

## Ekstrak Herbal (Daun Salam, Jintan Hitam, Daun Seledri) dan Kadar IL-6 Plasma Penderita Hiperurisemia

Dwi Ngestiningsih \*, Suyanto Hadi \*\*

### ABSTRACT

*Herbal extract (Eugenia polyantha, Nigella sativa, Apium graveolens) and IL-6 plasma level of hyperuricaemic patients*

**Background:** Hyperuricaemia stimulates pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6. They also will stimulate leucocyte adhesion molecule. Supplementation of bay-leaf (*Eugenia polyantha*), celery herb (*Apium graveolens*) and blackseed (*Nigella sativa*) had known to decrease inflammatory cytokines response including IL-6 blood level. These herbal are common in Indonesia but have not clinically studied correlation with IL-6 pro inflammatory cytokine in human. The aim study was to determine the effect of herbal extract on IL-6 blood level of hyperuricaemic patients.

**Methods:** This study was an experimental study with double blind randomised clinical trial, held on 2007 March–2008 February. Samples were hyperuricaemic patients in clinic and wards of internal medicine and geriatric RSUP Dr. Kariadi Semarang. They were divided into 2 groups: (1) Extract herbal and (2) placebo group. IL-6 blood level were tested before and 4 weeks after treatment using ELISA method.

**Results:** Subjects were 43 hyperuricaemic patients (22 in herbal treatment group compare with 21 in placebo group). The mean of basic IL-6 level in herbal group was 214.58 pg/dl whereas in placebo was 182.89 pg/dl. The mean of outcome IL-6 level in herbal group was 192.15 pg/dl whereas in placebo group was 254.00 pg/dl. The mean of IL-6 delta level in herbal group was -22.43 pg/dl whereas in placebo was 71.11 pg/dl ( $p:0.045$ ). The mean of IL-6 ratio in herbal group was 1142.16% whereas in placebo was 754.45% ( $p:0.052$ ).

**Conclusion:** The herbal extract being used uric acid lowering agent decreases IL-6 level.

**Keywords:** IL-6, *Eugenia polyantha*, *Apium graveolens*, *Nigella sativa*

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Hiperurisemia akan memacu produksi sitokin proinflamasi TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6. Ketiga sitokin tadi akan memacu penarikan leukosit ke daerah deposit kristal monosodium urat dan melipatgandakan respon inflamasi. Daun salam (*Eugenia polyantha*), seledri (*Apium graveolens*), dan biji jintan hitam (*Nigella sativa*) pada percobaan terdahulu dapat menurunkan respon inflamasi termasuk kadar IL-6 pada respon inflamasi. Ketiga tanaman ini sangat banyak digunakan di Indonesia namun sampai saat ini belum dilakukan uji klinik pada manusia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek pemberian formula ekstrak herbal terhadap kadar IL-6 serum penderita hiperurisemia.

**Metoda:** Penelitian ini adalah eksperimental yaitu double blind randomised clinical trial (RCT), dilaksanakan Maret 2007–Februari 2008. Subyek penelitian adalah penderita hiperurisemia usia  $\geq 18$  tahun yang berobat di Poliklinik/Rawat Inap Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel dibagi menjadi kelompok perlakuan dan kelompok kelola. Dilakukan pemeriksaan kadar IL-6 darah sebelum dan setelah 4 minggu perlakuan. IL-6 diperiksa dengan cara ELISA.

**Hasil:** Sampel sebanyak 43 orang (22 orang kelompok herbal dan 21 orang kelompok plasebo). Rerata kadar IL-6 awal kelompok herbal 214,58 pg/dl sedangkan kelompok plasebo 182,89 pg/dl. Rerata kadar IL-6 akhir kelompok herbal 192,15 pg/dl sedangkan kelompok plasebo 254,00 pg/dl. Rerata delta kadar IL-6 kelompok ekstrak herbal -22,43 pg/dl dan kelompok plasebo 71,11 pg/dl ( $p:0,045$ ). Rerata rasio IL-6 pada kelompok herbal 1142,16% sedangkan pada kelompok plasebo 754,45% ( $p:0,052$ ).

**Simpulan:** Ekstrak herbal penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 serum penderita hiperurisemia.

---

\* Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Jl. Dr. Sutomo 18 Semarang

\*\* Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

## PENDAHULUAN

Hiperurisemia adalah keadaan terjadinya peningkatan kadar asam urat darah di atas normal lebih dari 7 mg/dl (>420  $\mu\text{mol/L}$ ).<sup>1-6</sup> Hiperurisemia dapat disebabkan karena peningkatan metabolisme asam urat (*over-production*), penurunan ekskresi asam urat urin (*under-excretion*), atau kombinasi keduanya.<sup>1,2</sup> Prevalensi hiperurisemia di masyarakat diperkirakan antara 2,3% sampai 17,6% dimana ditemukan pada laki-laki 24,5% dan perempuan 23,9%.<sup>7</sup> Hiperurisemia merupakan faktor risiko timbulnya artritis gout, nefropati gout atau batu ginjal dan faktor risiko penyakit jantung iskemik.<sup>2,5,6,8</sup>

Asam urat plasma merupakan agen inflamasi. Asam urat menstimulasi sel makrofag untuk memproduksi sitokin-sitokin proinflamasi yaitu: interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) dan *tumor necrosis factor*- (TNF-).<sup>1,6</sup> TNF- dan IL-1 yang dilepaskan monosit darah perifer dapat mengaktifasi ekspresi *E-selectin* sel endotel vaskular, *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), dan *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) yang akan memacu penarikan leukosit ke daerah deposit kristal monosodium urat dan melipatgandakan respon inflamasi.<sup>9,10</sup>

Berdasarkan pengalaman empirik di masyarakat Indonesia, beberapa jenis tanaman obat seperti daun salam (*Eugenia polyantha*), seledri (*Apium graveolens*), dan biji jinten hitam (*Nigella sativa*) dapat digunakan untuk menghilangkan gejala inflamasi, serta mampu menurunkan kadar asam urat dalam darah. Beberapa tanaman obat tersebut telah banyak digunakan dalam mengatasi kelebihan asam urat secara turun-temurun.<sup>12,13,14</sup> Biji jinten hitam (*Nigella sativa*) yang telah terbukti dapat menurunkan kadar IL-6. Ketiga tanaman ini banyak digunakan di Indonesia namun belum dilakukan uji klinik sebagai penurun asam urat pada manusia.<sup>12-15</sup> Jang (2008) menemukan bahwa dalam seledri terdapat luteolin yang dapat menurunkan proses inflamasi yaitu dengan menurunnya kadar IL-6 pada pemberian luteolin.<sup>15</sup> Ekstrak daun salam (*Syzygium polianthum*) sudah terbukti dapat menurunkan kadar asam urat darah berdasarkan hasil uji pra klinik pada binatang coba (mencit) yang bekerja dengan cara menghambat hipoxantin menjadi xantin.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah pemberian formula penurun asam urat dapat menurunkan kadar IL-6 serum penderita hiperurisemia.

## METODE

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah desain eksperimental yaitu *double blind randomised clinical controlled trial* (RCT). Penelitian dilakukan di

poliklinik, Bangsal Penyakit Dalam dan Geriatri RSUP Dr. Kariadi Semarang, Maret 2007-Februari 2008.

Sebagai sampel penelitian adalah penderita hiperurisemia (kadar asam urat darah 7 mg/dl), laki-laki atau wanita, yang berobat di Klinik Rawat Jalan/Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi yang bersedia ikut penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah bila terdapat gangguan fungsi hati (aminotransferase aspartat (AST) >40 U/L, aminotransferase alanin (ALT) >65 U/L), gangguan fungsi ginjal (kreatinin >1,5 mg/dl dan atau ureum >40 mg/dl), keganasan atau sedang menderita infeksi (demam, leukosit >11.000/mm<sup>3</sup>).

Sampel penelitian sebanyak 43 orang. Sampel penelitian dikelompokkan menjadi 2 grup secara acak (*random permuted blocks*) menjadi grup herbal 22 penderita dan plasebo 21 penderita. Kelompok perlakuan diberi diit rendah purin\* dan formula penurun asam urat 2000 mg/hari (4 kapsul/hari @ 500 mg) yang diberikan selama 28 hari. Kelompok kelola diberi diit rendah purin\* dan plasebo yang diberikan selama 28 hari. (\*sesuai panduan dari Bagian Gizi RSUP Dr. Kariadi Semarang).

Kadar IL-6 dan kadar asam urat darah pada 2 kelompok penelitian diperiksa sebelum dan setelah 4 minggu perlakuan. IL-6 diperiksa dengan cara ELISA.

## HASIL

### Karakteristik dasar sampel penelitian

Jumlah keseluruhan sampel adalah 43 orang, dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang menerima herbal 22 orang dan kelompok yang menerima plasebo 21 orang, disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

Variabel	Herbal (n=22)	Plasebo (n=21)	P
Jenis kelamin			
Laki-laki	16 (72,8%)	17 (81,0%)	0,060 <sup>a</sup>
Perempuan	6 (27,3%)	4 (19,0%)	
Hipertensi			
Ya	16 (72,8%)	9 (42,9%)	0,100 <sup>c</sup>
Tidak	6 (27,3%)	12 (57,1%)	
DM			
Ya	15 (68,2%)	12 (57,1%)	0,821 <sup>c</sup>
Tidak	7 (31,8%)	9 (42,9%)	
Dislipidemia			
Ya	16 (72,8%)	8 (38,1%)	0,083 <sup>c</sup>
Tidak	6 (27,3%)	13 (61,9%)	
Rerata Umur ( $\pm$ SB) dalam tahun	61 ( $\pm$ 10,6)	64 ( $\pm$ 11,1)	0,360 <sup>b</sup>
BMI ( $\pm$ SB) dalam kg/m <sup>2</sup>	25,1 ( $\pm$ 2,3)	23,8 ( $\pm$ 3,6)	0,162 <sup>b</sup>

Keterangan :

a = uji beda dengan *fisher's exact*,

b = uji beda dengan *independent t test*

c = uji beda dengan *T-test*

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada variabel jenis kelamin, umur, BMI dan komorbid (hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia) pada kedua kelompok penelitian.

**Kadar interleukin-6 (IL-6) kelompok herbal dan plasebo**

Hasil uji normalitas data dengan uji Kolmogorof-Smirnov menunjukkan bahwa data kadar IL-6 awal berdistribusi normal, sehingga penghitungan uji beda menggunakan T-test. Hasil uji beda menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada kadar IL-6 awal

antara kelompok herbal dan plasebo ( $p=0,409$ ) dapat dilihat pada Tabel 2.

**PEMBAHASAN**

Dari hipotesis di atas didapatkan hasil nilai delta IL-6 kelompok herbal -22,43 atau terjadi penurunan sebesar 22,43 pg/dl sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan kadar IL-6 sebesar 71,11 pg/dl. Sedangkan rasio penurunan IL-6 sebanyak 89,55% pada kelompok herbal, sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan rasio kadar IL-6 sebanyak 125,5%.

Tabel 2. Rerata kadar IL-6 kelompok herbal dan plasebo

	IL-6 awal (pg/ul)		IL-6 akhir (pg/ul)	
	Mean±SB	Median	Mean±SB	Median
Herbal (n=22)	214,58 ± 130,48	214,58	192,15 ± 127,68	192,15
Plasebo (n=21)	182,89 ± 117,86	182,89	254,00 ± 1139,60	254,00

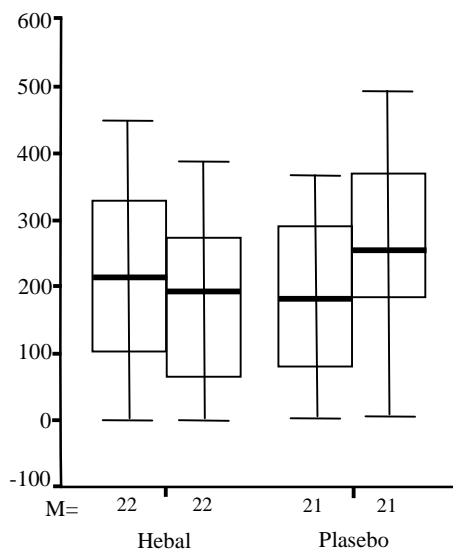
Keterangan: Terjadi penurunan kadar IL-6 setelah pemberian ekstrak herbal, sebaliknya pada kelompok plasebo terjadi peningkatan kadar IL-6.

**Nilai delta dan rasio IL-6**

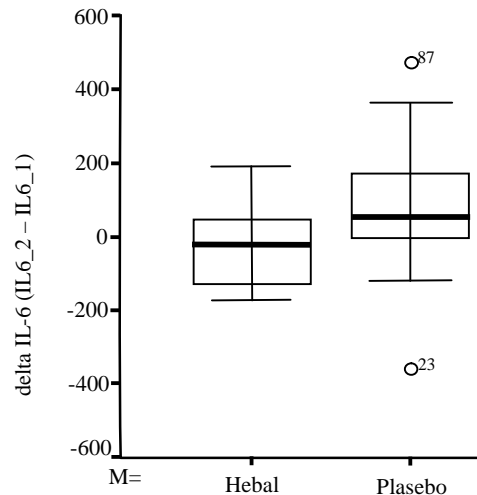
Tabel 3. Nilai delta kadar IL-6 dan rasio pada kedua kelompok

	Delta IL-6 (pg/dl)		Rasio IL-6 (%)	
	Mean	Median	Mean	Median
Herbal (n=22)	-22,43 ± 113,12	-22,43	1142,16 ± 3542,51	89,55
Plasebo (n=21)	71,11 ± 177,92	50,20	754,45 ± 1534,54	125,5
<i>p</i>	0,045		0,052	

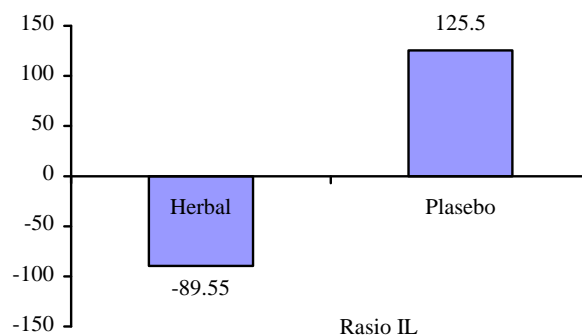
Keterangan: Pada kelompok herbal terdapat penurunan nilai delta kadar IL-6 (median, pg/ml) sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan nilai delta kadar IL-6 (median, pg/ml) dengan nilai  $p=0,045$ . Terjadi penurunan rasio IL-6 pada kelompok herbal secara bermakna dibanding dengan kelompok plasebo ( $p=0,052$ ).



Gambar 1. Grafik box plots kadar IL-6 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok herbal dan plasebo. Pada kelompok herbal terdapat penurunan kadar IL-6 sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan kadar IL-6.



Gambar 2. Grafik box plots nilai delta IL-6 sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok herbal dan plasebo. Pada kelompok herbal terdapat penurunan nilai delta kadar IL-6 (median, pg/ml) sedangkan pada kelompok plasebo terjadi peningkatan nilai delta kadar IL-6 (median, pg/ml) dengan nilai  $p=0,045$ .



Gambar 3. Grafik rasio IL-6 pada kelompok herbal dan placebo

Keterangan: Terjadi penurunan kadar IL-6 pada kelompok herbal sesudah perlakuan.

Penurunan kadar IL-6 ini memperlihatkan bahwa ekstrak herbal dapat menurunkan kadar IL-6 (nilai delta dan rasio) pada penderita hiperurisemia. Suatu studi mengemukakan bahwa ekstrak herbal penurun asam urat dapat mengurangi rasa nyeri pada penderita hiperurisemia. Berkurangnya nyeri pada penderita hiperurisemia diduga akibat penurunan pelepasan sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1).<sup>14,15</sup>

Sementara itu peneliti lain mendapatkan hasil bahwa infus daun salam dapat menurunkan respon inflamasi pada tikus secara klinis dibandingkan pada kelompok kontrol ( $p < 0,05$ ).<sup>16</sup>

Efek luteolin (zat yang terdapat pada seledri) menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan IL-6 tikus coba secara bermakna dibandingkan pada kelompok kontrol.<sup>15</sup> Kadar NO tikus yang dibuat ensefalitis secara bermakna. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang mengemukakan bahwa *Nigella sativa* menghambat hepatotoksitas yang diinduksi oleh karbon tetra klorida dengan cara umpan balik negatif (*down regulation*) ekspresi protein CYP2E dan CYP3A akibat reduksi *nitrous oxide* melalui penghambatan ekspresi *inducible nitrous oxide synthase* (iNOS).<sup>19</sup>

Suatu penelitian melaporkan efek dari melanin yang diekstraksi dari *Nigella sativa L.* menginduksi produksi TNF- $\alpha$ , IL-6 dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) monosit manusia. Pengamatan ini meningkatkan kemungkinan penggunaan melanin *N. Sativa* untuk terapi penyakit-penyakit yang berhubungan dengan ketidakseimbangan produksi sitokin dan dapat untuk menambah imunoterapi terhadap kanker dan penyakit lainnya.<sup>20</sup>

Toksitas daun salam minimal (percobaan binatang pada mencit nilai LD50 : 9,6 mg/kgBB, bahkan dengan dosis 4200 mg/kgBB) tidak menunjukkan toksitas akut atau sub akut pada mencit.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Dari penelitian ini didapatkan bahwa ekstrak herbal penurun asam urat dapat menurunkan IL-6 penderita hiperurisemia secara bermakna placebo.

### Saran

Perlu penelitian lebih lanjut pemberian terapi ekstrak herbal penurun asam urat ini.

### Ucapan terima kasih

Terima kasih kepada PT. Jamu Jago yang telah berpartisipasi pada penelitian ini, responden dan keluarga responden penelitian yang telah bekerja sama dan berpartisipasi selama penelitian berlangsung, staf pengajar dan perawat Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, serta semua pihak yang baik langsung maupun tidak langsung membantu menyelesaikan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Putra TR. Hiperurisemia. Buku ajar penyakit dalam. Editor: Sudoyo AW et al, Edisi ke-4. 2006,1213-7.
- Wortman RL, Kasper DL et al. Disorders of purine and pyrimidine metabolism, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed, Vol II, 2005,2308-13.
- Emmerson BT. Hyperuricemia and gout in clinical practice. Sydney: AIDS Health Science Press. 1983.
- Cohen MG, Emmerson BT. Gout. Rheumatology. Editors JH Klippel, PA Dippe, Part 2, St. Louis Baltimore: Mosby. 1994, 12.1-12.16.
- Kelley WN, Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. Textbook of Rheumatology, 5<sup>th</sup> ed, Editors: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Philadelphia: WB Saunders Company.1997,1314-50.
- Becker, Menaaskhi J. Clinical gout and pathogenesis of hyperuricemia. Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology. 13<sup>th</sup> ed, Vol 2, Editor WJ Koopman, Baltimore: William & Wilkins Company. 2005,2303-39.

7. Klemp P, Stanfield SA, Castel B, Robertson MC. Prevalence hyperuricemia and gout in New Zealand. Eight APLAR Congress of Rheumatology. 1996,21-6.
8. Terkeltaub R. Gout, epidemiology, pathology and pathogenesis. Primer on the Rheumatic Disease, 12<sup>th</sup> ed, Editors: Klippel JH. Atlanta-Georgia. 2001,307-12.
9. Johnson RJ, Kang Duk-Hee, Feig D, et al. Is There a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003, 41:1183.
10. Saag K G , Choi H K. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. Arthritis Research & Therapy 2006, 8(Suppl 1):S2.
11. Choi H K, Mount D B, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Annals of Internal Medicine. 2005, Vol 143,499-516.
12. Maat S. Manfaat tanaman obat asli indonesia bagi kesehatan. Disampaikan pada Lokakarya Pengembangan Agro Bisnis Berbasis Biofarmaka, Depeartemen Pertanian. 2001,13-15.
13. Sudiby M. Alam sumber kesehatan manfaat dan kegunaan. Balai Pustaka. Jakarta 1998.
14. Abubakar A, Hadi S, Suntoko B. Efektifitas formula penurun asam urat (*E.polyantha*, *A.graveolens*, *N.sativa*) pada penderita hiperurisemia. Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang. 2007 (Belum Publikasi)
15. Jang S, Kelley KW, Johnson RW. Luteolin reduces IL-6 production in microglia by inhibiting JNK phosphorylation and activation of AP-1. PNAS. 2008, 105(21):7534-9.
16. Wientarsih I, Iskandar M, Saputra GH. The effect of bay leaves infusum (*S.polyanthum*) on anti-inflammation in rat sprague-dawley. BAPPENAS.2005.102-9.
17. Al-Ghamdi MS. The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella Sativa*. Journal of Ethnopharmacology, June 001, Vol.76:45-8.
18. Haq A, Abdullatif M, Lobo PI, Khabar KSA, Kirtikant V, Sheth KV, Al-Sedairy ST. *Nigella Sativa*: Effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity. Immunopharmacology. August 1995, Vol.30:147-55.
19. Soliman MM, El-Fattah El-Senosi YA, El-Hamid OMA, El-Desouki Abd El-Mageed A, Ismaeil RS, El-Maqsoud Ali HA. *Nigella sativa* modulates cytokines expression in mature bovine adipocytes. Asian Journal of Biochemistry.2009. Vol. 4:60-7.
20. El-Obeid A, Al-Harbi S, Al-Jomah N, Hassib A. Herbal melanin modulates tumor necrosis factor alpha (TNF- ), interleukin 6 (IL-6) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production. Phytomedicine, May 2006, Vol.13:324-33.