

## Efek Analgetik Ekstrak Etanol Kunyit Putih (*Curcuma Zedoaria*) terhadap Nyeri Akut pada Tikus yang Diinduksi dengan Metode *Tail Immersion*

<sup>1</sup>Mohammad Syahrir Syahrudin, <sup>2</sup>Santun Bhukti Rahimah, <sup>3</sup>Budiman  
<sup>1,2,3</sup>*Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,  
Jl. Hariangbangga No.20 Bandung 40116  
e-mail: <sup>1</sup>msyahrir27@gmail.com*

**Abstrak.** Nyeri merupakan sensasi emosional berupa perasaan tidak nyaman akibat adanya suatu kerusakan jaringan. Nyeri dapat diakibatkan oleh suhu yang ekstrim. Salah satu obat pereda nyeri yang dapat digunakan adalah obat-obatan herbal. Kunyit putih merupakan salah satu dari obat-obatan herbal yang dapat digunakan sebagai obat pereda nyeri. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui efek analgetik dan dosis efektif kunyit putih dalam meredakan nyeri. Penelitian ini dilakukan terhadap 28 ekor tikus putih jantan *Galur wistar* yang dibagi menjadi empat kelompok. Kelompok pertama merupakan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan apapun, kelompok kedua sampai kelompok keempat merupakan kelompok perlakuan yang diberikan dosis ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis berbeda setiap kelompoknya, yaitu 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 160 mg/KgBB. Pengukuran efek analgetik dilakukan dengan cara mengukur waktu laten menggunakan metode *Tail Immersion*. Hasil uji statistik ANOVA dengan nilai probabilitas  $<0,001$  menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol kunyit putih sebesar 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 160 mg/KgBB menunjukkan nilai perbedaan yang signifikan. Hasil uji *post hoc* Tukey menunjukkan perbandingan antar kelompok menunjukkan perbedaan yang signifikan, kecuali antar kelompok dengan dosis 80 mg/KgBB dan kelompok dengan dosis 160 mg/KgBB. Hal ini menunjukkan bahwa dosis efektif ekstrak etanol kunyit putih sebagai obat pereda nyeri adalah 80 mg/KgBB. Efek analgetik yang terbentuk diakibatkan karena Kurkumin yang merupakan zat aktif pada kunyit putih dapat menghambat kerja enzim siklooksigenase, sehingga prostaglandin tidak terbentuk.

**Kata kunci:** Nyeri, Kunyit putih, Tikus putih jantan *Galur wistar*, Metode *Tail Immersion*.

### A. Pendahuluan

#### Latar Belakang

Nyeri adalah sensasi emosional berupa perasaan tidak nyaman pada daerah tertentu. Hal tersebut terjadi akibat adanya suatu kerusakan jaringan. Kerusakan tersebut akan menstimulasi korteks serebrum yang akan diartikan sebagai rasa tidak nyaman berupa nyeri.<sup>1</sup>

Nyeri terjadi akibat adanya stimulus nyeri berupa stimulus fisik atau kimia. Stimulus nyeri ini akan mengakibatkan keluarnya mediator-mediator nyeri berupa *prostaglandin*, *bradykinin*, dan *adrenaline*. Mediator-mediator inilah yang akan mengaktifasi reseptor nyeri untuk menghantarkan impuls yang akan dipersepsikan sebagai rasa nyeri. Stimulus nyeri akan berubah menjadi stimulus elektrik di ujung-ujung saraf bebas. Stimulus elektrik ini akan dihantarkan dengan cepat ke substansia gelatinosa di kornu posterior pada medula spinalis. Melalui traktus spinotalamik, stimulus tersebut akan dihantarkan ke otak, tepatnya talamus, *reticular formation*, sistem limbik, dan korteks somatosensori. Setelah itu stimulus tersebut akan dipersepsikan sebagai rasa nyeri.<sup>2</sup>

Nyeri berdasarkan waktunya dibagi menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut adalah nyeri yang terjadi dalam waktu kurang dari enam bulan, mudah diketahui penyebabnya, dan akan hilang saat luka telah sembuh. Sedangkan nyeri kronis adalah nyeri yang terjadi lebih dari enam bulan, penyebabnya sulit ditentukan, dan nyeri akan terus berlangsung walaupun luka telah sembuh.<sup>1</sup> Contoh penyakit dengan keluhan nyeri adalah luka bakar.

Luka bakar atau *burn injury* adalah luka pada kulit atau organ lain yang diakibatkan oleh trauma berupa panas.<sup>3</sup> Diperkirakan terdapat 265.000 kematian terjadi pertahunnya akibat luka bakar. Luka bakar sering terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Luka bakar juga terjadi hampir setengah dari asia tenggara. Di Amerika Serikat diperkirakan terdapat kerugian mencapai US\$ 211.000.000.<sup>3</sup> Oleh karena itu dibutuhkan terapi yang tepat untuk mengatasi hal tersebut. Terapi dengan obat analgetik merupakan salah satu manajemen dalam pengobatan luka bakar.

Secara garis besar, obat analgetik dibagi menjadi dua golongan, yaitu golongan opioid dan golongan non-opioid. Obat analgetik golongan opioid mengurangi rasa nyeri dengan dua cara. Pertama dengan cara mengaktifasi reseptor  $K^+$  sehingga terjadi peningkatan *efflux*  $K^+$ . Kedua dengan cara menghambat *influx*  $Ca^{2+}$ . Peningkatan *efflux*  $K^+$  dan penurunan *influx*  $Ca^{2+}$  akan menghambat pengeluaran neurotransmitter dan juga transmisi nyeri pada jarasnya masing-masing. Obat analgetik golongan non-opioid, biasanya berupa *non-steroidal anti inflammatory drugs* (NSAIDs), dapat mengurangi rasa nyeri dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX), baik COX-1 maupun COX-2. Penghambatan enzim ini akan menurunkan produksi *prostaglandin* yang berfungsi sebagai mediator kimia dalam perkembangan rasa nyeri.<sup>4</sup>

Obat NSAIDs dapat digunakan sebagai obat analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi. Kerja obat NSAIDs yang luas mengakibatkan besarnya efek samping dari obat ini. Efek samping dari obat NSAIDs yang paling sering adalah berupa toksisitas sistem gastrointestinal.<sup>5</sup>

Obat-obatan tradisional menjadi salah satu alternatif dalam pemilihan obat-obatan analgetik, karena tingginya efek samping obat-obatan kimia dan masih adanya keluarga di Indonesia yang menyimpan obat-obatan tradisional. Berdasarkan hasil dari Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013, dari 300.000 rumah tangga, ditemukan dari 35,2% rumah tangga yang menyimpan obat-obatan dan 15,7% diantaranya menyimpan obat-obatan tradisional.<sup>6</sup> Obat tradisional yang sering digunakan masyarakat Indonesia sebagai analgetik adalah kunyit putih.

Kunyit putih atau *Curcuma zedoaria* berasal dari famili *Zingiberaceae*. Tanaman ini biasanya tumbuh pada ketinggian 1.000 mdpl dan tersebar di China, Vietnam, Jepang, Thailand, dan Indonesia terutama di pulau Sumatra dan Jawa. Kunyit putih memiliki zat aktif berupa *curcumin* yang memiliki efek analgetik.<sup>7</sup> *Curcumin* akan menghambat aktivitas enzim COX, sehingga *prostaglandin* tidak terbentuk dan perkembangan rasa nyeri akan terhambat.<sup>8</sup> Penelitian yang dilakukan pada kunyit putih sudah banyak dilakukan seperti penelitian Golam A dkk. pada tahun 2013 mengenai efek antipiretik, penelitian Krishnamoorthy dkk. pada tahun 2009 mengenai efek antikanker, dan penelitian Zullies dkk. pada tahun 2014 mengenai efek analgetik. Tetapi penelitian mengenai efek analgetik pada kunyit putih belum pernah dilakukan.

### Rumusan Masalah

- Apakah terdapat efek analgetik ekstrak *Curcuma zedoaria* terhadap nyeri akut pada tikus yang diinduksi dengan metode *Tail Immersion*?
- Berapakah dosis ekstrak *Curcuma zedoaria* yang paling efektif sebagai analgetik pada penelitian ini?

## Tujuan Penelitian

Tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ekstrak *Curcuma zedoaria* memiliki efek analgetik. Adapun tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Mengetahui efek analgetik ekstrak *Curcuma zedoaria* terhadap nyeri akut pada tikus yang diinduksi dengan metode *Tail Immersion*.
- b. Mengetahui dosis ekstrak *Curcuma zedoaria* yang paling efektif sebagai analgetik pada penelitian ini.

## B. Kajian Pustaka

Nyeri adalah sebuah sensasi emosional berupa perasaan tidak nyaman pada daerah tertentu. Nyeri sangat sulit untuk diukur karena bersifat subyektif dan membutuhkan kesadaran dari penderitanya.<sup>1</sup> Nosisepsi adalah sinyal yang sampai di sistem saraf pusat sebagai hasil dari pengaktifan reseptor sensori khusus atau nosiseptor oleh adanya kerusakan jaringan.<sup>9</sup>

Kerusakan jaringan akan mengakibatkan terbentuknya asam arakidonat. Asam arakidonat ini akan diubah menjadi *prostaglandin* dan *thromboxanes* oleh enzim COX-1 dan juga COX-2. *Prostaglandin* merupakan salah satu mediator yang berperan penting dalam pembentukan dan perkembangan rasa nyeri. Mediator ini akan mengaktifasi kanal ion *transient receptor potential* (TRP) sehingga akan terjadi proses transduksi sinyal pada nosiseptor perifer.<sup>2</sup>

Stimulus nyeri yang sudah diubah menjadi stimulus elektrik akan dihantarkan ke otak melalui jalurnya masing-masing. Pada saat mencapai otak, maka impuls elektrik tersebut akan dipersepsikan menjadi rasa nyeri.<sup>2</sup>

Kunyit putih (*Curcuma Zedoaria*) memiliki zat aktif berupa *curcumin*. *Curcumin* dapat menghambat enzim COX-2 dengan cara menurunkan ekspresi gennya pada tingkat transkripsi, sehingga aktifitas enzim COX-2 akan terhambat. Hal tersebut akan mengakibatkan terhambatnya pembentukan *prostaglandin* dari asam arakidonat. Rendahnya *prostaglandin* ini yang akan mengakibatkan terhambatnya proses aktivasi nosiseptor perifer, dan proses pembentukan nyeri akan terhambat.<sup>8</sup>

## C. Metodologi Penelitian

Desain penelitian ini bersifat eksperimental laboratorium menggunakan desain penelitian yaitu rancangan acak lengkap (RAL) dengan metode induksi menggunakan metode *Tail Immersion*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya efek analgetik ekstrak etanol kunyit putih dan menentukan dosis efektifnya. Bahan pada penelitian ini adalah ekstrak etanol kunyit putih (*Curcuma zedoaria*). Alat-alat yang digunakan adalah kandang tikus, wadah makanan dan minuman tikus, timbangan, alat pengukur waktu, *hot plate*, *beaker glass*, dan termometer. Subjek penelitian ini diambil berdasarkan kriteria inklusi yaitu tikus berjenis kelamin jantan, ras *Galur wistar*, usia 2-3 bulan, berat 150-250 mg, dan tikus dalam keadaan sehat dengan ciri-ciri mata bersinar, bulu tidak berdiri, dan tingkah laku normal.

Besar sampel pada penelitian ini berjumlah 28 ekor. Penelitian ini dilakukan di laboratorium farmakologi dan terapi Universitas Padjadjaran pada tanggal 16 – 23 Mei 2015.

Subjek penelitian terlebih dahulu diadaptasikan di dalam laboratorium selama 1 minggu. Setelah 1 minggu subjek penelitian terlebih dahulu diukur berat badannya.

Setelah itu, seluruh tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberikan dosis ekstrak etanol kunyit putih, sedangkan kelompok perlakuan adalah kelompok yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis yang berbeda-beda yaitu 40 mg/KgBB, 80 mg/KgBB, dan 160 mg/KgBB. 60 menit setelah pemberian dosis pada masing-masing subjek penelitian, maka proses induksi dilakukan. Proses induksi dilakukan dengan cara mencelupkan ekor tikus pada air panas dengan suhu antara 45 – 55°C, dan catat *latency time*-nya. *Latency time* adalah waktu yang dibutuhkan oleh tikus dari dicelupkannya ekor tikus hingga menunjukkan respon nyeri berupa mengangkat ekor tikus. Jika tikus telah menunjukkan respon nyeri atau belum ada respon setelah 30 detik maka induksi dihentikan dan catat *latency time*-nya.

Hasil pengukuran *latency time* kemudian dianalisis menggunakan uji ANOVA dengan uji post hoc Bonferroni dengan nilai  $\alpha=0,05$ . Kemaknaan berdasarkan nilai  $p<0,05$ . Pengolahan data menggunakan bantuan perangkat lunak SPSS.

#### D. Hasil Penelitian

Hasil pengukuran *latency time*, 60 menit setelah pemberian dosis ekstrak etanol kunyit putih ditampilkan pada tabel 1. Hasil uji ANOVA didapatkan nilai  $p<0,05$ , maka terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Hasil uji post hoc Bonferroni ditampilkan pada tabel 2.

**Tabel 1 Hasil *Latency Time* dan Uji ANOVA Pada Setiap Kelompok**

Kelompok	Rata-rata <i>Latency Time</i> ± SD	<i>p-value</i>
I	0,900 ± 0,026	<0,001
II	1,828 ± 0,082	
III	2,300 ± 0,040	
IV	2,542 ± 0,106	

Keterangan	:
Kelompok I	: Kelompok kontrol yang tidak diberikan dosis ekstrak etanol kunyit putih.
Kelompok II	: Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 40 mg/KgBB.
Kelompok III	: Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 80 mg/KgBB.
Kelompok IV	: Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 160 mg/KgBB.
<i>Latency time</i>	: Waktu yang dibutuhkan tikus sampai menunjukkan adanya respon berupa mengangkat ekor.

Pada tabel diatas menunjukkan kelompok III dan IV memiliki rata-rata nilai *latency time* diatas 2 detik, sedangkan kelompok I dan II memiliki rata-rata nilai *latency time* dibawah 2 detik. Nilai terbesar diperlihatkan pada kelompok IV dengan dosis 160 mg/KgBB yaitu 2,9 detik, sedangkan nilai terkecil diperlihatkan pada kelompok I tanpa diberikan dosis apapun yaitu 0,7 detik.

Tabel 2 Hasil Uji Post Hoc Bonferroni

Perbandingan Antar Kelompok	Selisih	p-value
I dengan II	-0,92	<0,001*
I dengan III	-1,40	<0,001*
I dengan IV	-1,64	<0,001*
II dengan III	-0,47	0,011*
II dengan IV	-0,71	<0,001*
III dengan IV	0,24	0,508

Keterangan :

Kelompok I : Kelompok kontrol yang tidak diberikan dosis ekstrak etanol kunyit putih.

Kelompok II : Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 40 mg/KgBB.

Kelompok III : Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 80 mg/KgBB.

Kelompok IV : Kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih dengan dosis 160 mg/KgBB.

\* :  $p < 0,05$ , maka terdapat perbedaan yang bermakna.

Hasil uji Bonferroni menunjukkan nilai signifikansi antar kelompok  $< 0,05$  kecuali antara kelompok dengan dosis 80 mg/KgBB dan 160 mg/KgBB, maka terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok kecuali kelompok dengan dosis 80 mg/KgBB dan 160 mg/KgBB.

## E. Pembahasan

Pada hasil penelitian ini, seluruh kelompok memiliki nilai *latency time* yang merupakan lama waktu tikus untuk menunjukkan respon nyeri setelah diberi rangsangan nyeri berupa panas. Nyeri merupakan respon fisiologi dari tubuh. Nyeri terjadi akibat adanya kerusakan jaringan pada tubuh. Kerusakan jaringan pada tubuh akan mengakibatkan terbentuknya asam arakidonat. Asam arakidonat merupakan asam lemak omega-6 yang merupakan prekursor dari terbentuknya prostaglandin dan tromboksan. Kerusakan jaringan juga akan mengakibatkan keluarnya ion-ion  $H^+$  dan  $K^+$ . Penumpukan asam arakidonat pada jaringan akan merangsang enzim COX, baik COX-1 maupun COX-2 untuk mengubah asam tersebut menjadi prostaglandin. Prostaglandin, ion  $H^+$ , dan ion  $K^+$  merupakan mediator-mediator nyeri yang paling utama dalam proses transduksi nyeri. Proses transduksi akan menghasilkan stimulus nyeri yang kemudian akan ditransmisikan ke otak untuk dipersepsikan sebagai rasa nyeri.

Kelompok II, III, dan IV yang merupakan kelompok yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih menunjukkan rata-rata *latency time* lebih besar dibandingkan dengan kelompok I yang merupakan kelompok kontrol. Hal ini diakibatkan karena adanya efek analgetik pada kelompok yang diberikan ekstrak etanol kunyit putih. Berdasarkan lokasi penghambatannya, obat-obatan analgetik dibagi menjadi dua, yaitu obat analgetik yang menghambat di bagian sentral dan obat analgetik yang menghambat di bagian perifer. Pada penelitian ini *Curcumin* yang merupakan zat aktif pada kunyit putih menghambat di bagian perifer. *Curcumin* menghambat kerja enzim COX, sehingga asam arakidonat yang menumpuk tidak bisa berubah menjadi prostaglandin. Prostaglandin yang sedikit mengakibatkan proses transduksi memerlukan waktu yang lebih lama untuk menghasilkan stimulus nyeri yang akan ditransmisikan ke otak untuk dipersepsikan.

Hasil uji Bonferroni didapatkan hasil bahwa seluruh perbandingan antar kelompok memiliki perbandingan yang signifikan, kecuali antara kelompok III dan IV. Hal ini menunjukkan dosis efektif ekstrak etanol kunyit putih adalah sebesar 80

mg/KgBB. Perbedaan hasil pada kelompok perlakuan diakibatkan karena perbedaan dosis tiap kelompoknya. Semakin besar dosis yang diberikan maka semakin besar pula *Curcumin* yang dapat diserap tubuh, sehingga semakin kuat juga efek analgetiknya, akan tetapi dosis sangat tinggi akan mengalami titik jenuh sehingga efektivitas dari zat tersebut akan menurun.

Pada penelitian Debasis (2011) menyebutkan bahwa rata-rata *latency time* ibuprofen adalah sebesar  $2,92 \pm 0,249$  detik. Jika dibandingkan dengan hasil pada penelitian ini, ekstrak etanol kunyit putih masih berada dibawah ibuprofen. Hal ini mungkin diakibatkan karena adanya faktor-faktor eksternal yang mengakibatkan kurangnya hasil pada penelitian ini. Faktor eksternal tersebut dapat berupa stres yang diakibatkan pada saat tikus dipegang. Pada saat terdapat dua persepsi yang berbeda baik itu persepsi nyeri ataupun persepsi terhadap tekanan, maka persepsi yang lebih dominanlah yang akan terasa dan persepsi lainnya akan menurun.

#### F. Kesimpulan dan Saran

Ekstrak etanol kunyit putih memiliki efek analgetik terhadap nyeri pada tikus yang diinduksi dengan metode *Tail Immersion* dengan dosis efektif adalah 80 mg/KgBB.

#### Daftar Pustaka

- Harold Merskey D, Nikolai Bogduk M, PhD, editors. Classification of Chronic Pain Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2 ed. Seattle.
- Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain Pathways and Acute Pain Processing. In: Sinatra RS, Leon-Cassasola OAd, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. Pain Physiology and Pharmacology.
- Gowri S, Vijaya N, Powar R, Honnunar R, Mallapur. Epidemiology and Outcome of Burn Injuries. *J Indian Acad Forensic Med.* 2012;34(4):312-4.
- Muhammad A. Munir M, Nasr Enany M, Jun-Ming Zhang M, MD. Nonopioid Analgesics. *Anesthesiology Clin.* 2007(25):761 - 74.
- Meek IL, Laar MAFJvd, Vonkeman HE. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals.* 2010;3:2146-62.
- Riset Kesehatan Dasar. In: RI KK, editor.: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
- Ikawati Z, Yuniarti N, Margono SA. The Analgesic Effect of a Curcumin Analogue 1,5-bis(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-1,4-pentadien-3-on (Gamavuton-0) in acute and persistent pain. *Applied Pharmaceutical Science.* 2014;4(8):48-51.
- Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: The story so far. *European journal of cancer.* 2005:1955-68.
- Alam Fein PD. Nociceptors and the Perception of Pain. Farmington: University of Connecticut Health Center; 2012.
- Lilley LL, Collins SR, Synder JS. Analgesic Drugs. *Pharmacology and the Nursing Process.* 7th ed 2014. p. 151-77.
- Tholkappiyavathi K, Selvan KM, Neyanila SK, Yoganandam GP, Gopal V. A Concise Review on Curcuma Zedoaria. *Inter J of Phytotherapy.* 2013;3(1):1-4.
- Ridwan E. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *J Indon Med Assoc.* 2013;63(3):112-6.

Isbagio DW. Euthanasia Pada Hewan Percobaan. *Media Litbangkes*. 1992;11(1):18-24.

