

# UJI AKTIFITAS PROTEKSI EKSTAK RIMPANG KUNYIT PUTIH (*CURCUMA ZEDOARICA*) TERHADAP SEL JANTUNG TIKUS GALUR WISTAR JANTAN YANG DIINDUKSI SIKLOFOSFAMID

Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

Addin amrullah<sup>1</sup>, I Nyoman Ehrlic Lister<sup>2</sup>, Edy Fachrial<sup>3</sup>

email: addinmia@gmail.com

## Abstrak

Reaksi efek samping obat dapat juga dihubungkan dengan pemberian siklofosfamid adalah supresi sumsum tulang, paparan infeksi dan amenorea juga keracunan toksik ginjal dan sistitis, dan juga komplikasi kardiovaskular contohnya sinus bradikardia, perikarditis, miokarditis dan gangguan jantung. (Lotan E, 2012). Sumber daya alam yang dapat dimanfaatkan sebagai solusi alternatif untuk mengurangi efek samping dari siklofosfamid adalah Curcuma zedoaria karena adanya kurkumin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat sejauh mana perlindungan dari Curcuma zedoaria terhadap siklofosfamid pada hepar tikus dengan menggunakan 3 indikator yaitu; enzim CKMB, darah tepi dan histopatologi sel jantung. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kelompok normal (tanpa perlakuan), kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%), kelompok kontrol positif (katekin), dan 3 kelompok eksperimen yang diberi ekstrak etanol rimpang kunyit putih dengan berbagai dosis. Setiap kelompok tikus diberi 150 mg/kgbb larutan siklofosfamid pada hari ke 11 sampai 15 percobaan. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar CKMB menurun seiring dengan peningkatan dosis Curcuma Zedoaria yang diberikan pada tikus. Kadar Leukosit menurun seiring dengan peningkatan dosis Curcuma Zedoaria yang diberikan pada tikus. Kadar eritrosit pada masing-masing kelompok berada dalam batas normal kisaran kecuali kelompok negatif. Kadar trombosit pada masing-masing kelompok berada dalam batas normal kisaran kecuali kelompok negatif dan kelompok dosis kunyit 200mg/kgbb. Sedangkan kadar limfosit pada masing-masing kelompok berada dalam batas normal kisaran. Gambaran histopatologis menunjukkan perbaikan dimana gambaran karioreksis dan kariolisis yang terjadi semakin sedikit seiring dengan peningkatan dosis terutama yang 800 mg/kgbb. Curcuma zedoaria yang diberikan pada tikus. Semua kelompok eksperimen menderita peradangan aktif. Curcuma zedoaria memiliki efek perlindungan terhadap paparan siklofosfamid yang berlebihan pada tikus, namun tidak sepenuhnya melindungi tikus dari efek paparan berlebihan tersebut.

**Kata kunci:** Curcuma zedoaria; siklofosfamid; kurkumin; CKMB; Darah tepi; histopatologi.

## 1. Pendahuluan

Pengobatan siklofosfamid menghambat jantung tipe lemak menghambat protein dan karnitin palmitoyltransferase-I ekspresi dan di jaringan jantung (M. Sayed, 2014). Hambatan jalur ini mengarah kepada penurunan produksi adenosin triphospat dan akumulasi metabolit toksik dari oksidasi asam lemak, mengarah kepada kardiomiopati. Jantung tipe berlemak mengikat protein dapat digunakan sebagai penanda keracunan jantung yang menginduksi kemoterapi.

Suplementasi karnitin menunjukkan kegunaan di berbagai siklofosfamid yang mengakibatkan keracunan (B Zhu, 2015). Pemberian siklofosfamid membuat kemampuan mitokondria jantung untuk mempertahankan akumulasi kalsium. Kalsium keluar dari retikulum sarkoplasma mengarah kepada mitokondria berlebihan kalsium, mengarah ke penurunan produksi ATP dan peningkatan ROS (G Santuli, 2015). Dilaporkan peningkatan fungsi mitokondria berfungsi melewati suplementasi dari lupeol dan ester yang melindungi hati dari siklofosfamid membuat keracunan.

Secara umum, siklofosfamid 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).

Penelitian sebelumnya pemberian sistemik kunyit C3 nanopartikel secara akut menunjukkan dosis yang memiliki bahan antikonvulsi di dalam *pentylene-trazole* yang mengnduksi kejang pada dosis 20,40,80 mg/kg secara peritoneal pada tikus (Alminirad A, 2017). 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

## 2. Metode dan Bahan

### 2.1. Bahan

Curcuma zedoria, Camellia sinensis Cyclofid, Akuades, alfa-naftol, asam nitrat pekat, asam anhidria, asam sulfat pekat, Etanol (destilasi), merkuri (II) klorida, kalium klorida, kalium iodide, iodium, bismuth (III) nitrat, asam klorida pekat, timbal (II) asetat, besi (III) klorida, buffer formalin 10%, buffer sodium sitrat, isopropanol, heksana, Na CMC 0,5 %, serbuk seng, toluene, xylene, zat warna (hematoksilin dan eosin).

### 2.2. Persiapan Sampel

Curcuma zedoaria diambil dari UPT Materia Medica Batu, Jawa Timur. Rimpang dibersihkan, dikeringkan, dan disatukan untuk mendapatkan bahan yang bagus. Ekstraksi dilakukan secara maserasi menggunakan pelarut etanol 96% . Serbuk simplisia dimasukan ke dalam wadah kaca, ditambahkan 75 bagian pelarut, tutup biarkan selama 5 hari terlindung dari cahaya matahari sambil diaduk sekali-sekali. Maserat dipisahkan, diperas, ampas maserasi dicuci dengan etanol 96% hingga diperoleh 100 bagian. Dipindahkan ke dalam bejana tertutup, biarkan ditempat sejuk, terlindung dari cahaya, selama 2 hari. Semua filtrat diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 40°C, hingga filtratnya menjadi pekat.

Pembuatan ekstrak daun teh hijau camellia sinensis. Daun katekin yang ada lalu dicuci bersih dan ditumbuk halus mennjadi bubuk dengan menggunakan penggiling. 50 gram dari bubuk lalu diekstraksi hingga menjadi serbuk dandiekstraksi lagi selama 3 jam dengan 250 ml air menggunakan apparatus sokhlet yang dipanaskan dengan air hangat bersuhu (45°C). Hasilnya lalu dimasukkan ke alat rotary evaporator dan ekstrak yang dibuat didinginkan di suhu -20°C hingga membuatnya menjadi berbagai bagian serbuki dan digabung ke larutan saline (1% w/v) lalu secara intraperitoneal diinjeksi ke ke mencit dengan dosis 6kg/berat badan

### 2.3. Desain Studi (Perawatan)

Penelitian ini menggunakan Tikus galur Wistar jantan. Tikus ditempatkan di kandang terpisah sesuai dengan kelompok perlakuan masing-masing. Pada penelitian ini ditentukan 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 6 kelompok populasi. Kelompok populasi ini ditunjukkan pada tabel 1 di bawah.

**Tabel 1. Studi Desain**

Kelompok	Perlakuan
Populasi Normal	Diberi makan secara normal Tidak mendapat perlakuan apapun
Populasi Kontrol Negatif	Diberi makan secara normal Diberikan larutan CMC Na 0,5% sekali sehari selama 10 hari Diinduksi dengan Siklofosfamid 150mg/kgbb pada hari ke11 s/d 15

Populasi Kontrol Positif	Diberi makan secara normal Diberikan larutan Katekin 200mg/kgbb sekali sehari selama 10 hari Diinduksi dengan Siklofosamid 150mg/kgbb pada hari ke11 s/d 15
Populasi Ekstrak Etanol Kunyit Putih Dosis I	Diberi makan secara normal Diberikan ekstrak etanol kunyit putih 200mg/kgbb sekali sehari selama 10 hari Diinduksi dengan Siklofosamid 150mg/kgbb pada hari ke11 s/d 15
Populasi Ekstrak Etanol Kunyit Putih Dosis II	Diberi makan secara normal Diberikan ekstrak etanol kunyit putih 400mg/kgbb sekali sehari selama 10 hari Diinduksi dengan Siklofosamid 150mg/kgbb pada hari ke11 s/d 15
Populasi Ekstrak Etanol Kunyit Putih Dosis III	Diberi makan secara normal Diberikan ekstrak etanol kunyit putih 800mg/kgbb sekali sehari selama 10 hari Diinduksi dengan Siklofosamid 150mg/kgbb pada hari ke11 s/d 15

#### 2.4. Analisis CKMB

Analisis CKMB serum dilakukan di Laboratorium Kesehatan. Pemeriksaan CKMB dilakukan dengan menggunakan metode IFCC (Sardini, 2007).

#### 2.5. Analisis Hematologi.

Perlakuan induksi siklofosamid dan ekstrak kunyit yang telah dilakukan lalu 2 jam kemudian mencit dianestesi dengan ether dan dibedah diambil darahnya dari jantung. Hasil darah yang ada lalu dites limfosit, eritrosit, trombosit dan leukosit di dalam tbaung yang dicampur larutan EDTA. Hasil nya lalu diukur dengan alat penghitung. Hasil morfologi darahnya lalu diteteskan di sebuah slide atau penampang kaca lab dan diberikan pewarnaan menggunakan wright giemsa (Aggarwal BB, 2008).

#### 2.6. Analisis Histopatologi

Seluruh bagian hati dari mencot lalu di ambil setelah dimatikan secara medis dibersihkan dengan 0,9 % yang diinjeksi cairan NACL, cairan kering dengan tissue diukur. Setiap jaringan jantugn(0,5x0,5x0,5 cm untuk ssetiap bagian jantung yang diambil). Jaringan itu lalu dimasukkan di larutan formalin 10 %, dibenamkan di paraffin, dipotong sbesar 4um/ lide dan dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksisilin-eosin. Analisis histopatologi dilaksanakan di laboratorium Farmakologi USU

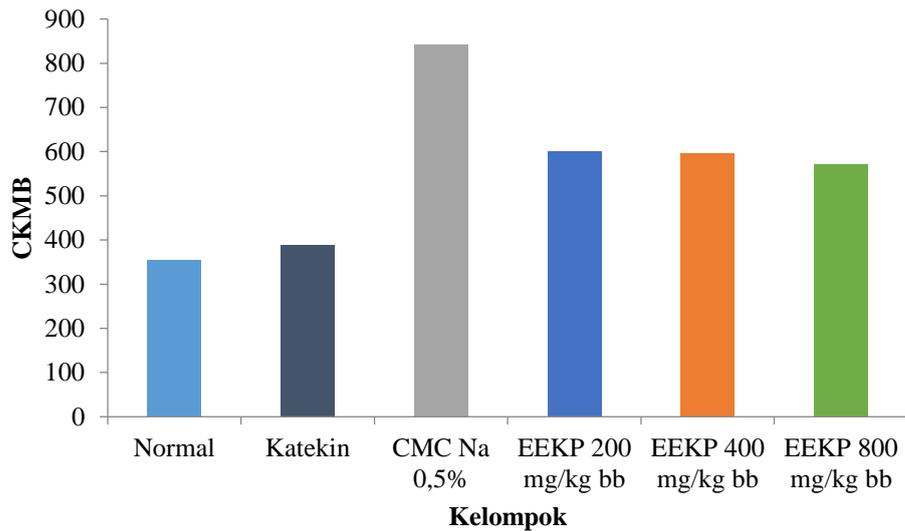
#### 2.7. Analisis data

Jumlah masing-masing jenis darah tepi dinyatakan dalam Mean  $\pm$  SD sebagai persentase (%) dan dianalisis dengan One Way ANOVA. Selanjutnya analisis dilanjutkan dengan Tukey HSD sebagai post hoc test. Tingkat kepercayaan analisis tersebut adalah 95% ( $\alpha = 0,05$ ).

### 3. Hasil dan Pembahasan

Pengukuran jumlah kadar CKMB darah tepi tiap kelompok ditunjukkan pada gambar 1, dan analisis untuk tiap jenis sel darah tepi ditunjukkan pada tabel 2 di bawah ini.

#### 3.1. Hasil Uji CKMB



**Gambar 2.1** Grafik Hasil pengukuran nilai CKMB darah tikus jantan

No	Keterangan	CKMB Rata-Rata ± SD
1	Kelompok Normal	354,0 ± 81,0 kg/bb
2	Kelompok Katekin	389,0 ± 102,5 kg/bb
3	Kelompok CMC Na 0,5%	843,0 ± 140,0 kg/bb
4	Kelompok EEKP 200 mg/kg bb	600,0 ± 37,0 kg/bb
5	Kelompok EEKP 400 mg/kg bb	595,0 ± 157,0 kg/bb
6	Kelompok EEKP 800 mg/kg bb	572,0 ± 61,0 kg/bb

**Tabel 2.2** Hasil Interpretasi Nilai CKMB Pengujian Efek Temu Putih pada Mencit yang Sudah Diinduksi Siklophosphamid

Dari hasil pengukuran kadar CKMB darah tikus jantan yang telah diolah secara statistik pada tabel di atas dapat dilihat, bahwa kadar CKMB tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif. Sedangkan kelompok kontrol positif paling mendekati kadar CKMB kelompok normal (tanpa perlakuan). Sedangkan kadar CKMB pada kelompok perlakuan pemberian ekstrak etanol kunyit putih dapat dilihat bahwa kadar CKMB menurun seiring dengan peningkatan dosis ekstrak etanol kunyit putih.

No	Keterangan	Leukosit Rata-Rata ± SD	Eritrosit Rata-Rata ± SD	Trombosit Rata-Rata ± SD	Limfosit Rata-Rata ± SD
1	Kelompok Normal	0,98 ± 0,26 <sup>#c</sup>	4,90 ± 0,26 <sup>#c</sup>	5,00 ± 1,00 <sup>#c</sup>	58,67 ± 23,46 <sup>#**</sup>
2	Kelompok Katekin	1,17 ± 0,54 <sup>*c</sup>	5,43 ± 0,03 <sup>*c</sup>	52,33 ± 3,51 <sup>*c</sup>	39,00 ± 2,00 <sup>**</sup>
3	Kelompok CMC Na 0,5%	9,91 ± 1,39 <sup>ab</sup>	7,60 ± 0,24 <sup>ab</sup>	660,27 ± 294,27 <sup>ab</sup>	46,33 ± 2,52 <sup>#</sup>
4	Kelompok EEKP 200 mg/kg bb	5,83 ± 1,02 <sup>abc</sup>	6,32 ± 0,24 <sup>*#**</sup>	349,67 ± 157,39 <sup>*#**</sup>	58,33 ± 15,82 <sup>*#**</sup>
5	Kelompok EEKP 400 mg/kg bb	2,71 ± 0,91 <sup>*#c</sup>	6,58 ± 0,28 <sup>a#**</sup>	16,00 ± 2,00 <sup>*#c</sup>	32,67 ± 5,13 <sup>*#**</sup>

<b>6</b>	Kelompok EEKP 800 mg/kg bb	1,40 ± 0,23 <sup>*#c</sup>	6,27 ± 0,24 <sup>*#**</sup>	28,50 ± 2,78 <sup>*#c</sup>	49,33 ± 1,53 <sup>*#**</sup>
----------	----------------------------	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	------------------------------

**Tabel 3:** Analisis Tukey HSD untuk Setiap Jenis Darah Tepi

Data disajikan sebagai mean ± standar deviasi. Huruf kecil yang berbeda dalam kolom yang sama signifikan di  $P < 0,05$ .

Dari hasil pengukuran kadar darah tepi tikus jantan yang telah diolah secara statistik pada tabel di atas dapat dilihat, bahwa kadar Leukosit tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif. Dan kadar leukosit pada kelompok perlakuan menurun seiring dengan peningkatan dosis Curcuma zedoaria. Sedangkan kelompok kontrol positif paling mendekati nilai leukosit kelompok normal (tanpa perlakuan).

Pada pemeriksaan eritrosit . kelompok normal memiliki perbedaan dengan kelompok CMC Na 0,5% dan kelompok EEKP dosis 400 mg/kg bb ( $p < 0,05$ ). Kelompok pemberian suspensi katekin memiliki perbedaan dengan kelompok CMC Na 0,5% ( $p < 0,05$ ) Pada Kelompok perlakuan dengan pemberian CMC Na 0,5% terdapat perbedaan dengan kelompok normal dan kelompok katekin ( $p < 0,05$ )

Pada pemeriksaan Trombosit, kelompok normal terdapat perbedaan dengan kelompok CMC Na 0,5% ( $p < 0,05$ ) Kelompok katekin memiliki perbedaan yang signifikan dengan kelompok CMC Na 0,5% ( $p < 0,05$ )

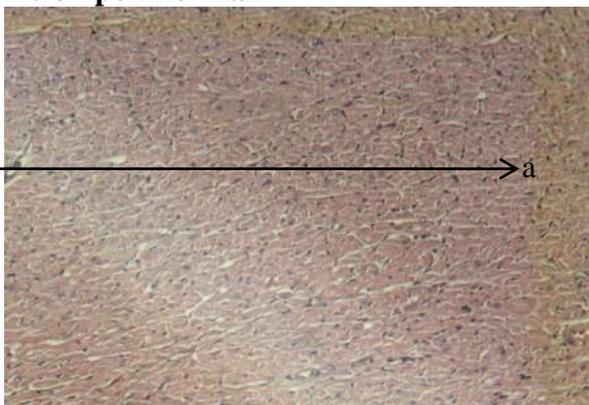
Hasil pengukuran jumlah limfosit yang diperoleh menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada masing-masing kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

Pengambilan spesimen jaringan jantung dimasukkan larutan formalin yang setelahnya direndam di larutan alkohol yang sudah dimasukkan paraffin dan setelahnya dipotong untuk ditaruh di preparat ukuran 4-6 mm dan diberikan pewarnaan hematoksisilin eosin untuk dilihat histopatologi jaringan jantungnya.

### 3.2. Hasil Uji Interpretasi Histologi Jantung Pada Mencit

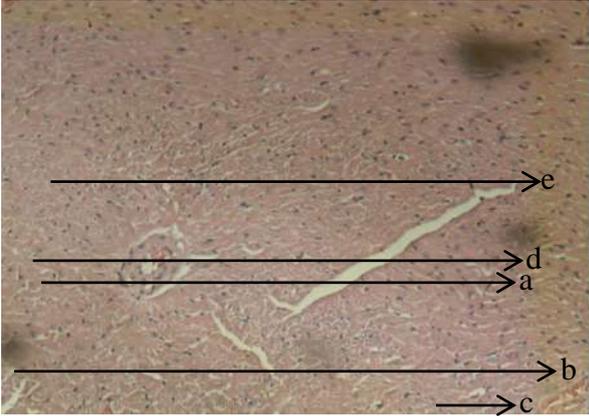


**Kelompok normal**



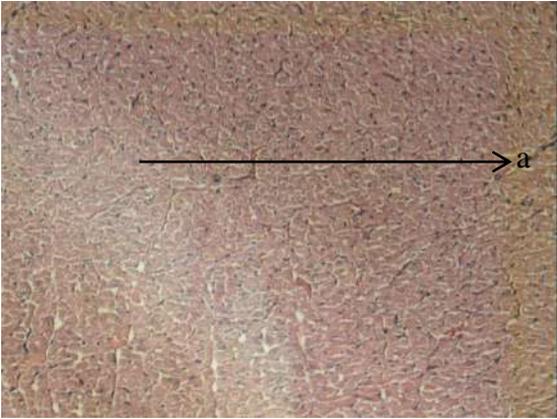
**Kelompok positif**

**a. Radang**



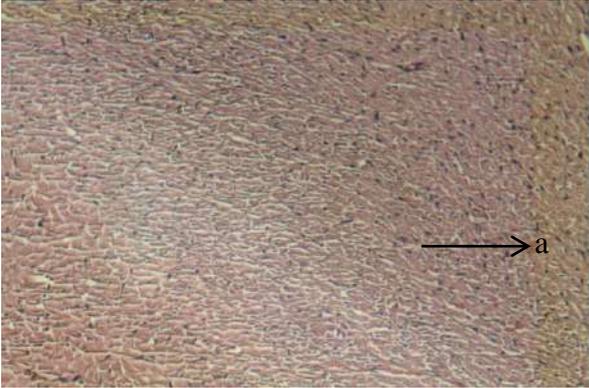
**Kelompok negatif**

- a. Peradangan
- b. Nekrosis
- c. Perdarahan
- d. Pelebaran lumen sel
- e. Hypertropi



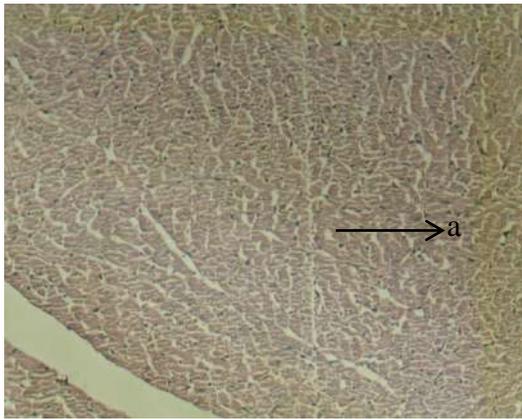
**Kelompok dosis 200 mg/kg bb**

- a. Perdarahan



**Kelompok dosis 400 mg/kg bb**

- a. Perdarahan



**Kelompok dosis 800 mg/kg bb**

### 3.4. Pembahasan

Pengenalan siklofosfamid sebagai agen alkylating sangat sering digunakan sebagai pengobatan keganasan seperti kanker payudara, multiple myeloma (Huang BT, 2014), penyakit ginjal termasuk sindroma neprotik dependenden kortikosteroid dan glumerulonepritis, dan obat ini juga digunakan pada pengobatan berbagai jenis penyakit rematik (Mota LM, 2012), termasuk phempigus sikatrik (juga dikenal pempigus mukus mebran), rhematik arthritis, dermatomiostisi juvenil, sistemik sklerosis, penyakit paru interstitial, lupus vaskulopati, sistemik vaskulitis (Chu H, 2014) dan lupus dengan thrombositopenia purpura

Enzim kreatinin kinase yang biasa digunakan sebagai diagnosis infark miokard selalu menggunakan rasio perhitungan perbandingan nilai CK-MB dengan nilai enzim CKMB di organ lainnya yang bernilai lebih dari 2,5% (Lily, 2011). Waktu peningkatan enzim ini mulai kenaikan sekitar 3-8 jam setelah adanya luka pada jantung atau infark dan nilai maksimalnya pada 24 jam dan mulai menurun dalam 48-72 jam. Waktu masa tempuh puncak dan penurunan enzim ini sangat bermakna karen memiliki kesimpulan kapan cedera di luar jantung seperti miokarditis bukan infark miokard tidak memiliki intensitas seperti hal ini. Enzim ini tidak dapat dikatakan dapat diukur sebagai penanda kepastian cedera jantung jika dibandingkan dengan troponin(Lilly, 2011). Kadar troponin dan CK-MB baru mulai meningkat beberapa jam setelah timbulnya infark miokard sehingga jika nilainya normal pada pemeriksaan pertama (misalnya, di rumah sakit gawat darurat) maka belum bisa menyingkirkan adanya infark miokard akut, dapat diulang 3-6 jam kemudian.

Dalam penelitian ini kelompok kontrol negatif (Na CMC 0,5%) memiliki jumlah CKMB paling tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Selanjutnya kadar CKMB dalam setiap kelompok perlakuan menurun seiring dengan peningkatan dosis Curcuma zedoaria. Kelompok perlakuan dosis 800 mg/kgbb adalah kelompok dosis tertinggi dalam penelitian ini, dimana hasil pengukuran kadar CKMB nya yang paling mendekati kelompok normal namun belum sampai mencapai angka kelompok normal.

Hal ini menunjukkan bahwa Curcuma zedoaria memang memiliki efek proteksi terhadap sel jantung tikus yang diinduksi dengan siklofosfamid. Namun barangkali perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk pemberian dosis Curcuma zedoaria di atas 800 mg/kgbb untuk mendapatkan dosis yang optimal. Peradangan adalah respon lokal dari jaringan mamalia hidup yang melibatkan sel inang, pembuluh darah, dan protein; itu bertujuan untuk menghilangkan penyebab kerusakan sel seperti sel nekrotik dan untuk memulai proses perbaikan. Salah satu penyebab peradangan adalah zat kimia. Agen ini akan mengubah permeabilitas membran, homeostasis osmotik, atau integritas enzim atau co-faktor.

Berdasarkan daya tahan tubuh dan lamanya respon, inflamasi dapat dibedakan menjadi inflamasi akut dan kronik. Peradangan akut adalah peradangan jangka pendek (berlangsung kurang dari 2 minggu) yang sembuh dengan cepat dan biasanya diikuti dengan penyembuhan. Gambaran utama peradangan akut adalah akumulasi cairan dan plasma di tempat yang terkena, aktivasi trombosit intravaskular, dan neutrofil berinti polimorf sebagai jenis utama sel inflamasi. Jika agen

penyebab peradangan akut berlangsung lama, dapat menyebabkan peradangan kronis. Ciri utama inflamasi kronik adalah adanya sel inflamasi kronik seperti limfosit, sel plasma, dan makrofag, pembentukan jaringan granulasi, dan pada keadaan tertentu seperti inflamasi granulomatosa. Sebagai varian dari peradangan kronis, ada peradangan aktif kronis, eksaserbasi akut dari peradangan kronis.

Leukosit atau sel darah putih bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan untuk melakukan berbagai aktivitas. Ada 2 jenis leukosit berdasarkan butiran sitoplasma dan bentuk nukleusnya — granulosit polimorfonuklear dan agranulosit mononuklear. Granulosit memiliki 2 jenis butiran yaitu granul spesifik dan butiran azurofilik. Neutrofil sebagai sel radang selama peradangan akut mengandung butiran spesifik seperti alkali fosfat, kolagenase, laktoferin, lisozim, dan beberapa protein dasar antibakteri non-enzimatik. Sebaliknya, butiran azurofilik mengandung senyawa seperti asam fosfatase,  $\alpha$ -mannosidase, arilsulfatase,  $\beta$ -galaktosidase,  $\beta$ -glukuronidase, katepsin, 5'-nukleotidase, elastase, kolagenase, mieloperoksidase, lisozim, dan defensins. Jenis granulosit lainnya adalah eosinofil, dan basofil. Limfosit dan monosit bertindak sebagai sel inflamasi pada peradangan kronis dan merupakan agranulosit mononuklear. Ada 3 jenis limfosit yang dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran, morfologi, dan fungsinya. Ini adalah limfosit T, limfosit B, dan Sel NK. Limfosit T berperan dalam imunitas yang dimediasi sel, limfosit B berperan dalam imunitas humoral, dan Sel NK membunuh sel tumor dan sel yang terinfeksi virus. Di sisi lain, monosit berubah menjadi makrofag di tempat peradangan, yang menyebabkan bakteri fagosit, sel lain, dan puing-puing jaringan. Selanjutnya, monosit berperan sebagai antigen-presenting cell (APC) yang berperan penting dalam imunitas seluler.

Dalam penelitian ini kelompok kontrol negatif (Na-CMC 0,5%) menunjukkan jumlah leukosit yang paling tinggi di antara semua kelompok. Dan jumlah leukosit setiap kelompok nampak mengalami penurunan seiring dengan peningkatan dosis Curcuma zedoaria. Sedangkan jumlah limfosit pada masing-masing kelompok tidak ditemukan perbedaan yang signifikan. Tampaknya hal ini menunjukkan terjadinya peradangan akut pada hati oleh karena adanya peninggian leukosit namun tidak diikuti dengan peninggian limfosit sebagai penanda inflamasi aktif kronis. Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol Curcuma zedoaria memiliki jumlah leukosit yang hampir sama, tetapi kelompok dengan dosis yang semakin tinggi memiliki jumlah leukosit yang lebih sedikit. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Linda Chiunan (2019) yang menemukan bahwa Curcuma zedoaria memiliki efek perlindungan terhadap sel darah putih tikus yang terpapar dengan  $\text{CuSO}_4$  walaupun tidak sepenuhnya.

Pada penelitian ini terjadi peningkatan jumlah trombosit yang signifikan, di mana jumlah tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif. Pemberian Curcuma zedoaria menyebabkan penurunan kadar trombosit namun tidak mencapai jumlah pada kelompok normal. Trombositosis sekunder dapat terjadi karena adanya peningkatan kadar trombopoietin, interleukin-6, dan sitokin lainnya atau katekolamin yang dapat diproduksi saat terjadi inflamasi, infeksi, kanker, atau saat stress(17). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Elin Yulinah Sukandar dkk (2014) yang menemukan bahwa terjadi efek samping trombositosis sekunder sebagai reaksi obat merugikan (ROM) terhadap pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi.

Pada penelitian ini terjadi kenaikan jumlah eritrosit pada semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok normal. Jumlah tertinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif. Sedangkan di dalam kelompok perlakuan pemberian Curcuma zedoaria tidak terdapat perbedaan yang bermakna hanya berupa variasi perbedaan.

Penelitian yang lain (Yang C, 2013) juga mempostulasikan bahwa injeksi isoproterenol telah meningkatkan persentase peningkatan berat badan pada mencit yang diakibatkan oleh penurunan asupan makanan dan air. Berat badan yang lebih tinggi ditunjukkan pada mencit yang diinduksikan isoproterenol mungkin dikarenakan peningkatan berat jenis air, ruangan intramuskular yang edema, serat jantung yang secara luas nekrosis dan peradangan terinfiltrasi di dalam jaringan sel yang terluka. Pemberian awal curcumin sebelum diinduksi isoproterenol secara langsung menurunkan persentase peningkatan massa tubuh dan berat jantung dan mencegah luka sel pada jantung

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan histopatologi pada pemberian ekstrak etanol kunyit putih dosis 800 mg/kgbb yang menyamai hasil pemberian ekstrak katekin dan kelompok normal. Beberapa jenis penelitian menunjukkan bahwa obat siklofosfamid memiliki karakter prooksidan dan stres oksidatif yang mengarah kepada aktifitas antioksidan dan peningkatan peroksidasi lipid di beberapa jaringan tikus dan mencit (Ceribasi A 2010).

Histologi di atas menunjukkan bahwa obat siklofosfamid membuat keracunan jantung. Jantung yang normal yang menunjukkan serat myocardial ditemukan secara seragam, ukuran bentuk dan konfigurasi tanpa infiltrasi sel yang meradang. Obat siklofosfamid mengakibatkan perubahan luar biasa terhadap sel jantung yang berkorelasi dengan degenerasi sel jantung, vakuolisasi kardiomyosit, infiltrasi sel dan kehilangan miofibril. Sejalan dengan penelitian (Chakraborty, 2017) Pengobatan dengan Curcumin saja menunjukkan penurunan fragmentasi myofibril dan peradangan juga mengembalikan perubahan patologis yang diakibatkan oleh siklofosfamid di sel jantung

#### **4. KESIMPULAN DAN SARAN**

##### **4.1. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian tentang efek temu putih pada organ hati mencit yang diinduksi siklofosfamid dapat diambil kesimpulan :

1. Pemberian induksi siklofosfamid pada tikus menimbulkan efek patologis berupa: kenaikan jumlah enzim CKMB, kenaikan jumlah sel darah putih dan trombosit pada darah tepi, kerusakan sel hati berupa vena sentralis mengecil dan terjadi kongesti, sinusoid mengalami pelebaran dan peradangan pada sel.
2. Pemberian ekstrak etanol kunyit putih terutama dengan dosis 800 mg/kgbb menunjukan penurunan jumlah CKMB mendekati nilai kelompok normal, penurunan jumlah sel darah putih mendekati nilai kelompok normal, pada pemeriksaan histopatologi dijumpai kerusakan sel hati dengan jumlah yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif
3. Terbukti ekstrak ethanol kunyit putih memiliki efek hepatoproteksi pada sel hepar mencit dengan dosis 800 mg/kgbb namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

##### **4.2. Saran**

Untuk penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan dosis temu putih di atas 800 mg/kgbb untuk mendapatkan dosis yang optimal. Sebab dalam penelitian di atas menunjukkan bahwa dosis yang tinggi menunjukkan kinerja perbaikan sel jantung secara nyata.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Adewoyin AS and Nwogoh. B (2014). Peripheral Blood Film -A Review. *Annals of Ibadan Postgraduate Medicine*: vol. 12(2).
- A. Iqubal, M. K. Iqubal, S. Sharma et al., “Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision,” *Life Sciences*, vol. 218, pp. 112–131, 2019.
- Alam MN, Hossain MM, Rahman MM, Subhan N, Mamun MAA, Ulla A, Reza HM, Alam MA. Astaxanthin prevented oxidative stress in heart and kidneys of isoproterenol-administered aged rats. *J Diet Suppl*. 2018; 15(1):42-54.
- A. Sandoo, G. D. Kitas, and A. R. Carmichael, “Endothelial dysfunction as a determinant of trastuzumab-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer,” *Anticancer Research*, vol. 34, no. 3, pp. 1147–1151, 2014.
- B. Zhu, Y. F. Zheng, Y. Y. Zhang et al., “Protective effect of L-carnitine in cyclophosphamide-induced germ cell apoptosis,” *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, vol. 16, no. 9, pp. 780–787, 2015.
- Bahadır A. Protective effects of curcumin and beta-carotene on cisplatin-induced cardiotoxicity: An experimental rat model. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2018
- Bain BJ (2012). Blood Cell Morphology in Health and Disease. In *Dacie and Lewis Practical Haematology*. (11 ed); Chapter 5:69–100
- B. Ranchoux, S. Günther, R. Quarck et al., “Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents,” *The American Journal of Pathology*, vol. 185, no. 2, pp. 356–371, 2015.
- Campbell MS, Fleenor BS. The emerging role of curcumin for improving vascular dysfunction: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017;58(16):2790-9
- Chabra A, Shokrzadeh M, Naghshvar F, Salehi F, Ahmadi A. Melatonin ameliorates oxidative stress and reproductive toxicity induced by cyclophosphamide in male mice. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(2):185-95. doi: 10.1177/0960327113489052
- Chakraborty, M., A. Bhattacharjee, and J.V. Kamath, Cardioprotective effect of curcumin and piperine combination against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Indian journal of pharmacology*, 2017. 49(1): p. 65. 36.
- Chen TH, Yang YC, Wang JC, Wang JJ. Curcumin treatment protects against renal ischemia and reperfusion injury induced cardiac dysfunction and myocardial injury. *Transplant Proc*. 2013; 45(10):3546-9.

- Chu H, Wu LH, Song D, Yu F, Zhao MH. Noninflammatory necrotizing vasculopathy in lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus*. 2014;23:20–30.
- Ciftci O, Turkmen NB, Taslıdere A. Curcumin protects heart tissue against irinotecan-induced damage in terms of cytokine level alterations, oxidative stress, and histological damage in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2018;391(8):783-91
- Deka A, Vita JA. Tea and cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 2011;64:136e45 [in Eng].
- Downey JM, Cohen MV (2009). Why do we still not have cardioprotective drugs? *Circ J* 73: 1171–1177.
- Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1073–82.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A. Nanocurcumin: A Promising Therapeutic Advancement over Native Curcumin. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2013;30(4):331-68.
- G. Santulli, W. Xie, S. R. Reiken, and A. R. Marks, “Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 36, pp. 11389–11394, 2015.
- Goyal, S.; Sharma, C.; Mahajan, U.; Patil, C.; Agrawal, Y.; Kumari, S.; Arya, D.; Ojha, S. Protective effects of cardamom in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16, 27457–27469. [CrossRef]
- He, Y.; Yue, Y.; Zheng, X.; Zhang, K.; Chen, S.; Du, Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases, how are they linked? *Molecules* 2015, 20, 9183–9213. [CrossRef]
- Huang BT, Tan Y, Zhao WH, Zeng QC, Li BS, Chen RL. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBd, an observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140:303–9
- Hoffbrand AV (2011). Megaloblastic anaemia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, Green AR, editors. *Postgraduate Haematology*. 6th ed. Wiley-Blackwell.
- Hosseinzadeh, L.; Behravan, J.; Mosaffa, F.; Bahrami, G.; Bahrami, A.R.; Karimi, G. Effect of curcumin on doxorubicin-induced cytotoxicity in H9c2 cardiomyoblast cells. *Iran. J. Basic Med. Sci*. 2011, 14, 49–56

Huang, H.; Geng, Q.; Yao, H.; Shen, Z.; Wu, Z.; Miao, X.; Shi, P. Protective effect of scutellarin on myocardial infarction induced by isoprenaline in rats. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 2018, 21, 267–276

