



**RIMPANG KUNYIT SEBAGAI TERAPI PENCEGAHAN NEUROPATI
DIABETIKA**

Ridwan Fukrapti*, Nada Naqiyya

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong
Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145

*ridwanfukrapti@gmail.com (+6281369136761)

Neuropati diabetika merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dialami oleh penderita diabetes melitus, baik tipe 1 maupun tipe 2. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis tidak menular yang menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia, yaitu sebanyak 63,5% kematian. Neuropati diabetika cenderung menyerang serabut saraf bagian distal sehingga sering ditemukan pada ekstremitas yang dapat menimbulkan komplikasi lebih lanjut berupa ulkus kaki, infeksi, gangguan gait, dan amputasi. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui manfaat rimpang kunyit sebagai pencegahan terhadap neuropati diabetika. Metode penelitian ini adalah literature review dengan menggunakan artikel yang terbit pada tahun 2005 sampai 2019 sebagai sumber pustaka. Kurkumin merupakan salah satu senyawa aktif dari rimpang kunyit (*Curcuma longa*) yang telah lama di gunakan sebagai tanaman herbal oleh masyarakat Asia. Penelitian menunjukkan kurkumin memiliki berbagai manfaat medis seperti antioksidan, anti inflamasi, antikanker, neuroprotektif, dan lainnya. Kurkumin dapat mencegah neuropati pada penderita diabetes dengan menghambat proses glikasi, meregulasi jalur polyol, dan faktor-faktor inflamasi.

Kata kunci: neuropati diabetika, hiperglikemia, rimpang kunyit

TURMERIC RHIZOME AS DIABETIC NEURPATHY PREVENTION THERAPY

ABSTRACT

*Diabetic neuropathy is one of the most common complications experienced by people with diabetes mellitus, both type 1 and type 2. Diabetes mellitus is a chronic disease which is the number one cause of death in the world, about 63.5% of deaths. Diabetic neuropathy tends to attack the distal nerve fibers so that it is often found in the extremities that can cause further complications such as foot ulcers, infections, gait disorders, and amputations. The purpose of this article is to determine the benefits of turmeric rhizome as a prevention of diabetic neuropathy. This research method is a literature review using articles published in 2005 to 2019 as sources of literature. Curcumin is one of the active components of turmeric rhizome (*Curcuma longa*) which has long been used as a medicinal plant by the Asian community. Research showed curcumin has various medical benefits such as antioxidants, anti-inflammatory, anticancer, neuroprotective, and others. Curcumin can prevent neuropathy in diabetics by inhibiting the process of glycation, regulating polyol pathways, and inflammatory factors.*

Keywords: diabetic neuropathy, hiperglicemic, turmeric rhizome

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis tidak menular yang menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia, yaitu sebanyak 63,5% kematian

(Kurniasih, 2019). Data Riskesdas 2018 menyatakan bahwa terjadi peningkatan prevalensi penderita diabetes melitus dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kementerian

Kesehatan RI, 2018). Neuropati diabetika merupakan salah satu komplikasi terbanyak yang dialami oleh penderita diabetes melitus, baik tipe 1 maupun tipe 2 (Schreiber *et al.*, 2015). Adapun lokasi yang sering mengalami neuropati antara lain adalah kaki, tangan, jantung, gastrointestinal, dan kelamin (Razmaria, 2015). Secara statistik prevalensi *diabetic peripheral neuropathy* (DPN) pada penderita diabetes mencapai 50% (Juster-Switlyk dan Smith, 2016).

Neuropati diabetika berdampak pada terhambatnya aktivitas fisik penderita sehingga produktivitas kerja akan menurun (Bril *et al.*, 2018). DPN adalah penyebab utama disabilitas akibat ulkus kaki dan amputasi, gangguan gait, dan terjatuh. Oleh karena itu, kualitas hidup penderita akan menurun serta meningkatkan biaya pengobatan dibandingkan dengan penderita diabetes tanpa komplikasi (Juster-Switlyk dan Smith, 2016).

Penyebab pasti terjadinya neuropati diabetika belum ditentukan. Penelitian-penelitian saat ini menyebutkan bahwa penyebab neuropati diabetika terjadi secara kompleks akibat gangguan metabolik dan vaskular. Lebih lanjut, sebagian penderita diabetes dapat mengalami neuropati dan sebagian tidak. Hingga saat ini patomekanisme yang terjadi pada neuropati diabetika tidaklah pasti. Namun beberapa mekanisme yang dipercaya menjadi penyebab neuropati diabetika adalah mikrovaskular injuri, hiperaktivitas jalur polyol, stress oksidatif, peningkatan AGE, dan aktivasi protein kinase C (PKC) (Zhang *et al.*, 2013; Hosseini dan Abdollahi, 2013; Juster-Switlyk dan Smith, 2016). Hingga saat ini pencegahan adalah hal yang penting dilakukan karena terapi pada penderita

diabetes melitus tidak menargetkan kerusakan saraf (Pop-Busui *et al.*, 2017).

Rimpang kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman herbal yang berasal dari famili ginger yang telah digunakan oleh masyarakat Asia karena memiliki berbagai manfaat untuk kesehatan. Salah satu senyawa aktif yang terkandung dalam rimpang kunyit adalah kurkumin, yaitu suatu senyawa polifenol yang memiliki manfaat sebagai antioksidan, anti inflamasi, anti mutagenik, antikanker, dan anti mikroba (Hewlings dan Kalman, 2017). Selain itu, kurkumin memiliki mekanisme kerja yang sama seperti thiazolidinedione sehingga bermanfaat sebagai antidiabetes (Nishiyama *et al.*, 2005). Kurkumin dapat mencegah komplikasi diabetes melalui berbagai macam mekanisme target molekuler di dalam tubuh (Zhang *et al.*, 2013). Studi meta analisis dan sistematik review menyarankan penggunaan suplementasi kurkumin pada prediabetes dan penderita DM tipe 2 (Poolsup *et al.*, 2019).

Berdasarkan uraian di atas, dirasa perlu dilakukan studi untuk mencegah neuropati diabetika pada penderita diabetes melitus. Adapun salah satu pencegahannya dengan mengonsumsi kunyit sebagai tanaman obat. Oleh karena itu, penulisan *literature review* ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui manfaat rimpang kunyit sebagai terapi pencegahan terhadap neuropat diabetika.

METODE

Penulisan penelitian ini menggunakan metode *literature review* melalui proses *literature searching* menggunakan beberapa kata kunci, yaitu *neuropathy diabetic*, *turmeric*, *curcumin*, dll.

Sumber pustaka yang digunakan berjumlah 25 artikel yang didapatkan melalui database Google scholar dan NCBI mengenai neuropati diabetika dan rimpang kunyit sebagai pencegah neuropati diabetika. Artikel yang digunakan adalah artikel yang terbit pada tahun 2005 sampai tahun 2019. Penulis menggabungkan dan menyajikan kembali analisis alamiah dalam bentuk ringkasan yang sesuai dengan publikasi sebelumnya.

HASIL

Penelitian oleh Banashfe *et al.*, (2014) pada tikus jantan galur Wistar yang diinduksi 60 mg/kg streptozotocin *single dose* secara intraperitoneal (i.p) yang kemudian diberikan 50 mg/kg pada hari ke-7 hingga hari ke-21 i.p melemahkan allodynia mekanik.

Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al.*, (2013) mengenai ekspresi TNF- dan reseptornya pada tikus yang diberikan 60 mg/kg kurkumin pasca induksi streptozotocin selama 28 hari menunjukkan adanya *downregulation* pada TNF- beserta reseptornya, yaitu TNF- *receptor* 1 pada spinal horn tikus.

Penelitian lain yang mendukung adalah penelitian oleh Jia *et al.*, (2018) pada tikus diabetes melitus yang diberi kurkumin yang dikemas dalam bentuk nanopartikel. Hasil penelitian menunjukkan terhambatnya aktivitas *satellite glia cells* (SGCs) dan *downregulation* dari P2Y12 *receptor* pada SGCs di ganglion dorsalis.

PEMBAHASAN

Neuropati diabetika adalah gangguan neurodegeneratif pada sistem saraf perifer yang sering mengenai akson sensoris, akson otonom, dan akson motoris (Feldman *et al.*, 2019). Keadaan

tersebut akibat dari keadaan hiperglikemia dan mikroangiopati (Iqbal *et al.*, 2018) Hiperglikemia merupakan suatu keadaan dimana terdapat ketidakseimbangan produksi dan intake glukosa (Lee dan Halter, 2017). Hal tersebut terjadi akibat penurunan sekresi insulin maupun resistensi insulin. Keadaan hiperglikemia menyebabkan berbagai perubahan metabolik di dalam tubuh sehingga timbul gangguan pada saraf (Schreiber *et al.*, 2015). Oleh karena itu, mengontrol kadar glukosa adalah satu-satunya terapi untuk mencegah terjadinya neuropati diabetika (Tavakoli *et al.*, 2017).

Neuropati diabetika dapat mengenai serabut saraf secara individu, tetapi lebih sering mengenai beberapa serabut saraf diberbagai tempat (polineuropati) (Razmaria, 2015). Terdapat berbagai jenis neuropati diabetika, namun, yang paling sering dialami oleh penderita diabetes adalah *dysal symetric polyneuropathy* (DSPN), *diabetic autonomic neuropathy* (DAN), dan *cardiac autonomic neuropathy* (CAN). Gejala yang dialami dapat berupa rasa tertusuk, terbakar, mati rasa, dan seperti tersengat listrik, kelemahan otot, hingga timbul ulkus (Schreiber *et al.*, 2015; Bril *et al.*, 2018).

Rimpang kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman perennial yang berasal dari keluarga *Zingiberaceae*. Kunyit memiliki daun runcing dan bunga kuning berbentuk corong. Kunyit banyak ditemukan di wilayah Asia dan digunakan sebagai bumbu masakan serta tanaman obat (Yadav dan Tarun, 2017).



Gambar 1. Rimpang Kunyit (Yadav dan Tarun, 2017)

Kurkumin merupakan salah satu komponen dari rimpang kunyit yang bersifat pleiotropik dengan memodulasi beberapa jalur pensinyalan sel (Gupta *et al.*, 2012). Adapun beberapa manfaat kunyit adalah sebagai agen antifertilitas dengan menghambat lipoxigenase dan COX-2; antioksidan dengan menghambat *ROS-like superoxide anion*; dan antidiabetes dengan menghambat galaktosa yang memicu pembentukan katarak (Yadav dan Tanur, 2017).

Menurut The Joint United Nation and World Health Organization Expert Committee on Food Additives (JEFCA) dan European Food Safety Authority (EFSA) mengatakan bahwa kurkumin dapat dikonsumsi sebanyak 0-3 mg/kgbb/hari. Namun, terdapat beberapa efek samping seperti diare, sakit kepala, ruam dan feses berwarna kuning pada konsumsi 500-12000 mg (Hewlings dan Kalman, 2017).

Penelitian menunjukkan kandungan kurkumin di dalam rimpang kunyit dapat mengeliminasi efek dari AGE dan dapat menurunkan VEGF secara signifikan (Tang dan Chen, 2014; Hewlings dan Kalman, 2017). Hiperglikemia memicu mikrovaskular injuri akibat produksi *advanced glycation end product* (AGEs)

dari glukosa atau biasa disebut proses glikasi (Chitragari *et al.*, 2012). Sel-sel endotel pada pembuluh darah mikro merupakan target utama hiperglikemia karena tidak ada proses *downregulation* transportasi glukosa saat kadar glukosa berlebih (Stehouwer, 2018). AGE terbentuk dan terakumulasi secara irreversible di dalam pembuluh darah di berbagai organ tubuh. Sedangkan, meningkatnya AGE menstimulasi respon inflamasi dan agregasi platelet sehingga terjadi arteriosklerosis. Selain itu, AGE memicu produksi vascular endothelial growth factor (VEGF) yang mengakibatkan terjadinya angiogenesis patologi (Rhee dan Kim, 2018). Apabila terjadi trombosis arteri maka terjadi iskemi yang mengakibatkan kerusakan serabut saraf (Chitragari *et al.*, 2012). Oleh karena itu, secara tidak langsung kurkumin dapat mencegah terjadinya arteriosklerosis dan angiogenesis patologi pada penderita diabetes melitus sehingga kerusakan serabut saraf dapat dihindari. Selain itu, kurkumin secara in vivo dan in vitro terbukti dapat menurunkan resistensi insulin melalui jalur JNK/IRS sebagai target sehingga mencegah hiperglikemia (Rivera-Mancia *et al.*, 2018).

Hiperaktivitas jalur polyol terjadi pada keadaan hiperglikemia yang berakibat pada meningkatnya glukosa intraselular

di serabut saraf. Glukosa akan diubah menjadi sorbitol dengan bantuan enzim aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase sehingga akumulasi sorbitol memicu terjadi hiperosmolaritas pada sel saraf. Aktivitas aldose reduktase membutuhkan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sehingga membuat kadar NADPH menurun (*NADPH depletion*) akibatnya terjadi stress oksidatif. Keadaan tersebut memicu disfungsi dan kematian sel saraf. Selain itu glikolisis pada keadaan hiperglikemia memicu produksi *diacylglycerol* yang kemudian mengaktifasi PKC. Aktivasi PKC memicu ekspresi berlebihan oleh faktor-faktor inflamasi yang menyebabkan disfungsi dan kematian sel saraf (Hosseini dan Abdollahi, 2013).

Kurkumin memiliki manfaat mengurangi neuropati diabetika dengan meminimalisasi stres osmotik dengan meregulasi jalur polyol (Zhang *et al.*, 2013). Kurkumin bekerja menghambat enzim aldose reduktase pada jalur polyol sehingga tidak terjadi stres oksidatif pada sel saraf yang mencegah terjadi neuropati diabetika (Shomeet *et al.*, 2016). Kurkumin juga diketahui meregulasi faktor-faktor inflamasi seperti NF- κ B, TNF- α , dan VEGF sehingga mencegah terjadinya inflamasi pada sel-sel saraf (Zhang *et al.*, 2013). Studi yang dilakukan kepada tikus yang diberi 60 mg/kg kurkumin secara oral setelah induksi streptozotocin selama 28 hari menunjukkan terdapat *downregulation* TNF- α dan TNF-*receptor* 1 pada spinal horn. Ekspresi TNF- α dan reseptornya sejalan dengan dengan tingkat faktor inflamasi dan mediator nyeri lainnya, sehingga apabila TNF- α dan TNF-*receptor* 1 menurun maka tingkat kerusakan saraf juga menurun (Li *et al.*, 2013).

Manfaat anti inflamasi kurkumin terlihat dari adanya *downregulation* dari reseptor P2Y₁₂ pada *satellite glia cells* (SGCs) di ganglion dorsalis. Hal tersebut menyebabkan berkurangnya hiperalgesia baik mekanik maupun termal. Aktivasi reseptor P2Y₁₂ memicu diproduksinya sitokin-sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1 β dan Cx43, yang mengakibatkan kerusakan saraf yang akan bermanifestasi sebagai hiperalgesia pada penderita diabetes melitus. Nanopartikel kurkumin terbukti mengurangi transmisi sinyal DNP dengan menghambat aktivasi P2Y₁₂ pada ganglion dorsalis pada tikus diabetes (Jia *et al.*, 2018).

SIMPULAN

Neuropati diabetika adalah suatu komplikasi dari diabetes yang terjadi karena kerusakan pada serabut saraf akibat keadaan hiperglikemia. Kurkumin memiliki potensi terapeutik yang dapat digunakan dalam manajemen terapi pencegahan neuropati diabetika, baik sebagai terapi utama atau terapi tambahan.

DAFTAR PUSTAKA

- Banafashe, H.R., Hamidi, G.A., Nouredini, M., Mirhashemi, S.Y., Mokhtari, R., Shoferpour, M. 2014. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *European Journal of Pharmacology*. 723(2014): 202-6. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.11.033.
- Bril, V., breiner, A., Perkins, B.A., Zochodne, D. 2018. Neuropathy. *Canadian Journal of Diabetes*. 4(2018): S217-S221. doi: 10.106/j.jcjd.2017.10.028.

- Chitragari, G., Sumpio, B.J., Sumpio, B.E. 2012. Indian spices for the management of diabetic foot complications. *Angiology Open Acces Journal*. 1(2): 1-6. doi: 10.4172/2329-9495.1000114.
- Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., Zochodne, D.W., Wright, D.E., Bennett, D.L., *et al.* 2019. Diabetic neuropathy. *Nature Review Disease Primers*. 5(1): 1-18. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
- Gupta, S.C., Patchva, S., Aggarwal, B.B. 2012. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 15(1): 195-218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8.
- Hewlings, S.J., & Kalman, D.S. 2017. Curcumin : a review of its' effects on human health. *MDPI Journal*. 6(92): 1-11. doi: 10.3390/foods6100092.
- Hosseini, A., & Abdollahi, M. 2013. Diabetic neuropathy and oxydative stress: therapeutic perspectives. Hindawi Publishing Corporation. 2013: 1- 15. doi: 10.1155/2013/168039.
- Integrated Taxonomi Information System. 2019. *Curcuma longa* L. ITIS Report [Online] [Diakses 31 Desember 2019]. <https://www.itis.gov>.
- Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D., *et al.* 2018. Diabetic peipheral neuropathy: epidemiologu, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical Therapeutich.s* 40(6): 828-49. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001.
- Jia, T., Rao, J., Zou, L., Zhao, S., Yi, Z., Wu, B., *et al.* 2018. Nanoparticle-encapsulated curcumin inhibits diabetic neuropathic pain involving the P2Y12 receptor in the drosal root ganglia. *Frontiers in Neuroscience*. 11(755): 1-12. doi: 10.3389/fnins.2017.00755.
- Juster-Switlyk, K., & Smith, A.G. 2016. Updates in diabetic peripheral neuropathy [version 1; referees: 3 approved]. *F1000Research* 2016. 5(738): 1-7. doi: 10.12688/f1000reSearch.7898.1.
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. Hasil utama riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kurniasih, N., penyunting. 2019. InfoDATIN pusat data informasi Kementrian Kesehatan RI. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Lee, P.G., & Halter, J.B. 2017. The pathophysiology of hyperglycemia in older adults: clinical considerations. *American Diabetes Association*. 40: 444-52. doi: 10.2337/dc16-1732.
- Li, Y., Zhang, Y., Liu, D., Liu, H., Hou, W., Dong, Y. 2013. Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- in rat model. *International Journal of Medical Sciences*. 10(4): 337-81. doi: 10.7150/ijms.5224.
- Nishiyama, T., Mae, T., Kishida, H., Tsukagawa, M., Mimaki, Y., Kuroda, M., *et al.* 2005. Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-A^y mice.

- Journal of Agricultural and Food Chemistry. 53: 959-63. doi: 10.1021/jf0483873.
- Poolsup, N., Suksomboon, N., Kurnianta, P.D.M., Deawjaroen, K. 2019. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. PloS ONE. 14(4): 1-18. doi: 10.1371/journal.pone.0215840.
- Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., *et al.* 2017. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association. Diabetes Care. 40(1): 136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Razmaria, A.A. 2015. Diabetic neuropathy. The Journal of The American Medical Association. 314(20): 2202. doi: 10.1001/jama.2015.15899.
- Rhee, S.Y., & Kim, Y.S. 2018. The role of advanced glycation end products in diabetic vascular complications. Diabetes and Metabolism Journal. 8(12): 188-95. doi: 10.4093/dmj.2017.0105.
- Rivera-Mancía S, Trujillo J, Chaverri JP. 2018. Utility of curcumin for the treatment of diabetes mellitus : evidence from preclinical and clinical studies. Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism. 14: 20-41. doi: 10.1016/j.jnim.2018.05.001.
- Schreiber, A.K., Nones, C.F.M., Reis, R.C., Chochoerro, G.C., Cunha, J.M. 2015. Diabetic neuropathic pain : physiopathology and treatment. World Journal of Diabetes. 6(3): 432-44. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.432.
- Shome, S., Talukdar, A.D., Choudhury, M.D., Bhattacharya, M.K., Upadhyaya, H. 2016. Curcumin as potential therapeutic natural product : a nanobiotechnological perspective. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2016: 1-20. doi: 10.1111/jphp.12611.
- Stehouwer, C.D.A. 2018. Microvascular dysfunction and hyperglycemia: a vicious cycle with widespread consequences. American Diabetes Association. 67: 1729-41. doi: 10.2337/dbi17-0044.
- Tang, y., & Chen, A. 2014. Curcumin eliminates the effect of advanced glycation end-products (AGEs) on the divergent regulation of gene expression of receptors and AGEs by interrupting leptin signaling. Laboratory Investigation. 94: 503-16. doi: 10.1038/labinvest.2014.42.
- Tavakoli, M., Yavuz, D.G., Tahrani, A.A., Selvarajah, D., Bowling, F.L., Fadavi, H. 2017. Diabetic neuropathy: current status and future prospects. Hindawi Journal of Diabetes Research. 2017: 1-2. doi: 10.1155/2017/5825971.
- Yadav, R.S., & Tarun, G. 2017. Versatility of turmeric: a review the golden spice of life. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 6(1): 41-6. <http://www.phytojournal.com/archives/?year=2017&vol=6&issue=1&ArticleId=1060>.
- Zhang, D.W., Fu, M., Gao, S.H., Liu, J.L. 2013. Curcumin and diabetes: a systematic review. Hindawi Evidence-Based Complementary

and Alternative Medicine. 2013: 1-16. doi: 10.1155/2013/636053.