maupun disregulasi kekebalan tubuh (Marefati *et al.*, 2021).

Bawang bombai merah memiliki kandungan flavonoid tertinggi diikuti oleh bawang kuning dan bawang putih yang memiliki jumlah terendah (Yovita *et al.*, 2021). Kandungan flavonoid bawang bombai merah dapat membantu pengobatan penyakit akibat stress oksidatif serta peradangan (Vazhappilly *et al.*, 2019). *Quercetin* juga bertindak sebagai antioksidan dan antiinflamasi dengan menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-4, dan TNF- α serta menghambat proliferasi dan aktivitas limfosit (Marefati *et al.*, 2021). Selain *quercetin*, tiosulfat, dan cepane yang terdapat di bawang bombai merah juga dapat memberikan sifat antiinflamasi melalui penghambatan kemotaksis leukosit polimorfonuklear (Marefati *et al.*, 2021). Kandungan kimia yang terdapat dalam setiap 100 gram bawang bombai merah tercantum dalam tabel berikut.

Tabel 2.1. Kandungan Bawang Bombai Merah (Sarkar *et al.*, 2023).

Senyawa	Kadar (mg)
Flavonoid	3,38
Fenolik	18,245
Air	89.000
Protein	2.500
Zat besi	1700

2.4. Mencit Jantan Galur Balb/C

Mencit merupakan hewan coba yang sering digunakan untuk penelitian pada bidang kedokteran dan biomedik. Hal ini karena hewan tersebut memiliki beberapa kelebihan, yaitu termasuk golongan mamalia yang secara genetik mempunyai kemiripan dengan manusia, mudah diperoleh, harganya relatif murah, mudah cara menernakkannya, dan kita dapat melakukan percobaan dengan berbagai cara yang tidak mungkin diuji cobakan kepada manusia secara langsung (Handajani, 2021). Mencit yang dipakai berjenis kelamin jantan karena periode pertumbuhannya lebih lama dan tidak mengalami perubahan hormonal seperti mencit betina (Putri *et al.*, 2019). Mencit yang dipakai memiliki berat 20-25 gram dan sistem reproduksi matang ketika berumur 6-8 minggu (Rejeki *et al.*, 2018).

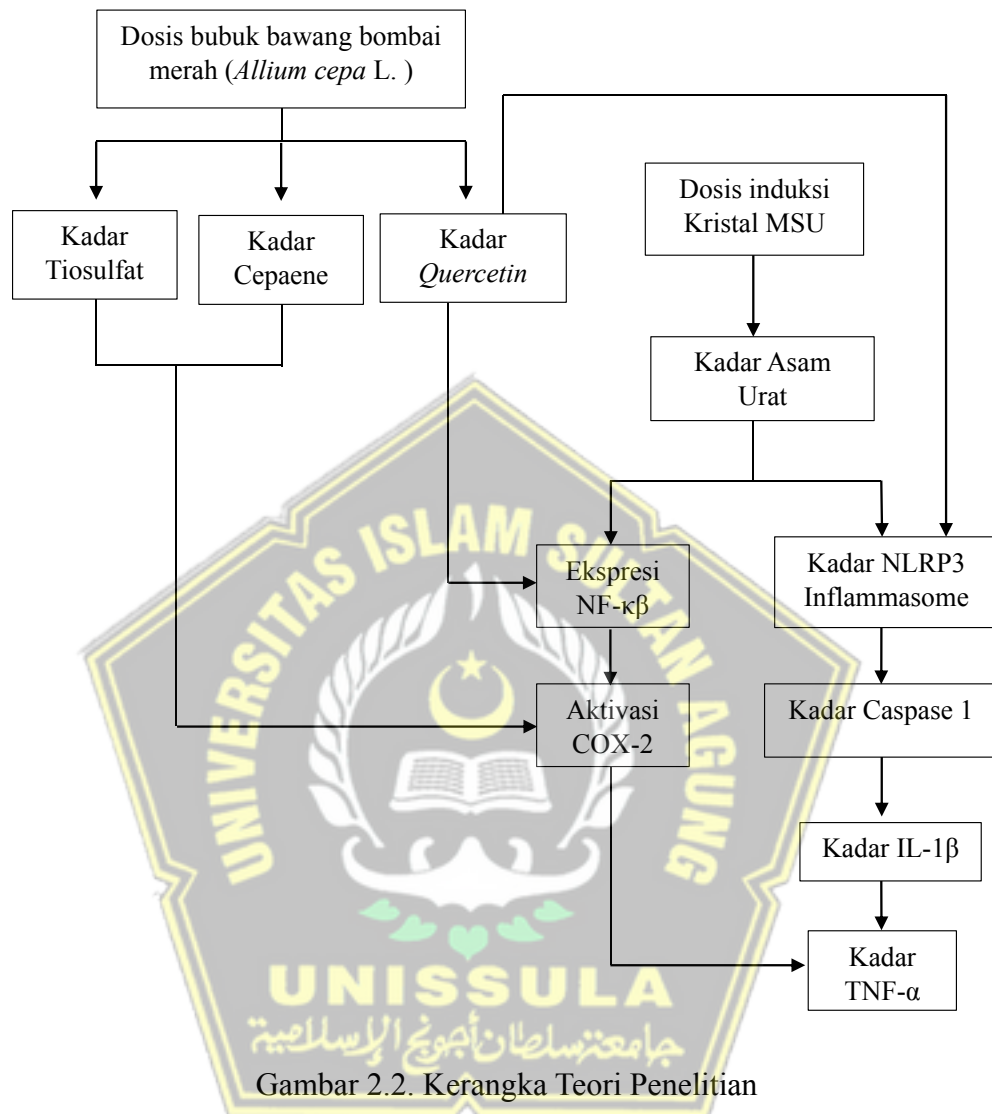
2.5. Hubungan Bubuk Bawang Bombai Merah terhadap Kadar TNF- α

Penumpukan kristal monosodium urat (MSU) akan berinteraksi dengan makrofag dan mengalami fase inflamasi akut melalui pengaktifan komponen NLRP3 kemudian produksi sitokin proinflamasi IL-6, TNF- α , dan IL-8 (Nutmakul, 2022). Sitokin proinflamasi TNF- α akan menginduksi apoptosis, mengakibatkan erosi dan mempengaruhi pembentukan tulang (Wang *et al.*, 2020). *Tumor necrosis factor- α* (TNF- α) merupakan mediator proinflamasi yang paling penting karena bekerja sebagai pengontrol sel dan membentuk matriks metalloproteinase (Daryanto, 2020).

Bawang bombai merah sebagai antiinflamasi bekerja dengan cara menghambat NF- κ B, p38kinase, dan adhesi monosit kemudian akan memperlambat aktivasi sitokin TNF- α (Smaradhna *et al.*, 2023). Bawang bombai merah mempunyai kandungan *quercetin* yang menekan NF- κ B yang terinduksi oleh aktivator reseptor ligan NF- κ B (Marefati *et al.*, 2021). Efek antiinflamasi *quercetin* juga berhubungan dengan penghambatan produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan tromboxan B2 (TXB2) yang merupakan mediator proinflamasi dari asam arakhidonat (Lesjak *et al.*, 2018). Tiosulfat dan cesaene merupakan kandungan lain yang ditemukan pada bawang bombai merah, tiosulfat dan cesaene dapat bekerja dengan menghambat produksi asam arakhidonat, sehingga memberikan sifat antiinflamasi yang dapat menurunkan kadar TNF- α (Marefati *et al.*, 2021).

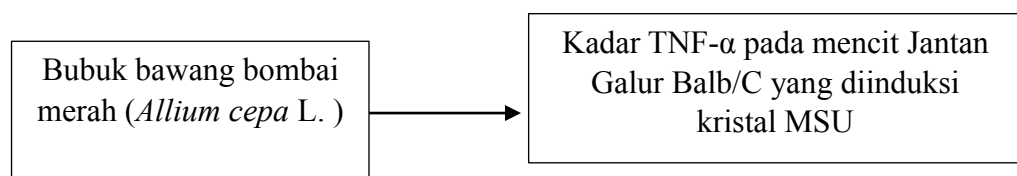
Penelitian yang dilakukan Vazquez-prieto pada tahun 2015 menunjukkan bahwa pengobatan dengan *quercetin* pada mencit dapat menekan ekspresi TNF- α (Vazquez Prieto *et al.*, 2015). Mencit dengan kadar asam urat tinggi ketika diberi bubuk bawang bombai merah menunjukkan penurunan kadar asam urat yang lebih rendah (Umer *et al.*, 2024).

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori Penelitian

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian

2.8. Hipotesis

Pemberian bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) berpengaruh terhadap kadar TNF- α pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.

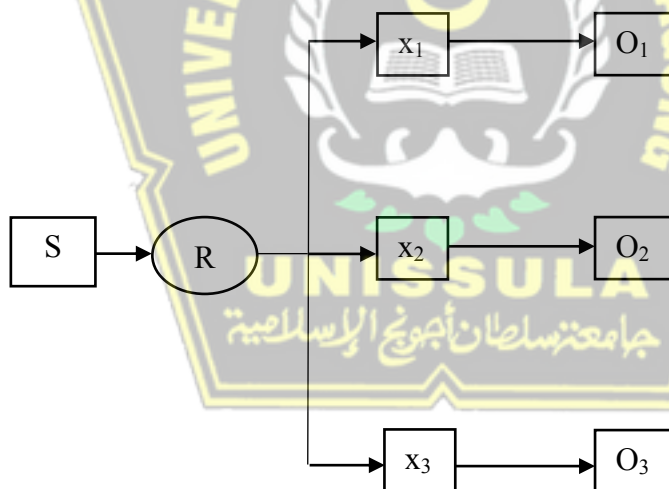


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini menggunakan penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan penelitian *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 merah 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

Kadar bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.)

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kadar TNF- α

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Induksi artritis gout

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Bubuk Bawang Bombai Merah

Bubuk bawang bombai merah yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari bawang bombai merah segar dan tidak layu didapatkan dengan mengambil daging bawang bombai merah, bawang bombai merah sediaan jus kemudian diproses menjadi bubuk melalui proses *freeze drying*.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Kadar TNF- α

Kadar TNF- α diukur menggunakan sampel darah dari sinus orbital mata mencit. Pengambilan sampel dilakukan pada hari ke-19. Pengukuran kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Kadar normal TNF- α pada mencit adalah 5-13 pg/ml.

Skala: Rasio

3.3. Subjek Uji

Subjek uji yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit jantan galur Balb/C yang dipelihara di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. 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 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

1. Mencit dengan jenis kelamin jantan
2. Usia 6-8 minggu
3. Berat badan 20-25 gram
4. Sehat

3.3.2. Kriteria Eksklusi

1. Mencit yang gagal induksi MSU, dengan kriteria tidak terdapat peningkatan ketebalan kaki mencit dibandingkan dengan mencit kelompok kontrol setelah diinduksi kristal MSU.

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
2. Tempat makan dan minum mencit
3. Timbangan hewan
4. Timbangan analitik
5. *Digimatic caliper*
6. *Freeze dryer*
7. Blender/penggiling
8. Tabung sentrifuge
9. Mesin sentrifuge
10. Tabung EDTA 5 cc
11. Mikropipet
12. Kit ELISA TNF- α
13. Spuit 20cc
14. Mikrohematokrit

15. *Killing* botol

3.4.2. Bahan Penelitian

1. Pakan standar
2. Aquades
3. Mencit jantan galur Balb/C
4. NaOH
5. NaCl
6. Etanol
7. Bawang bombai merah
8. Kapas
9. Kloroform

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. Dosis Bubuk Bawang Bombai Merah

Dosis bubuk bawang bombai merah yang akan digunakan sebesar 27 mg/20g BB mencit 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 dibawah ini :

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

Penelitian sebelumnya oleh Aydina (2022) menunjukkan dosis tersebut dalam sediaan jus dengan perbandingan air dan bawang bombai merah 1 : 1, dapat diartikan 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 sebesar 89% dan 11% sisanya berupa kandungan bawang bombai merah (Sarkar *et al.*, 2023). Perhitungan dosis bubuk bawang bombai merah :

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

Jadi, dosis yang digunakan adalah 27 mg/20 g mencit.

3.5.2.2. Dosis Kristal MSU

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini yaitu dengan menyuntikkan kristal MSU pada plantar mencit

sebanyak 1 mg kristal MSU dalam 50 μ l PBS selama 3 hari. Berdasarkan penelitian sebelumnya, tikus yang diinduksi dengan pemberian 1 mg kristal MSU dalam 50 μ l PBS selama 3 hari efektif untuk induksi artritis gout sehingga digunakan dosis tersebut (Shin *et al.*, 2020).

3.5.3. Pembuatan Bubuk Bawang Bombai Merah

Daging bawang bombai merah segar dan tidak layu diproses menjadi sediaan jus dengan perbandingan bawang bombai merah segar dan air 1:1, kemudian diubah menjadi sediaan bubuk menggunakan metode *freeze drying*. Bawang bombai merah yang sudah menjadi bubuk kemudian disimpan dalam wadah kedap udara pada suhu ruangan.

3.5.4. Pembuatan Kristal MSU

Pembuatan kristal MSU menggunakan kristalisasi larutan asam urat jenuh. Air suling yang mengandung 300 μ l NaOH 5 M ditambahkan 250 mg asam urat. Larutan direbus hingga asam urat larut dengan sempurna kemudian tambahkan 1 ml NaCl 5 M. Selanjutnya, larutan disimpan pada suhu 26°C agar terbentuk kristalisasi. Setelah 10 hari, kristal MSU dicuci dengan etanol dan dibiarkan kering (Shin *et al.*, 2020).

3.5.5. Prosedur Penelitian

3.5.5.1. Persiapan dan Adaptasi

Seluruh hewan coba yang merupakan subjek uji diadaptasi selama 7 hari untuk penyesuaian lingkungan, suhu, dan tempat tinggal. Selama adaptasi diberikan pakan standar dan minum yang diberikan secara *ad libitum*. Mencit yang sudah diadaptasi selanjutnya dirandomisasi dan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I merupakan kelompok kontrol dan kelompok II dengan induksi kristal MSU.

3.5.5.2. Induksi Kristal MSU

Induksi kristal MSU dengan menyuntikkan 1 mg kristal MSU dalam 50 µl PBS secara subkutan dibawah permukaan *plantar* kaki kiri setiap hari pada waktu pukul 07.00 WIB mulai hari ke-8 hingga hari ke-10 (Shin *et al.*, 2020).

Indikator keberhasilan induksi MSU dapat diukur dari peningkatan ketebalan plantar kaki kiri dibandingkan dengan kelompok kontrol sesudah pemberian induksi kristal MSU. Ketebalan plantar kaki kiri mencit dapat diukur menggunakan *digimatic caliper*.

3.5.5.3. Pemberian Intervensi

3.5.5.3.1. Kelompok Kontrol

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

3.5.5.3.2. Kelompok Arthritis Gout

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi diinduksi dengan 1 mg kristal MSU dalam 50 μ l PBS. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan plantar kaki 1x sehari pada pukul 07.00 WIB hari mulai hari ke-8 hingga ke-10. Mencit diberi pakan dan minum standar selama penelitian. Sampel darah mencit dapat diambil pada hari ke-19 untuk pengukuran kadar TNF- α .

3.5.5.3.3. Kelompok Arthritis Gout dan Diberi Bubuk Bawang Bombai Merah

Sembilan ekor mencit jantan galur Balb/C yang telah diadaptasi diinduksi 1 mg

kristal MSU dalam 50 μ l PBS. Injeksi kristal MSU dilakukan secara subkutan dibawah permukaan *plantar* kaki 1x sehari pada pukul 07.00 WIB hari mulai hari ke-8 hingga ke-10. Mencit selanjutnya akan diberikan bubuk bawang bombai merah pada hari ke 12-18 melalui sonde sebanyak 27 mg/20 g BB mencit. Mencit diberi pakan dan minum standar selama penelitian. Hari ke-19 sampel darah mencit akan diambil untuk pengukuran kadar TNF- α .

3.5.6. Pengambilan Darah Mencit

Pengambilan sampel darah pada sinus orbitalis mencit. menggunakan mikrohematokrit yang digoreskan pada bagian sinus orbitalis mata hingga melukai pleksus. Darah yang keluar ditampung sebanyak 1 cc menggunakan tabung sentrifuge, kemudian ditampung dalam tabung EDTA.

3.5.7. Pengukuran Kadar TNF- α

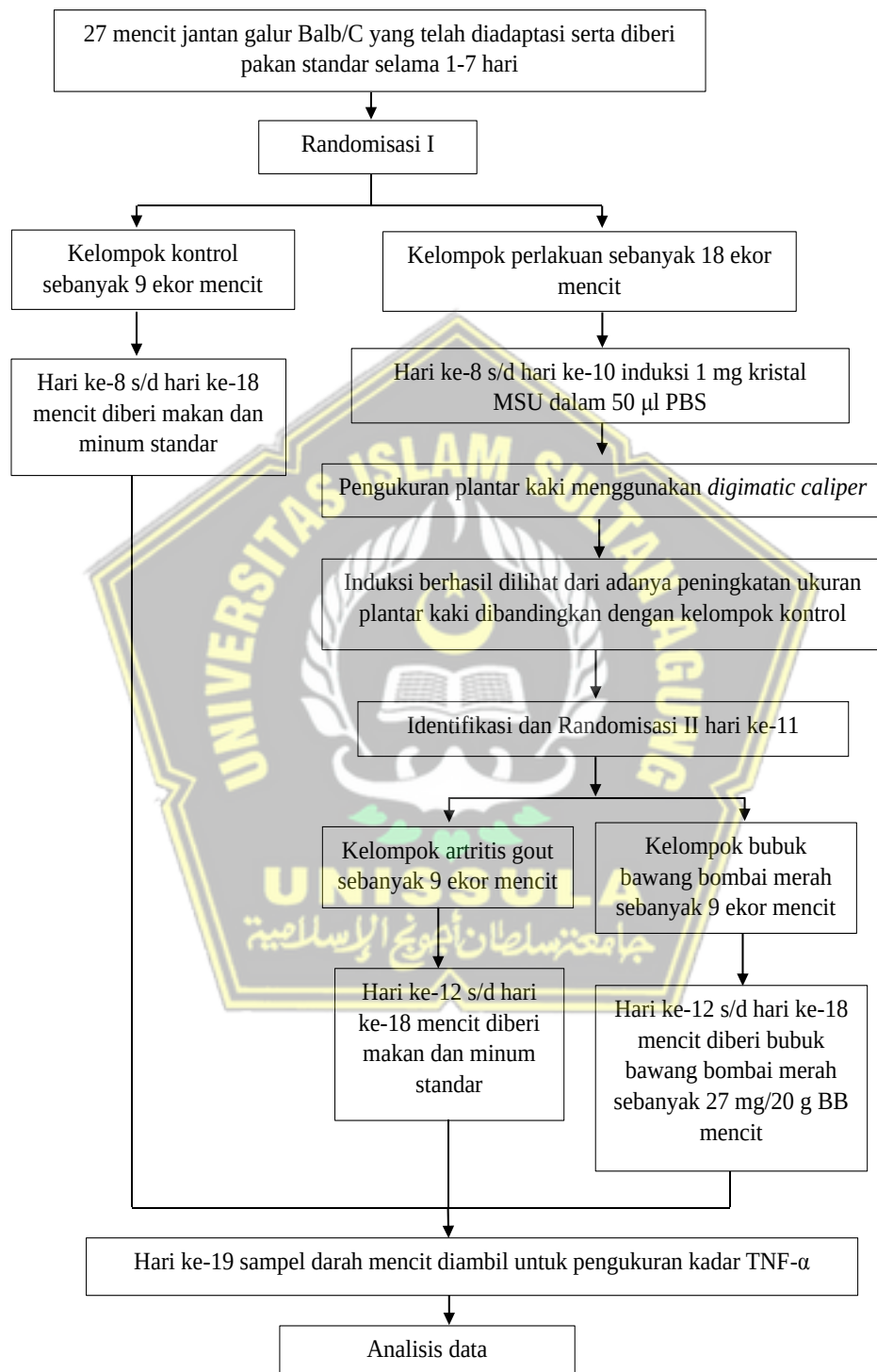
Sampel serum darah yang diperoleh kemudian akan digunakan untuk pengukuran kadar TNF- α menggunakan metode sandwich ELISA. Antibodi spesifik TNF- α telah di preparasi pada plat 96 *well* kemudian ditambahkan standar dan sampel uji. Selanjutnya ditambahkan antibodi pendekteksi.

TNF- α kemudian dibilas buffer agar antibodi atau konjugat yang tidak terikat hilang. Substrat A dan substrat B untuk memvisualisasikan reaksi enzimatik yang kemudian dikatalisis oleh *streptavidin peroxidase* untuk menghasilkan warna biru. Plat diinkubasi kemudian ditambahkan larutan stop penghenti asam sehingga menjadi warna kuning. Kemudian densitas optik diukur menggunakan *microplate reader* pada panjang gelombang 450nm (Parawansah *et al.*, 2022).

3.5.8. Euthanasia

Euthanasia pada mencit dilakukan dengan menggunakan pemberian zat anastesi kloroform secara inhalasi. Proses euthanasia menggunakan alat *killing* botol yang berisi kapas yang telah dibasahi kloroform 5 ml. Kloroform dengan konsentrasi tinggi dapat menurunkan sistem pernapasan sehingga mencit mengalami kematian (Aprira, 2022).

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penelitian dilakukan pada bulan Juli 2024.

3.8. Analisis Hasil

Data didapatkan melalui perhitungan kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Kadar TNF- α yang diperoleh kemudian diolah menggunakan *Statistical Program for Social Science* (SPSS). Skala data variabel TNF- α adalah rasio, sampel diambil secara acak, kelompok penelitian lebih dari dua kelompok, dan jenis hipotesis pada penelitian ini adalah komparatif, sehingga data dapat diuji dengan uji parametrik dengan syarat data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene test*. Uji *Levene test* dan uji *Shapiro-Wilk* didapatkan hasil nilai $p > 0,05$ maka data terdistribusi normal serta variasi homogen. Syarat uji parametrik terpenuhi, selanjutnya dilakukan uji *Independent Samples Test* pada kelompok artritis gout dan bubuk bawang bombai merah. Hasil uji statistik tersebut didapatkan $p > 0,05$ menunjukkan kelompok artritis gout dan bubuk bawang bombai merah dinyatakan sebanding. Data kemudian dilakukan uji *One Way Anova* dan dilanjutkan uji *post hoc* LSD. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan hasil $p < 0,05$ maka H_1 diterima. Selanjutnya uji *post hoc* dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- α antar kelompok satu

dengan kelompok lainnya. Hasil *post hoc* LSD didapatkan $p < 0,05$ maka interpretasinya yaitu terdapat perbedaan bermakna antar kelompok.



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian pengaruh bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar TNF- α telah dilaksanakan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada pada periode Juli – Agustus 2024. Penelitian yang dilakukan menggunakan hewan coba mencit jantan galur Balb/C sebanyak 27 ekor yang dibagi menjadi 3 kelompok percobaan yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok artritis gout, dan kelompok bubuk bawang bombai merah. Mencit yang digunakan selama proses penelitian tidak ada yang mengalami *drop out*, sehingga dapat dilakukan analisis hasil sampai akhir penelitian pada masing-masing kelompok.

Induksi kristal MSU dilakukan pada seluruh sampel mencit kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah selama 3 hari, yaitu pada hari ke-8 sampai hari ke-10. Kriteria keberhasilan induksi kristal MSU dapat dilihat dari plantar kaki mencit yang mengalami edema setelah induksi kristal MSU. Edema pada plantar kaki mencit menunjukkan adanya inflamasi yang dapat diukur menggunakan *digimatic caliper*. Ukuran diameter plantar kaki mencit dapat dilihat dalam Tabel 4.1

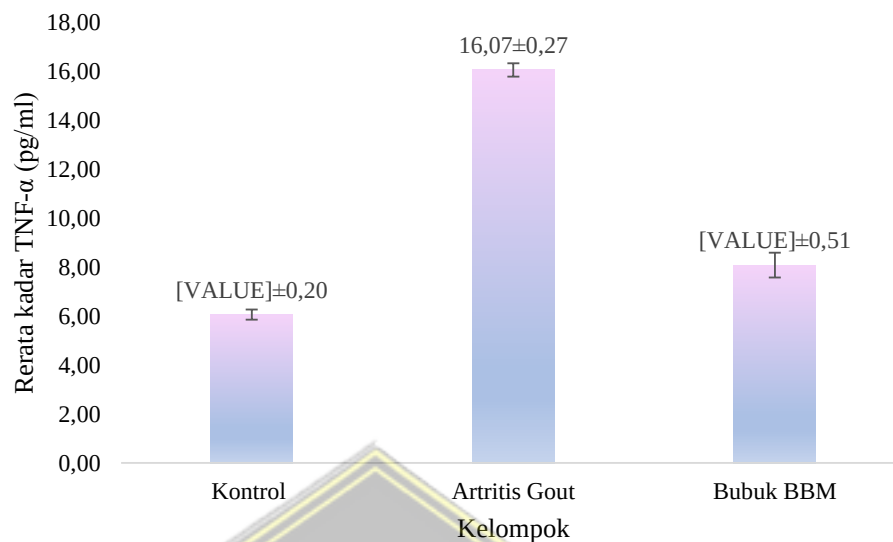
Tabel 4.1. Hasil Analisis Rerata Diameter Plantar Kaki Mencit

Kelompok	Rerata Diameter Plantar Kaki (mm)	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>Independent Samples Test</i>
Kontrol	0,61 ± 0,03	0,210	-	-
Arthritis Gout	1,81 ± 0,05	0,848	0,127	0,264*
Bubuk BBM	1,77 ± 0,07	0,908		

*Tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$)

Tabel 4.1 menunjukkan rerata diameter plantar kaki mencit pada setiap kelompok. Kelompok kontrol memiliki diameter plantar kaki yang lebih kecil dibandingkan kelompok arthritis gout dan bubuk bawang bombai merah karena tidak dilakukan induksi kristal MSU. Hasil uji normalitas *Shapiro-Wilk* diperoleh $p > 0,05$ menunjukkan data terdistribusi normal dan hasil uji homogenitas *Levene Test* diperoleh $p > 0,05$ menunjukkan varian data homogen. Syarat uji parametrik terpenuhi selanjutnya dilakukan uji *Independent Samples Test* pada kelompok arthritis gout dan bubuk bawang bombai merah. Hasil uji statistik tersebut didapatkan $p > 0,05$ menunjukkan kelompok arthritis gout dan bubuk bawang bombai merah dinyatakan sebanding, sehingga penelitian dapat dilanjutkan.

Kadar TNF- α diukur pada hari terakhir penelitian, diawali dengan mengambil sampel darah dari sinus orbitalis kemudian dilakukan pengukuran kadar TNF- α menggunakan metode ELISA. Rerata kadar TNF- α dapat dilihat pada Gambar 4.1.



Gambar 4.1. Gambar Grafik Rerata Kadar TNF- α

Gambar 4.1. Menunjukkan rerata kadar TNF- α pada setiap kelompok. Rerata kadar TNF- α terendah yaitu 6,07 $\pm$ 0,20 pg/ml pada kelompok kontrol dan yang tertinggi mencapai 16,07 $\pm$ 0,27 pg/ml yang ditemukan pada kelompok arthritis gout. Rerata kadar TNF- α kelompok bubuk bawang bombai merah yaitu 8,09 $\pm$ 0,51 pg/ml lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dengan angka 6,07 $\pm$ 0,20 pg/ml, namun lebih rendah dibandingkan kelompok arthritis gout yang mencapai 16,07 $\pm$ 0,27 pg/ml.

Hasil rerata kadar TNF- α pada setiap kelompok dilakukan uji normalitas dengan *Shapiro Wilk* dan homogenitas dengan *Levene Test*. Hasil uji statistik rerata kadar TNF- α dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Hasil Uji Statistik Kadar TNF- α Ketiga Kelompok

Kelompok	Rerata Kadar TNF- α (pg/ml)	<i>Shapiro Wilk</i>	<i>Levene Test</i>	<i>One Way Anova</i>
Kontrol	6,07 $\pm$ 0,20	0,966		
Arthritis Gout	16,07 $\pm$ 0,27	0,671	0,173	<0.001*
Bubuk BBM	8,09 $\pm$ 0,51	0,281		

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

Hasil uji statistik pada ketiga kelompok menunjukkan $p > 0,05$ yang menunjukkan data berdistribusi normal dan variasi data homogen. Data berdistribusi normal dan variasi data homogen kemudian dapat dilanjutkan dengan uji parametrik *One Way Anova* didapatkan $p < 0,05$ yang menunjukkan H_0 ditolak H_1 diterima, artinya ada pengaruh bubuk bawang bombai merah (*Allium cepa* L.) terhadap kadar TNF- α pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Setiap kelompok dilakukan analisis lanjutan uji *post hoc* LSD untuk mengetahui apakah ada perbedaan signifikan kadar TNF- α antara satu kelompok dengan kelompok lain. Hasil uji *post hoc* LSD diperoleh data dalam Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar TNF- α antar Kelompok Percobaan

Kelompok	Kontrol	Arthritis gout	Bubuk BBM
Kontrol	-	<0,001*	0,027*
Arthritis Gout	<0,001*	-	<0,001*
Bubuk BBM	0,027*	<0,001*	-

Hasil uji *post hoc* LSD pada kelompok kontrol, artritis gout, dan bubuk bawang bombai merah menunjukkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan secara statistik kadar TNF- α yang signifikan antar kelompok.

4.2. Pembahasan

Hasil rerata ukuran plantar kaki mencit jantan galur Balb/C pada kelompok artritis gout dan kelompok bubuk bawang bombai merah menunjukkan hasil yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal tersebut terjadi karena mencit diinduksi kristal MSU sehingga didapatkan edem yang merupakan tanda inflamasi pada artritis gout. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa pemberian 1 mg kristal MSU dalam 50 μ l PBS yang diberikan selama 3 hari dapat meningkatkan ukuran plantar kaki mencit (Shin *et al.*, 2020). Peningkatan ukuran plantar kaki mencit dikarenakan adanya penumpukan kristal MSU yang akan memicu produksi IL-1 β , pengaktifan NLRP3 kemudian memproduksi sitokin inflamasi IL-6, TNF- α , dan IL-8, sehingga terjadi suatu peradangan yang akan mengakibatkan edema (Nutmakul, 2022).

Rerata kadar TNF- α mencit pada kelompok kontrol yaitu $6,07 \pm 0,20$ pg/ml menunjukkan hasil lebih rendah dibandingkan dengan mencit kelompok bubuk bawang bombai merah yaitu $8,09 \pm 0,51$ pg/ml. Hal tersebut dikarenakan mencit pada kelompok kontrol tidak dilakukan induksi kristal MSU, sehingga tidak terjadi proses inflamasi yang menunjukkan mencit dalam keadaan artritis gout. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya

bahwa mencit pada kelompok kontrol yang tidak diinduksi kristal MSU didapatkan kadar TNF- α lebih rendah dibandingkan mencit pada kelompok artritis gout dan bubuk bawang bombai merah (Shin *et al.*, 2020).

Rerata kadar TNF- α mencit pada kelompok artritis gout yang diinduksi kristal MSU yaitu $16,07 \pm 0,27$ pg/ml menunjukkan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok bubuk bawang bombai merah yaitu $8,09 \pm 0,51$ pg/ml. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh (Wang *et al.*, 2023) yang menunjukkan tikus yang diinduksi kristal MSU selama empat bulan terbukti terdapat peningkatan keparahan artritis gout, kerusakan sendi hingga erosi dan analisis imunohistokimia menunjukkan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi TNF- α yang signifikan. Peningkatan kadar TNF- α berkaitan dengan inflamasi pada artritis gout. Kristal MSU direspon oleh reseptor NLRP3 membentuk inflammasom dengan protein adaptor, protein terkait apoptosis yang mengandung CARD (ASC), dan pro-kaspase-1. Pro-kaspase-1 dipecah menghasilkan kaspase-1 kemudian kaspase-1 memecah prekursor pro-IL-1 β untuk menghasilkan IL-1 β aktif setelah stimulasi dengan kristal MSU (Lee *et al.*, 2016).

Rerata kadar TNF- α mencit pada kelompok bubuk bawang bombai merah yaitu $8,09 \pm 0,51$ pg/ml memiliki kadar yang lebih rendah dibandingkan kelompok artritis gout yaitu $16,07 \pm 0,27$ pg/ml. Berdasarkan data tersebut menunjukkan bahwa bubuk bawang bombai merah dapat menurunkan kadar TNF- α pada mencit jantan galur Balb/C yang telah diinduksi kristal MSU. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa bawang bombai

merah memiliki kandungan flavonoid tertinggi seperti *quercetin* yang bertindak sebagai antiinflamasi dan antioksidan (Marefati *et al.*, 2021). *Quercetin* bekerja dengan menekan NF- κ B, penghambatan produksi prostaglandin E2 (PGE2), dan tromboxan B2 (TXB2) (Lesjak *et al.*, 2018). *Quercetin* dapat menekan NF- κ B dengan menghambat aktivasi transkripsi NF- κ B dan degradasi *inhibitor of nuclear factor kappa β* (I κ B). NF- κ B ditemukan dalam sitoplasma yang terkait dengan protein I κ B. Setelah sinyal diterima, gen NF- κ B, MAPK, dan TNF *receptor-associated factor* (TRAF) akan mengaktifasi *Inhibitor- κ B kinase* (IKK) kemudian *quercetin* dapat mengaktifasi gen – gen tersebut yang akan mengakibatkan terhambatnya aktivasi IKK. Dengan demikian, penghambatan aktivasi IKK akan menghambat aktivasi NF- κ B dan menghambat aktivasi siklooksigenase 2 (COX2) (Farzaei *et al.*, 2019). Selain *quercetin*, senyawa lainnya yang dimiliki bawang bombai merah seperti tiosulfat dan cepane juga dapat memberikan efek antiinflamasi melalui penghambatan kemotaksis leukosit polimorfonuklear, menurunkan produksi asam arakidonat dengan menghambat enzim COX, LOX, mencegah pembentukan leukotrien, TXB2, dan PGE2 sehingga dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 α , IL-4, dan TNF- α (Marefati *et al.*, 2021).

Hasil uji *post hoc* LSD kelompok kontrol dengan kelompok bubuk bawang bombai merah didapatkan $p < 0,05$ menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok tersebut. Hasil uji *post hoc* LSD kelompok artritis gout dengan kelompok bubuk bawang bombai merah didapatkan

$p < 0,05$ menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok tersebut. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa bubuk bawang bombai merah dapat menurunkan kadar TNF- α pada mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU. Perbedaan antar kelompok kontrol dan kelompok bubuk bawang bombai merah jika dilihat secara angka mempunyai kecenderungan mendekati nilai normal pada kelompok kontrol, sehingga penelitian ini bisa menjadi salah satu alternatif pengobatan artritis gout yang bisa dikembangkan.

Penelitian ini masih memiliki keterbatasan yaitu pada penelitian ini identifikasi keberhasilan induksi kristal MSU hanya dinilai dari edema plantar menggunakan *digimatic calliper*, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan *gold standard* menggunakan aspirasi cairan sendi untuk memastikan mencit benar – benar dalam keadaan artritis gout. Penelitian ini belum meneliti ukuran diameter plantar mencit setelah pemberian perlakuan bubuk bawang bombai merah, sehingga perlu dilakukan pengukuran setelah perlakuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian bubuk bawang bombai merah. Penelitian ini menggunakan dosis tunggal memungkinkan hasil kadar TNF- α pada kelompok bubuk bawang bombai merah belum menyerupai pada kelompok kontrol, maka perlu diteliti mengenai dosis optimal agar didapatkan hasil relatif menyerupai kadar pada kelompok kontrol.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

- 5.1.1. Bubuk bawang bombai merah berpengaruh terhadap kadar TNF- α mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU.
- 5.1.2. Rerata kadar TNF- α mencit jantan galur Balb/C yang diberi pakan dan minum standar yaitu $6,07 \pm 0,20$ pg/ml.
- 5.1.3. Rerata kadar TNF- α mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU yaitu $16,07 \pm 0,27$ pg/ml.
- 5.1.4. Rerata kadar TNF- α mencit jantan galur Balb/C yang diinduksi kristal MSU dan diberi bubuk bawang bombai merah yaitu $8,09 \pm 0,51$ pg/ml.
- 5.1.5. Rerata kadar TNF- α mencit jantan galur Balb/C menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok kontrol dengan kelompok artritis gout, kelompok kontrol dengan kelompok bubuk bawang bombai merah, dan kelompok artritis gout dengan kelompok bubuk bawang bombai merah ($p < 0,05$).

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan, saran terkait penelitian selanjutnya adalah sebagai berikut :

- 5.2.1. Perlu diteliti mengenai diagnosis artritis gout menggunakan pemeriksaan *gold standard* aspirasi cairan sendi.
- 5.2.2. Perlu diteliti mengenai diameter plantar kaki setelah pemberian perlakuan bubuk bawang bombai merah.
- 5.2.3. Perlu diteliti mengenai variasi dosis optimal bubuk bawang bombai merah.



DAFTAR PUSTAKA

- 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>
- Aydina, Farrah Cira. (2022). Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (Allium cepa L.) terhadap Kadar Prostaglandin E2 (PGE2) (Studi Eksperimental Terapi Arthritis Gout terhadap Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal MSU). Undergraduate thesis, Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- BPOM. (2023). *Pedoman Uji Farmakodinamik Praktikum Obat Tradisional*.
- Chakraborty, A. J., Uddin, T. M., Matin Zidan, B. M. R., Mitra, S., Das, R., Nainu, F., Dhama, K., Roy, A., Hossain, M. J., Khusro, A., & Emran, T. Bin. (2022). Allium cepa: A Treasure of Bioactive Phytochemicals with Prospective Health Benefits [Allium cepa: un tesoro de fitoquímicos bioactivos con posibles beneficios para la salud]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
- Choe, J.-Y., & Kim, S.-K. (2017). Quercetin and Ascorbic Acid Suppress Fructose-Induced NLRP3 Inflammasome Activation by Blocking Intracellular Shuttling of TXNIP in Human Macrophage Cell Lines. *Inflammation*, 40(3), 980–994. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0542-4>
- Dabeek, W. M., & Marra, M. V. (2019). Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/nu11102288>
- Daryanto, D. (2020). Orthosiphon Stamineus Sebagai Anti Inflamasi dan Diuretik Pada Penyakit Gout Arthritis. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(3), 295–300. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>
- 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>
- Dhusia, K., Su, Z., & Wu, Y. (2023). Computational analyses of the interactome between TNF and TNFR superfamilies. *Computational Biology and Chemistry*, 103, 107823. <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOLCHEM.2023.107823>
- Efendi, I. B. A. (2023). Pengaruh Jus Bawang Bombai Merah (Allium cepa L.) terhadap Kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Mencit Jantan Galur Balb/C yang diinduksi Kristal Monosodium Urat (MSU). 4(1).
- Farzaei, M. H., Singh, A. K., Kumar, R., Croley, C. R., Pandey, A. K., Coy-Barrera, E., Patra, J. K., Das, G., Kerry, R. G., Annunziata, G., Tenore, G. C.,

- Khan, H., Micucci, M., Budriesi, R., Momtaz, S., Nabavi, S. M., & Bishayee, A. (2019). Targeting inflammation by flavonoids: Novel therapeutic strategy for metabolic disorders. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 19). <https://doi.org/10.3390/ijms20194957>
- Fioranelli, M., Rocchia, M. G., Flavin, D., & Cota, L. (2021). Regulation of inflammatory reaction in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms22105277>
- Gill, T. K., Mittinty, M. M., March, L. M., Steinmetz, J. D., Culbreth, G. T., Cross, M., Kopec, J. A., Woolf, A. D., Haile, L. M., Hagins, H., Ong, K. L., Kopansky-Giles, D. R., Dreinhofer, K. E., Betteridge, N., Abbasian, M., Abbasifard, M., Abedi, K., Adesina, M. A., Aithala, J. P., ... Brooks, P. M. (2023). Global, regional, and national burden of other musculoskeletal disorders, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, 5(11), e670–e682. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00232-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00232-1)
- Handajani, F. (2021). *Metode Pemilihan dan pembuatan hewan model beberapa penyakit pada penelitian eksperimental*. Surabaya: Zifata Jawa
- Harahap, A. S., Luta, D. A., Sri, D., & Sitepu, M. B. (2022). Karakteristik Agronomi Beberapa Varietas Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) Dataran Rendah. *Seminar Nasional UNIBA Surakarta*, 287–296.
- Jang, D.-I., Lee, A.-H., Shin, H.-Y., Song, H.-R., Park, J.-H., Kang, T.-B., Lee, S.-R., & Yang, S.-H. (2021). The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- Jiang, W., Huang, Y., Han, N., He, F., Li, M., Bian, Z., Liu, J., Sun, T., & Zhu, L. (2016). Quercetin suppresses NLRP3 inflammasome activation and attenuates histopathology in a rat model of spinal cord injury. *Spinal Cord*, 54(8), 592–596. <https://doi.org/10.1038/sc.2015.227>
- Ladeska, V., Rindita, Amyra, N., & Dwi Veranthi, 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>
- Lee, H. E., Yang, G., Kim, N. D., Jeong, S., Jung, Y., Choi, J. Y., Park, H. H., & Lee, J. Y. (2016). Targeting ASC in NLRP3 inflammasome by caffeic acid phenethyl ester: a novel strategy to treat acute gout. *Scientific Reports*, 6, 38622. <https://doi.org/10.1038/srep38622>
- Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintać, D., Majkić, T., Bekvalac, K., Orčić, D., & Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68–75. <https://doi.org/10.1016/J.JFF.2017.10.047>

- Maarof, M., Syamimi, S., Adiba, P., Putera, S., Amanina, A., & Jalil, A. (2022). Potential Effect of Nutritional Fruits on Gout Therapy -A Review Potential Effect of Nutritional Fruits on Gout Therapy - A Review . *Asian Journal Of Medicine and Health Sciences*, 5(2 November), 1–24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196878/> diperoleh 24 Februari 2023
- 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>
- 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.
- Neogi, T., Jansen, T. L. T. A., Dalbeth, N., Fransen, J., Schumacher, H. R., Berendsen, D., Brown, M., Choi, H., Edwards, N. L., Janssens, H. J. E. M., Lioté, F., Naden, R. P., Nuki, G., Ogdie, A., Perez-Ruiz, F., Saag, K., Singh, J. A., Sundy, J. S., Tausche, A. K., ... Taylor, W. J. (2015). 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheumatology*, 67(10), 2557–2568. <https://doi.org/10.1002/art.39254>
- Nutmakul, T. (2022). A review on benefits of quercetin in hyperuricemia and gouty arthritis. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(7), 918–926. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2022.04.013>
- Parawansah, P., Nuralifah, N., & Yulfa, Y. (2022). Fraksi Ekstrak Etanol Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Sebagai Antiinflamasi terhadap Kadar Tumor Necosis Factor Alpha (TNF- α). *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 4(1), 10–17. <https://doi.org/10.37311/jsscr.v4i1.13484>
- Parisa, N., Kamaluddin, M. T., Saleh, M. I., & Sinaga, E. (2023). The inflammation process of gout arthritis and its treatment. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 14(3), 166–170. https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_144_23
- 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>
- Ragab, G., Elshahaly, M., & Bardin, T. (2017). Gout: An old disease in new perspective – A review. *Journal of Advanced Research*, 8(5), 495–511. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2017.04.008>
- 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>
- Rejeki, P. S., Putri, E. A. C., & Prasetya, R. E. (2018). Ovariektomi Pada Tikus Dan Mencit. In *Airlangga University Press*.
- Safithri, F. (2018). Mekanisme Regenerasi Hati secara Endogen pada Fibrosis Hati. *Magna Medica: Berkala Ilmiah Kedokteran Dan Kesehatan*, 9–26.
- 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(April), 100578. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2023.100578>
- 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>
- Smaradhna, S., Az Zahra, Z., Maria Sidabutar, C., Eskalatin, K., Tamzil, N. S., Lusiana, E., Oktariana, D., Dwi Prasasty, G., & Parisa, N. (2023). Potential Of Dutch Teak Leaves (*Guazuma ulmifolia*) as Antioxidants and Anti-Inflammatories Agent. *International Journal of Islamic and Complementary Medicine*, 4(1), 9–16. <https://doi.org/10.55116/ijicm.v4i1.57>
- Sunarto, S. (2022). Analisis Hubungan Indeks Obesitas dengan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alfa Pada Subjek Dewasa Non Diabetes Melitus. Universitas Hasanuddin.
- Supit, I. A., Pangemanan, D. H. C., & Marunduh, S. R. (2015). Profil Tumor Necrosis Factor (Tnf-A) Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (Imt) Pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Unsrat Angkatan 2014. *Jurnal E-Biomedik*, 3(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.3.2.2015.8621>
- Susantiningih, T., & Mustofa, S. (2018). Ekspresi IL-6 dan TNF- α Pada Obesitas IL-6 and TNF- α Expression in Obesity. *JK Unila*, 2(2), 174–180.
- Terkeltaub, R. (2017). What makes gouty inflammation so variable? *BMC Medicine*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0922-5>
- Umer, M., Nisa, M. U., Ahmad, N., Rahim, M. A., & Kasankala, L. M. (2024). Quantification of quercetin from red onion (*Allium cepa* L.) powder via high-performance liquid chromatography-ultraviolet (HPLC-UV) and its effect on hyperuricemia in male healthy Wistar albino rats. *Food Science & Nutrition*, 12(2), 1067–1081. <https://doi.org/10.1002/fsn3.3822>
- Vazhappilly, C. G., Ansari, S. A., Al-Jaleeli, R., Al-Azawi, A. M., Ramadan, W. S., Menon, V., Hodeify, R., Siddiqui, S. S., Merheb, M., Matar, R., &

- Radhakrishnan, R. (2019). Role of flavonoids in thrombotic, cardiovascular, and inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*, 27(5), 863–869. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00612-6>
- Vazquez Prieto, M. A., Bettaieb, A., Rodriguez Lanzi, C., Soto, V. C., Perdicaro, D. J., Galmarini, C. R., Haj, F. G., Miatello, R. M., & Oteiza, P. I. (2015). Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(4), 622–633. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400631>
- Wang, Hao, P., Sun, X., Ward, R., Tang, T., Chen, X., Liu, Y., Luo, G., Yang, Y., Xiang, C., An, S., & Xu, T.-R. (2023). New animal model of chronic gout reproduces pathological features of the disease in humans. *RMD Open*, 9(4). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003499>
- Wang, Y., Che, M., Xin, J., Zheng, Z., Li, J., & Zhang, S. (2020). The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 110660. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2020.110660>
- Wardhana, W., & Rudijanto, A. (2018). Effect of Uric Acid on Blood Glucose Levels. *Acta Medica Indonesiana*, 50(3), 253–256.
- Yovita, A., Setiawan, D., Putri, R. I., Dwi Indayani, F., Made, N., Widiastih, S., Anastasia, N., Setyaningsih, D., Dika, F., & Riswanto, O. (2021). Kandungan Kimia dan Potensi Bawang Merah (*Allium cepa* L.) sebagai Inhibitor SARS-CoV-2. *J.Chemom.Pharm.Anal*, 2021(3), 143–155. www.journal.ugm.ac.id/v3/IJCPA
- Zhang, Y., Chen, S., Yuan, M., Xu, Y., & Xu, H. (2022). Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management. *Nutrients*, 14(17), 1–22. <https://doi.org/10.3390/nu14173525>