

Gambaran Fibrosis Tubulus Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Hiperurisemik Yang Diberikan Bawang Hitam

Fajar Wahyu Pribadi^{1*}, Catharina Widiartini¹, Gita Nawangtantrini¹, Hidayat Sulisty¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman
*Corresponding Author e-mail: fajar.pribaidi@unsoed.ac.id

Received: 30 Januari 2025 / Revised: 6 Februari / Accepted: 10 Februari 2025

ABSTRAK

Hiperurisemia dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal melalui aktivasi kaskade inflamasi dan peningkatan radikal bebas. Tingkat kondisi kerusakan yang terjadi pada ginjal dapat dilihat salah satunya melalui gambaran fibrosis tubulus ginjal. Bawang hitam mengandung *s-allyl cystein* (SAC), *tetrahydro- β -carbolines*, alkaloid, dan flavonoid yang diduga menghambat kerja dari enzim *xanthine oksidase* sehingga dapat menurunkan asam urat dan memperbaiki kerusakan ginjal yang telah terjadi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui gambaran fibrosis tubulus ginjal tikus putih hiperurisemik yang diberi bawang hitam dan pemanfaatan bawang hitam untuk pencegahan dan atau mengatasi dampak negatif hiperurisemia terhadap ginjal. Tikus dikelompokkan menjadi lima kelompok yaitu kontrol positif, kelompok allopurinol, kelompok bawang hitam dosis 240mg, 480mg dan 960mg. Induksi hiperurisemia dilakukan dengan injeksi kalium oksonat dan penambahan otak sapi selama 14 hari, dilanjutkan bersama dengan pemberian perlakuan. Pada akhir penelitian, akan dilakukan terminasi dan pengambilan organ untuk pemeriksaan gambaran fibrosis tubulus ginjal. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Hasil didapatkan bahwa pemberian bawang hitam berbagai dosis dapat mengurangi fibrosis pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia dibandingkan allopurinol.

Kata Kunci: fibrosis, ginjal, hiperurisemia, bawang hitam

PENDAHULUAN

Asam urat merupakan hasil metabolisme dari purine yang selanjutnya dibuang oleh tubuh melalui ginjal (Desideri et al., 2014). Asam urat dapat berasal dari proses endogen seperti biosintesis purin de novo maupun eksogen yang berasal dari diet tinggi purin (Andres et al., 2017). Kadar asam urat lebih tinggi dari nilai normal dapat terjadi oleh adanya peningkatan sintesis purin yang berlebih dalam tubuh karena pola makan yang tidak sehat, proses pengeluaran asam urat dari dalam tubuh mengalami gangguan atau kombinasi dari keduanya. Ada banyak faktor resiko kesehatan yang dapat terjadi akibat adanya hiperurisemia dalam tubuh, diantaranya adalah kondisi stress oksidatif (kadar pro-oksidan melebihi kadar anti-oksidan) yang dapat berlanjut menjadi dasar dari penyakit arthritis gout, hipertensi, aterosklerosis, penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis (Billiet et al., 2014).

Peningkatan kadar asam urat dapat mengakibatkan peningkatan prooksidatif sehingga memicu terjadinya inflamasi pada ginjal. Hal ini dapat menyebabkan adanya gangguan pada filtrasi ginjal sehingga pada pasien dengan fungsi ginjal buruk dapat berakhir dengan penyakit ginjal kronis hingga

end stage kidney disease. Komplikasi yang terjadi dapat terjadi hipertensi dan penyakit kardiovaskular lain sehingga dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Upaya terapi yang dapat dilakukan salah satunya dengan terapi farmakologi untuk menurunkan kadar asam urat (Skoczyńska et al., 2020).

Secara klinis, obat standar untuk hiperurisemia terbagi menjadi dua golongan obat berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu obat yang mengurangi produksi asam urat dari prekursornya yaitu xantin dan hipoxantin (urikostatik) dan obat yang meningkatkan eliminasi asam urat (urikosurik). Golongan urikostatik sintesis yang sering digunakan adalah allopurinol. Namun demikian, obat ini dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya, di antaranya reaksi alergi dan gejala toksisitas pada berbagai organ dan sistem tubuh (Katzung et al., 2017). Dengan demikian, perlu dikembangkan alternatif terapi hiperurisemia yang lebih aman dari bahan alam.

Bawang hitam yang merupakan pengolahan dari bawang putih yang diproduksi dengan suhu dan kelembapan yang tinggi memiliki antioksidan yang tinggi. Dimana pada saat proses pemanasan, komponen tidak stabil dari bawang putih termasuk alliin yang bertanggung jawab atas rasa pedasnya bau berubah menjadi komponen yang lebih stabil dan larut dalam air yaitu *s-allyl cistein* (SAC), *tetrahydro-β-carbolines*, alkaloid aktif secara biologis, dan senyawa flavonoid seperti yang dapat menghambat kerusakan oksidatif terkait dengan penuaan dan berbagai penyakit. Pada kondisi hiperurisemia, senyawa flavonoid tersebut dapat menghambat kerja dari enzim *xanthine oksidase* yang berperan dalam katalisis *hipoxanthine* menjadi *xanthine* yang selanjutnya akan berubah menjadi asam urat (gout) sehingga apabila kerja enzim ini terhambat maka produksi asam urat akan berkurang (Choi et al., 2014)

Selain itu bawang hitam yang sudah mengalami pemanasan memiliki rasa yang lebih dapat diterima dan dapat memperpanjang kualitas makanan karena adanya rasa manis seperti sirup atau asam jawa. Menurut Kim et.al. (2012) aktivitas *Super Oxide Dismutase* (SOD), *scavenging* terhadap hidrogen peroksida dan kandungan polifenol bawang hitam meningkat 13, 10 dan 7 kali lipat dibandingkan dengan bawang putih biasa.

Berangkat dari kandungan antioksidan yang dapat mengurangi kejadian penyakit hiperurisemia yang dapat menurunkan kadar asam urat sehingga memungkinkan penurunan resiko penyakit ginjal pada kondisi hiperurisemik, maka perlu dilakukan pemeriksaan kadar ureum kreatinin sebagai salah satu parameter kerja ginjal setelah pemberian bawang hitam dan gambaran histopatologis ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek bawang hitam dengan obat standar hiperurisemia, yaitu allopurinol. Selain itu, tujuan khusus pada penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian bawang hitam berbagai dosis terhadap gambaran fibrosis tubulus ginjal tikus putih hiperurisemik. Urgensi penelitian yaitu mengingat semakin meningkatnya jumlah penderita gagal ginjal dengan hiperurisemik

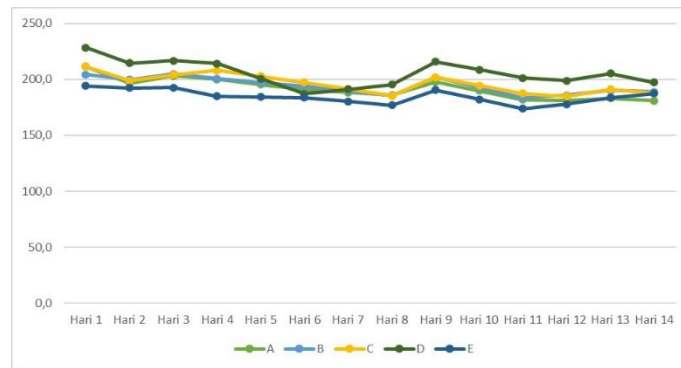
dan banyaknya kejadian efek samping dari penggunaan obat urikostatik (allopurinol) yang digunakan pada terapi hiperurisemik.

METODE

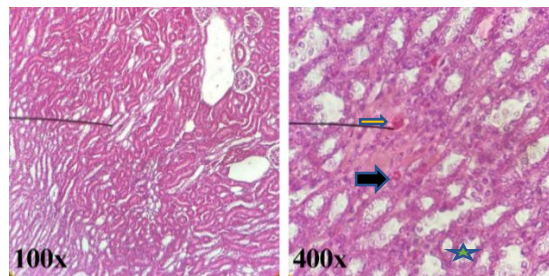
Penelitian ini telah mendapatkan telaah etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman dengan nomor : 001/KEPK/PE/I/2024 dan dilakukan pada bulan Juli hingga September 2024 di Laboratorium Farmakologi yang berlokasi di Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman. Sebanyak 30 ekor tikus dalam kondisi sehat dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol positif, kelompok Allopurinol dosis 2,7 mg/200g dan 3 kelompok perlakuan bawang hitam dosis 240 mg, dosis 480 mg, dosis 960 mg. Semua kelompok diberi injeksi intraperitoneal dosis kalium oksonat sebanyak 50mg/200gBB dan pakan pelet yang ditambah 20 mg otak sapi selama 21 hari sebagai induksi yang akan dilanjutkan pemberian perlakuan berbagai dosis bawang hitam setelah induksi berhasil. Pada hari akhir perlakuan, dilakukan terminasi untuk diambil ginjal serta dibuat preparat histopatologi dengan urutan fiksasi organ dengan menggunakan *Neutral Buffer Formalin* (NBF) dipotong sepanjang 5 mm, proses dehidrasi dan clearing proses embedding, pembuatan blok parafin kemudian dipotong dengan ketebalan 5 µm, penghilangan parafin menggunakan larutan *xylene*, rehidrasi alkohol bertingkat, pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (HE), dehidrasi dengan alkohol dilanjutkan menggunakan *xylene* dan terakhir dengan *mounting*. Setelah preparat histologi selesai, dilakukan pemeriksaan mikroskopis menggunakan *Olympus CX-2*. Pengamatan dilakukan di 5 lapangan pandang dengan pembesaran 100x dan 200x serta didokumentasikan dalam bentuk gambar dan skor. Analisis univariat dilakukan secara deskriptif dalam bentuk rerata dan simpang baku, sedangkan analisis bivariat menggunakan perangkat lunak statistik. Uji normalitas menggunakan *Saphiro Wilks*, dilanjutkan uji homogenitas menggunakan *Levene's test*. Uji Hipotesis menggunakan *one-way ANOVA* dan dilanjutkan Uji *Post-Hoc Tukey HSD*.

HASIL

Penimbangan berat badan hewan coba dilakukan sebanyak tiga kali, yakni pada hari ke-0 (setelah aklimatisasi), hari ke-1 setelah perlakuan hingga hari ke-14 setelah perlakuan. Penimbangan berat badan dilakukan untuk memonitoring berat badan hewan coba agar tidak keluar dari kriteria inklusi dan menyesuaikan dosis allopurinol yang akan diberikan.

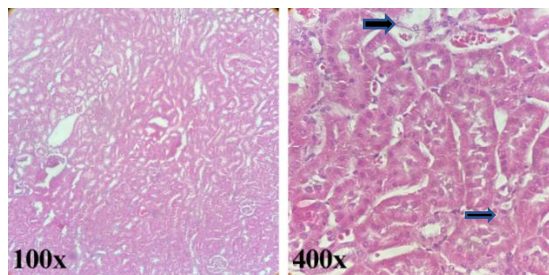


Gambar 1. Data berat badan tikus



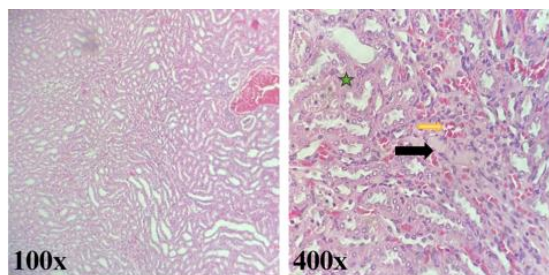
Gambar 2. Gambaran histopatologi ginjal tikus kelompok A: Kontrol hiperurisemia (Kalium oksonat IP 50mg/200gBB + Otak sapi 20g). HE. 100x dan 400x.

Keterangan: Tanda panah hitam menunjukkan deposisi matriks protein (fibrosis); Tanda panah kuning menunjukkan infiltrasi sel radang; Tanda bintang hijau menunjukkan sel epitel tubulus yang rusak.



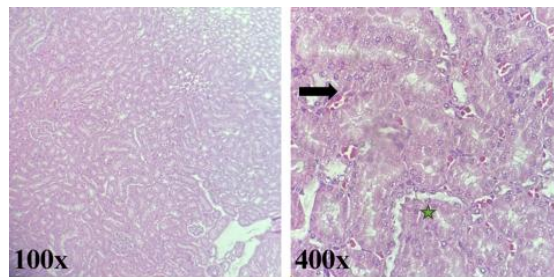
Gambar 3. Gambaran histopatologi ginjal tikus kelompok B: Obat standar (Hiperurisemia + Alopurinol 2,7 mg/200g). HE. 100x dan 400x.

Keterangan: Tanda panah hitam menunjukkan deposisi matriks protein (fibrosis)



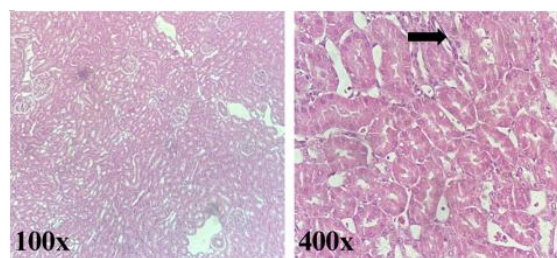
Gambar 4. Gambaran histopatologi ginjal tikus kelompok C: Perlakuan larutan bawang hitam (Hiperurisemia + 240mg/hari). HE. 100x dan 400x.

Keterangan: Tanda panah hitam menunjukkan deposisi matriks protein (fibrosis); Tanda panah kuning menunjukkan infiltrasi sel radang; Tanda bintang hijau menunjukkan sel epitel tubulus yang rusak.



Gambar 5 Gambaran histopatologi ginjal tikus kelompok D: Perlakuan larutan bawang hitam (Hiperurisemia + 480mg/hari). HE. 100x dan 400x.

Keterangan: Tanda panah hitam menunjukkan deposisi matriks protein (fibrosis); Tanda bintang hijau menunjukkan sel epitel tubulus yang rusak



Gambar 6 Gambaran histopatologi ginjal tikus kelompok E: Perlakuan larutan bawang hitam (Hiperurisemia + 960mg/hari). HE. 100x dan 400x.

Keterangan: Tanda panah hitam menunjukkan deposisi matriks protein (fibrosis)

Gambaran histologi ginjal kelompok A yang merupakan kelompok kontrol induksi hiperurisemia menunjukkan gambaran adanya fibrosis ginjal yang parah dimana area interstitial melebar dengan disertai deposisi matriks protein dengan kolagen (+) sehingga terlihat pola bercak atau garis dengan latar polos pada sekitar pembuluh darah dan tubulus serta gambaran atrofi dan nekrosis sel epitel tubulus. Pada kelompok B, D dan E menunjukkan penurunan area fibrosis tubulointerstitial sedangkan pada kelompok C menunjukkan terdapat peningkatan keparahan berupa gambaran fibrosis di sekitar tubulus dan ditemukan kerusakan tubulus. Fibrosis dan kerusakan ini tidak hanya di bagian medula, tetapi juga meluas bagian korteks dimana lebih banyak struktur glomerulus ditemukan.

Tabel 1. Hasil Univariat

Kelompok	N	Median	Min.	Max.	Rerata	± Std. Deviasi
A	6	2,7	2,4	3,0	2,7	± 0,2757
B	6	1,53	1,2	2,0	1,6	± 0,3347
C	6	2,9	2,6	3,2	2,9	± 0,2757
D	6	2,2	1,8	2,6	2,2	± 0,2828
E	6	1,3	1,0	1,6	1,3	± 0,2098

Keterangan: Kelompok A/ Kontrol Hiperurisemia (Kalium oksonat IP 50mg/200gBB + Otak sapi 20g/hari + Aquades selama 14 hari); Kelompok B/ Kelompok Obat Standar (Hiperurisemia + Alopurinol 2,7 mg/200g selama 14 hari); Kelompok C/ Perlakuan Pertama (Hiperurisemia + Bawang hitam 240mg/hari selama 14 hari); Kelompok D/ Perlakuan Kedua (Hiperurisemia + Bawang hitam 480mg/hari selama 14 hari); Kelompok E/ Perlakuan Ketiga (Hiperurisemia + Bawang hitam 960mg/hari selama 14 hari). (Sumber: Data Primer yang Diolah)

Table 2. Hasil Uji Normalitas Saphiro-Wilk

	Kelompok	Statistik	df	Sig.
Skor Fibrosis Tubulointerstisial	A	0,861	6	0,191
	B	0,876	6	0,252
	C	0,861	6	0,191
	D	0,982	6	0,960
	E	0,960	6	0,820

Uji Homogenitas menggunakan Levene's test didapatkan hasil bahwa *p-value* 0,752, sehingga data penelitian tersebar secara homogen karena nilai *Sig. (Based on Mean)* >0,05. Uji Hipotesis menggunakan one-way ANOVA. Diperoleh *p-value* yaitu 0,000 ($p < 0,05$), artinya data kelompok berbeda secara signifikan. Selama penelitian, hewan coba ditimbang setiap hari dalam 14 hari perlakuan setelah aklimatisasi. Secara tren berat badan hewan coba mengalami penurunan meskipun sempat ada peningkatan pada beberapa hari. Penurunan berat badan tikus dapat dipengaruhi oleh berbagai keadaan salah satunya yakni keadaan hiperurisemia yang dialami tikus. Tikus diinduksi dengan pemberian pakan pelet dan otak sapi membuat tikus mengalami peningkatan kadar asam urat. Keadaan tikus yang mengalami hiperurisemia dapat mempengaruhi perilaku tikus termasuk makan dan minum (Mutiarahmi et.al, 2021). Penelitian Tolistiawaty menyatakan kesejahteraan hewan di laboratorium untuk tujuan percobaan mempunyai prinsip lima kebebasan yang menunjang kualitas hidup tikus. Prinsip lima kebebasan yakni bebas dari rasa lapar dan haus, bebas dari rasa tidak nyaman, bebas luka, penyakit dan sakit, bebas dari rasa takut dan penderitaan dan bebas mengekspresikan perilaku normal.

Table 3. Hasil Uji Post-Hoc Tukey HSD

Kelompok	Perlakuan	Perbedaan Mean	Sig.	Kesimpulan
A	B	1,1000	0,000	Signifikan
	C	1,4000	0,000	Signifikan
	D	0,5000	0,034	Signifikan
	E	-0,2000	0,727	Tidak Signifikan
B	A	-1,1000	0,000	Signifikan
	C	0,3000	0,361	Tidak Signifikan
	D	-0,6000	0,008	Signifikan
	E	-1,3000	0,000	Signifikan
C	A	-1,4000	0,000	Signifikan
	B	-0,3000	0,361	Tidak Signifikan
	D	-0,9000	0,000	Signifikan
	E	-1,6000	0,000	Signifikan
D	A	-0,5000	0,034	Signifikan
	B	0,6000	0,008	Signifikan
	C	0,9000	0,000	Signifikan
	E	-0,7000	0,002	Signifikan
E	A	-0,2000	0,727	Tidak Signifikan
	B	1,3000	0,000	Signifikan
	C	1,6000	0,000	Signifikan
	D	0,7000	0,002	Signifikan

Berdasarkan hasil pengamatan, rerata skor fibrosis tubulointerstisial kelompok yang diinduksi hiperurisemia dengan diberikan pakan otak sapi 20gr/ ekor/ hari selama 14 hari tanpa diberikan alopurinol atau bawang hitam (kelompok A) memiliki gambaran fibrosis yang parah dengan rerata skor area fibrosis tubulointerstisial tinggi ($2,7 \pm 0,2757$). Mayoritas skor pada pengamatan lapang pandang kelompok A adalah 3, tetapi keparahan fibrosis tersebut lebih banyak dijumpai di bagian medula, dibandingkan dengan korteks. Pada bagian medula, banyak dijumpai fibrosis interstitial yang ditandai dengan peningkatan area tubulointerstisial kolagen positif disertai dengan kerusakan tubulus yang ditandai dengan atrofi dan nekrosis sel epitel tubulus, sedangkan di bagian korteks fibrosis masih ringan dengan lebih banyak fibrosis di sekitar tubulus dan pembuluh darah tanpa merusak tubulus.

Kondisi hiperurisemia akan menginduksi stress oksidatif dan disfungsi endotel. Hiperurisemia juga mengaktifkan sistem *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang akan berakibat pada fibrosis ginjal. Fibrosis ginjal tersebut dicirikan dengan adanya perluasan ruang antara membran basal tubular dan kapiler peritubular. Pada kondisi fibrosis, *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT) menyebabkan peningkatan akumulasi matriks protein di interstitial. Oleh karena itu, perluasan interstitial disertai dengan adanya deposisi protein matriks, antara lain kolagen tipe I, III, V, VI, VII, XV, serta glikoprotein pengikat fibronectin (Fan et.al, 2019; Humphreys et.al, 2018) . Pada fibrosis interstitial, biasanya didapatkan juga adanya atrofi tubular. Atrofi tubular yang parah dapat menyebabkan nekrosis sel epitel tubular yang berhubungan dengan progresivitas fibrosis ginjal. Kondisi fibrosis tubulointerstisial yang lebih parah dapat terlihat di bagian korteks ginjal (Martínez-Klimova et.al, 2019).

Pada kelompok hiperurisemia dengan pemberian allopurinol (2,7mg/200g) selama 14 hari untuk menurunkan asam urat (kelompok B), didapatkan penurunan rerata skor area fibrosis tubulointerstisial ($1,6 \pm 0,3347$). Gambaran fibrosis tubulointerstisial mayoritas di sekitar pembuluh darah dan tubulus dan lebih banyak di area medula. Hal itu dapat terlihat dengan adanya perluasan area interstitial disertai matriks protein kolagen positif dengan gambaran seperti membentuk pola garis-garis. Allopurinol diketahui dapat menurunkan kadar asam urat melalui mekanisme penghambatan xantin oksidase. Penghambatan enzim ini selanjutnya akan dioksidasi menjadi oksipurinol yang merupakan inhibitor xantin oksidase. Hal tersebut menyebabkan sintesis asam urat dan produksi radikal bebas anion superoksida berkurang (Mohos et.al, 2020). Allopurinol dapat memberikan efek positif terhadap gambaran histopatologi ginjal akibat induksi hiperurisemia sehingga dapat digunakan sebagai drug of choice hiperurisemia. Namun, apabila jangka waktu perlakuan diperpanjang, dapat menimbulkan efek samping dari obat allopurinol lebih nyata. Penelitian oleh menunjukkan tidak ada korelasi antara penurunan asam urat dan peningkatan fungsi ginjal. Namun, terdapat kemungkinan pengobatan allopurinol pada pasien hiperurisemia sebelum penyakit ginjal dapat berefek pada hasil yang lebih baik (Krishnamurthy et.al, 2017).

Bawang hitam mengandung senyawa bioaktif *S-allyl-L-cysteine* (SAC) yang dapat menghambat *xantin oksidase*. Molekul bioaktif lainnya yang melimpah dapat terikat baik pada reseptor target yang berperan dalam biosintesis asam urat. Kandungan flavonoid pada bawang hitam juga berpotensi sebagai antioksidan dengan mengurangi stress oksidatif (Kim et.al, 2012; Zhou et.al, 2016). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Pribadi et al. (2017) bahwa bawang hitam berpotensi sebagai agen antihiperurisemia karena terbukti dapat menurunkan kadar asam urat dan CRP tikus putih. Pada kelompok hiperurisemia yang diberikan bawang hitam dosis 240mg/hari (kelompok C) dan 480mg/hari (kelompok D) didapatkan peningkatan rerata skor area fibrosis tubulointerstisial, ($2,9 \pm 0,2757$) dan ($2,2 \pm 0,2828$). Keparahan fibrosis juga tidak hanya di bagian medula, tetapi pada bagian korteks juga mulai dijumpai kerusakan tubulus dan infiltrasi sel.

Zat sisa metabolisme akan disekresi melalui darah ke dalam urin. Sebelumnya, zat tersebut akan diakumulasikan ke tubulus proksimal dan direabsorpsi dari urin melalui sel epitel tubulus dengan konsentrasi tinggi. Akibat dari proses tersebut, ginjal menjadi salah satu organ yang rentan akan pengaruh zat toksik karena zat toksik yang terkumpul dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Martinez-Klimova et.al, 2019). Bawang putih maupun bawang hitam memiliki kandungan organosulfur yang tinggi, seperti *diallyl sulfide* (DAS), *diallyl disulfide* (DADS), and *diallyl trisulfide* (DATS). Fungsi protektif DAS sering dikaitkan dengan regulasinya dalam respon terhadap stress oksidatif dan inflamasi. Konsumsi bawang putih dalam jumlah kecil tidak menyebabkan toksisitas. Namun, penggunaan ekstrak bawang putih dan turunannya pada dosis lebih tinggi dapat menyebabkan toksisitas yang cukup besar. Pada penelitian oleh Dutta et al. (2021) juga mencatat bahwa terdapat kelainan structural histopatologi pada paru-paru, hepar, testis, ovarium, dan ginjal pada pemberian bawang putih dosis tunggal 1920 mg/kg. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ikele et al. (2022) yang menyatakan bahwa bawang putih menyebabkan perubahan jaringan apabila dikonsumsi tidak terkendali. Hal ini karena pada penelitian tersebut, induksi bawang putih selama 4 minggu berbagai dosis didapatkan proliferasi tubular, ruang interstisial membesar, atrofi glomerulus, infiltrasi sel inflamasi, hingga nekrosis sel.

Hasil pengamatan rerata skor area fibrosis tubulointerstisial terendah ($1,3 \pm 0,2098$) adalah pada kelompok E, yaitu kelompok hiperurisemia yang diberikan bawang hitam dosis tertinggi (960mg/hari) selama 14 hari. Hasil pengamatan gambaran fibrosis tubulointerstisial menyerupai dengan kelompok B yang diberikan allopurinol. Bawang hitam dapat menurunkan fibrosis tubulointerstisial. Hal ini disebabkan karena zat antioksidan seperti *S-allyl-L-cysteine* (SAC), flavonoid, asam fenolik, tannin, dan *hidroximetilfurfural* (HMF) terkandung tinggi pada bawang hitam (Ahmed et.al, 2021). Didukung penelitian oleh Salsabila dan Busman, (2021) yang menyatakan bahwa bawang hitam memiliki efek antiinflamasi langsung dengan menurunkan produksi ROS, down regulation, dan mengontrol produksi molekul pro inflamasi lainnya. Sejalan dengan penelitian Lee et al. (2021) bahwa penggunaan bawang

hitam yang memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi tinggi dapat mencegah kerusakan ginjal akibat perubahan struktur histopatologinya.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis statistik pemberian bawang hitam berbagai dosis dapat mengurangi fibrosis ginjal tikus putih model hiperurisemia pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) hiperurisemia. Dosis pemberian larutan bawang hitam yang paling efektif yakni 960mg/hari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kemenristek Dikti melalui Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Soedirman atas pembiayaan penelitian ini melalui Hibah DIPA BLU Tahun 2024 Skim Riset Peningkatan Kompetensi No: 26.622/UN23.35.5/PT.01/II/2024.

REFERENSI

1. Ahmed, T., & Wang, C. K. 2021. Black garlic and its bioactive compounds on human health diseases: A review. *Molecules*. 26(16): 5028.
2. Andres, M., J. A. Bernal, & Pascual, M. D. A., 2017. Synovial fluid leukocyte count and its association with crystal deposition in asymptomatic hyperuricemia: A preliminary report. *Scientific Abstracts*. 374.
3. Billiet, L., Doaty, S., Katz, J. D., & Velasquez, M. T., 2014. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatology*. 1–7, <https://doi.org/10.1155/2014/852954>.
4. Choi, I.S., Cha, H.S., & Lee, Y.S., 2014. Physicochemical and antioxidant properties of black garlic. *Molecules*. 19, 16811-16823; <https://doi.org/10.3390/molecules191016811>.
5. Desideri, G., Castaldo, G., Lombardi, A., Mussap, M., Testa, A., Pontremoli, R., & Borghi, C. 2014. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 18(9), 1295-306.
6. Dutta, A., Dahiya, A., Prakash, A., & Agrawala, P. K. 2021. Acute toxicity of diallyl sulfide derived from *Allium sativum* (Garlic) in mice and its possible mechanisms. *Phytomedicine Plus*. 1(3): 100084.
7. Fan, S., Zhang, P., Wang, A.Y., Wang, X., Wang, L., Li, G., & Hong, D. 2019. hyperuricemia and its related histopathological features on renal biopsy. *BMC Nephrology*. 20(95): 1–8.
8. Humphreys, B.D. 2018. Mechanisms of Renal Fibrosis. *Annual Review of Physiology*. 80: 309–326
9. Ikele, B. C., Okoye, C. K., Ikele, F. C., & Obiezue, R. N. 2022. Effect of garlic (*Allium sativum*) on serum biochemical parameters and histopathological changes in wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Tropical Journal of Natural Product Research*. 6(3): 371–375.
10. Katzung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J., 2017. *Basic and clinical Pharmacology*. Edisi 12. New York: Me Graw Hill Medical.

11. Kim, S. H., Jung, E. Y., Kang, D. H., Chang, U. J., Hong, Y. H., & Suh, H. J., 2012. Physical stability, antioxidative properties, and photoprotective effects of a functionalized formulation containing black garlic extract. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 117, 104-110, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2012.08.013>.
12. Krishnamurthy, A., Lazaro, D., Stefanov, D. G., Blumenthal, D., Gerber, D., & Patel, S. 2017. The effect of allopurinol on renal function. *Journal of Clinical Rheumatology*. 23(1): 1–5.
13. Lee, T. H., Chen, J. J., Wu, C. Y., Yang, C. W., & Yang, H. Y., 2021. Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease: A review from physiology and pathogenesis to the role of urate-lowering therapy. *Diagnostics: Basel, Switzerland*. 11(9): 1674.
14. Martínez-Klimova, E., Aparicio-Trejo, O. A., & Tapia, E., Pedraza-Chaverri, J. 2019. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments. *Biomolecules*. 9(4): 141.
15. Mutiarahmi, C. N., Hartady, T., & Lesmana, R. 2021. Kajian pustaka: penggunaan mencit sebagai hewan coba di laboratorium yang mengacu pada prinsip kesejahteraan hewan. *Jurnal Indonesia Medicus Veterinus*. 10(1): 134-145.
16. Mohos, V., Fliszár-Nyúl, E., & Poór, M. 2020. Inhibition of xanthine oxidase-catalyzed xanthine and 6 mercaptopurine oxidation by flavonoid aglycone and some of their conjugates. *International Journal of Molecular Science*. 21(9): 3256.
17. Pribadi, F. W., Setiawati, Ati, V. R. B., Widiartini, C., & Panuntun, H. P. 2017. Effect of ethanol extract of snake fruit's peel on uric acid serum and crp. *Prosiding Seminar Nasional & Internasional*, 126–129.
18. Salsabila, Q., & Busman, H. 2021. Aktivitas anti-inflamasi bawang hitam (*Allium sativum* L.). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 10(1): 41–47.
19. Skoczyńska, M., Chowaniec, M., Szymczak, A., Langner-Hetmańczuk, A., Maciążek-Chyra, B., & Wiland, P., 2020. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance—a narrative review. *Reumatologia*. 58(5):, 312-323.
20. Zhou, Z., Song, K., Qiu, J., Wang, Y., Liu, C., Zhou, H., & Dong, C. 2016. Associations between serum uric acid and the remission of non-alcoholic fatty liver disease in chinese males. *PLoSOne* 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166072>.