

PENGARUH PENGGUNAAN KOMBINASI EKSTRAK BAWANG PUTIH DAN KUNYIT TERHADAP HASIL LABORATORIUM KLINIK PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

¹Umi Yuniarni, ²Elin Yulinah Sukandar, ³I Ketut Adyana, dan ⁴Primal Sudjana

¹ Jurusan Farmasi, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No. 1 Bandung 40116

^{2,3} Jurusan Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Tamansari Bandung 40116

⁴Rumah Sakit Hasan Sadikin Bagian Spesialis Penyakit Dalam, Jl. Pasteur Bandung

e-mail : ¹uyuniarni@gmail.com

Abstrak. Uji klinik sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak bulbus bawang putih (*Allium sativum* Linn.) dan rimpang kunyit (*Curcuma domestica* Val.) pada dosis 2,4 mg/hari dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara bermakna pada penderita diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2). Penelitian ini bertujuan menganalisis keamanan penggunaan kombinasi ekstrak tersebut berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium klinik terhadap parameter fungsi organ dibandingkan dengan obat standar glibenklamid dosis 5 mg/hari. Penilaian dilakukan terhadap parameter fungsi hati, ginjal, jantung dan tekanan darah, lipid serta hematologi antara sebelum dan sesudah terapi setiap 2 minggu sekali selama 3 bulan. Desain penelitian dilakukan secara acak, paralel dan tersamar ganda. Kriteria inklusi meliputi penderita DM tipe-2 dengan atau tanpa disertai dislipidemia yang belum pernah mendapatkan terapi dengan obat antidiabetes ataupun insulin sebelumnya pada pria atau wanita usia > 35 tahun. Subyek yang mengikuti penelitian berjumlah 32 orang pasien intention to treat. Hasil pemeriksaan minggu ke-12 setelah terapi dibandingkan terhadap minggu ke-2 setelah diet menunjukkan tidak adanya perubahan terhadap hasil pemeriksaan laboratorium klinik pada pasien Diabetes mellitus Tipe 2 yang menggunakan kombinasi ekstrak bawang putih dan kunyit.

Kata kunci : kombinasi ekstrak bawang putih dan kunyit, diabetes melitus tipe 2, antidiabetes oral.

1. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya hiperglikemi karena abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dapat diperparah dengan komplikasi mikrovaskular, makrovaskular dan neuropati (DiPiro dkk., 2002). Penemuan obat baru untuk terapi antidiabetes berkembang dengan cepat baik untuk antihyperglykemia oral maupun preparat insulin baru saat ini. Pengobatan yang bersifat "kembali ke alam" kembali meningkat di masyarakat saat ini karena obat tradisional pada penggunaannya dipercaya tidak menimbulkan efek samping. Kombinasi ekstrak bulbus bawang putih dan rimpang kunyit telah dibuktikan baik secara praklinik maupun klinik memiliki efek sebagai antidiabetes. (Dewi, 2007; Ame, 2008). Penelitian uji klinik mengenai aktivitas kombinasi ekstrak bulbus bawang putih dan rimpang kunyit telah dilakukan dengan tujuan mencari dosis yang memberikan khasiat antidiabetes pada penderita DM tipe-2. Berdasarkan studi klinik tersebut diketahui penggunaan kombinasi ekstrak bawang putih dan kunyit dapat

menurunkan glukosa darah pada dosis optimal 2,4 g setiap hari dibandingkan dengan dosis 1,2 g dan 1,6 g per hari (Dewi, 2007).

Penelitian lanjutan mengenai khasiat kombinasi ekstrak kunyit dan bawang putih dibandingkan dengan obat standar glibenklamid pada penderita DM tipe-2 dengan atau tanpa disertai dislipidemia menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak kunyit dan bawang putih pada dosis 2,4 g setiap hari dapat menurunkan glukosa darah puasa, glukosa dua jam post prandial dan HbA1C secara bermakna walaupun efeknya tidak sekuat glibenklamid (Ame, 2008).

Untuk dapat digunakan sebagai obat selain harus memiliki efikasi juga harus bersifat aman pada penggunaannya. Penelitian ini merupakan kelanjutan dari uji klinik sebelumnya yang bertujuan mempelajari keamanan kombinasi ekstrak bawang putih dan kunyit dengan melihat ada atau tidaknya perubahan pada hasil pemeriksaan laboratorium klinik yaitu terhadap parameter fungsi organ sebelum dan sesudah terapi.

2. Metode Penelitian

2.1 Bahan

Sediaan obat yang digunakan terdiri atas dua jenis. Obat uji mengandung 200 mg ekstrak rimpang kunyit dan 200 mg ekstrak bulbus bawang putih. Sedangkan obat standar adalah glibenklamid 5 mg.

2.2 Subyek Uji

Subyek uji adalah penderita DM tipe-2 laki-laki atau perempuan, usia diatas 35 tahun yang berobat ke poliklinik endokrin, poliklinik penyakit dalam laki-laki dan wanita di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

Kriteria inklusi meliputi penderita DM tipe-2 dengan kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL, glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan atau tanpa disertai dislipidemia (kolesterol total > 200 mg/dL dan kolesterol LDL > 130 mg/dL) yang belum pernah mendapatkan terapi dengan obat hipoglikemia oral ataupun insulin sebelumnya; pria atau wanita usia > 35 tahun.

Kriteria eksklusi meliputi pasien DM tipe-1 atau penderita yang telah mendapatkan terapi antidiabetes sebelumnya, penderita dengan gagal ginjal dan hati, penggunaan steroid atau pil kontrasepsi yang dapat mempengaruhi glukosa darah, penderita yang disertai komplikasi ketoasidosis dan ulkus atau gangren diabetikum serta wanita hamil dan menyusui.

2.3 Desain Penelitian

Uji klinik ini merupakan kelanjutan dari penelitian sebelumnya untuk mengkaji keamanan kombinasi ekstrak dengan melihat perubahan pada parameter fungsi organ dalam sebelum dan pada saat terapi selesai. Parameter yang diamati meliputi pemeriksaan kolesterol (kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida); profil darah meliputi kadar hematokrit, hemoglobin, leukosit dan trombosit; PT, APTT dan INR; fungsi organ ginjal (ureum dan kreatinin); fungsi organ jantung (EKG); serta fungsi organ hati (SGOT dan SGPT); dan pemeriksaan tekanan darah. Analisis data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *intention to treat* (ITT). *Intention to treat* adalah analisis menggunakan seluruh data subyek tanpa memperhatikan ketaatan subyek terhadap protokol uji klinik. Analisis ITT memberikan perkiraan

informasi mengenai efek terapi yang mungkin terjadi pada populasi sebenarnya di masyarakat.

Uji klinik dilakukan secara acak, prospektif, paralel dan tersamar ganda (*double blind*). Uji klinik ini telah mendapat izin dari Komite Etik RSHS dan dilakukan dengan mengikuti prinsip cara uji klinik yang baik (*Good Clinical Practice*) dan deklarasi Helsinki.

2.4 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik Endokrin dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung bulan Juni 2008 sampai dengan September 2009.

2.5 Tata Cara Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberikan terapi gizi medis (TGM) sesuai kebutuhannya selama 14 hari.
2. Setelah diet selama 14 hari (dihitung sebagai hari ke-0 = H0), dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan dua jam setelah makan. Bila hasilnya kadar gula darah terkendali (gula darah puasa \leq 126 mg/dL dan gula darah dua jam setelah makan \leq 200 mg/dL), penderita tidak diikutsertakan dalam penelitian ini dan TGM dilanjutkan.

Penderita dengan kadar gula darah tidak terkendali diikutsertakan dalam penelitian sebagai subyek uji dan menandatangani *Informed Consent* (IC).

Subyek uji dibagi dalam dua kelompok, yaitu:

- a. Kelompok I diberi obat uji dengan dosis 2,4 g setiap hari. Obat uji berupa kapsul 400 mg yang mengandung 200 mg bulbus bawang putih dan 200 mg rimpang kunyit. Aturan dosis 2 x 3 kapsul uji (pagi dan sore) setelah makan.
- b. Kelompok II diberi obat standar : glibenklamid 5 mg dengan aturan dosis/hari adalah 2 X 3 kapsul, 1 kapsul berisi glibenklamid dan 2 kapsul plasebo (pagi setelah makan) dan 3 kapsul plasebo (sore setelah makan)

Subyek uji diberi obat sesuai dengan pengelompokkannya dan tetap melanjutkan TGM.

3. Subyek uji dievaluasi setiap dua minggu sekali selama 12 minggu. Anamnesis dan pemeriksaan fisik dilakukan pada setiap kunjungan. Pemeriksaan hematologi dan lipid dilakukan pada hari ke 0, 14, 28, 42, 56, 70 dan 82. Pemeriksaan fungsi hati dan fungsi ginjal dilakukan pada awal dan akhir penelitian.

2.6 Uji Statistik

Uji statistik yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan uji statistik t – test untuk melihat keamanan obat berdasarkan parameter-parameter fungsi organ sebelum dan sesudah terapi didalam setiap kelompok uji dan signifikansi perbedaan antara kelompok uji dengan kelompok standar.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Subyek Uji

Subjek uji adalah pasien penderita diabetes melitus tipe-2 dengan profil glukosa darah tidak terkontrol setelah melakukan terapi diet selama dua minggu. Terapi diet merupakan tahap pertama dalam pengolaan DM sesuai dengan panduan pengelolaan dan pencegahan bagi penyandang diabetes melitus tipe-2 menurut PERKENI.

Jumlah pasien yang mengikuti penelitian adalah 32 orang (*intention to treat/ITT*) terdiri atas 27 orang menyelesaikan uji klinik sesuai protokol dan lima orang pasien dieksklusi dari penelitian. Pasien yang dieksklusi dari penelitian dikarenakan satu orang tidak datang kembali pada saat jadwal pemeriksaan; satu orang mengkonsumsi obat kortikosteroid; dua orang tidak mengalami perbaikan gejala klinis dengan kadar glukosa darah tidak menurun setelah minggu keempat dan kedelapan terapi dan memerlukan penanganan terapi kombinasi obat atau insulin; dan satu orang pasien tidak lagi memenuhi kriteria inklusi karena mengalami kenaikan kadar SGOT tiga kali diatas normal akibat interaksi obat.

3.2 Karakteristik Demografi Pasien Uji Klinik

Data demografi seluruh pasien uji klinik ITT dapat dilihat pada tabel 1. Jumlah pasien wanita terdiri atas 23 orang (72%) dan jumlah pasien laki-laki terdiri atas sembilan orang (28%). Pasien kelompok BP-K terdiri atas 13 orang perempuan dan enam orang laki-laki, sedangkan pada kelompok glibenklamid terdiri atas 10 orang perempuan dan tiga orang pasien laki-laki. Karakteristik demografi menunjukkan bahwa diantara kedua kelompok uji memiliki persamaan karakteristik kecuali pada nilai ureum tetapi nilai ureum kedua kelompok masih dalam rentang normal.

3.3 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Klinik Pada Pasien Uji Klinik

Hasil pemeriksaan laboratorium pada pasien uji klinik *intention to treat* dapat dilihat pada Tabel 2.

Pengamatan terhadap profil lipid menunjukkan bahwa pada kelompok 1 terjadi peningkatan kadar kolesterol ($p=0,644$), LDL ($p=0,731$) serta HDL ($p= 0,670$) dan penurunan kadar trigliserida ($p= 0,869$) yang tidak bermakna secara statistik. Pada kelompok 2, terjadi penurunan kadar kolesterol total ($p<0,001$), LDL ($p<0,001$) dan HDL ($p=0,303$) serta peningkatan kadar trigliserida ($p=0,974$). Perbaikan profil lipid pada kelompok 2 dikarenakan pasien juga menggunakan obat simvastatin bukan karena efek dari glibenklamid.

Pengamatan terhadap tekanan darah menunjukkan profil tekanan darah pada kelompok 1 maupun kelompok 2 tidak mengalami perubahan yang signifikan secara statistik dan masih dalam batas normal.

Tabel 1.
Karakteristik demografi pasien uji klinik ITT

Karakteristik	N	Total X ± SEM	Kelompok I		Kelompok II		P
			N	X ± SEM	N	X ± SEM	
Usia (tahun)	32	52,78 ± 1,42	19	53,21 ± 1,89	13	52,15 ± 2,22	0,721
Tekanan darah (mmHg)							
TD sistolik	29	125,52 ± 2,71	16	127,19 ± 3,41	13	123,46 ± 4,44	0,504
TD diastolik	29	80,52 ± 0,94	16	80,94 ± 1,14	13	80,00 ± 1,60	0,629
Lipid Darah							
Kolesterol (mg/dL)	32	227,28 ± 6,67	19	224,42 ± 10,62	13	231,46 ± 5,75	0,565

LDL (mg/dL)	32	147,88 ± 5,90	19	146,58 ± 9,43	13	149,77 ± 5,08	0,768
HDL (%)	32	46,31 ± 10,50	19	47,58 ± 2,74	13	44,46 ± 2,23	0,418
Trigliserida (pmol/L)	32	165,31 ± 12,07	19	151,21 ± 11,76	13	185,92 ± 23,73	0,161
Hematologi							
Hemoglobin (g/dL)	24	14,56 ± 0,27	12	14,79 ± 0,39	12	14,33 ± 0,39	0,412
Hematokrit (%)	24	41,83 ± 0,97	12	42,17 ± 1,72	12	41,50 ± 0,98	0,740
Lekosit (10 ³ /mm ³)	24	8,15 ± 0,38	12	7,99 ± 0,57	12	8,30 ± 0,53	0,696
Trombosit (10 ³ /mm ³)	23	279,35 ± 15,26	11	284,09 ± 26,11	12	275,00 ± 17,92	0,774
PT (detik)	19	12,58 ± 0,10	9	12,66 ± 0,16	10	12,52 ± 0,14	0,529
APTT (detik)	19	29,17 ± 0,63	9	29,17 ± 0,99	10	29,18 ± 0,85	0,992
INR	19	0,94 ± 0,01	9	0,94 ± 0,014	10	0,93 ± 0,01	0,447
Fungsi Hati							
SGOT (U/L 37 ⁰ C)	26	23,73 ± 1,91	13	24,77 ± 2,57	13	22,69 ± 2,90	0,596
SGPT (U/L 37 ⁰ C)	26	26,00 ± 2,40	13	22,92 ± 3,28	13	29,08 ± 3,41	0,206
Fungsi Ginjal							
Ureum (mg/dL)	26	24,27 ± 1,06	13	22,08 ± 1,42	13	26,46 ± 1,36	0,035†
Kreatinin (mg/dL)	27	0,81 ± 0,03	14	0,84 ± 0,04	13	0,77 ± 0,05	0,241

Keterangan :

X = rata-rata, SEM = standard error mean, P = probabilitas antar kelompok, † = nilai P berbeda bermakna antar kelompok
 Nilai P dihitung berdasarkan metode Independent T test, Kelompok 1 = kelompok bawang putih –kunyit, kelompok 2 = kelompok glibenklamid. Missing data dikarenakan faktor teknis.

Tabel 2.
Hasil pemeriksaan parameter fungsi organ pada pasien uji klinik ITT

Pengamatan	Kelompok 1				Kelompok 2				p ^b	Nilai rujukan	
	N	Minggu ke-2 X±SEM	Minggu ke-14 X±SEM	p ^a	N	Minggu ke-2 X±SEM	Minggu ke-14 X±SEM	p ^a		P	L
Tekanan darah (mmHg)											
TD sistolik	16	127,19±3,41	125,56±3,85	0,649	13	123,46±4,44	119,62±4,40	0,217	0,641		
TD diastolik	16	80,94±1,14	81,19±2,40	0,868	13	80,00±1,60	78,08±1,75	0,293	0,641		
Lipid Darah											
Kolesterol (mg/dL)	19	224,42±10,62	227,37±8,34	0,644	13	231,46±5,74	174,31±6,62	< 0,001	< 0,001	<200	
LDL (mg/dL)	19	146,58±9,43	148,84±7,05	0,731	13	149,77±5,08	94,92±9,54	< 0,001	< 0,001	<130	
HDL (%)	19	47,58±2,74	48,68±2,47	0,670	13	44,46±2,22	42,08±2,82	0,303	0,339	>50 >40	
Trigliserida (pmol/L)	19	151,21±11,76	149,05±12,63	0,869	13	185,92±23,73	187,00±47,49	0,974	0,443	<130	
Hematologi											
Hemoglobin (g/dL)	12	14,79±0,39	13,71±0,43	0,037*	12	14,33±0,39	13,65±0,69	0,341	0,563	12,0-16,0	
Lekosit (10 ³ /mm ³)	12	7,99±0,57	7,92±0,54	0,675	12	8,30±0,53	8,12±0,81	0,723	0,876	3,8-10,6	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	11	284,09±26,11	261,09±13,63	0,240	12	275,00±17,92	262,58±24,00	0,535	0,697	150-440	
PT (detik)	9	12,66±0,16	12,82±0,18	0,240	10	12,52±0,14	12,60±0,20	0,734	0,967	11,5-15,5	
APTT (detik)	9	29,17±0,99	29,79±0,66	0,393	10	29,18±0,85	31,41±1,00	0,057	0,220	24,6-44,6	
INR	9	0,94±0,013	0,95±0,02	0,434	10	0,93±0,01	0,94±0,02	0,737	0,822	0,81-1,20	
Fungsi Hati											
SGOT (U/L 37 ⁰ C)	13	24,77±2,57	18,69±1,29	0,010*	13	22,69±2,90	30,54±5,94	0,176	0,034*	sd 31 sd 37	
SGPT (U/L 37 ⁰ C)	13	22,92±3,28	16,77±1,66	0,060	13	29,08±3,41	46,69±15,05	0,227	0,061	sd 31 sd 40	
Fungsi Ginjal											
Ureum (mg/dL)	13	22,08±1,42	26,69±1,63	0,041*	13	26,46±1,36	27,77±1,82	0,507	0,227	15-50	
Kreatinin (mg/dL)	14	0,84±0,04	0,93±0,12	0,490	13	0,77±0,05	0,79±0,04	0,305	0,669	0,5-0,9 0,7-1,2	

Keterangan :

Kelompok 1 = kelompok bawang putih –kunyit, kelompok 2 = kelompok glibenklamid; p^a, probabilitas dalam setiap kelompok; p^b, probabilitas antara kedua kelompok; *, perubahan bermakna secara statistik; †, berbeda bermakna; X= rata-rata, SEM= standar error mean.

Penurunan profil lipid pada kelompok glibenklamid dikarenakan pasien uji klinik juga menggunakan obat simvastatin. Dari 12 orang pasien hanya 2 orang yang tidak menggunakan simvastatin.

Profil darah baik pada kelompok 1 maupun 2 dalam batas normal. Baik glibenklamid maupun kombinasi ekstrak tidak berpengaruh terhadap profil darah.

Pengamatan parameter fungsi hati pada kelompok 1 subjek cenderung mengalami penurunan SGOT yang bermakna secara statistik pada $p = 0,010$, sedangkan penurunan SGPT tidak bermakna secara statistik ($p = 0,060$). Penurunan SGOT dan SGPT pada penggunaan kombinasi ekstrak kunyit dan bawang putih disebabkan oleh efek keduanya sebagai hepatoprotektor. Studi pada hewan menunjukkan bahwa allicin bersifat sebagai hepatoprotektor, menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang diinduksi galaktosamin. Hal ini berhubungan dengan efek bawang putih sebagai antioksidan (Vimal V. *et al*, 2004). Aktivitas antioksidan curcumin terbukti mengurangi stress oksidatif yang ditimbulkan oleh etanol dan memproteksi sel liver secara invitro (Naik, R.S. *dkk*, 2004). Pada kelompok 2 terjadi kecenderungan kenaikan parameter tersebut walaupun masih dalam batas normal. Kenaikan nilai SGPT sedikit diatas nilai normal karena satu orang pasien mengalami peningkatan SGPT 3 x diatas normal akibat interaksi obat.

Pengamatan terhadap parameter fungsi ginjal menunjukkan bahwa baik glibenklamid maupun ekstrak kunyit dan bawang putih menunjukkan nilai dalam rentang batas normal setelah terapi selama 14 minggu.

4. Kesimpulan

Penggunaan kombinasi ekstrak bawang putih dan kunyit sebagai antidiabetes oral tidak mempengaruhi tekanan darah, profil hematologi, ginjal ataupun fungsi hati pada penderita diabetes mellitus tipe 2 sebelum dan sesudah terapi.

5. Alur Penelitian Selanjutnya

Perlu dilakukan uji klinik kombinasi ekstrak bawang putih-kunyit pada penderita diabetes mellitus tipe-2 dengan jumlah pasien yang lebih banyak untuk melihat efektifitas dan keamanannya pada populasi yang lebih besar.

6. Daftar Pustaka

- Ame Suciati (2008). Uji Khasiat Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Bulbus Bawang Putih (*Allium sativum* Linn.) dan Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dengan Pembanding Glibenklamid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2, Tesis, Institut Teknologi Bandung.
- Dewi Mardiah (2007). Khasiat Penurunan Kadar Glukosa Darah Kombinasi Ekstrak Bulbus Bawang Putih dan Rimpang Kunyit pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang disertai Dislipidemia, Tesis, Institut Teknologi Bandung.
- DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G. dan Posey L.M. (2002). *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Mc Graw Hill, New York, 1335-1355.
- Naik R.S., Mujumdar A.M. dan Ghaskadbi S. (2004). Protection of Liver Cells from Ethanol Cytotoxicity by Curcumin in Liver Slice Culture in Vitro, *Journal of Ethnopharmacology*, 95 : 31-37.
- PERKENI (2006). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia.
- Vimal V. dan Devaki T (2004). Hepatoprotective Effect of Allicin on Tissue Defense System in Galactosamine/Endotoxin Challenged Rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 90, 151–154.