

Potensi Bawang Merah (*Allium Cepa L*) Sebagai Antidiabetes Pada Penelitian In Vivo: Sebuah Tinjauan Systematic Literature Review

Muhammad Rizalul Amzad¹, Kristina Simajuntak²

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta

²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran UPN Veteran Jakarta

Email : rizalul.amzad@gmail.com

Abstrak. Diabetes telah menyebabkan komplikasi pada beberapa jaringan yang menyebabkan prevalensi kematian tertinggi setiap tahunnya. Bawang merah dapat bermanfaat untuk menurunkan kadar gula darah. Bawang merah memiliki kandungan fitokimia seperti quercetin dan cystein yang dapat mencegah kerusakan akibat radikal bebas dan memperbaiki sel beta pankreas sehingga dapat memperbaiki homeostasis glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk menyimpulkan berbagai penemuan terkait dengan potensi kemampuan bawang merah sebagai antidiabetes. Metode : Metode penelitian ini menggunakan metode tinjauan systematic review dengan cara PRISMA-P sebagai protokol minimum untuk menseleksi jurnal yang didapatkan. Jurnal yang didapatkan akan melewati quality assesstment, ekstraksi data, dan analisis data Hasil : Bawang merah memiliki efek hipoglikemik pada mencit akut yang kuat pada pemberian jangka panjang akibat kandungan sulfur di dalamnya. Perbaikan uptake glukosa pada liver berasal aktivitas antioksidan quercetin dari bawang merah, namun bawang merah utuh lebih baik sebagai antidiabetes karena efek sinergis dari fitokimia lainnya. Bawang merah dapat menurunkan tingkat stress oksidatif dan meningkatkan kemampuan antioksidan karena kemampuan menetralsisir radikal bebas oleh quercetin. Bawang merah memiliki kemampuan menghambat peningkatan kadar glukosa post-prandial dengan menginhibisi alpha-glucosidase. Perbedaan bagian bawang merah dan teknik pemrosesan dapat mempengaruhi kemampuan antidiabetes bawang merah. Kesimpulan : Bawang merah memiliki kemampuan antidiabetes dengan mekanisme berbeda-beda yang berasal dari efek sinergis fitokimia di dalamnya.

Kata Kunci: *Allium cepa*, diabetes, quercetin

Abstract. Deaths from diabetes continue to increase every year. Red onions are known to have the ability to reduce blood sugar levels in diabetics. This study aims to conclude various findings related to the potential ability of red onions as anti diabetes. Methods: This study uses Systematic Literature Review method using seven literature from PubMed and DOAJ selected by PRISMA-P. Results: Red onion has strong hypoglycemic effect both in short or long-term administration due to the sulfur content in them. The improvement in glucose uptake in the liver comes from the antioxidant activity of quercetin from onions, but whole onions had better anti diabetes effect because of the synergistic effect of other phytochemicals. Red onion can reduce the level of

oxidative stress and increase the ability of antioxidants due to the ability to neutralize free radicals by quercetin. Red onions have the ability to inhibit the increase in postprandial glucose levels by inhibiting alpha-glucosidase. Differences in parts that used and processing techniques can affect the anti diabetes ability of red onions. Conclusion: Red onions have anti diabetes abilities with different mechanisms that come from the synergistic effect of the phytochemicals in them.

Keyword: Allium cepa, diabetes, quercetin

1. Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang tergantung dari etiologinya dapat terjadi akibat pankreas yang tidak memproduksi insulin yang cukup atau saat tubuh mengalami resistensi (1). Data WHO menunjukkan penderita DM yang tercatat pada tahun 1980 adalah 108 juta jiwa dan meningkat tajam menjadi 422 juta jiwa pada tahun 2014 (1). Peningkatan tertinggi terjadi pada DM tipe 2 (DMT2). DMT2 adalah diabetes yang timbul akibat resistensi insulin. Seiring dengan bertambahnya penderita DM, kematian akibat komplikasi DM juga terus meningkat.. Komplikasi DM timbul akibat gula darah yang tidak terkontrol. Keadaan ini akan meningkatkan tingkat stress oksidatif yang memicu timbulnya berbagai komplikasi seperti penyakit jantung dan stroke. Obat diabetes merupakan salah satu cara yang efektif dalam mengontrol kadar gula darah dan mencegah komplikasi DM. Bawang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar gula darah dengan efek samping yang lebih sedikit. Kemampuan antidiabetes bawang merah datang dari kandungan quercetin dan cysteine didalamnya (2). Potensi yang besar dari bawang merah sebagai antidiabetes membuat penulis merasa harus memperkuat bukti potensi bawang merah dengan membuat Systematic Literature Review. Peneliti harus melakukan kriteria yang terstruktur dan terencana seperti JBI Appraisal Tools untuk menelaah setiap literatur yang didapat dalam membuat Systematic Literature Review. Kriteria tersebut dapat meningkatkan kedalaman dari hasil riset (3).

2. Metode Penelitian

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain Systematic Literature Review (SLR). SLR merupakan metodologi penelitian yang secara sistematis mengumpulkan data sekunder, menilai studi penelitian, dan melakukan sintesis hasil analisis secara kualitatif atau kuantitatif (4).

2.2 Populasi

Populasi yang diteliti adalah jurnal penelitian terkait dengan bukti potensi bawang merah (allium cepa) sebagai antidiabetes secara in vivo.

2.3 Metode Systematic Literature Review

Metode yang digunakan adalah PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols) Checklist 2015. PRISMA-P adalah sebuah protokol set minimum yang berisikan daftar kriteria seleksi terhadap artikel atau jurnal yang akan digunakan dalam SLR (5)

3. Strategi Pencarian Literatur

3.1 Alur Pencarian Literatur



Bagan 1 Strategi Pencarian Literatur

3.2 Kata Kunci Pencarian

Peneliti akan menggunakan metode PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) untuk menemukan publikasi dengan kata kunci (diabetic OR diabetes OR hyperglycemia AND onion OR allium cepa AND hypoglycemic OR glucose lowering) dan (diabetes OR hiperglikemia AND bawang merah OR allium cepa AND penurunan gula darah OR hipoglikemia). Riwayat penelusuran literatur akan didokumentasikan, seperti nama basis data serta jumlah hasil yang tersedia. Literatur yang ditemukan dikumpulkan pada piranti lunak manajemen referensi Mendeley.

Tabel 2. Kata kunci pencarian berdasarkan PICO

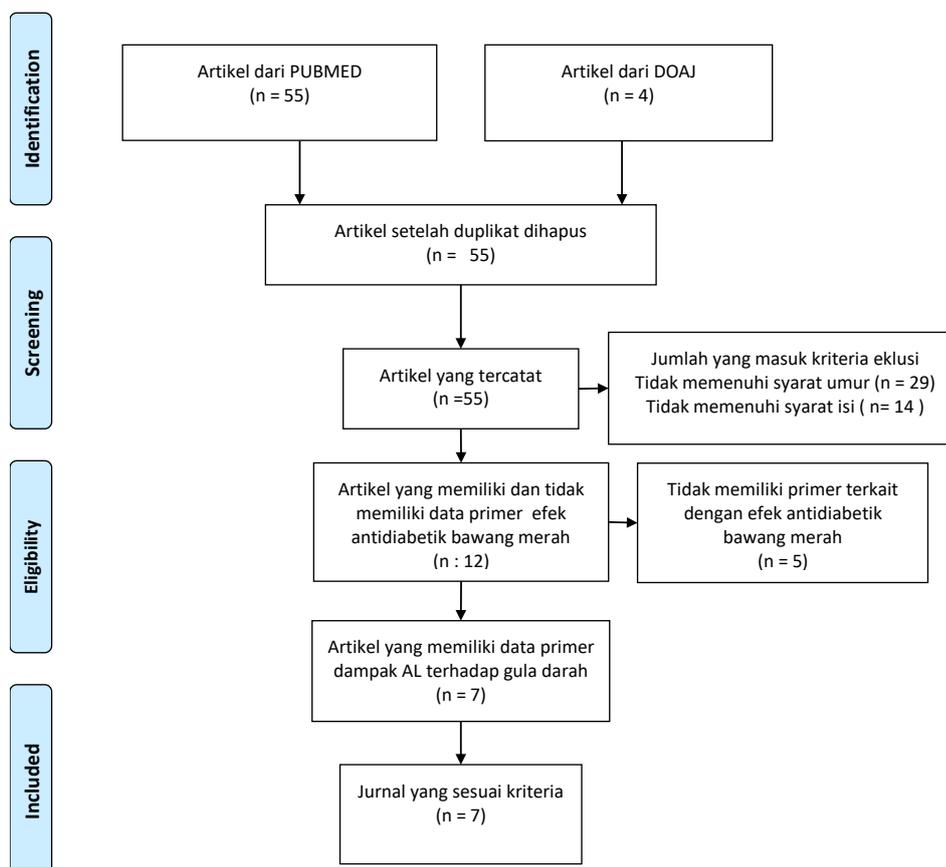
No	Bahasa	Kata Kunci Metode PICO			
		Population	Intervention	Comparison	Outcome
1	Inggris	Diabetes OR	Red onion OR	-	Antidiabetic OR
		Hyperglycemia	allium cepa		Hypoglycemic effect OR
2	Indonesia	Diabetes OR	Bawang merah OR	-	Antidiabetes OR
		Hiperglikemia	Allium cepa		Efek penurunan gula darah OR
					Glucose lowering effect OR
					efek hipoglikemia

3.3 Basis Data

Data yang digunakan dalam SLR ini adalah data primer. Data primer adalah data yang dihasilkan langsung dari penelitian sebelumnya. Sumber data primer yang digunakan adalah publikasi dari penelitian eksperimental pengaruh bawang merah (*Allium cepa*) terhadap penurunan kadar gula darah dan penurunan kadar kolesterol darah yang tersedia pada basis data elektronik PUBMED dan DOAJ.

3.4 Kriteria Artikel

Kriteria inklusi penelitian ini adalah meneliti dan memiliki data primer tentang pengaruh *Allium cepa* terhadap penurunan kadar gula darah dan penurunan kadar kolesterol darah. Kriteria inklusi lainnya adalah sebuah artikel yang dipublikasikan secara daring dengan Bahasa Inggris dan/atau Bahasa Indonesia, dipublikasikan setelah tahun 2010, dan artikel dapat diunduh secara lengkap. Kriteria eksklusi pada SLR peneliti adalah apabila artikel atau jurnal tersebut tidak dipublikasikan secara daring, tidak membahas tentang pengaruh *Allium cepa* terhadap penurunan kadar gula darah. Kriteria eksklusi lainnya adalah apabila jurnal tersebut hanya menggunakan data sekunder, dipublikasikan menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris dan/atau Bahasa Indonesia, dipublikasikan sebelum tahun 2010, dan artikel lengkap tidak dapat diunduh.



Gambar 1. Kriteria Artikel

3.5 Quality Assesstment

JBIC Critical Appraisal Checklist terdiri atas sembilan pertanyaan yang dapat dijawab dengan “ya”, “tidak”, “tidak jelas” atau “tidak bisa diterapkan”. Peneliti hanya menggunakan jurnal yang memenuhi seluruh kriteria JBIC Critical Appraisal Checklist (1)

3.6 Sintesis Data

Peneliti mengkategorikan artikel atau jurnal berdasarkan tujuan penelitian artikel atau jurnal dan membandingkannya berdasarkan karakteristik, metode, dan hasil penelitiannya. Peneliti merangkum setiap kesimpulan yang didapatkan dari artikel atau jurnal yang masuk ke dalam kriteria inklusi untuk kemudian dimasukkan ke dalam tabel simpulan. Sintesis data pada SLR ini bertujuan untuk mengidentifikasi bagaimana efektivitas bawang merah (*Allium cepa*) sebagai antidiabetes dan antikolesterol. Setiap kesamaan maupun perbedaan peneliti akan menganalisis penyebab perbedaan tersebut dari berbagai sisi seperti data primer, kriteria penelitian, serta pendekatan analitik.

4. Hasil

4.1 Jurnal yang Terpilih

Ditemukan 55 artikel pada PUBMED dan 4 artikel pada DOAJ. Setelah dilakukan penyaringan artikel ganda, tersisa 55 artikel. Kemudian dilakukan penyaringan menggunakan kriteria inklusi eklusi sehingga didapatkan tujuh jurnal yang memenuhi kriteria.

Tabel 2. Jurnal yang memenuhi kriteria

No	Nama dan tahun penelitian	Judul penelitian
1.	J. Jung et al, 2011	“Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats”
2	Kim S et al, 2011	“Effects of Onion (<i>Allium cepa</i> L.) Extract Administration on Intestinal α -Glucosidases Activities and Spikes in Postprandial Blood Glucose Levels in SD Rats Model
3.	C. Lee et al, 2013	“In vivo investigation of anti-diabetic properties of ripe onion juice in normal and streptozotocin-induced diabetic rats”
4	S. Pradeep et, al 2016	“Amelioration of oxidative stress by dietary fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.) seeds is potentiated by onion (<i>Allium cepa</i> L.) in streptozotocin-induced diabetic rats”
5.	S. Pradeep et al, 2017	“Amelioration of hyperglycemia and associated metabolic abnormalities by a combination of fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) seeds and onion (<i>Allium cepa</i>) in experimental diabetes”
6.	Y. Kang et al, 2018	“Calorie restriction effect of heat-processed onion extract (ONI) using in vitro and in vivo animal models”
7.	T. Ulger et al, 2020	“The effects of onion (<i>Allium cepa</i> L.) dried by different heat treatments on plasma lipid profile and fasting blood glucose level in diabetic rats”

Tabel 3. Skor JBI

No	Skor	Penulis	Judul
1	91%	C. Lee, <i>et al</i> (2013)	<i>In vivo Investigation of Anti-diabetic Properties of Ripe Onion Juice in Normal and Streptozotocin-induced Diabetic Rats</i>
2	75%	J. Jung, <i>et al</i> (2011)	<i>Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats</i>
3	75%	T.Ulger, <i>et al</i> (2020)	<i>The effects of onion (Allium cepa L.) dried by different heat treatments on plasma lipid profile and fasting blood glucose level in diabetic rats</i>
4	75%	Y. Kang, <i>et al</i> (2018)	<i>Calorie restriction effect of heat-processed onion extract (ONI) using in vitro and in vivo animal models</i>
5	75%	Kim S, <i>et al</i> (2011)	<i>Effects of Onion (Allium cepa L.) Extract Administration on Intestinal α-Glucosidases Activities and Spikes in Postprandial Blood Glucose Levels in SD Rats Model</i>
6	75%	Pradeep S. <i>Et al</i> (2016)	<i>Amelioration of oxidative stress by dietary fenugreek (Trigonella foenum-graecum L.) seeds is potentiated by onion (allium cepa L.) in streptozotocin-induced diabetic rats</i>
7	75%	Pradeep S. <i>Et al</i> (2017)	<i>Amelioration of hyperglycemia and associated metabolic abnormalities by a combination of fenugreek (Trigonella foenum-graecum) seeds and onion (Allium cepa) in experimental diabetes</i>

4.2 Hasil Sintesis Data

4.2.1 Efek Hipoglikemik pada Mencit

Terdapat tiga jurnal yang meneliti tentang efek hipoglikemik bawang merah pada mencit. Pada penelitian C, Lee (2013) Penelitian dibagi menjadi dua rentang waktu, yaitu 6 jam (akut) dan 8 hari (subakut). Pemberian bawang merah sebesar 5 dan 15 mL/kgbb tidak menurunkan efek akut yang bermakna pada mencit sehat. Namun setelah 3 jam, gula darah mencit yang diberikan ekstrak bawang merah mulai menurun mendekati kadar gula darah mencit yang diberikan tolbutamide.

Tabel 4. Penelitian Cul-Won Lee terkait penurunan gula darah mencit normal setelah pemberian bawang merah

No.	Durasi (Jam)	Kadar gula darah (mg/dl) mencit normal				
		Kontrol	5 ml	15 mL	Tolbutamide	P
1	0	63	59 ^a	66	61	-
2	0.5	62 ^A	101 ^{Bc}	125 ^C	61 ^A	0.000
3	1	73 ^A	85 ^{Bb}	101 ^C	66 ^A	0.000
4	3	68 ^A	87 ^{Bb}	84 ^B	60 ^A	0.000
5	P	0.000	0.000	0.000		

Tabel 5. Penelitian Cul-Won Lee terkait penurunan gula darah mencit diabetes setelah pemberian bawang merah secara subakut

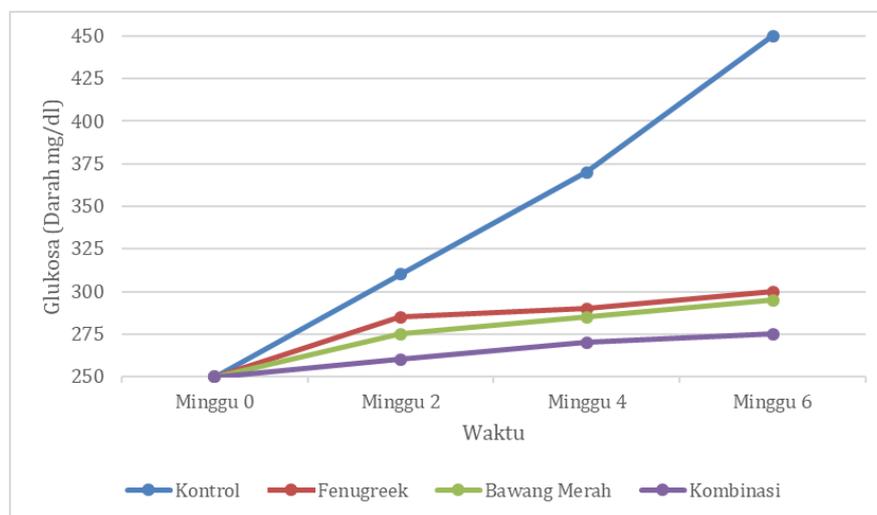
Perlakuan	Kadar gula darah (mg/dl) mencit diabetes			
	Hari 1	Hari 3	Hari 5	Hari 8
Kontrol	357	405	368	338
Tolbutamide	363	325	308	276
Bawang	366	378	332	315

Pada penelitian T. Ulger, et al Sampel yang digunakan adalah bawang merah yang dikeringkan dengan suhu -76 C menggunakan lyophilizator yang ditandai sebagai LO dan bawang merah yang dikeringkan dengan suhu 80 C pada tungku pemanas yang ditandai sebagai HO. Bawang merah diberikan setiap hari dalam waktu 8 minggu dalam bentuk bubuk sebesar 5% dari diet mencit. Hasil dari penelitiannya menunjukkan bahwa LO dapat menurunkan gula darah lebih baik dibandingkan HO. LO dapat menurunkan gula darah secara bermakna pada minggu 6 dan 8 dibandingkan saat minggu 1 (a), 2 (b), dan 4 (c). Sebaliknya, HO tidak mengakibatkan penurunan kadar gula darah yang berarti pada setiap minggu.

Tabel 6. Penelitian Ulger terkait penurunan gula darah mencit normal setelah pemberian bawang merah secara subakut dengan ANOVA berulang

No	Perlakuan	Kadar gula darah (mg/dl) mencit diabetes				
		Minggu 1	Minggu 2	Minggu 4	Minggu 6	Minggu 8
1	LO	363.7	351.6	340.9	324.4 ^{ab}	316 ^{abc}
2	HO	359.6	369.7	362.7	357	365.5

Terakhir adalah penelitian oleh S.Pradeep (2016) Kelompok mencit yang diabetes masing-masing diberikan salah satu perlakuan yaitu bubuk fenugreek, bawang merah, dan kombinasi keduanya selama 6 minggu. Penelitian S.Pradeep menunjukkan bahwa ekstrak bawang merah dapat menurunkan kadar bawang merah lebih baik daripada kontrol dan fenugreek.



Gambar 2 Dampak pemberian fenugreek, bawang merah, dan kombinasi pada kadar gula darah mencit diabetes.

4.2.2 Mekanisme Antidiabetes

Pada pencarian literatur ditemukan tiga artikel yang meneliti terkait dengan mekanisme antidiabetes dari bawang merah. J.Jung (2011) meneliti kemampuan ekstrak kulit bawang merah terhadap gula darah mencit diabetes yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dan/atau streptozotocin. Sampel yang digunakan adalah konsentrat ekstrak bawang merah yang dikeringkan dengan suhu rendah (OPE) dan quercetin (QE) murni. Pada pemberian OPE dan QE terjadi peningkatan kadar glikogen liver secara bermakna yang menandakan peningkatan Sensitivitas insulin. Pemberian OPE juga meningkatkan glikogen otot namun hal ini tidak terjadi pada pemberian QE. Berikut adalah tabel tentang kadar glikogen perifer dengan S adalah $P = 0.001$.

Tabel 7. Kadar glikogen perifer pada mencit diabetes setelah pemberian OPE dan QE dengan uji Dunnet

Organ	Kadar glikogen liver (mg/ml) mencit diabetes			
	Kontrol	OPE 0.5	OPE 1	QE
Liver	± 1.5	± 1.4	$\pm 1.9^S$	$\pm 1.9^S$
Otot	± 0.45	± 0.45	$\pm 0.8^S$	± 0.65

Pengukuran stress oksidatif dilakukan dengan mengukur MDA dan SOD di hati. Seluruh perlakuan secara bermakna mampu menurunkan pembentukan MDA tetapi peningkatan formasi SOD secara bermakna hanya terjadi pada OPE 1. Berikut adalah tabel yang menunjukkan kadar MDA dan SOD mencit dengan S adalah 0.05 :

Tabel 8. Stress oksidatif setelah pemberian OPE dan QE dengan uji Dunnet

Uji stress oksidatif	Perlakuan			
	Kontrol	OPE 0.5	OPE 1	QE
MDA ($\mu\text{m/g}$)	± 0.24	$\pm 0.16^S$	$\pm 0.16^S$	$\pm 0.16^S$
SOD (unit/mg)	± 23	± 22	$\pm 37^S$	± 33

Pengukuran beban inflamasi dilakukan dengan mengukur ekspresi gen IL-6 pada hati menggunakan PCR dan mengukur kadar protein IL-6. OPE 1 dan Q dapat menurunkan IL-6 secara bermakna dibandingkan kontrol. Terakhir, pada pemberian OPE dan QE juga terjadi peningkatan ekspresi Glut-4 dan peningkatan Insulin Resistance (IR) yang berperan dalam uptake glukosa ke jaringan.

Tabel 9. Beban inflamasi, GLUT-4 dan IR pada bawang merah yang telah diberi OPE dan QE (uji Dunnet)

Ekspresi gen (fold of control)	Perlakuan		
	Kontrol	OPE 1	QE
IL-6	± 1.0	$\pm 0.75^S$	$\pm 0.6^S$
GLUT-4	± 1.0	$\pm 1.5^S$	$\pm 1.7^S$
IR	± 1.0	$\pm 1.5^S$	$\pm 1.7^S$

Selanjutnya adalah penelitian S. Pradeep (2017) yang bertujuan untuk membuktikan efek bawang merah dan fenugreek dalam menurunkan beban oksidatif pada mencit diabetes. Mencit diabetes diberikan diberikan masing-masing salah satu dari perlakuan yaitu bubuk biji fenugreek, bubuk bawang merah, dan kombinasi keduanya. Bubuk yang digunakan akan di masukan kedalam makanan mencit sebesar 10 % untuk fenugreek, 3% bawang merah, dan gabungan keduanya. Perlakuan diberikan selama 8 minggu. Setelah 8 minggu, mencit akan diukur kadar stress oksidatif MDA nya menggunakan TBARS dan diukur SOD nya. Berikut adalah tabel uji MDA dan SOD pada mencit dengan S adalah signifikansi $p < 0.05$.

Tabel 10. Stress oksidatif setelah pemberian bawang, fenugreek, dan kombinasi dengan uji Dunnet

Uji stress oksidatif	Perlakuan			
	Kontrol	Fenugreek	Bawang merah	Kombinasi
MDA ($\mu\text{m/g}$)	1.73	1.38 ^S	1.34 ^S	1.14 ^S
SOD (unit/mg)	± 23	± 22	$\pm 37^S$	± 33

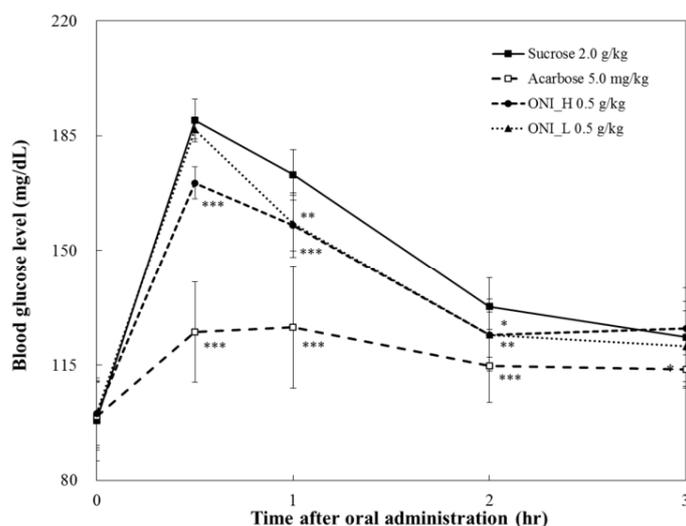
Terakhir adalah penelitian oleh S. Pradeep (2017) untuk mengamati efek bawang merah dan fenugreek dalam meningkatkan Sensitivitas insulin dimana perlakuan yang dilakukan serupa dengan penelitian sebelumnya. Pengukuran yang dilakukan adalah pengukuran insulin resistance (IR) dan fungsi sel beta (HOMA-B). Berikut adalah tabel perubahan Sensitivitas insulin dan fungsi sel beta yang terjadi pada penelitian dengan S merupakan $p < 0.05$:

Tabel 11. Sensitivitas insulin setelah pemberian bawang, fenugreek, dan kombinasi dengan uji Dunnet

Uji stress oksidatif	Perlakuan			
	Kontrol	Fenugreek	Bawang merah	Kombinasi
IR	20.05	17.08	18.20	17.44
HOMA-B	11.1	21.8	22.4 ^S	25.9 ^S

4.2.3 Efek Post Prandial Pada Mencit Sehat

Terdapat dua penelitian yang meneliti kemampuan bawang merah dalam menekan peningkatan kadar gula darah post prandial. Penelitian pertama adalah penelitian Y Kang et al (2018) yang bertujuan untuk melihat bagaimana dampak ARC dari hasil proses pemanasan bawang merah terhadap kadar gula darah post-prandial mencit. ARC dapat menghambat enzim yang menghidrolisis karbohidrat sehingga menghambat penyerapan karbohidrat di usus dan pada akhirnya menurunkan kadar gula darah post-prandial. Pengujian dilakukan pada mencit yang diberi pakan sukrosa. Dalam pembuatan ekstrak, bawang merah dipanaskan menggunakan evaporator vakum. Bawang merah dipanaskan pada suhu 90 C selama 3 jam untuk ekstrak kategori rendah panas (ONI_L) dan selama 5 jam untuk kategori tinggi panas (ONI_H). Setelah dipanaskan, Ekstrak bawang merah diberikan bersama pakan sukrosa mencit yang kemudian mencit akan diukur gula darah pada jam ke-6 setelah pemberian. Pada pengujian TOG, Kelompok ONI_L tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kontrol. Hasil ini berbeda dengan ONI_H yang pada 30 menit pertama yang menunjukkan penurunan gula darah yang bermakna ($p < 0.001$).



sumber :Kang Y, et al, 2018, Calorie Restriction Effect of Heat-Processed Onion Extract (ONI) Using In Vitro and In Vivo Animal Models

Gambar 3 penurunan gula darah post prandial akibat pemberian ekstrak bawang merah

Penelitian terakhir adalah penelitian Kim S, et al yang bertujuan meneliti efek antidiabetes dari ekstrak kulit bawang merah serta dampaknya terhadap enzim pencernaan yang berperan dalam proses penyerapan glukosa. Bawang merah dikupas kulitnya, kemudian kulit bawang digerus dan diaduk dalam cairan ethyl alcohol selama 24 jam. Ekstrak kulit bawang merah (EOS) kemudian disaring dan dikeringkan dengan metoda freeze drying. Penelitian menunjukkan jika EOS dan quercetin dapat secara bermakna menghambat α -glucosidase terutama sukrase. Hasil penelitian menunjukkan bahwa EOS dan quercetin secara bermakna meredam peningkatan kadar glukosa post prandial setelah 30 menit pemberian sukrosa. Pada waktu yang sama pemberian EOS dan quercetin juga menyebabkan penurunan area-under-the-curve (AUC) dan kadar maksimum (Cmax) gula darah mencit, dengan EOS mengakibatkan penurunan lebih rendah dibandingkan quercetin. Namun pada jam ke 0.6, terjadi peningkatan gula darah pada mencit yang diberikan EOS. Peningkatan gula darah ini bergerak mendekati kadar gula darah mencit kontrol pada jam ke 1. Hal ini membuktikan kalau salah satu mekanisme dari kemampuan antidiabetes bawang merah adalah dengan menunda waktu penyerapan

dari glukosa. Berikut adalah tabel perubahan kadar gula darah post-prandial pada mencit dengan (*) adalah $p < 0.05$, (**) adalah $p > 0.01$, dan (***) adalah $p > 0.001$:

Tabel 12. Dampak pemberian bawang merah (EOS) dan quercetin terhadap gula darah post prandial (uji T tidak berpasangan)

No.	Jam	Perlakuan		
		kontrol	EOS	Quercetin
1	0.5	±178	±120**	±140**
2	1	±160	±158	±135
3	2	±138	±130	±110
4	AUC(h.mg/dL)	281	259***	256*
5	Cmax (mg/dl)	177	152**	144**
6	Tmax (jam)	0.5	1.0*	0.5

5. DISKUSI

Penelitian Chul-Won Lee et al. yang menggunakan produk jus bawang merah komersial pada mencit menunjukkan efek hipoglikemik akut dan subakut yang bermakna. Pemberian akut menimbulkan peningkatan gula darah 30 menit pertama yang kemudian diikuti dengan penurunan sebesar 18 mg/dl setelah 6 jam. Peningkatan gula darah berasal dari cystein yang memiliki sifat glukogenik (7). Menurut Chul-Won Lee sifat glukogenik pada awal pemberian bawang merah bermanfaat untuk menangkalkan keadaan hipoglikemia dari efek antidiabetes yang akan terjadi setelahnya (7). Pada penelitian Lee yang selanjutnya bawang merah diberikan selama tujuh hari berturut-turut dan terjadi penurunan sebesar 51 mg/dl dibandingkan dengan hari pertama (7). Hasil serupa ditunjukkan oleh penggunaan bubuk bawang merah utuh selama delapan minggu (subkronis) pada penelitian Ulger (8) dan selama 6 minggu pada penelitian S. Pradeep (9). Pada penelitian Ulger terjadi penurunan glukosa sebesar 47 mg/dl pada minggu ke delapan dibandingkan dengan minggu (8). Penurunan ini diakibatkan terutama oleh S-methyl cysteine sulfoxide (8). dan S-allylcysteine sulfoxide (8) yang menstimulasi sel Beta pankreas untuk membentuk insulin lebih banyak. Efek cepat dan efek jangka panjang bawang merah dapat membantu menurunkan kadar gula darah penderita diabetes, bahkan jika digunakan beriringan dengan obat farmakologi dapat mengurangi dosis obat tersebut.

Salah satu mekanisme penyakit diabetes adalah terjadinya resistensi insulin dan penurunan fungsi sel beta pankreas yang mengakibatkan penurunan uptake glukosa sehingga menurunkan kadar (10). Pada penelitian J. Jung dan S. Pradeep pemberian bawang merah dapat menurunkan tingkat resistensi insulin dan fungsi sel beta pankreas. Pada penelitian J.Jung juga menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang merah dapat meningkatkan kadar glikogen hati secara signifikan. Hasil serupa ditunjukkan oleh pemberian quercetin, namun peningkatan bermakna glikogen pada otot hanya terjadi pada pemberian bawang merah dan tidak terjadi pada quercetin.. Perbaikan reseptor insulin dan fungsi sel beta diakibatkan oleh bawang merah yang dapat menetralkan radikal bebas yang dapat memicu stress oksidatif pada reseptor insulin dan pankreas. Peningkatan glikogen sendiri dapat menandakan bahwa telah terjadi peningkatan uptake glukosa akibat perbaikan-perbaikan tersebut. Terakhir, efek bawang merah dan quercetin yang lebih terlihat pada hati mungkin dapat dikaitkan dengan lokasi metabolisme

quercetin yang berada di hati. (11). Kemampuan bawang merah dalam memperbaiki resistensi insulin dan meningkatkan fungsi sel beta dapat dimanfaatkan memperlambat perjalanan penyakit diabetes (12)

Penelitian J Jung juga menunjukkan hasil unik dimana bawang merah utuh lebih efektif dalam meningkatkan kadar glikogen dibandingkan dengan quercetin murni. Hal ini cukup unik karena dari seluruh fitokimia bawang merah, sekitar 16% merupakan quercetin (13). dan bahkan disebut sebagai zat flavonoid utama bawang merah (14). Hasil serupa ditunjukkan pada penelitian oleh S. Kim. menunjukkan bahwa ekstrak bawang merah utuh lebih tinggi potensinya dibandingkan dengan quercetin murni. Ini terjadi karena bawang merah memiliki kemampuan lain yang tidak dimiliki atau setidaknya lebih baik dibandingkan quercetin murni (2) dan aktivitas fitokimia lain yang saling bersinergi (7).

J Jung selanjutnya mengukur kemampuan bawang merah dalam menurunkan beban radikal bebas dan beban (7). Peningkatan radikal bebas dan peningkatan inflamasi kronis merupakan faktor penting dalam perkembangan penyakit DM dan komplikasinya (15). J jung mengukur beban stres oksidatif menggunakan MDA dan SOD pada liver (7). (MDA) adalah hasil sisa dari peroksidasi lipid yang akan bereaksi dengan radikal bebas (16) sedangkan superoxide dismutase (SOD) merupakan salah satu mekanisme tubuh untuk mengurangi anion superoxide yang dapat merusak sel (17). Penelitian J Jung menunjukkan bawang merah dan quercetin secara bermakna dapat menghambat pembentukan MDA hati, namun peningkatan SOD hati hanya terjadi pada pemberian bawang merah sebesar 1% saja (7). Temuan ini membuktikan bahwa bawang merah dan zat aktif quercetin di dalamnya memiliki kemampuan untuk menurunkan beban oksidatif tubuh bebas (18). Kemampuan bawang merah dalam meningkatkan MDA hati selaras dengan penelitian S Pradeep (2016). Namun peningkatan SOD yang hanya terjadi pada pemberian bawang merah tapi tidak terjadi pada pemberian quercetin bertentangan dengan penelitian yang dibuat Viera E. Penelitian Viera menunjukkan bahwa quercetin dapat menurunkan kadar SOD akibat kemampuan antioksidan (19) sedangkan pada penelitian S.Pradeep SOD menurun tidak signifikan. Walaupun begitu terdapat perbedaan pada metode penelitian diantara Viera dengan J Jung. Penelitian J Jung menggunakan mencit yang diinduksi diabetes (7). sedangkan Viera menggunakan mencit yang hanya diinduksi sirosis hepar (19) sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut terkait perbedaan dari variabel yang digunakan. Terkait dengan perbedaan hasil SOD dengan S.Pradeep, terdapat kemungkinan terjadi akibat perbedaan jenis sediaan bawang merah dimana J.Jung menggunakan kulit bawang merah yang lebih kaya akan fitokimia dibandingkan dengan ulas bawang yang digunakan S,Pradeep (20). Selanjutnya J.Jung mengukur pengaruh pemberian bawang merah terhadap beban inflamasi mencit dengan mengukur ekspresi IL6 mencit. IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang dalam jangka panjang dapat mengakibatkan kerusakan reseptor insulin (21). Penelitian J Jung menunjukkan bahwa pemberian bawang merah dan quercetin dapat mengurangi ekspresi IL-6 pada mencit diabetes (7). Hasil ini serupa ditunjukkan oleh penelitian Elberry.et al yang menunjukkan hasil serupa (Elberry et al., 2014). Kombinasi dari kemampuan bawang merah dalam menurunkan beban radikal bebas dan beban inflamasi yang dapat bermanfaat untuk memperlambat perjalanan penyakit diabetes dan mencegah komplikasinya (Moher et al., 2015).

Gula darah post-prandial telah diduga sebagai salah satu etiologi dari penyakit metabolik kronis seperti DMT2 dan penyakit jantung. Hal ini terjadi karena gula darah post prandial yang tinggi dapat meningkatkan berat badan dengan cepat dan dihubungkan dengan resistensi insulin. (Blaak et al., 2012). Pada penelitian Kang Y pemberian 500 mg ekstrak bawang merah yang telah dipanaskan mengakibatkan gula darah post prandial mencit menjadi lebih rendah sebesar 19.04mg/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0.001$). Kang Y berpendapat efek post prandial pada bawang merah berasal dari ARC bawang merah, namun tidak menutup kemungkinan adanya efek sinergis dari quercetin. ARC merupakan hasil dari pemanasan komponen-komponen pada bawang merah. ARC yang paling banyak timbul adalah arginin-fructose (AF) and arginyl-fructosyl-glucose (AFG) (Kang et al., 2018). AF memiliki kemampuan sebagai inhibitor alpha glucosidase pada mencit yang dapat menurunkan penyerapan glukosa di usus sehingga menghambat peningkatan gula darah post-prandial (7). Penelitian Kim J juga menunjukkan hasil yang serupa, namun penelitian Kim J juga menunjukkan adanya penurunan Area Under the Curve (AUC) gula darah post prandial (2). Perbedaan lainnya adalah Kim S tidak membandingkan dampak pengaruh suhu terhadap efek bawang merah sehingga mengesampingkan

peran ARC. Kim S berpendapat kemampuan inhibisi alpha-glucosidase bawang merah merupakan sinergi dari fitokimia bawang merah dan bukan hanya kerja satu fitokimia seperti quercetin saja (2). Kemampuan ARC dan fitokimia dari bawang merah yang menghambat alpha-glucosidase dapat bermanfaat untuk mencegah resistensi insulin akibat peningkatan cepat gula darah post-prandial.

Penelitian Kang Y juga menunjukkan bawang merah yang dipanaskan lebih lama membentuk ARC lebih banyak sehingga menurunkan gula darah post prandial lebih baik dibandingkan dengan bawang yang dipanaskan lebih sedikit (22). Temuan ini kontradiktif dengan penelitian Ulger yang menunjukkan bahwa bawang merah yang dipanaskan pada suhu yang lebih tinggi justru memiliki kemampuan hipoglikemik yang lebih rendah (8). Hal ini kemungkinan terjadi akibat perbedaan cara pemrosesan bawang merah (7). Dalam proses pembuatan sediaan bawang merah dengan suhu tinggi, Kang Y menggunakan evaporator vakum yang dijaga pH-nya sedangkan Ulger hanya memanaskan bawang dengan tungku pemanas. Quercetin, salah satu fitokimia utama bawang merah, mudah rusak saat terpapar suhu tinggi terutama pada keadaan alkali sehingga pemrosesan yang berbeda tersebut dapat menghasilkan kadar fitokimia dan kemampuan antidiabetes yang berbeda pula (7).

6. Kesimpulan

Bawang merah memiliki potensi yang kuat sebagai antidiabetes dengan berbagai mekanisme. Walaupun begitu, masih banyak hal yang perlu dipelajari lebih dalam terkait efek antidiabetes bawang merah seperti apa saja yang dapat mempengaruhi kemampuan antidiabetes bawang merah serta mekanisme antidiabetes bawang merah. Dari hasil Systematic Literature Review ini dapat disimpulkan bahwa:

- Bawang merah (*Allium cepa* L) dapat bermanfaat sebagai antidiabetes
- Efek hipoglikemik bawang merah beberapa diantaranya berasal dari peningkatan uptake glukosa pada jaringan, menurunkan beban stres oksidatif pada tubuh, dan menurunkan inflamasi tubuh.
- Kulit bawang merah memiliki kemampuan menangkal antioksidan lebih baik dibandingkan dengan ulas bawang.
- Bawang merah memiliki kemampuan untuk menurunkan gula darah post prandial sehingga dapat mencegah dan membantu mengobati diabetes.
- Efek hipoglikemik bawang merah merupakan aktivitas sinergis dari berbagai kandungan di dalam bawang merah
- Pemrosesan bawang merah akan berdampak pada efek antidiabetes bawang merah
- Suhu dapat mempengaruhi kemampuan antidiabetes bawang merah
- Bawang merah memiliki kemampuan antidiabetes lebih kuat dibandingkan dengan quercetin murni akibat adanya fitokimia lain yang bekerja sinergis.
- Bawang merah dapat memperlambat perkembangan penyakit DM dengan memperlambat resistensi insulin dan meningkatkan fungsi sel beta pankreas
- Bawang merah memiliki potensi sebagai terapi spesifik dalam komplikasi DM di liver.

7. Referensi

- [1]. WHO Library. Global Report on Diabetes. Isbn [Internet]. 2016;978:6–86. Available from: <http://www.who.int/about/licensing/>
- [2] Kim S-H, Jo S-H, Kwon Y-I. Effects of Onion (*Allium cepa* L.) Extract Administration on Intestinal α -Glucosidases Activities and Spikes in Postprandial Blood Glucose Levels in SD Rats Model. *Int J Mol Sci.* 2011;6(12):3757–3769.
- [3] Hariyati RTS. Mengenal Systematic Review Theory dan Studi Kasus. *J Keperawatan Indones.* 2010;13(2):124–32.
- [4] Armstrong R, Hall BJ, Doyle J, Waters E. Cochrane Update ‘ Scoping the scope ’ of a cochrane review. 2011;33(1):147–50.
- [5] Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. 2015;1–9.

- [6] Joanna Briggs Institute. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies - Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. 2020;1–5. Available from: https://joannabriggs.org/critical_appraisal_tools
- [7] Lee CW, Lee HS, Cha YJ, Joo WH, Kang DO, Moon JY. In vivo investigation of anti-diabetic properties of ripe onion juice in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Prev Nutr Food Sci*. 2013;18(3):169–74.
- [8] Ülger TG, Çakiroglu FP. The effects of onion (*Allium cepa* L.) dried by different heat treatments on plasma lipid profile and fasting blood glucose level in diabetic rats. *Avicenna J Phytomed*. 2020;4(10):325–33.
- [9] Pradeep SR, Srinivasan K. Amelioration of hyperglycemia and associated metabolic abnormalities by a combination of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) in experimental diabetes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017;28(5):493–505.
- [10] J.Larry J. Harrison *Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: McGrawHill; 2017. 1–577 p.
- [11] Jung JY, Lim Y, Moon MS, Kim JY, Kwon O. Onion peel extracts ameliorate hyperglycemia and insulin resistance in high fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr Metab* [Internet]. 2011;8(1):18. Available from: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/8/1/18>
- [12] Pradeep SR, Srinivasan K. Amelioration of hyperglycemia and associated metabolic abnormalities by a combination of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and onion (*Allium cepa*) in experimental diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;42(8):816–28.
- [13] Jung HJ, Wee JH, Kim KM, Sung HM, Shin HK. Effect of onion (*Allium cepa*) ultra-high pressure processing and hot water extracts on the serum cholesterol level in high cholesterol-fed rats. *Food Sci Biotechnol*. 2015;24(1):287–94.
- [14] Lee BK, Jung YS. *Allium cepa* Extract and Quercetin Protect Neuronal Cells from Oxidative Stress via PKC- ϵ Inactivation/ERK1/2 Activation. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
- [15] Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus Micro- and Macrovascular Complications: Avenues for a Mechanistic-Based Therapeutic Approach. *Curr Diabetes Rev*. 2012;7(5):313–24.
- [16] Moreto F, De Oliveira EP, Manda RM, Burini RC. The higher plasma malondialdehyde concentrations are determined by metabolic syndrome-related glucolipototoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
- [17] Di Naso FC, Simoes Dias A, Porawski M, Marroni NAP. Exogenous superoxide dismutase: Action on liver oxidative stress in animals with streptozotocin-induced diabetes. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011.
- [18] Habbu P, Madagundi S, Shastry R, Vanakudri R, Kulkarni V. Preparation and Evaluation of Antidiabetic Activity of *Allium cepa*-Phospholipid Complex (Phytosome) in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *RGUHS J Pharm Sci*. 2016;5(4):132–41.
- [19] Vieira EK, Bona S, Di Naso FC, Porawski M, Tieppo J, Marroni NP. Quercetin Treatment Ameliorates Systemic Oxidative Stress in Cirrhotic Rats. *ISRN Gastroenterol*. 2011;2011:1–6.
- [20] Rodrigues AS. Onions: A Source of Flavonoids. In: Almeida DPF, editor. Rijeka: IntechOpen; 2017. p. Ch. 20. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.69896>
- [21] Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2017;27(3):229–36.
- [22] Kang YR, Choi HY, Lee JY, Jang SI, Kang H, Oh JB, et al. Calorie restriction effect of heat-processed onion extract (ONI) using in vitro and in vivo animal models. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):1–10.