

Kajian Pustaka Tanaman-tanaman yang Memiliki Potensi sebagai Antiosteoarthritis

Sri Nur Azizah*, Indra Taufiq Maulana, dan Kiki Mulkiya

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*srinurazizah65@gmail.com, indra.topik@gmail.com, kikumulkiya19@gmail.com

Abstract. Osteoarthritis is a degenerative health disorder associated with cartilage or joint damage. Osteoarthritis is characterized by inflammation of the joints of the neck, hands, waist, back, especially the knee joints. The causes of osteoarthritis can be influenced by various things including thickening of the bone capsule and loss of cartilage. This study aims to identify and collect data on various plants that have anti-osteoarthritis potential from active ingredients that can be widely developed for osteoarthritis. Literature review conducted in a structured and systematic manner on a number of national and international articles obtained from *databases* research journal. The results of this study indicate that plants that have potential as anti-osteoarthritis, such as pomegranate peel, jinmu-tang extract, turmeric rhizome, malacca fruit, chervil leaves, and ginger rhizome are characterized by the IC_{50} . The IC_{50} is a concentration of the sample that can cause inhibition of various activities by 50%. Samples that have potential as antiosteoarthritis have a low IC_{50} value and are carried out using several methods, namely in vivo and in vitro methods. It can be concluded that plants that have potential as anti-osteoarthritis are able to inhibit the type-II collagenase enzyme, which is by using appropriate methods and active ingredients from plants.

Keywords: *Osteoarthritis, Plant, Study*

Abstrak. Osteoarthritis adalah gangguan kesehatan degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan tulang rawan atau sendi. Osteoarthritis ditandai dengan adanya peradangan pada sendi leher, tangan, pinggang, punggung, terutama pada sendi lutut. Penyebab terjadinya osteoarthritis dapat dipengaruhi berbagai macam diantaranya penebalan kapsul tulang dan hilangnya tulang rawan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan mengumpulkan data berbagai tanaman yang memiliki potensi antiosteoarthritis dari bahan aktif yang dapat dikembangkan secara luas untuk penyakit osteoarthritis. Kajian Pustaka yang dilakukan secara terstruktur dan sistematis terhadap sejumlah artikel nasional dan internasional yang didapatkan dari *database* jurnal penelitian. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tanaman-tanaman yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis, seperti kulit buah delima, ekstrak jinmu-tang, rimpang kunyit, buah malaka, daun chervil, dan rimpang jahe yang ditandai dari parameter hasil IC_{50} . IC_{50} merupakan suatu konsentrasi dari sampel yang dapat menyebabkan penghambatan berbagai aktivitas sebesar 50%. Sampel yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis memiliki nilai IC_{50} rendah dan dilakukan dengan beberapa metode yaitu metode in vivo dan metode in vitro. Dapat disimpulkan bahwa tanaman-tanaman yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis mampu menghambat enzim kolagenase tipe-II, dimana dengan menggunakan metode dan bahan aktif dari tanaman yang sesuai.

Kata Kunci: *Osteoarthritis, Kajian, Tanaman*

A. Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) adalah gangguan kesehatan degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan tulang rawan atau sendi. Dimana terjadi kekakuan dan peradangan pada persendian yang ditandai dengan kerusakan tulang rawan sendi sehingga menyebabkan nyeri pada sendi leher, tangan, pinggang, punggung, terutama pada sendi lutut (Kalim & Wahono, 2019). Penyebab terjadi OA yaitu dapat dipengaruhi berbagai macam diantaranya penebalan kapsul tulang dan hilangnya tulang rawan (Yubo *et al.*, 2017).

Penyakit OA terjadi adanya suatu gesekan tulang rawan yang ditandai dengan penipisan tulang rawan serta adanya pembentukan tulang baru pada permukaan persendiannya. Sehingga, terjadi nyeri dan menjadi gejala utama pada sendi yang mengalami OA. Dengan memberikan terapi *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) pada penderita OA bertujuan untuk mengurangi gejala, namun dengan demikian tidak untuk menghentikan proses terjadinya OA (Rahmawati *et al.*, 2018).

Selain diberikannya terapi NSAIDs dapat juga dilakukan dengan penanganan cara fisioterapi dan operasi pada pasien. Dimana cara fisioterapi yang bertujuan untuk memperkuat otot-otot di sekitar persendian serta dapat meningkatkan fleksibilitas terhadap sendi dan juga otot untuk mengurangi rasa sakit, sedangkan cara operasi bertujuan untuk memperbaiki atau mengganti tulang rawan yang sudah rusak agar penderita dapat mudah bergerak (IRA, 2014).

Dari berbagai kemajuan di bidang kesehatan dan penanganan penyakit, sehingga mengalami perubahan kearah yang lebih baik. Dimana suatu bahan yang dapat dijadikan sumber obat baru yaitu bisa menggunakan tanaman-tanaman obat (Herbie, 2015). Menurut Herbie (2015) menyatakan bahwa tanaman obat merupakan tanaman yang memiliki khasiat bagi kesehatan manusia serta dapat digunakan sebagai bahan untuk membuat obat baru yang relatif lebih aman dengan kebenaran bahan yang menentukan tercapai atau tidaknya efek terapi yang diinginkan. Salah satu contoh tanaman yang memiliki potensi menangani penyakit OA yaitu memiliki rasa hangat, pedas dan pahit (Farizal *et al.*, 2018). Keuntungan menggunakan tanaman obat yaitu memiliki banyak khasiat dan aman digunakan jangka panjang (Marwati & Amidi, 2018). Sedangkan dengan pemakaian obat kimia harus dilakukan dengan beberapa tahapan pemberian obat, dimana penanganan penyakit OA dengan jangka waktu yang panjang akan mengakibatkan efek negatif pada ginjal, hati dan saluran pencernaan (Bang *et al.*, 2009).

Upaya untuk mengetahui dan mengumpulkan data berbagai tanaman yang memiliki potensi antiosteoarthritis, dari bahan aktif untuk dapat dikembangkan secara luas dan dapat diketahui memiliki efek farmakologi baik untuk penyakit OA. Dilakukan dengan kajian basis *Systematic Literature Review* (SLR).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: Tanaman apa saja yang memiliki potensi terhadap terapi osteoarthritis. Serta mekanisme dan kandungan senyawa apa saja yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis dari setiap tanaman.

B. Metodologi Penelitian

Pada penelitian ini dilakukan dengan *Systematic Literature Review* (SLR) atau suatu kajian pustaka terstruktur dan sistematis. Penelitian yang dilakukan dengan cara menelaah hasil dari penelitian yang telah dipublikasikan bersumber dari jurnal nasional dan jurnal internasional yang didapatkan dari *database* jurnal penelitian. Dengan tujuan untuk dapat mengetahui dan mengumpulkan tanaman-tanaman yang memiliki potensi antiosteoarthritis. Studi literatur ini, dilakukan dengan beberapa tahap, diantaranya:

Tahap pertama yaitu *identification*, dilakukan dengan mengacu pada sumber *database* yaitu Pubmed, Google Scholar dan Science Direct. Dengan melakukan pencarian menggunakan kata kunci yang ditetapkan. Kemudian, tahap kedua yaitu *screening*, dilakukan dengan mengacu pada kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Beberapa kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang sudah ditetapkan. Selanjutnya, tahap ketiga yaitu *eligibility*, dilakukan dengan cara mengekstraksi data terhadap artikel yang terpilih karena harus memenuhi kriteria

inklusi dan kriteria eksklusi. Dimana untuk dapat mensintesis data yang dilakukan dari tiap-tiap artikel jurnal yang terpilih. Setelah mendapatkan data-data yang sudah diperoleh, lalu diekstraksi dan disintesis. Lalu, tahap keempat yaitu *included*, dimana tahap ini yang akan menghasilkan artikel jurnal yang sesuai dengan ketentuan yaitu mengenai tanaman-tanaman yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis. Dengan hasil analisis penelitian berdasarkan analisis kuantitatif dan analisis kualitatif yang dapat memenuhi persyaratan dan kriteria untuk dilakukan analisis lebih lanjut serta menjadikan sumber yang dapat diambil untuk bisa dilakukan pelaporan pada penelitian.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Berdasarkan hasil studi literatur mengenai tanaman-tanaman yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis ditampilkan pada Tabel 1. Diperoleh sebanyak tujuh jurnal artikel ilmiah yang dinilai memenuhi kriteria inklusi dalam penelusuran pustaka ini. Dilihat dari hasil parameter yang digunakan sebagai penunjukan aktivitas sampel yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis adalah nilai *Inhibition Concentration* (IC_{50}). IC_{50} merupakan konsentrasi dari sampel yang dapat menyebabkan penghambatan berbagai aktivitas sebesar 50%, salah satunya yaitu menghambat enzim. Sampel yang memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis, maka akan memiliki nilai IC_{50} yang rendah (Pamungkas *et al.*, 2016).

Penelitian yang ditemukan adalah penelitian yang menguji tentang aktivitas antiosteoarthritis dengan metode pengujian OA yang berbeda yaitu metode *in vivo* dan *in vitro*. Metode *in vivo* dilakukan dengan proses penginduksian mediator inflamasi salah satunya yaitu induksi kolagen. Sedangkan, metode *in vitro* digunakan pengujian dengan *software*. Dengan kedua metode tersebut, bertujuan untuk dapat mengetahui potensi dari sampel sebagai antiosteoarthritis. Dari proses penelusuran pustaka dapat diketahui bahwa terdapat beberapa jenis tanaman yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis, antara lain yang sudah dikenal yaitu buah delima, kunyit dan jahe.

Tabel 1. Tanaman-tanaman yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis

Bagian Bahan	Sumber Simplisia	Metode Ekstraksi	Kandungan Kimia	Metode Uji OA	Mekanisme Aksi	IC_{50} (Inhibitor Concentration)	Daftar Pustaka
Ekstrak kulit buah delima	Pasar lokal, Aminabad, Lucknow, India	Sokletasi menggunakan etanol 95%		Metode <i>in vivo</i> terhadap tikus yang mana hewan uji terlebih dahulu diinduksi menggunakan kolagen	Mengurangi rasa sakit osteoarthritis (OA), menghambat erosi tulang rawan, menghambat kolagenase tipe-II, menghambat erosi kartilago artikular, merusak ekspresi gen kolagenase tipe-II (COL-2) dan menurunkan regulasi pada gen Matrix Metalloprotein (MMP-3) dan siklooksigenase-2 (COX-2)	Nilai IC_{50} (32,0 ± 0,22 µg/mL)	Neelam, <i>et al.</i> , 2020
Ekstrak kulit buah delima	Pasar tradisional China lokal, Taipei, Kota Chiayi, Taiwan	Maserasi menggunakan aseton 70%	Tannin terhidrolisis	Metode <i>in vivo</i> pada hewan uji yaitu tikus wistar diinduksikan dengan kolagenase tipe-II	Mengurangi interleukin (IL)-1 β , memulihkan peradangan, menghambat kolagenase tipe-II, serta mengurangi rasa sakit pada peradangan	Nilai IC_{50} (36,0 µg/mL)	Chia-Jung Lee, <i>et al.</i> , 2018
Ekstrak Jinmu-tang	Daegu, Korea	Distilasi uap suhu 80°C		Metode <i>in vivo</i> pada tikus yang diinduksi ke lutut kanan menggunakan <i>Monosodium Iodoacetate</i> (MIA)	Menghambat tesofosforilasi Ba (p-IKBa) dan siklooksigenase-2 (COX-2), menurunkan antibodi kolagen anti-tipe II dan kolagen IgG, menghambat kolagenase tipe-II, meningkatkan heme-oksigenase-1 (HO-1), menurunkan siklooksigenase-2 (COX-2) dan iNOS (<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>)	Nilai IC_{50} (52,95 ± 0,97 µg/mL)	Doo-Hwa Yang, <i>et al.</i> , 2018
Kurkumin (Ekstrak rimpang kunyit)	Italia, Sigma Aldrich, Milan.	Maserasi menggunakan air	Kurkumin	Metode <i>in vitro</i> untuk menentukan efek penghambatan sinergi, adiktif dan antagonis yang dilihat dari nilai tingkat rata-rata mRNA yang diselidiki dalam kondrosit terstimulasi Lipopolisakarida (LPS) dan	Menghambat aktivitas antiinflamasi, menurunkan dan peningkatan ekspresi mRNA 1L-1 β , serta menghambat kolagenase tipe-II	Nilai IC_{50} (14,28 µg/mL)	Angela D'Ascola, <i>et al.</i> , 2019

				Interleukin 1- β (IL-1 β)			
			Flavocoxid		Menurunkan aktivitas antiinflamasi, serta menghambat kolagenase tipe-II	Nilai IC ₅₀ (91,2 μ g/mL)	
			B-caryophyllene		Menurunkan aktivitas antiinflamasi, memiliki aktivitas analgesik, memiliki potensi antirematik, serta menghambat kolagenase tipe-II	Nilai IC ₅₀ (48,93 μ g/mL)	
			Kombinasi kurkumin dan flavocoxid		Menghambat kolagenase tipe-II, serta mendegradasi tulang rawan	Nilai IC ₅₀ (26,3 μ g/mL)	
			Kombinasi kurkumin dan BCP		Mengurangi faktor transkripsi ekspresi mRNA, menghambat kolagenase tipe-II, serta mendegradasi tulang rawan	Nilai IC ₅₀ (28,28 μ g/mL)	
Ekstrak buah malaka	Indian Gooseberry di National Institute of science communication and information resources (NISCAIR, New Delhi, India.	Maserasi menggunakan air	Asam galat	Metode in vitro ekstrak buah malaka dengan sampel model tulang rawan tikus yang diujikan dengan sampel pasien pengidap OA untuk analisis viabilitas sel	Menghambat kolagenase tipe-II, menginduksi aktivitas kondroprotektif pada eksplan tulang rawan, mendegradasi matriks tulang rawan	Nilai IC ₅₀ (0,05 μ g/mL)	Sumantran N.V, et al., 2007
Ekstrak daun chervil	Heuksando, Korea.	Maserasi menggunakan air	Asam klorogenat	Metode pengujian yang digunakan yaitu dengan metode in vivo dari ekstrak daun chervil yang diuji pada tikus Sprague-Dawley, lalu diinduksi dengan cairan dari pasien pengidap OA	Menghambat kolagenase tipe-II dan proteoglikan, menghambat ekspresi nitrit, <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i> (iNOS), Prostaglandin E2 (PGE-2), siklooksigenase (COX-2), metalloprotein (MMP-3), dan distimulasi interleukin (IL)-1 β , menghambat penghancuran kartilago, menurunkan hilangnya matriks tulang, menghilangkan proteoglikan, mendegradasi kartilago, serta menghambat aktivasi NF-kB	Nilai IC ₅₀ (20 μ g/mL)	Seul Ah Lee, et al., 2018
Ekstrak rimpang jahe	Frederiksberg, Denmark	Maserasi menggunakan etanol 96%	Gingerol dan shagaols	Metode in vitro sampel yang diambil dari pasien OA membran sinovial atau cairan sendi yang sudah diisolasi, lalu dianalisis dalam <i>flow cytometer</i>	Menghambat kolagenase tipe-II, menghambat faktor transkripsi AP-1 dan NF-kB, menghambat siklooksigenase (COX-1) dan (COX-2), mengeluarkan peningkatan sitokin IL-1 β , mengatilis produksi prostaglandin dan tromboksan	Nilai IC ₅₀ (86,0 \pm 23,0 μ g/mL)	Soren Ribel Madse n, et al., 2012

Berdasarkan penelusuran pustaka yang telah dilakukan, menemukan bahwa buah delima, ekstrak jinmu-tang, rimpang kunyit, buah malaka, daun chervil, dan rimpang jahe memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis.

Ekstrak buah delima

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Neelam (2020) ekstrak kulit buah delima diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Kandungan kimia dari ekstrak kulit buah delima diketahui berupa golongan flavonoid, akan tetapi tidak dijelaskan secara spesifik jenis flavonoid yang dimaksud. Metode pengujian pada penelitian ini menggunakan metode in vivo terhadap tikus, terlebih dahulu diinduksikan dengan menggunakan kolagen. Kolagen adalah salah satu kelompok protein yang tidak larut air, serta aktivitas dapat memicu inflamasi (Draeos & Thaman, 2006). Mekanisme aksi yang terjadi pada ekstrak kulit buah delima yaitu dapat mengurangi rasa sakit OA, menghambat erosi tulang rawan, menghambat kolagenase tipe-II, menghambat erosi kartilago articular, merusak ekspresi gen kolagenase tipe-II (COL-2) serta menurunkan regulasi pada gen Matrix Metalloprotein (MMP-3) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh nilai IC₅₀ dari ekstrak kulit buah delima sebesar 32,0 \pm 0,22 μ g/mL.

Menurut Chia-Jung Lee (2018), ekstrak kulit buah delima juga diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Kandungan kimia dari ekstrak kulit buah delima yang teridentifikasi pada penelitian ini yaitu tanin terhidrolisis. Metode pengujian yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan metode in vivo terhadap tikus wistar ke lutut kanannya, terlebih dahulu diinduksikan dengan kolagenase tipe-II. Kolagenase tipe-II bertujuan untuk dapat menghambat kerusakan tulang rawan dan menyebabkan OA (Tsai et al., 2014). Mekanisme aksi yang terjadi pada ekstrak kulit buah delima yaitu mengurangi interleukin (IL)-1 β , memulihkan peradangan, menghambat kolagenase tipe-II, mengurangi rasa sakit pada

peradangan. Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh nilai IC_{50} dari ekstrak kulit buah delima sebesar 36,0 $\mu\text{g/mL}$.

Ekstrak jinmu-tang

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Doo-Hwa Yang (2018) ekstrak jinmu-tang diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Ekstrak jinmu-tang adalah obat tradisional dari Korea, yang terdiri dari berbagai macam komposisi tanaman diantaranya *Aconiti lateralis preparate radix*, *Atractylodis rhizome alba*, *Paeoniae radix alba*, *Hoelin*, dan *Zingiberis rhizome crudus*. Kandungan kimia dari ekstrak jinmu-tang yaitu polifenol dan flavonoid, akan tetapi tidak dijelaskan secara spesifik jenis polifenol dan flavonoid yang dimaksud. Metode pengujian pada penelitian ini menggunakan metode *in vivo* terhadap tikus, lalu diinduksikan ke lutut kanan tikus dengan menggunakan *Monosodium Iodoacetate* (MIA). MIA merupakan suatu zat pemicu OA, serta penghambat gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH) yang dapat menghasilkan pengurangan glikolisis dan dapat menyebabkan perubahan tulang rawan articular yang terkait dengan fitur histologi OA. Selain itu, dapat menginduksi kematian sel dari kondrosit (Won Kyung Kim *et al.*, (2016). Mekanisme aksi yang terjadi pada ekstrak jinmu-tang yaitu dapat menghambat fosforilasi $B\alpha$ ($p\text{-IKB}\alpha$), siklooksigenase-2 (COX-2), dapat menurunkan antibodi kolagen anti-tipe-II kolagen IgG, dapat menghambat kolagenase tipe-II, dapat meningkatkan heme-oksigenase-1 (HO-1), serta dapat menurunkan siklooksigenase-2 (COX-2) dan iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*). Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh nilai IC_{50} dari ekstrak jinmu-tang sebesar $52,95 \pm 0,97 \mu\text{g/mL}$.

Ekstrak rimpang kunyit

Penelitian antiosteoarthritis lainnya dilakukan oleh Angela D'Ascola (2019) terkait senyawa kurkumin dari ekstrak rimpang kunyit. Dalam penelitian ini, senyawa kurkumin diuji dengan metode *in vitro*, dimana dapat ditentukan efek dari penghambatan sebagai antiosteoarthritis dalam interaksi obat sinergis, adiktif dan antagonis yang dilihat dari nilai tingkat rata-rata mRNA yang diselidiki dalam kondrosit terstimulasi Lipopolisakarida (LPS) dan Interleukin 1- β (IL-1 β). Dengan kombinasi pengobatan yang digunakan untuk memperjelas sifat interaksi senyawa diantaranya rimpang kunyit dan flavocoxid dan kurkumin dan *B-caryophyllene* yang dinilai dari Indeks Kombinasi (IK). Dari penelitian tersebut, dapat diketahui beberapa hal. Pertama, mekanisme aksi sebagai antiosteoarthritis dari senyawa kurkumin (ekstrak rimpang kunyit) yaitu dapat menghambat aktivitas antiinflamasi, menurunkan dan peningkatan ekspresi mRNA IL-1 β , serta menghambat kolagenase tipe-II. Kedua, flavocoxid memiliki mekanisme aksi yaitu dapat menurunkan aktivitas antiinflamasi serta menghambat kolagenase tipe-II. Ketiga, β -Caryophyllene (BCP) memiliki mekanisme aksi yaitu dapat menurunkan aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antirematik, serta menghambat kolagenase tipe-II. Keempat, kombinasi kurkumin dan flavocoxid memiliki mekanisme aksi yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II serta mendegradasi tulang rawan. Kemudian, kelima pada kombinasi kurkumin dan BCP memiliki mekanisme aksi yaitu dapat mengurangi faktor transkripsi ekspresi mRNA, menghambat kolagenase tipe-II serta mendegradasi tulang rawan. Berdasarkan hasil dari kelima pengujian tersebut dihasilkan nilai IC_{50} yaitu, pada nilai IC_{50} senyawa kurkumin (ekstrak rimpang kunyit) sebesar 14,28 $\mu\text{g/mL}$, nilai IC_{50} flavocoxid sebesar 91,2 $\mu\text{g/mL}$, nilai IC_{50} BCP sebesar 48,93 $\mu\text{g/mL}$, nilai IC_{50} kombinasi rimpang kunyit dan flavocoxid sebesar 26,3 $\mu\text{g/mL}$, dan nilai IC_{50} kombinasi rimpang kunyit dan BCP sebesar 28,28 $\mu\text{g/mL}$.

Ekstrak buah malaka

Dalam penelitian Sumantran (2007) menggunakan ekstrak buah malaka, diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Kandungan dari ekstrak buah malaka antara lain asam galat. Metode pengujian yang dilakukan dengan menggunakan metode *in vitro* dari ekstrak buah malaka dengan sampel model tulang rawan tikus yang diujikan dengan sampel pasien pengidap OA untuk analisis viabilitas sampel. Mekanisme aksi yang terjadi pada ekstrak buah malaka sebagai antiosteoarthritis yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II, menginduksikan aktivitas kondroprotektif pada eksplan tulang rawan, serta dapat mendegradasi matriks tulang rawan. Berdasarkan hasil pengujian yang diperoleh nilai IC_{50} dari ekstrak buah malaka sebesar 0,05 $\mu\text{g/mL}$.

Ekstrak daun chervil

Seul Ah Lee (2018) melakukan pengujian antiosteoarthritis dari ekstrak daun chervil, diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Kandungan kimia yang ada di dalam ekstrak daun chervil yaitu asam klorogenat. Metode pengujian yang digunakan yaitu dengan metode in vivo dari ekstrak daun chervil yang diuji pada tikus Sprague-Dawley, lalu diinduksi dengan cairan dari pasien yang mengidap OA. Mekanisme aksi yang terjadi pada ekstrak ini yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II dan proteoglikan, menghambat ekspresi nitrit, *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), prostaglandin E2, COX-2, metalloprotein (MMP-3) serta distimulasi interleukin (IL)-1 β , menghambat penghancuran kartilago, menurunkan hilangnya matriks tulang, menghilangkan proteoglikan, mendegradasi kartilago, menurunkan degradasi agregan, kolagenase tipe-II, dan proteoglikan, serta menghambat aktivasi NF-kB. Berdasarkan hasil pengujian nilai IC₅₀ dari ekstrak daun chervil sebesar 20 μ g/mL.

Ekstrak rimpang jahe

Penelitian yang dilakukan oleh Soren Ribel Madsen (2012) tentang ekstrak rimpang jahe, diketahui memiliki aktivitas antiosteoarthritis. Kandungan kimia dari ekstrak rimpang jahe yaitu gingerol dan shagaols. Metode pengujian yang dilakukan secara in vitro, sampel yang diambil dari pasien OA yaitu dari membran sinovial atau cairan sendi yang sudah diisolasi, lalu dianalisis dalam *flow cytometer*. Mekanisme aksi dari ekstrak rimpang jahe ini yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II, menghambat faktor transkripsi AP-1 dan NF-kB, menghambat siklooksigenase-1 (COX-1) dan (COX-2), mengeluarkan peningkatan sitokin IL-1 β serta mengkatalis produksi prostaglandin dan tromboksan. Berdasarkan hasil pengujian nilai IC₅₀ dari ekstrak rimpang jahe sebesar 86,0 \pm 23,0 μ g/mL.

Dari **Tabel 1**, dilakukan kembali penelusuran pustaka terhadap beberapa tanaman yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis. Ditemukan bahwa terdapat mekanisme aksi yang serupa yaitu berupa penghambatan kolagenase tipe-II.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Neelam (2020) tentang kulit buah delima dengan menggunakan metode ekstraksi sokletasi dengan pelarut etanol 95%. Ekstrak kulit buah delima teridentifikasi memiliki senyawa kandungan flavonoid, akan tetapi tidak dijelaskan secara spesifik jenis flavonoid yang dimaksud. Senyawa flavonoid diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis, dimana flavonoid memiliki efek untuk memodulasi fungsi enzim serta flavonoid juga termasuk ke dalam senyawa fenolik (Khoirunnisa & Sri, 2019). Kandungan flavonoid menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak kulit buah delima yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II, mengurangi rasa sakit OA, menghambat erosi tulang rawan, menghambat erosi kartilago articular, merusak ekspresi gen kolagenase tipe-II (COL-2), dan menurunkan regulasi pada gen metalloprotein (MMP-3) serta siklooksigenase-II (COX-2). Kolagenase tipe-II merupakan salah satu enzim kolagenase yang berfungsi untuk memperbaiki radang pada jaringan serta dapat mempercepat proses penyembuhan luka (Rilley & Herman, 2005). Berdasarkan nilai IC₅₀, ekstrak kulit buah delima menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 32,0 \pm 0,22 μ g/mL, yang berarti ekstrak kulit buah delima berpotensi sangat kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Penelitian tentang kulit buah delima juga dilakukan oleh Chia-Jung Lee (2018) namun, menggunakan metode ekstraksi maserasi dengan pelarut aseton 70%. Ekstrak kulit buah delima teridentifikasi memiliki senyawa kandungan tanin terhidrolisis. Tanin terhidrolisis diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis yang berfungsi untuk dapat menurunkan/menghentikan peradangan serta termasuk ke dalam senyawa fenolik (Patra & Saxena, 2010). Kandungan tanin terhidrolisis menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak kulit buah delima yaitu dapat menghambat kolagenase tipe-II, mengurangi interleukin (IL)-1 β , memulihkan peradangan, mengurangi rasa sakit pada peradangan. Berdasarkan nilai IC₅₀, ekstrak kulit buah delima menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 36,0 μ g/mL, yang berarti ekstrak kulit buah delima berpotensi sangat kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Kemudian, Dwo-Hwa Yang (2018) melakukan penelitian tentang ekstrak jinmu-tang. Di dalam jinmu-tang terkandung lima jenis bahan tanaman diantaranya *Aconiti lateralis preparate radix*, *Atractylodis rhizome alba*, *Paeoniae radix alba*, *Hoelin*, dan *Zingiberis rhizome crudus*. Ekstrak jinmu-tang merupakan obat tradisional dari Korea. Pengujian ekstrak

jinmu-tang dilakukan dengan metode ekstraksi distilasi uap dengan suhu 80°C. Ekstrak jinmu-tang teridentifikasi memiliki senyawa kandungan polifenolik dan flavonoid, akan tetapi tidak dijelaskan secara spesifik jenis polifenol dan flavonoid yang dimaksud. Polifenolik diduga memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis yang berfungsi dapat menghambat, mencegah terjadi OA sehingga baik untuk kesehatan, serta polifenolik termasuk ke dalam senyawa fenolik (Elma *et al.*, 2018). Flavonoid juga diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis, flavonoid memiliki efek untuk memodulasi seluler fungsi enzim serta flavonoid termasuk ke dalam senyawa fenolik (Khoirunnisa & Sri, 2019). Dari kedua kandungan senyawa tersebut, menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak jinmu-tang yaitu dapat menghambat fosforilasi $\text{B}\alpha$ (PIK $\text{B}\alpha$) dan siklooksigenase-II (COX-2), menurunkan antibodi kolagen anti-tipe II dan kolagen IgG, menginhibisi kolagenase tipe-II, meningkatkan hemeoksigenase-1 (HO-1), menurunkan siklooksigenase-2 (COX-2) dan iNOS (*Inducible Nitric Oxide Synthase*). Berdasarkan nilai IC_{50} , ekstrak jinmu-tang menghasilkan nilai IC_{50} sebesar $52,95 \pm 0,97$ $\mu\text{g/mL}$, yang berarti ekstrak jinmu-tang berpotensi kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Selanjutnya, Angela D'Ascola (2019) melakukan penelitian tentang senyawa kurkumin dari rimpang kunyit dengan menggunakan metode ekstraksi maserasi dengan pelarut air. Ekstrak rimpang kunyit teridentifikasi memiliki senyawa kandungan yaitu kurkumin. Kurkumin diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis yang juga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Khasiat kurkumin ini dapat mengobati berbagai jenis penyakit. Kurkumin juga termasuk ke dalam senyawa fenolik (Masuda *et al.*, 1993). Kandungan kurkumin menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak rimpang jahe yaitu dapat menghambat aktivitas antiinflamasi, menurunkan dan meningkatkan ekspresi mRNA 1L-1 β serta dapat menginhibisi kolagenase tipe-II. Berdasarkan nilai IC_{50} , ekstrak rimpang kunyit menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 14,28 $\mu\text{g/mL}$, yang berarti ekstrak rimpang kunyit berpotensi sangat kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Lalu, Sumantran N.V (2007) melakukan penelitian tentang buah malaka menggunakan metode ekstraksi maserasi dengan pelarut air. Ekstrak buah malaka teridentifikasi memiliki senyawa kandungan asam galat. Asam galat diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis, asam galat juga termasuk ke dalam senyawa fenolik, serta memiliki aktivitas antiinflamasi (M. Wan & Mashitah M.Y., 2011). Kandungan asam galat menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak buah malaka yaitu dapat menginhibisi kolagenase tipe-II, menginduksi aktivitas kondroprotektif pada eksplan tulang rawan serta mendegradasi matriks tulang rawan. Berdasarkan nilai IC_{50} , ekstrak buah malaka menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 0,05 $\mu\text{g/mL}$, yang berarti bahwa ekstrak buah malaka berpotensi sangat kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Adapun penelitian yang dilakukan oleh Seul Ah Lee (2018) tentang daun chervil menggunakan metode ekstraksi maserasi dengan pelarut air. Ekstrak daun chervil teridentifikasi memiliki senyawa kandungan asam klorogenat. Asam klorogenat diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis dikarenakan memiliki aktivitas antiinflamasi serta termasuk ke dalam senyawa fenolik (Farah & Donangelo, 2006). Kandungan asam klorogenat menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak daun chervil yaitu dapat menginhibisi kolagenase tipe-II, menghambat ekspresi nitrit, *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), Prostaglandin E2 (PGE-2), siklooksigenase-II (COX-2), metalloprotein (MMP-3), dan distimulasi interleukin (1L)-1 β , menghambat penghancuran kartilago, menurunkan hilangnya matriks, menghilangkan proteoglikan, mendegradasi kartilago, dan proteoglikan serta menghambat aktivasi NF-kB. Berdasarkan nilai IC_{50} , ekstrak daun chervil menghasilkan nilai IC_{50} sebesar 20 $\mu\text{g/mL}$, yang berarti ekstrak daun chervil berpotensi sangat kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Kemudian, Soren Ribel Madsen (2012) melakukan penelitian tentang rimpang jahe menggunakan metode ekstraksi maserasi dengan pelarut etanol 96%. Ekstrak rimpang jahe teridentifikasi memiliki senyawa kandungan gingerol shagaols atau paradols. Gingerol dan shagaols diduga berpotensi sebagai antiosteoarthritis yang berfungsi meningkatkan kekebalan tubuh, membantu meringankan rasa sakit yang ditimbulkan serta termasuk ke dalam senyawa fenolik (A.Syahriandi, 2011). Kandungan gingerol dan shagaols menghasilkan mekanisme aksi dari ekstrak rimpang jahe yaitu dapat menginhibisi kolagenase tipe-II, menghambat faktor

transkripsi AP-1 dan NF- κ B, menghambat siklooksigenase-1 (COX-1) dan (COX-2), mengeluarkan peningkatan sitokin 1L-1 β , serta mengkatalis produksi prostaglandin dan tromboksan. Berdasarkan nilai IC₅₀, ekstrak rimpang jahe menghasilkan nilai IC₅₀ sebesar 86,0 \pm 23,0 μ g/mL, yang berarti ekstrak rimpang jahe berpotensi kuat sebagai aktivitas antiosteoarthritis.

Berdasarkan nilai IC₅₀ dari hasil penelusuran pustaka di atas, bahwa semua tanaman memiliki potensi sebagai antiosteoarthritis. Menurut Badarinath (2010) suatu senyawa dikatakan sebagai antiosteoarthritis yaitu dilihat dari efek inhibisi yang dihasilkan dari setiap sampelnya. Dimana, nilai IC₅₀ < 50 μ g/mL dikategorikan sangat kuat, lalu kategori kuat dengan nilai IC₅₀ antara 50-100 μ g/mL, kategori sedang antara 100-150 μ g/mL, dan kategori lemah antara 151-200 μ g/mL. Penelitian yang dilakukan Neelam (2020) dari ekstrak kulit buah delima sebesar 32,0 \pm 0,22 μ g/mL, Chia-Jung Lee (2018) dari ekstrak kulit buah delima sebesar 36,0 μ g/mL, Dwo-Hwa Yang (2018) dari ekstrak jinmu-tang sebesar 52,95 \pm 0,97 μ g/mL, Angela D'Ascola (2019) dari kurkumin (ekstrak rimpang kunyit) sebesar 14,28 μ g/mL, Sumantran (2007) dari ekstrak buah malaka sebesar 0,05 μ g/mL, Seul Ah Lee (2018) dari ekstrak daun chervil sebesar 20 μ g/mL, dan Soren Ribel Madsen (2012) dari ekstrak jahe sebesar 86,0 \pm 23,0 μ g/mL. Maka dari itu, hasil penelusuran data di atas berpotensi sebagai antiosteoarthritis, dikarenakan nilai IC₅₀ yang dihasilkan masuk ke dalam kategori sangat kuat dan kuat. Perbedaan nilai IC₅₀, kemungkinan disebabkan karena dari pemilihan sampel pengujian.

Tanaman-tanaman yang berpotensi sebagai antiosteoarthritis dalam penelusuran pustaka ini, diketahui memiliki kandungan senyawa fenolik. Dimana, kandungan senyawa fenolik di dalam tanaman diketahui dapat berperan sebagai inhibitor kolagenase (Thring *et al.*, 2009). Maka dari itu, dari hasil penelusuran pustaka ini, tanaman-tanaman tersebut dapat dikembangkan sebagai bahan obat herbal antiosteoarthritis.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka menunjukkan bahwa terdapat beberapa tanaman yang terbukti secara ilmiah yang memiliki aktivitas antiosteoarthritis, diantaranya buah delima, ekstrak jinmu-tang, rimpang kunyit, buah malaka, daun chervil dan rimpang jahe. Mayoritas mekanisme aksi tanaman tersebut diantaranya adalah menghambat aktivitas enzim kolagenase tipe-II. Disamping itu, aktivitas antiosteoarthritis dari setiap tanaman ternyata Sebagian besar dihasilkan dari kandungan senyawa fenolik yang meliputi flavonoid, tannin terhidrolisis, polifenolik, kurkumin, asam galat, asam klorogenat, gingerol dan shagaol.

Acknowledge

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada bapak apt. Indra T. Maulana, M.Si. dan ibu apt. Kiki Mulkiya Yuliawati, M.Si. yang sudah memberikan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis selama pelaksanaan dan penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Angela D'Ascola., & *et.al.* (2019). 'Exploiting Curcumin Synergy with Natural Products Using Quantitative Analysis of Dose-Effect Relationships in An Experimental In Vitro Model of Osteoarthritis.', *Journal Frontiers in Pharmacology*. (1):1347.
- [2] Bang, Oh DH, Choi HM, Sur BJ, Lim SJ, Kim JY, Yang HI, Yoo MC, Hahm DH, dan Kim KS. (2009). 'Anti Inflammatory and Antiarthritic Effects of Piperine in Human Interleukin 1 β -Stimulated Fibroblast-Like Synoviocytes and in Rat Arthritis Models', *Arthritis Research & Therapy*. 11 (49): 49- 57.
- [3] Chia-Jung Lee, Lih-Geeng Chen, Wen-Li Liang, Ming-Shium Hsieh, Ching-Chiung Wang. (2018). 'Inhibitory Effect of Punicalagin from Punica granatum against Type-II Collagenase-Induced Osteoarthritis', *Journal of Functional Foods*. (41):216-222.
- [4] Doo-Hwa Yang, K.M.D., Chang-Hood Woo, K.M.D., Hee-Duk An, K.M.D. (2018). 'Effects of Jinmu-tang on the Osteoarthritis by MIA in Rats', *Journal of Koreans Medicine Rheabilitation*. 28. 1-19.

- [5] Farizal, J., Mulyati, L., Susiwati. (2018). Kompres Jahe Merah Berpengaruh Terhadap Penurunan Skala Nyeri Osteoarthritis pada Lanjut Usia di Wilayah Kerja Puskesmas Kampong Delima Tahun 2016. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Kesehatan*. Vol 5 Nomor 2, hlm: 192-200.
- [6] Herbie, Tandi. (2015). *Kitab Tanaman Berkhasiat Obat-226 Tumbuhan Obat untuk Penyembuhan Penyakit dan Kebugaran Tubuh*. Octopus Publishing House: Yogyakarta.
- [7] Indonesian Rheumatologist Association (IRA). (2014). *Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*. ISBN 978-979-3730-24-0.
- [8] Kalim H, & Wahono, C. (2019). *Penyakit Sendi Degeneratif Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. UB Press, Jakarta.
- [9] Neelam, S., Vineeta, R., Sahabjada, S., Sushma, V., Pragya, G., Juhi, R., Mohd S.K, Md Arshad. (2020). 'Antiosteoarthritic Effect of Punica granatum L. Peel Extract on Collagenase Induced Osteoarthritis Rat by Modulation of COL-2, MMP-3, and COX-2 Expression', *Journal Willey Periodicals. Environmental Taxcology*: 1-11.
- [10] Pamungkas, J.D., Anam Khairul., Kusrini, D. (2016). Penentuan Total Kadar Fenol dari Daun Kersen Segar, Kering dan Rontok (*Muntingia calabura L.*) serta Uji Aktivitas Antioksidan dengan Metode DPPH. *Jurnal; Kimia Sains dan Aplikasi* 19 (1): 15-20.
- [11] Rahmmawati D. L., Ahmad W.I., Wardhana H.T. (2018). Demographic Profile, Clinical and Analysis of Osteoarthritis Patients in Surabaya. *Biomolecular and Health Science Jurnal*. UNAIR: Surabaya.
- [12] Seul Ah Lee, Sung-Min Moon, Seul Hee Han, Eun Ju Hwang, Bo-Ram Park, Jae-Sung Kim, DO Kyung Kim, Chun Sung Kim. (2018). 'Chondroprotective Effect of Aqueous Extract of Anthriscus sylvestris Leaves on Osteoarthritis In Vitro an In Vivo Through MAPKs and NF-KB Signaling Inhibition', *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*. (103): 1202-1211.
- [13] Soren Ribel, M., Else M, B, Andres S, Arne B, Claus C, Bente D, S, Henning B. (2012). 'A Synoviovyte Model for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Response to Ibuprofen, Betamethason, and Ginger Extract-A Cross-Sectional In Vitro Stud', *Journal Hidawi Publishing Corporation*. (9): 505-842.
- [14] Sumantran, V.N., Asavari K, Rucha C, Abhay H, Bushan P, Arvind C, Ulhas V.W. (2008). 'Chondroprotective Potential of Fruit Extracts of Phyllanthus.
- [15] Thring, T.S.A., P. Hili., D.P. Naughton. (2009). 'Anti-Collagenase, Anti-Elastase and Anti-Oxidant Activities of Extracts From 21 Plants', *Journal of BioMed Complementary and Alternative Medicine*. Hal:1 – 11.
- [16] Yubo, M., & et al. (2017). Clinical Efficacy and Safe Mesenchymal Stem Cell Transplantation for Osteoarthritis treatment: a meta-analysis.