

**PENGARUH KURKUMIN TERHADAP HITUNG NEUTROFIL
DARAH TEPI PADA MENCIT *Balb/C* MODEL SEPSIS
PAPARAN *CECAL INOCULUM***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**DIMAS WIRYANTOMO
G 0006070**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2010**

PRAKATA

Puji syukur penulis haturkan ke hadirat Allah Bapa di surga karena atas berkat kasih dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Pengaruh Kurkumin Terhadap Hitung Neutrofil Darah Tepi pada Mencit *Balb/C* Model Sepsis Paparan *Cecal Inoculum*". Penelitian dan penulisan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik berkat bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari berbagai pihak, untuk itu penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. A.A. Subijanto, dr., MS, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
2. Sri Wahjono, dr., M.Kes, selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS.
3. Diding Heri Prasetyo, dr., M.Si selaku Pembimbing Penelitian atas bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Sri Sutati, Dra., Apt., S.U selaku Pembimbing Utama atas bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ipop Syarifah, Dra., M.Si selaku Pembimbing Pendamping atas bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
6. R.P. Andri Putranto, dr., M.Si selaku Penguji Utama yang telah memberikan bimbingan, kritik, dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
7. Sarsono, Drs., M.Si selaku Anggota Penguji yang telah memberikan bimbingan, kritik, dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
8. Seluruh dosen dan staf Bagian Kimia FK UNS.
9. Bagian skripsi FK UNS.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi kebaikan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kedokteran umumnya dan pembaca khususnya.

Surakarta, Mei 2010

Penulis

PENGESAHAN SKRIPSI**Skripsi dengan judul : PENGARUH KURKUMIN TERHADAP HITUNG
NEUTROFIL DARAH TEPI PADA MENCIT *Balb/C* MODEL SEPSIS
PAPARAN *CECAL INOCULUM***

Dimas Wiryantomo, G0006070, Tahun : 2010

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan Dewan Penguji Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta
Pada Hari Kamis, Tanggal 6 Mei 2010

Pembimbing Utama

Nama : Sri Sutati S., Dra., Apt., S.U.
NIP : 19450113 198003 2 001

Pembimbing Pendamping

Nama : Ipop Syarifah, Dra., M.Si
NIP : 19560328 198503 2 001

Penguji Utama

Nama : R.P. Andri Putranto, dr., M.Si
NIP : 19630525 199603 1 001

Anggota Penguji

Nama : Sarsono, Drs., M.Si
NIP : 19581127 198601 1 001

Surakarta,**Ketua Tim Skripsi****Dekan FK UNS**

Sri Wahjono, dr., M.Kes., DAFK
NIP : 194508241973101001

Prof. Dr. AA. Subijanto, dr., MS
NIP : 194811071973101003

ABSTRACT

Dimas Wiryantomo, G0006070, 2010. Effect of Curcumin on Pheripheral Blood Neutrophil Count in Balb/C Mice Model of Sepsis Induced by Cecal Inoculum, Faculty of Medicine, Sebelas Maret University, Surakarta.

Sepsis can be caused by delayed apoptosis of neutrophil. Curcumin as an antiinflammatory agent plays role to enhance neutrophil apoptosis. This research is aimed to investigate the effect of curcumin on pheripheral blood neutrophil count in sepsis condition.

This was a pure experimental research with post test only control group design. We used 27 male Balb/C mice, 15-30 grams weight, and 4-6 weeks old. They were divided into 3 groups, 9 mice on each group. The groups were control, sepsis model, and sepsis model administered with 1.6 mg curcumin orally. The sepsis model was induced by cecal inoculum 4 mg intraperitoneally. Subjects were treated from day 1 to day 7. On day 8, blood samples were collected from the orbital sinus. Blood neutrophil count was determined by computerization. Statistical analysis was performed by One-Way ANOVA followed by Fisher's Least Significant Difference (LSD) using SPSS for Windows Release 17.0. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

The data showed that percentage of neutrophil count of control group (20.86 ± 12.63) %, sepsis (19.44 ± 16.24) %, and sepsis+curcumin (23.63 ± 19.94) %. There is no significant difference between groups ($p = 0.828$).

From this research we concluded that there is no effect of curcumin on pheripheral blood neutrophil count in Balb/C mice model of sepsis induced by cecal inoculum.

Keywords : curcumin, sepsis, neutrophil, cecal inoculum, apoptosis

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sepsis adalah suatu kecurigaan atau telah terbukti infeksi ditambah *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) (Russell, 2006). Sepsis merupakan penyebab kematian terbesar ketiga di negara berkembang (Liu *et al.*, 2007). Morbiditas dan mortalitas sepsis di Indonesia masih sangat tinggi (Guntur, 2008). Melalui penelitian yang dilakukan di bagian *Perinatal Intensive Care Unit/Neonatal Intensive Care Unit* (PICU/NICU) Rumah Sakit Dr. Moewardi selama Desember 2004-Desember 2005 terdapat mortalitas akibat sepsis sebesar 50,2% (Pudjiastuti, 2008).

Penyebab sepsis terbesar adalah bakteri gram negatif dengan persentase 60-70% kasus, yang menghasilkan berbagai produk yang dapat menstimulasi sel imun (Guntur, 2006). Salah satu faktor virulensi terpenting dari bakteri gram negatif adalah endotoksin bakteri atau lipopolisakarida (LPS). LPS merupakan komponen utama membran terluar dari bakteri gram negatif (Jimmy *et al.*, 2006). LPS atau endotoksin glikoprotein kompleks merangsang peradangan jaringan, demam, dan syok pada penderita yang terinfeksi. *Staphylococci*, *Pneumococci*, *Streptococci*, dan bakteri Gram positif lainnya jarang menimbulkan sepsis, dengan angka kejadian 20-40% dari keseluruhan kasus. Selain itu jamur oportunistik, virus (Dengue dan

Herpes) atau protozoa (*Falciparum malariae*) dilaporkan dapat menyebabkan sepsis walaupun jarang (Guntur, 2006).

Patofisiologi sepsis merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara mikroorganisme penginfeksi dan imun inang, inflamasi, dan respon koagulasi (Russell, 2006), yang ditandai ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan sitokin anti inflamasi (Elena *et al.*, 2006). Akumulasi neutrofil merupakan respon primer terhadap inflamasi, yang diikuti aktivasi dan infiltrasi neutrofil (Takahashi *et al.*, 2007). Akumulasi neutrofil berperan penting dalam proses eliminasi mikroorganisme penginfeksi. Pada kondisi inflamasi terjadi pemanjangan masa hidup neutrofil akibat penundaan apoptosis, dimana dalam kondisi normal masa hidup neutrofil hanya 24-36 jam (Guo *et al.*, 2006). Sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-2, TNF- α , IL-15, IFN- γ , G-CSF, GM-CSF, IL-8 dapat menunda apoptosis neutrofil. TNF- α dapat memicu, menunda, atau tidak berefek terhadap apoptosis neutrofil. Inkubasi neutrofil manusia dengan TNF- α dalam waktu lama (>12 jam) menunjukkan penurunan apoptosis, sedangkan inkubasi dalam waktu yang pendek (<8 jam) menunjukkan peningkatan apoptosis (Akgul *et al.*, 2001) Penundaan apoptosis neutrofil tersebut berperan dalam terjadinya SIRS dan kerusakan organ (Guo *et al.*, 2006).

Penelitian mengenai sifat biologi dan aktivitas farmakologi dari kurkumin telah banyak dilakukan. Kurkumin merupakan bahan alami yang berasal dari kunyit (*Curcuma longa* L.). Penggunaan kurkumin untuk tujuan kesehatan bukanlah hal yang baru. Kunyit telah digunakan sebagai anti

inflamasi dan anti oksidan (Anggarwal *et al.*, 2007). Efek anti inflamasi kurkumin adalah melalui hambatan aktivasi NF- κ B, COX-2, 5-LOX, TNF, IL-1, IL-6, IL-8, kemokin (Kohli *et al.*, 2004), dan PPAR- γ (Jacob *et al.*, 2007). Dengan kemampuannya tersebut, kurkumin diharapkan mampu menurunkan penundaan apoptosis neutrofil sehingga dapat mengurangi terjadinya sepsis.

B. Perumusan Masalah

Adakah pengaruh kurkumin terhadap hitung neutrofil darah tepi pada mencit *Balb/C* model sepsis?

C. Tujuan

Untuk mengetahui pengaruh kurkumin terhadap hitung neutrofil darah tepi pada mencit *Balb/C* model sepsis.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat memberi masukan dalam ilmu pengetahuan khususnya bidang imunologi molekuler kurkumin sebagai terapi *adjuvant* pada kasus sepsis.

2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian lebih lanjut dan kajian ilmiah sehubungan dengan khasiat kurkumin sebagai terapi pada kasus sepsis dalam pelayanan kesehatan.

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Sepsis

Sepsis adalah suatu sindroma klinik sebagai manifestasi proses inflamasi imunologik yang terjadi karena adanya respon tubuh (imunitas) yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme, ditandai dengan takipnea (frekuensi respirasi lebih dari 20 kali/menit), takikardia (frekuensi jantung lebih dari 100 kali/menit), hipertermia (temperatur axilar tubuh lebih dari 101°F / 38.3°C atau 96.1°F / 35.6°C) atau hipotermia (temperatur axilar tubuh kurang dari 96.1°F / 35.6°C), leukositosis ($> 12.000/\text{mm}^3$), leukopenia ($< 4000/\text{mm}^3$) dengan atau tanpa ditemukannya bakteri dalam darah (Guntur, 2008).

Sepsis disebabkan oleh bakteri Gram negatif, bakteri Gram positif, jamur, virus, dan parasit. Faktor yang paling berperan penting terhadap sepsis adalah Lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin glikoprotein kompleks dan dinyatakan sebagai penyebab sepsis terbanyak. Struktur lipid A dalam LPS bertanggung jawab terhadap reaksi inflamasi jaringan,

demam, dan syok. LPS dapat langsung mengaktifkan sistem imun seluler dan humoral, yang dapat menimbulkan septikemia (Guntur, 2006). LPS bersifat stabil terhadap panas, mempunyai berat molekul antara 3000 dan 5000 (lipooligosakarida) sampai beberapa juta (lipopolisakarida).
Dalam

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratoris dengan *post test only control group design*.

B. Lokasi penelitian

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

C. Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah mencit *Balb/C* jantan dengan berat badan 15-30 gram dan berumur 4-6 minggu. Mencit *Balb/C* diperoleh dari Unit Pengembangan Hewan Percobaan Universitas Setia Budi (USB), Surakarta. Bahan makanan mencit yang digunakan adalah BR I.

D. Teknik Sampling

Untuk pengambilan sampel digunakan teknik *simple random sampling*. Penentuan besar sampel dengan menggunakan rumus Federer, yaitu :

$$(t - 1) (n - 1) > 15$$

Dimana (t) adalah kelompok perlakuan, dan (n) adalah jumlah sampel

BAB IV HASIL PENELITIAN

A. Neutrofil Batang

1. Data Hasil Penelitian

Setelah dilakukan pemeriksaan hitung neutrofil batang secara komputerisasi didapatkan data kelompok kontrol memperlihatkan rata-rata persentase hitung neutrofil batang sebesar 1,71%. Pemberian *cecal inoculum* 4 mg/mencit/hari i.p. memperlihatkan persentase hitung neutrofil batang yang lebih kecil pada kelompok sepsis, yaitu sebesar 1,67%. Pemberian kurkumin 1,6 mg/mencit/hari p.o. pada kelompok sepsis memperlihatkan presentase hitung neutrofil batang yang lebih tinggi yaitu 2,13%. Data selengkapnya rata-rata persentase hitung neutrofil batang

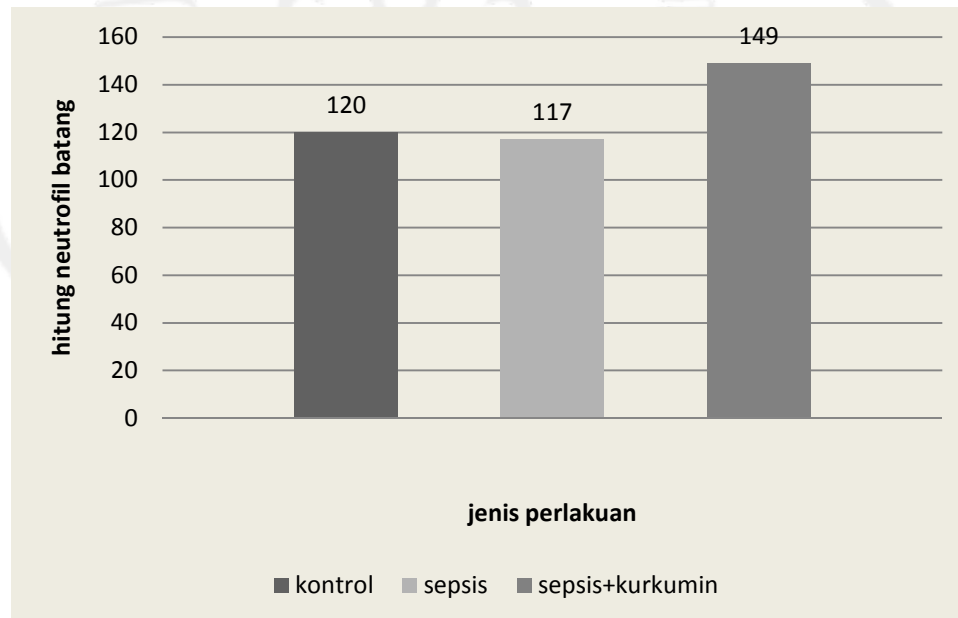
masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Persentase rata-rata hitung neutrofil batang

Kelompok	Rata-rata \pm Standar Deviasi
Kontrol	1,71 \pm 0,76
Sepsis	1,67 \pm 0,71
Sepsis + Kurkumin	2,13 \pm 0,64

Sumber : Data Primer, 2009

Menurut Shrivastava (2005), jumlah leukosit pada darah mencit adalah $7 \pm 0,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, sehingga rata-rata hitung neutrofil batang untuk kelompok kontrol sebesar 120 sel/ mm^3 , kelompok sepsis sebesar 117 sel/ mm^3 , dan kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin sebesar 149 sel/ mm^3 . Diagram rata-rata hitung neutrofil batang masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada gambar 4.1.



Gambar 4.1. Diagram batang rata-rata hitung neutrofil batang

2. Analisis Hasil

Analisis Statistik untuk data di atas dilakukan dengan uji *One-way*

ANOVA jika memenuhi syarat. Syarat untuk uji *one-way ANOVA* adalah distribusi data harus normal dan varians data harus sama. Jika syarat tidak terpenuhi maka dilakukan transformasi data. Jika setelah dilakukan transformasi data syarat tetap tidak terpenuhi maka digunakan uji alternatifnya yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Jika uji *one-way ANOVA* atau *Kruskal-Wallis* menghasilkan nilai $p < 0,05$ maka dilanjutkan analisis *post hoc*.

a. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan data berdistribusi normal.

Hasil uji normalitas data hitung neutrofil batang darah tepi mencit menunjukkan nilai $p = 0,086$ untuk kelompok kontrol, $p = 0,024$ untuk kelompok sepsis, dan $p = 0,037$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Tidak semua kelompok mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Karena data tidak berdistribusi normal, dilakukan transformasi data. Transformasi dilakukan dengan log, kemudian hasil transformasi tersebut diuji normalitasnya. Hasil uji normalitas data hasil transformasi menunjukkan nilai $p = 0,060$ untuk kelompok kontrol, $p = 0,015$ untuk kelompok sepsis, dan $p = 0,017$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Tidak semua kelompok mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil transformasi tidak berdistribusi normal.

Hasil dari uji normalitas menunjukkan bahwa syarat untuk dilakukan uji *one-way ANOVA* tidak terpenuhi.

b. Uji *Kruskal-Wallis*

Uji *Kruskal-Wallis* merupakan uji alternatif dari *one-way ANOVA* jika syarat untuk uji *one-way ANOVA* tidak terpenuhi.

Analisis data hitung neutrofil batang darah tepi mencit dengan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan nilai $p=0,334$. Hasil analisis data hitung neutrofil batang darah tepi mencit menunjukkan nilai $p>0,05$ yang berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok, sehingga tidak dilanjutkan dengan uji *post hoc*.

B. Neutrofil Segmen

1. Data Hasil Penelitian

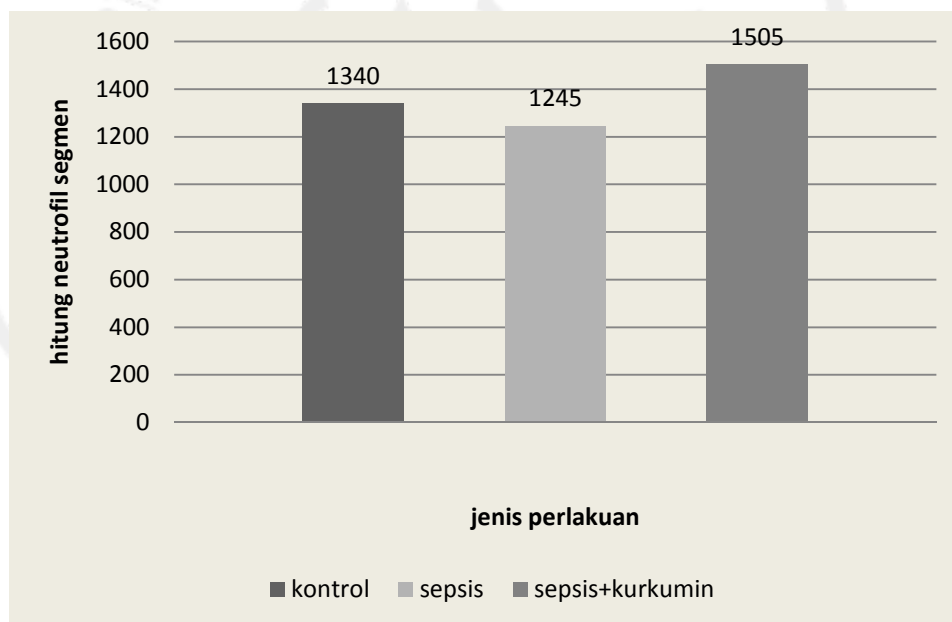
Setelah dilakukan pemeriksaan hitung neutrofil segmen dengan metode bilik hitung didapatkan data kelompok kontrol memperlihatkan rata-rata persentase hitung neutrofil segmen sebesar 19,14%. Pemberian *cecal inoculum* 4 mg/mencit/hari i.p. memperlihatkan persentase hitung neutrofil segmen yang lebih kecil pada kelompok sepsis, yaitu sebesar 17,78%. Pemberian kurkumin 1,6 mg/mencit/hari p.o. pada kelompok sepsis memperlihatkan presentase hitung neutrofil segmen yang lebih tinggi yaitu 21,50%. Data selengkapnya rata-rata persentase hitung neutrofil segmen masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada tabel 4.2.

Tabel 4.2. Persentase rata-rata hitung neutrofil segmen

Kelompok	Rata-rata ± Standar Deviasi
Kontrol	19,14 ± 12,72
Sepsis	17,78 ± 16,51
Sepsis + Kurkumin	21,50 ± 20,26

Sumber : Data Primer, 2009

Menurut Shrivastava (2005), jumlah leukosit pada darah mencit adalah $7 \pm 0,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, sehingga rata-rata hitung neutrofil segmen untuk kelompok kontrol sebesar 1340 sel/mm^3 , kelompok sepsis sepsis sebesar 1245 sel/mm^3 , dan kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin sebesar 1505 sel/mm^3 . Diagram rata-rata hitung neutrofil batang masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada gambar 4.2.

**Gambar 4.2.** Diagram batang rata-rata hitung neutrofil segmen

2. Analisis Hasil

a. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data normal

atau tidak. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan data berdistribusi normal.

Hasil uji normalitas data hitung neutrofil segmen darah tepi mencit menunjukkan nilai $p = 0,049$ untuk kelompok kontrol, $p = 0,015$ untuk kelompok sepsis, dan $p = 0,014$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Tidak semua kelompok mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Karena data tidak berdistribusi normal, dilakukan transformasi data. Transformasi dilakukan dengan log, kemudian hasil transformasi tersebut diuji normalitasnya. Hasil uji normalitas data hasil transformasi menunjukkan nilai $p = 0,278$ untuk kelompok kontrol, $p = 0,293$ untuk kelompok sepsis, dan $p = 0,186$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Semua kelompok mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil transformasi berdistribusi normal.

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui varians data homogen atau tidak. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan varians data homogen.

Hasil uji homogenitas data hitung neutrofil segmen darah tepi mencit menunjukkan nilai $p = 0,170$ yang berarti varians data homogen.

c. Uji *one-way ANOVA*

Analisis data hitung neutrofil segmen darah tepi mencit dengan uji *one-way ANOVA* menunjukkan nilai $p = 0,794$. Karena nilai $p > 0,05$, berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok,

sehingga tidak dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.

C. Neutrofil Total

1. Data Hasil Penelitian

Setelah dilakukan pemeriksaan hitung neutrofil total dengan metode bilik hitung didapatkan data kelompok kontrol memperlihatkan rata-rata persentase hitung neutrofil total sebesar 20,86%. Pemberian *cecal inoculum* 4 mg/mencit/hari i.p. memperlihatkan persentase hitung neutrofil total yang lebih kecil pada kelompok sepsis, yaitu sebesar 19,44%. Pemberian kurkumin 1,6 mg/mencit/hari p.o. pada kelompok sepsis memperlihatkan presentase hitung neutrofil total yang lebih tinggi yaitu 23,63%. Data selengkapnya rata-rata persentase hitung neutrofil total masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada tabel 4.1.

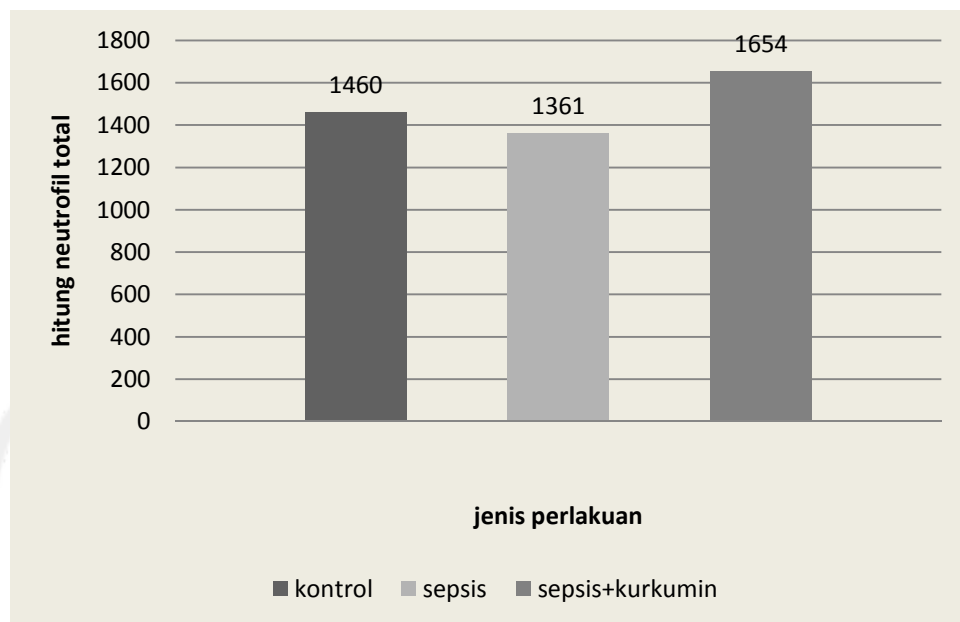
Tabel 4.3. Persentase rata-rata hitung neutrofil total

Kelompok	Rata-rata ± Standar Deviasi
Kontrol	20,86 ± 12,63
Sepsis	19,44 ± 16,24
Sepsis + Kurkumin	23,63 ± 19,94

Sumber : Data Primer, 2009

Menurut Shrivastava (2005), jumlah leukosit pada darah mencit adalah $7 \pm 0,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$, sehingga rata-rata hitung neutrofil total untuk kelompok kontrol sebesar $1340 \text{ sel}/\text{mm}^3$, kelompok sepsis sebesar $1245 \text{ sel}/\text{mm}^3$, dan kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin sebesar

1505 sel/ mm³. Diagram rata-rata hitung neutrofil total masing-masing kelompok hewan coba disajikan pada gambar 4.3.



Gambar 4.3. Diagram batang rata-rata hitung neutrofil total

2. Analisis Hasil

a. Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak. Nilai $p > 0,05$ menunjukkan data berdistribusi normal.

Hasil uji normalitas data hitung neutrofil total darah tepi mencit menunjukkan nilai $p = 0,079$ untuk kelompok kontrol, $p = 0,013$ untuk kelompok sepsis, dan $p = 0,019$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Tidak semua kelompok mempunyai nilai $p > 0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Karena data tidak berdistribusi normal, dilakukan transformasi data. Transformasi dilakukan dengan log, kemudian hasil transformasi

tersebut diuji normalitasnya. Hasil uji normalitas data hasil transformasi menunjukkan nilai $p=0,338$ untuk kelompok kontrol, $p=0,155$ untuk kelompok sepsis, dan $p=0,155$ untuk kelompok sepsis dengan pemberian kurkumin. Semua kelompok mempunyai nilai $p>0,05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa data hasil transformasi berdistribusi normal.

b. Uji Homogenitas

Uji homogenitas digunakan untuk mengetahui varians data homogen atau tidak. Nilai $p>0,05$ menunjukkan varians data homogen.

Hasil uji homogenitas data hitung neutrofil total darah tepi mencit menunjukkan nilai $p=0,214$ yang berarti varians data homogen.

c. Uji *one-way ANOVA*

Analisis data hitung neutrofil total darah tepi mencit dengan uji *one-way ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,828$. Karena nilai $p>0,05$, berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok, sehingga tidak dilanjutkan dengan analisis *post hoc*.

BAB V

PEMBAHASAN

Sepsis adalah suatu sindroma klinik sebagai manifestasi proses inflamasi imunologik yang terjadi karena adanya respon tubuh (imunitas) yang berlebihan terhadap rangsangan produk mikroorganisme, dimana pada penelitian ini digunakan *cecal inoculum* untuk merangsang respon imunologik tersebut. Akumulasi neutrofil merupakan respon primer terhadap inflamasi, yang diikuti aktivasi dan infiltrasi neutrofil, yang berperan penting dalam proses eliminasi mikroorganisme penginfeksi. Neutrofil tidak hanya berhubungan dengan peningkatan *respiratory burst capacity* tetapi juga penurunan apoptosis (Wesche *et al.*, 2005). Selama proses inflamasi, aktivitas NF- κ B meningkat. NF- κ B akan mengatur transkripsi gen sitokin pro inflamasi. Aktivasi NF- κ B dan sitokin-sitokin pro inflamasi dapat menunda apoptosis neutrofil. Adanya penundaan apoptosis neutrofil akan menghambat kemampuan anti inflamasinya, sehingga akan timbul SIRS dan MOD/MOF. Berdasarkan pendapat Madan dan Ghosh (2003) kurkumin memiliki kemampuan anti inflamasi melalui hambatan aktivasi NF- κ B dan sitokin-sitokin pro inflamasi.

Dari penelitian ini diperoleh perbedaan yang tidak bermakna antara rata-rata hitung neutrofil, baik neutrofil batang, segmen, maupun total, pada kelompok sepsis dengan kelompok kontrol dimana pada kelompok sepsis lebih rendah. Hal ini berbeda dengan Wesche *et al.* (2005) bahwa pada kondisi inflamasi terjadi penundaan apoptosis neutrofil, yang dapat menyebabkan memanjangnya usia

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Kurkumin tidak berpengaruh terhadap hitung neutrofil darah tepi mencit *Balb/C* model sepsis paparan *cecal inoculum*.

B. Saran

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kualitas neutrofil pada hewan coba model sepsis.
2. Dilakukan variasi dosis kurkumin untuk mengetahui dosis yang paling efektif pada hewan coba.
3. Penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh kurkumin pada sepsis menggunakan parameter lain, misalnya biomarker sepsis, sitokin-sitokin proinflamasi dan antiinflamasi, serta marker-marker apoptosis lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH. 2005. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Science, USA, pp : 264,433-451.
- Abraham E. 2003. Nuclear factor- κ B and its role in sepsis-associated organ failure. *The Journal of Infectious Disease* 187(Suppl 2): S364-9.
- Akgul C, Moulding DA, Edwards SW. 2001. Molecular control of neutrophil apoptosis. *FEBS* 487: 318-322.
- Anggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 595: 1-75.
- Brooks GF, Butel J, Morse AS. 2003. *Medical Microbiology* Singapore: McGraw Hill Company, p: 217.
- Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. 2004. Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science* 87(1): 44-53.
- Chopra M, Sharma AC. 2007. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life Sci*. July 4; 81(4): 306-316.
- Dorland WA. 2002. *Kamus Kedokteran Dorland*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, p : 1477.
- Edwin SVA, Theo JCVB, Johan K. 2003. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev*. July; 16(3): 379-414.
- Effendi Z. 2003. Peranan Leukosit Sebagai Anti Inflamasi Alergik Dalam Tubuh. *USU Digital Library*.
- Elena GR, Alejo C, Gema R, and Mario D. 2006. Corstatin, a new anti-inflammatory peptide with therapeutic effect on lethal endotoxemia. *J Exp Med*. March; 203(3): 563-571.
- Fankhauser DB. 2002. *Circulatory System*. [http://biology.clc.uc.edu/fankhauser/Labs/Anatomy & Physiology/A&P203/Circulatory_System/Circulatory_Sys_Histology.htm](http://biology.clc.uc.edu/fankhauser/Labs/Anatomy%20&%20Physiology/A&P203/Circulatory_System/Circulatory_Sys_Histology.htm). (15 September 2009).

- Guntur HA. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid III Edisi IV*. In: Sudoyo *et al.* (eds). *Penyakit Tropik Dan Infeksi: Sepsis*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, pp:1840-1843.
- Guntur HA. 2008. *SIRS, SEPSIS dan SYOK SEPTIK (Imunologi, Diagnosis dan Penatalaksanaan)*. Sebelas Maret University Press. Surakarta.
- Guo RF, Sun L, Gao HW, Shi KX, Rittirsch D, Sarma VJ, Zetoune FS, Ward PA. 2006. In vivo regulation of neutrophil apoptosis by C5a during sepsis. *J leukoc biol* 80: 1575-1583.
- Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. 2007. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR- γ activation. *Hindawi Publishing Corporation* 89369: 1-5.
- Jimmy FPB, van der Hoogt CC, Kleemann R, Schippers EF, Kitchens RL, van Dissel JT, Irma AJM, Bakker-Woudenberg, Havekes LM, Rensen PCN. 2006. Apolipoprotein C1 stimulates the response to lipopolysaccharide and reduces mortality in Gram-negative sepsis. *FASEB J* 20:E1560-E1569.
- Kohli K, Ali J, Ansari MJ, Raheman Z. 2004. Curcumin: a natural anti-inflammatory agent. *Indian J Pharmacol* 37: 141-147.
- Lin J and Chen A. 2008. Activation of peroxisome proliferators-activated receptor- γ by curcumin blocks the signaling pathways for PDGF and EGF in hepatic stellate cells. *PubMed Central* 88(5): 529-540.
- Liu DX, Lu FX, Qin GJ, Fernandes SM, Li J, Davis III AE. 2007. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *The Journal of Immunology* 179: 3966-3972.
- Madan B, Ghosh B. 2003. Diferuloylmethane inhibits neutrophil infiltration and improves survival of mice in high-dose endotoxin shock. *Shock* 19: 91-96.
- Martins PS, Kallas EG, Neto MC, Dalboni MA, Blecher S, Salomao R. 2003. Upregulation of reactive oxygen species generation and phagocytosis, and increased apoptosis in human neutrophils during severe sepsis and septic shock. *Shock* 20(3): 208-212.
- Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. 2003. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clinical science* 108: 413-424.

- Mollinedo F. 2003. Human neutrophil granules and exocytosis molecular control. *Inmunologia* 22(4): 340-358.
- Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer LL. 2001. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J* 15: 879-892.
- Pan MH, Huang TM, Lin JK. 1998. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *DMD* 27: 486-494.
- Pudjiastuti. 2008. Imunoglobulin Intravena Pada Anak dan Bayi Dengan Sepsis. *Proseding of National Symposium : The Second Indonesia SEPSIS Forum*.Surakarta:PETRI, pp:100-105.
- Purawisastra S. 2001. *Penelitian pengaruh isolat galaktomanan kelapa terhadap penurunan kadar kolesterol serum kelinci*.
http://digilibekologi.litbang.depkes.go.id/office.php?m=bookmark&i_d=j_kpkbppk-gdl-g_rey-2001-suryana-108-galaktomanan
(15 September 2009)
- Ren J, Ren BH, Sharma AC. 2002. Sepsis-Induced Depressed Contractile Function of Isolated Ventricular Myocytes Is Due to Altered Calcium Transient Properties. *Shock. September*; 18(3): 285-288.
- Russel JA. 2006. Management of sepsis. *N Engl J Med* 355: 1699-713.
- [Shrivastava R](#), [Srivastava S](#), [Upreti RK](#), [Chaturvedi UC](#). 2005. Effects of dengue virus infection on peripheral blood cells of mice exposed to hexavalent chromium with drinking water. *Indian J Med Res* 122:111-119.
- Stankovic I. 2004. Curcumin clinical and technical assessment. 61st JECFA. FAO.
- Strasser A, Puthalakath H, O'Reilly LA, Bouillet P. 2008. What do we know about the mechanisms of elimination autoreactive T and B cell and what challenges remain. *Immunology and Cell Biology* 86: 57-66.
- Suhardjono D, 1995. *Percobaan Hewan Laboratorium*. Gajah Mada University Press, Yogyakarta, hal:207.
- Takahashi M, Ishiko T, Kamohara H, Hidaka H, Ikeda O, Ogawa M, Baba H. 2007. Curcumin (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) blocks the chemotaxis of neutrophils by inhibiting signal transduction trough IL-8 receptors. *Hindawi Publishing Corporation* 10767:1-11.

Wesche DE, Lomas-Neira JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. 2005. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol* 78: 325-337.

Widmann FK. 1995. *Tinjauan Klinis atas Hasil Pemeriksaan Laboratorium*. Edisi 9. Jakarta. EGC, pp:23-24.

