

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Siklophosphamid mengakibatkan kerusakan jantung tergantung dosisnya, dan total dosis suatu individu adalah indikator terbaik keracunannya, dengan pasien yang menerima dosis lebih daripada 150mg/kg atau 1,55 g/m²/hari, dimana beresiko tinggi untuk keacunan jantung (S Kusumot, 2013). Dosis dibatasi adalah faktor dimana siklophosphamid akan membuat keracunan jantung, dimana akan menjadi permanen (K W Michelle, 2012).

Kardiomiopati secara fatal telah dilaporkan diantara 2-17 persen pasien yang mendapat siklophosphamid. Pemberian tergantung dosisnya dan karakteristik pasien (S Ishida, 2016). Secara umum siklophosphamid yang membuat keracunan jantung mengenai 7 dan 28 % pasien yang mendapat obat. Patofisiologi siklophosphamid membuat luka jantung sangat sulit dipahami, walaupun metabolisme menginduksi stres oksidatif dan luka endothelial langsung adalah hasil ekstrasvasi protein, eritrosit, dan metabolit racun. Kehadiran metabolit racun, menghancurkan sel endothelial berkontribusi luka langsung kepada otot jantung dan jaringan kapiler darah membuat edema, perdarahan interstitial, dan formasi mikrotrombosis (S Dhesi, 2013).

Sel endothelial lebih terpapar siklophosphamid yang terinduksi luka daripada sel lain (B Ranchoux, 2015). Mekanisme molekuler siklophosphamid yang memediasi luka jantung diteorikan, berpotensi mengarah strategi pencegahan untuk merawat keracunan jantung. Pengobatan siklophosphamid menghambat jantung tipe lemak menghambat protein dan karnitin palmioyltransferase-I ekspresi dan di jaringan jantung (M. Sayed, 2014). Hambatan jalur ini mengarah kepada penurunan produksi adenosin triphospat dan akumulasi metabolit toksik dari oksida asam lemak, mengarah kepada kardiomiopati.

Pemberian siklophosphamid membuat kemampuan mitokondria jantung untuk mempertahankan akumulasi kalsium. Kalsium keluar dari retikulum sakroplasma mengarah kepada mitokondrial berlebihan kalsium, mengarah ke penurunan produksi ATP dan peningkatan ROS (G Santuli, 2015). Dilaporkan peningkatan fungsi mitokondrial berfungsi melewati suplementasi dari lupeol dan ester yang melindungi hati dari siklophosphamid membuat keracunan.

Secara umum, siklophosphamid bermekanisme membuat keracunan jantung termasuk stres oksidatif dan nitratif, protein menambahkan formasi yang mengarah kepada peradangan miosit jantung, mengubah keseimbangan kalsium, sel yang mati, oembengkakan kardiomiosit, pembelahan inti, vakuolisasi, dan perubahan jalur biokimia. Persitiwa ini

menghasilkan penyakit jantung termasuk gagal jantung, jika dibiarkan tidak diagnosa atau diobati akan membuat kematian (A Iqbal, 2019).

Penyakit Gagal Jantung Kongestif adalah kasus utama penyebab kematian di berbagai situasi di Negara maju, walaupun dengan perkembangan pengetahuan yang cepat dan baik (Steffen S, 2009). Gagal jantung kongestif adalah penyebab pertama kasus akut di otot jantung yang diakibatkan ketidakseimbangan diantara permintaan masuknya darah di jantung dan pengiriman masuknya darah koroner, mengarah kepada matinya otot jantung, degenerasi sel jaringan jantung dan akhirnya luka serius pada jantung dan kematian (Wei H, 2003). Perubahan struktural diawasi sekitar 10-15 menit setelah peristiwa kekurangan oksigen pada jantung terjadi adalah penurunan glikogen secara seluler, relaksasi miofibril dan gangguan sarkolemma (Thygeseen K, 2018)

Hewan dengan gangguan CHF, bukti biokimiawi pada kematian sel karena apoptosis dapat dilihat dalam 10 menit pertama (Thygeseen K, 2018). Penelitian pre-klinis menyimpulkan selama jantung mengalami kekurangan oksigen, stres oksidatif dari ROS memainkan peran penting dalam evolusi dan perkembangan penyakit CHF (Prince PS, 2015). Kotekolamin dalam konsentrasi yang rendah membuat inotropik positif dan memiliki efek baik pada regulasi aktifitas jantung (Upaganlawar, 2011). Penambahan dosis tinggi atau pelepasan berlebihan dari penyimpanan endogen akan membuat kekurangan energi tambahan dari *cardiomyocytes*, menghasilkan beban struktur dan biologis yang mengarah kepada pengurangan energi pada otot jantung menghasilkan luka yang tidak dapat diperbaiki dan kematian (Upaganlawar, 2011).

Isoproterenol (ISO) adalah kotekolamin dan beta-adrenergik sintesis agonis reseptor setelah adanya autooksidasi menghasilkan tingkatan radikal bebas yang tinggi (Huang H, 2018). ISO juga mengubah jaringan pertahanan antioksidan sistem termasuk saat pengambilan zat kimia dan molekul antioksidan (Huang H, 2018). Pemberian dosis tinggi dapat membuat beban oksidatif berat di dalam jantung, menghasilkan luka kebiru-biruan (Panda S, 2017). Penggunaan ISO untuk penelitian eksperimental pada CHF dapat membantu mengetahui kumpulan berbagai macam bahan yang memiliki aktifitas antioksidan yang merupakan calon untuk melawan luka karena beban oksidatif (Hosseinzadeh L, 2011). *Curcuma* adalah bahan nutrisi aktif yang dianggap memiliki antioksidan yang kuat yang dapat digunakan untuk melawan beban oksidatif stress yang berat (Hosseinzadeh, 2015). Pengobatan yang terbukti pada penyakit kanker, gangguan pencernaan, infeksi, liver, diabetes dan aterosklerosis (Kocadaam, 2013). Kegunaannya yang banyak walau dengan efek metabolisme yang cepas, eliminasi sistem tubuh yang cepat, absorpsi gastrointestinal yang

rendah dan degradasi PH asam yang baik, *curcumin* memiliki bioavailabilitas yang rendah yang mengarah kepada penggunaannya dibatasi pada model-model klinis (Anand P, 2007).

Curcumin (diferuloylmethane), adalah bahan alami yang diambil dari tanaman kunyit di dalam bentuk warna kekuningan yang biasanya digunakan sebagai bumbu masakan, penambah rasa dan pewarna makanan. Bahan dasar ini memiliki berbagai macam kegunaan seperti antioksidan, antiperadangan, antimikroba, dan anti kanker. Penjelasan di dalam tanaman kunyit terdapat berbagai macam pengumpul berbagai macam reactive oxygen species (ROS) seperti superoksida anion, radikal hidroksil, dan nitrogen oksida radikal.

Tanaman kunyit dapat meningkatkan produksi ROS dan peroksidase lipid di berbagai macam serangan oksidasi (Rastogi M, 2008) di dalam jaringan jantung (Naik SR, 2011). Tanaman kunyit berperan di berbagai macam tujuan dalam perlindungan disfungsi dalam manusia dan hewan, dimana selalu menjadi sebab gangguan kardiovaskuler yang serius seperti aterosklerosis, aorta aneurisma, miokard infarct dan stroke (Li X, 2017). Tanaman kunyit juga telah dibuktikan dalam peningkatan perbaikan di dalam hipertofi jantung, gagal jantung, dan keracunan pada jantung (Bai X, 2018). Kunyit efektif dalam mengembalikan fungsi keracunan pada jantung yang diakibatkan oleh berbagai bahan kimia termasuk doksorubisin, siklofosfamid, cisplatin, irinotecan, dan metotrexat biasanya dapat menyeimbangkan stress oksidatif (Bahadir A, 2018).

Tanaman kunyit termasuk rempah rempah utama dalam melindungi melawan penyakit kardiovaskuler saat ini (Li H, 2019). Bagaimanapun potensi tanaman kunyit dipersulit dengan keadannya yang mudah larut (Flora G, 2013). Untuk melewati kesulitan ini berbagai macam formula pada kunyit perlu dibuat (Ray A, 2016). Dan rekombinasi terhadap obat modifikasi struktur kunyit oleh para ahli telah menemukan beberapa bahan buatan yang menunjukkan kemampuan biologis yang lebih baik dan beberapa menunjukkan peningkatan farmakokinetik/farmakodinamis dibandingkan tanaman kunyit yang alami (Wang Y, 2015).

Pengemasan tanaman kunyit di dalam nanopartikel sangat memungkinkan dan menguntungkan untuk dikirimkan. Bahan yang kecil dan tingginya volume di dalam ukuran yang kecil dapat menembus lapisan luar kulit manusia dengan baik (Flora G, 2013). Partikel nano liposomal dari kunyit sebagai contoh menggambarkan peningkatan permeabilitas dan ketahanan dalam proses metabolis (Ghalandarlaki N, 2014). Penelitian sebelumnya pemberian sistemik kunyit C3 nanopartikel secara akut menunjukkan dosis yang memiliki bahan antikonvulsi di dalam *pentylentetrazole* yang menginduksi kejang pada dosis 20,40,80 mg/kg secara peritoneal pada tikus (Alminirad A, 2017).

Rempah-rempah biasanya digunakan sebagai tambahan makanan masakan untuk peningkatan pada rasa dan kelezatannya. Bumbu-bumbu masakan memiliki kegunaan kesehatan karena kandungan pengobatan di dalamnya. Warna oranye kekuningan yang berasal dari bumbu kunyit menunjukkan kandungan antioksidan, antimikroba dan anti karsinogenik selain juga memiliki bahan perlindungan dari bahan kimiawi dan kerusakan sel, efek melawan stimulant beracun eksogen dan endogen. Kunyit juga memiliki kandungan yang berkhasiat mengobati gangguan ginjal, miokardium dan kerusakan jaringan tubuh. (Aggarwal BB, 2009). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kunyit di dalam kerusakan sel jantung yang diinduksi obat siklofosfamid dan pemeriksaan hormon jantung CKMB dan CPK

1.2 Perumusan Masalah

Penelitian di atas memiliki permasalahan yang dirangkum sebagai berikut yaitu apakah simplisia kunyit putih (*Curcuma Zedoarica*) memiliki aktifitas proteksi pada sel jantung tikus galur wistar jantan yang diinduksi siklofosfamid.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Secara umum dapat menjelaskan efek pemberian ekstrak rimpang kunyit putih terhadap aktifitas antiproteksi pada sel jantung di mencit

1.3.2. Tujuan Khusus.

Secara khusus penelitian ini didesain untuk mencapai tujuan-tujuan berikut

1. Untuk mengetahui hasil pemeriksaan histologi sel jantung dan pemeriksaan Hormon CKMB, CPK dan sel darah perifer setelah diinduksi siklofosfamid
2. Untuk mengetahui hasil pemeriksaan sel darah perifer, hormon CKMB, CPK dan hasil histologi setelah diinduksi siklofosfamid dengan pemberian simplisia kunyit putih

1.4 Manfaat Penelitian

Semoga jalannya penelitian ini hasilnya bermanfaat sebagai informasi ilmiah kepada dunia kesehatan/kedokteran, olahraga dan pengobatan herbal khususnya mengenai pengaruh ekstrak rimpang kunyit putih terhadap pemeriksaan hormon CKMB, pemeriksaan darah perifer dan perbaikan sel jantung pada mencit