

Pengaruh pemberian kombinasi minyak atsiri temulawak dan ekstrak kunyit dibandingkan dengan piroksikam terhadap angka leukosit cairan sendi penderita dengan osteoarthritis lutut

Effect of the combination of *C.domestica* extract and essential oil of *C.xanthorrhiza* roxb. on leucocyte count in synovial fluid compared to that of pyroxicam

Nyoman Kertia ¹⁾, Sudarsono ²⁾, Imono A.D. ²⁾, Mufrod ²⁾, Eny Catur ¹⁾, Poerwono Rahardjo ¹⁾ dan Ahmad Husain Asdie ¹⁾

¹⁾ RS.DR.Sardjito/Fakultas Kedokteran UGM

²⁾ Fakultas Farmasi UGM

Abstrak

Pada osteoarthritis (OA) selain terdapat proses degenerasi juga terdapat proses inflamasi, oleh karenanya obat analgetika anti inflamasi lebih efektif dari pada obat analgetika saja.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit dan minyak atsiri rimpang temulawak terhadap angka leukosit di dalam cairan sendi penderita OA dibandingkan dengan piroksikam secara acak buta ganda. Pengambilan cairan sinovial penderita OA dilakukan setelah periode *washed out* selama 2 minggu. Variable inflamasi yang diperiksa meliputi angka leukosit; kemudian penderita diacak untuk mendapatkan piroksikam 10 mg dua kali sehari selama dua minggu atau kapsul kombinasi kombinasi ekstrak rimpang kunyit dengan kadar kurkuminoid $3,66 \pm 0,65$ % b/b dan 25 mg minyak atsiri rimpang temulawak yang mengandung kurkumen, bergamoten germakren B, Kurserenon, Germakron, Xantorizol dengan kadar relatif xantorisol $27,64 \pm 0,85$ % tiap kapsul yang diberikan 2 kali sehari, setiap kali 4 kapsul selama 15 hari. Setelah selesai terapi kembali dilakukan pengambilan dan pemeriksaan cairan sinovial seperti sebelum terapi.

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan rerata angka leukosit sebesar $174,56 \pm 161,73$ / mm³ ($p < 0,01$) pada kelompok terapi piroksikam dan $182,37 \pm 126,51$ /mm³ ($p < 0,01$) pada kelompok terapi kombinasi ekstrak kurkuminoid kunyit dan minyak atsiri temulawak. Dalam penelitian ini tampak bahwa piroksikam maupun kombinasi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit yang diberikan 2 kali sehari, setiap kali 4 kapsul selama 15 hari mampu menurunkan angka leukosit cairan sinovial penderita dengan osteoarthritis lutut secara bermakna. Penurunan angka leukosit antara pemakaian piroksikam dan kombinasi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit dan minyak atsiri rimpang temulawak tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Kata kunci: Ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit, minyak atsiri rimpang temulawak, angka leukosit cairan sendi lutut

Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most prevalence rheumatic disease. The non steroidal antiinflammatory drugs display some side effect especially on the

gastrointestinal tract, liver, kidney and blood clotting. *Kunyit* (*Curcuma domestica* L.) and *temulawak* (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) as natural herbal remedies are developed for antiinflammation, antioxidant and *cholagoga*. The aim of this present research was to study the effect of combination of *Curcuma domestica* extract and essential oil of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb on the leucocyte count in the synovial fluid of patient with osteoarthritis compared to that of piroxicam. A double blind randomized clinical trial was used and conducted at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. After washed out period the knee synovial fluid was aspirated and the leucocyte count was examined. Patients were randomized for receiving piroxicam capsule 10 mg twice daily or combination of 3,66 ± 0,65 % w/w curcuminoid extract of *Curcuma domestica* L. and 25 ml essential oil containing curcumen, bergamoten, germacren B, Curserenon, Germacron, Xanthorrhizol as a major component with 27,64 ± 0,85 % relative concentration of xanthorrhizol each capsule; two times a day for two week period. At the end of this study the synovial fluid was examined.

Decreasing the inflammation of synovial area was parallel with decreasing leucocyte count by 174,56 ± 161,73 per mm³ (p<0.01) in the piroxicam treatment group and 182,37 ± 126,5 per mm³ (p<0,01) in the combination of curcuminoid extract of kunyit and essential oil of Temulawak treatment group. There was no significant difference on decreasing of leucocyte count between piroxicam and the combination of the curcuminoid extract of *C. domestica* and the essential oil of the *Curcuma xanthorrhiza* treatment.

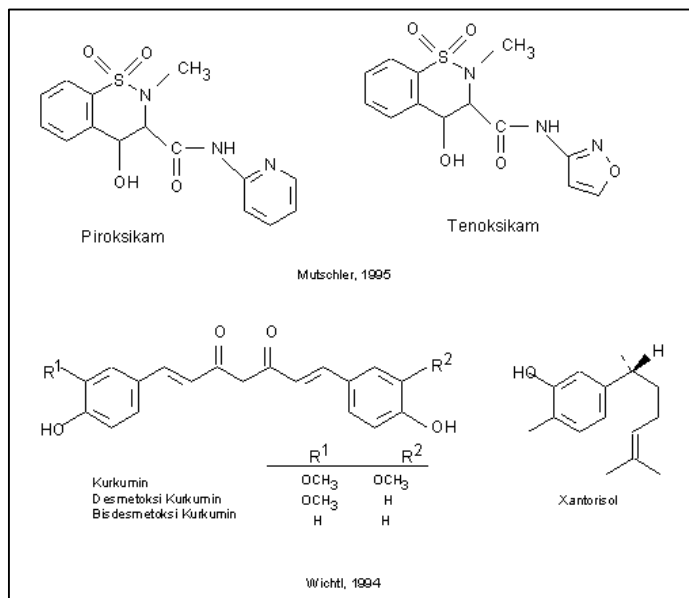
Key words: Combination of Curcuminoid extract of *Curcuma longae* Rhizoms and essential oil of *Curcuma xanthorrhizae* Rhizome, sinovial fluid leucocyte Count.

Pendahuluan

Osteoarthritis adalah penyakit reumatik dengan prevalensi paling tinggi di seluruh dunia. Prevalensi Osteoarthritis cenderung meningkat sesuai dengan pertambahan usia. Secara klinis OA ditandai oleh nyeri, deformitas, pembesaran sendi, hambatan gerak; disamping itu juga terjadi inflamasi tingkat ringan sampai berat (Kalim, 1996; Rahardjo 1994). Pada penderita osteoarthritis akan ditemukan kelainan komplek pada sendi karena terjadinya perubahan yang diakibatkan oleh proses yang multifaktorial. Leukosit yang teraktivasi di dalam rongga sinovial akan memproduksi sitokin antara lain interleukin-1, proteinase dan prostaglandin E₂; sitokin tersebut dapat mempercepat resorpsi kartilago. Aktivitas radikal bebas pada cairan sendi lutut berbanding lurus dengan kondisi klinis osteoarthritis. Proses degenerasi dan inflamasi terjadi pada OA, oleh karena itu obat analgesik antiinflamasi menjadi lebih efektif dari pada hanya obat analgesik (Isbagyo, 1994). Terapi OA kebanyakan bersifat simptomatik, karena sampai kini belum ada obat yang mampu menyembuhkan.

Takaran pemakaian piroksikam dalam sehari adalah 20 mg. Rimpang kunyit dan temulawak sudah lama dikenal oleh masyarakat Jawa; pada umumnya digunakan dalam bentuk ramuan "jamu".

Kunyit Asam biasanya digunakan oleh ibu-ibu sehabis persalinan. Temulawak digunakan pada anak-anak yang mengalami gangguan nafsu makan (Harini *et al.*, 2000; de Haan, 1949). Selama tumbuhan obat masih berupa tumbuhan liar, maka permasalahan yang mendasar pada pengembangan obat bahan alami adalah dapat terwujudnya konsistensi takaran pemakaian. Konsistensi kualitas komponen bahan uji dapat diwujudkan dari kadar bahan aktif atau sidik jari komponen metabolit sekunder (Lazarowych, 1998). Rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Rhizoma) dan rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Rhizoma) merupakan tumbuhan tahunan, termasuk suku Zingiberaceae. Kedua tumbuhan tersebut mengandung kurkuminoid. Pada rimpang kunyit terdapat kurkumin, desmetoksi kurkumin dan bisdesmetoksi kurkumin; sedangkan pada rimpang temulawak tidak ditemukan bisdesmetoksi kurkumin. Kurkumin



Gambar 1. Struktur kimia piroksikam, tenoksikam, kurkuminoid dan xantorisol

dan desmetoksi kurkumin juga mempunyai aktivitas peningkatan sekresi empedu (kolangoga). Dari hasil penelitian diketahui bahwa bisdesmetoksi kurkumin mempunyai efek penghambatan sekresi empedu (Schneider, 1985). Secara *in vitro* diketahui bahwa kurkumin dapat mempertahankan viskositas cairan sendi. Kurkuminoid mempunyai aktivitas anti inflamasi yang menarik meliputi penghambatan lipid peroksidase (anti oksidan) serta penghambatan aktivitas enzim siklooksigenase dan lipoksigenase (Timmerman, 1995). Kurkumin mempunyai aktivitas yang paling kuat (IC 50 = 0,05 μ M) dibandingkan senyawa turunannya (Agnam *et al*, 1995).

Telah banyak dilaporkan adanya efek samping pada terapi dengan menggunakan OAINS terutama pada saluran cerna, liver, ginjal, sumsum tulang dan pembekuan darah (Soenarto, 1994; Hadi 1996), maka diharapkan kombinasi kurkuminoid rimpang kunyit (Curcuma domestica L.) dan minyak atsiri rimpang temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) berpeluang sebagai terapi pilihan untuk OA.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian kombinasi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit dengan minyak atsiri rimpang temulawak dibandingkan dengan

piroksikam terhadap angka leukosit cairan sendi penderita OA lutut.

Metodologi

Pengadaan bahan uji

Rimpang kunyit dan temulawak diambil dari desa Semaken, Banjararum, Kalibawang Kulonprogo pada umur 9 bulan. Pengeringan dilakukan dengan oven pada suhu 40°C sampai diperoleh kadar air tidak lebih dari 10% b/b. Kadar air ditetapkan dengan metode destilasi toluena. Ekstraksi kurkuminoid rimpang kunyit dilakukan dengan air dan penetapan kadar kurkuminoid dilakukan dengan metode Kromatografi Lapisan Tipis densitometrik (KLT densitometrik); kurkumin hasil sintesis digunakan sebagai bahan baku dan isolasi minyak atsiri rimpang temulawak dilakukan dengan perangkat destilasi uap air; pemisahan komponen minyak atsiri dilakukan dengan kromatografi gas dengan kondisi operasional sebagai berikut: volume injeksi 0,1 μ l dari suatu campuran yang terdiri dari 0,1 μ l minyak atsiri dilarutkan dalam 1,9 μ l Metanol; fase diam yang digunakan DB-1, diameter kolom 0,25mm, panjang kolom 25 m; suhu kolom 80-250 °C; program peningkatan suhu 3 °C setiap menit; temperatur injektor 220 °C. Gas pembawa yang digunakan adalah gas helium dengan tekanan konstan 250 kPa; identitas minyak atsiri dilakukan melalui perbandingan kadar relatif komponen minyak atsiri. Identifikasi komponen minyak atsiri dilakukan dengan metode "spiking"

dan diperbandingkan dengan bank data. Kombinasi ekstrak kurkuminoid dan minyak atsiri temulawak dibuat dalam bentuk sediaan kapsul.

Penelitian praklinik keamanan pemakaian

Penelitian terhadap keamanan pemakaian sampel uji berupa pengujian toksisitas akut. Potensi ketoksikan akut (LD_{50}) dilakukan sampai dengan hari ke 14 setelah pemberian suspensi sampel uji per oral peringkat dosis 100 – 6400 mg/kg BB.

Penelitian klinik

Kriteria Penderita

Penderita yang diikuti dalam penelitian ini telah memenuhi kriteria inklusi yaitu menderita OA lutut dimana diagnosisnya ditegakkan dengan kriteria Altman dan setuju mengikuti penelitian serta tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu meliputi: mempunyai penyakit artritis selain OA, mempunyai keluhan dispepsia, mempunyai riwayat penyakit gastritis, ulkus duodenum, kelainan faal hepar, ke lainan faal ginjal, kelainan faal pembekuan darah, hipersensitif terhadap piroksikam atau kurkuma, menggunakan OAINS yang lain serta wanita hamil atau menyusui.

Pembuatan sediaan kapsul

Setiap kapsul sampel uji terdiri dari 102,54 mg ekstrak kurkuminoid dan 25,0 mg minyak atsiri dan 375,0 mg *Amylum Manihot* dan untuk tiap kali minum sebanyak empat kapsul.

Cara penelitian klinik

Pengambilan cairan sinovial penderita OA dilakukan setelah periode *washed out* selama 2 minggu. Penelitian dilakukan di Poliklinik Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta dari bulan April 1998 sampai dengan bulan Februari 1999. Jumlah sampel penelitian sebanyak 38 penderita. Penderita tidak menggunakan obat antiinflamasi dan kurkuma selama 2 minggu sebelum penelitian dimulai. Sebelum mulai terapi semua penderita diambil cairan sinovial (cairan sendi lutut) untuk diperiksa variabel inflamasi angka leukosit. Melalui metode secara acak buta ganda penderita dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 19 orang mendapat terapi piroksikam 10 mg diminum dua kali sehari selama dua minggu dan 19 orang mendapat terapi kombinasi dengan kombinasi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit dengan kadar kurkuminoid $3,66 \pm 0,65$ % b/b dan 25 mg minyak atsiri rimpang temulawak yang diberikan 2 kali sehari, setiap kali 4 kapsul selama 15 hari. Saat selesainya terapi penderita kembali diambil cairan sinovial untuk dilakukan pemeriksaan yang sama seperti pada sebelum mulainya terapi.

Hasil Dan Pembahasan

Bahan dan cara penelitian

Pengadaan Sampel Uji

Berdasarkan data luas daerah bawah puncak dari 5 macam kadar kurkumin baku diperoleh persamaan regresi ($Y = 9068,845 X \pm 49300,328$). Kadar kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit: $3,66 \pm 0,65$ % b/b dan kadar minyak atsiri rimpang temulawak: $1,66 \pm 0,45$ % v/b., dengan profil komponen minyak atsiri seperti pada Gambar 2.

Ditinjau dari hasil pemisahan komponen minyak atsiri rimpang temulawak, terdapat 7 komponen minyak atsiri yang dominan. Kadar relatif xantorisol dari 2 kali pengulangan berkisar antara $27,64 \pm 0,85$ %.

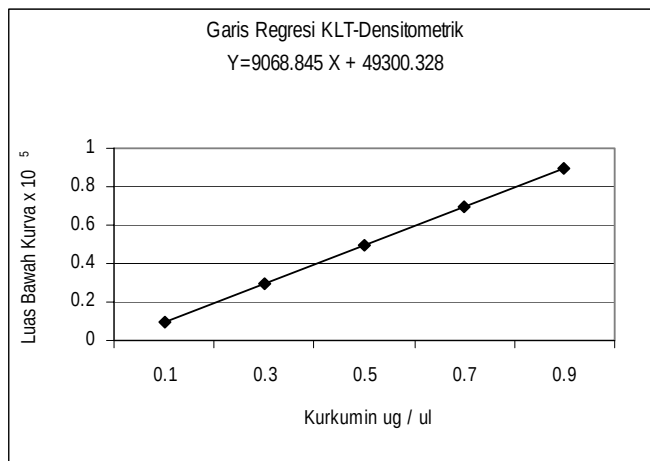
Berdasarkan atas perbandingan komponen utama minyak atsiri dengan bank data fragmen dengan taraf kesesuaian tidak kurang dari 90% diketahui bahwa komponen utama minyak atsiri rimpang temulawak bahan uji terdiri dari golongan seskuiterpen, yaitu kurkumen, bergamoten germakren B, kurserenon, germakron dan xantorisol dengan kadar relatif Xantorisol $27,64 \pm 0,85$ %. Perbandingan kadar relatif kamfora dan kamfen berkisar antara 5,7 $\pm$ 1,3.

Penelitian praklinik keamanan pemakaian

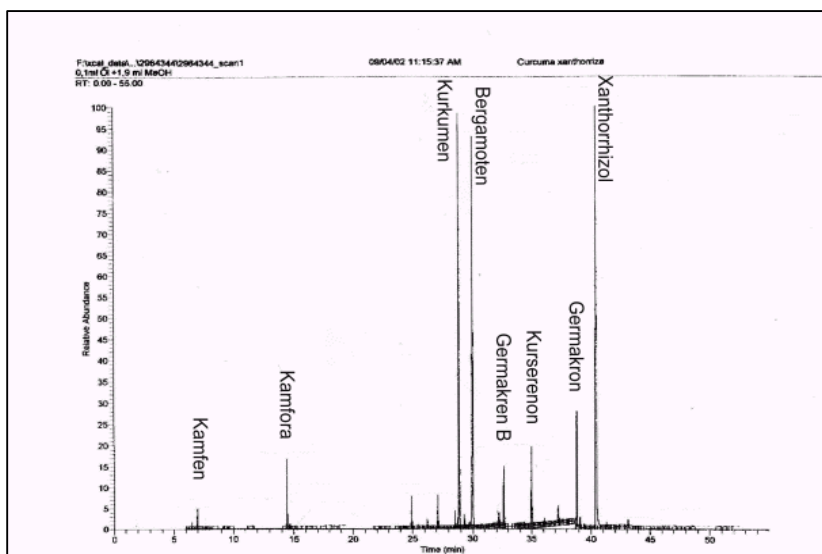
Dari data potensi ketoksikan akut (LD_{50}) terlihat bahwa sampai dengan hari ke 14 setelah pemberian suspensi sampel uji lewat oral peringkat dosis 100 – 6400 mg/kg BB, tidak ditemukan adanya tikus jantan maupun betina yang mati (% respons = 0). Berdasarkan atas data kualitatif dan kuantitatif yang dikumpulkan, serta analisis dan evaluasi hasil yang diterapkan maka potensi ketoksikan akut oral suspensi ekstrak kurkuminoid rimpang kunyit dan minyak atsiri rimpang temulawak pada tikus jantan maupun betina, termasuk kategori minimal praktis tidak toksik yaitu antara 5 – 15 g/kg BB (Loomis, 1978) ; LD_{50} semu > 6400 mg/kg BB.

Penelitian Klinik

Sebelum terapi tidak didapatkan perbedaan bermakna angka leukosit di dalam cairan sinovial antara kelompok piroksikam dengan kelompok uji; nilai $P > 0,05$ (Tabel I). Setelah diberikan terapi selama 14 hari, terjadi penurunan angka leukosit (Tabel II).



Gambar 2 Kurva baku kurkumin dengan KLT-Densitometrik



Gambar 3 Profil spektra komponen minyak atsiri rimpang temulawak

Tabel I. Angka leukosit kelompok piroksikam dan kelompok uji sebelum terapi

Angka Leukosit	Kel. Piroksikam (rerata ± SB)	Kel. Bahan Uji (rerata ± SB)	Nilai P
Leukosit (/mm ³)	482,78 ± 222.99	402,11 ± 179,86	0,12

Keterangan: Kel = kelompok; SB = Simpangan Baku; P = Tingkat Kemaknaan

Piroksikam menurunkan angka leukosit cairan sinovial sebanyak 36,7% sedangkan pada kelompok uji terjadi penurunan angka leukosit sebanyak 45,5%, dimana secara statistik masing-masing penurunan ini bermakna.

Penelitian ini membuktikan bahwa pengobatan dengan kombinasi minyak atsiri temulawak dan ekstrak kunyit demikian juga pengobatan dengan piroksikam memberikan

hasil bahwa terjadi penurunan yang bermakna dari angka leukosit cairan sinovial (Gambar 4).

Hal ini berarti terjadi perbaikan dari salah satu variabel inflamasi sehingga bisa diprediksi terjadi penekanan reaksi radang pada sendi yang terserang penyakit OA meskipun tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai penurunan angka leukosit pada terapi dengan menggunakan ke dua jenis obat tersebut.

Tabel II. Variabel inflamasi cairan sinovial sebelum dan sesudah terapi

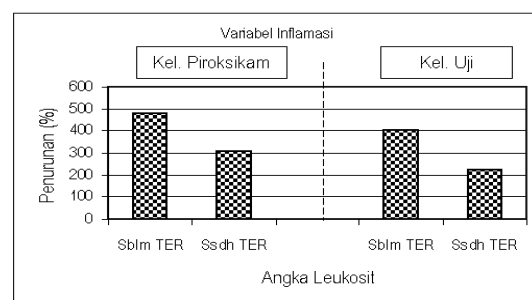
	Kel. Piroksikam			Kel. Uji		
	Sebelum Terapi (Rerata $\pm$ SB)	Sesudah Terapi (Rerata $\pm$ SB)	P	Sebelum Terapi (Rerata $\pm$ SB)	Sesudah Terapi (Rerata $\pm$ SB)	P
Leukosit (/mm ³)	482,78 $\pm$ 222,99	305,68 $\pm$ 215,61	<0,01	402,11 $\pm$ 179,86	219,74 $\pm$ 75,62	<0,01

Keterangan: Kel = kelompok; SB = Simpangan Baku; P = Tingkat Kemaknaan

Tabel III. Perubahan cairan sinovial selama terapi

Angka Leukosit	Kel. Piroksikam Rerata $\pm$ SB	Kel. Bahan Uji Rerata $\pm$ SB	P
Leukosit (/mm ³)	174,56 $\pm$ 161,73	182,37 $\pm$ 126,51	0,17

Keterangan: Kel = kelompok; SB = Simpangan Baku; P = Tingkat Kemaknaan



Keterangan : Sblm TER = Sebelum Terapi,
Ssdh TER = Sesudah Terapi

Gambar 4 Penurunan angka leukosit cairan sinovial

Kesimpulan

Piroksikam maupun bahan uji yang terdiri dari kombinasi ekstrak rimpang kunyit dengan kadar kurkuminoid 3,66 $\pm$ 0,65 % b/b dan 25 ml minyak atsiri rimpang temulawak yang mengandung kamfora, kamfen, kurkumen, bergamoten germakren B, kurserenon, germa-kron dan antorizol dengan kadar relatif

xantorisol 27,64 $\pm$ 0,85 % dan perbandingan kadar relatif antara kamfora dan kamfen 5,7 $\pm$ 1,3 tiap kapsul yang diberikan 2 kali sehari, setiap kali 4 kapsul selama 15 hari mampu menurunkan angka leukosit di dalam cairan sinovial penderita osteoarthritis. Tidak ada perbedaan mengenai penurunan angka leukosit pada terapi osteoarthritis. dengan piroksikam dan kombinasi sampel uji tersebut di atas.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Badan Litbangkes Depkes RI yang telah memberikan kesempatan dalam pemanfaatan dana penelitian; Dr.Schulzki, Phytolab GmbH atas bantuannya dalam penentuan komponen minyak atsiri. Bapak Brotosudibyo dan Ibu Supardjini atas partisipasinya dalam penyediaan rimpang kunyit dan temulawak; diucapkan terima kasih pula kepada Pusat Studi Obat Tradisional UGM dan Laboratorium Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi UGM atas penyiapan ekstrak dan pembuatan kapsul.

Daftar pustaka

- Agnam, N., Samhoedi, H., Timmerman, H., Venie, U.A., Sugiyanto., Goot, h., 1995, The Relationship between Structure and Inhibition of Lipoygenase activity of Curcumin derivatives in *International Symposium on Curcumin Pharmacology chemistry* (ISCP), Yogyakarta
- De Haan, 1949, *Therapie Compendium* (Receptuur voor de Huijsarts), D.B.,Centen's Uitgevers Mij, Amsterdam.
- Hadi S., 1996, Khasiat Fitofarmaka Pada Hepatitis dalam *Symposium Hepatitis*, Yogyakarta
- Harini, M.S., Ervial A.M., Ellyn K.D., 2000, *Kamus Penyakit dan Tumbuhan Obat Indonesia* (Etnofitomedika), Yayasan Obor Indonesia.
- Isbago.H.,1994, Osteoarthritis *Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* hal. 680 688, Jakarta

- Kalim H., 1996 Penyakit Sendi Degeneratif(Osteoarthritis), Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* 74-86, Jakarta
- Lazarowych, 1998, Use of fingerprinting and Marker Compounds for identification and Standardization of Botanical Drugs, *Drug Information Journal*, 32, 497-512
- Loomis, T.A., 1978, *Essentials of Toxicology*, 3rd ed., Lea & Febiger; Philadelphia
- Rahardjo P.,1994, Masalah dan Penanganan Osteoarthritis *Konggres Abli Rematologi Indonesia*, Palembang
- Schneider G., 1985, *Pharmazeutische Biologie*, B.I.Wissenschaftsverlag, Mannheim hal
- Soenarto, 1994, Pengobatan Penyakit Rematik dengan Obat Antiinflamasi Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, 764-766, Jakarta
- Timmerman, H., 1995 New perspective for antiinflammatory drugs in *International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)*., Yogyakarta.