

Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit : Kajian Histopatologis Lambung, Hati dan Ginjal

(ACUTE ORAL TOXICITY OF TURMERIC EXTRACT IN MICE : HISTOPATHOLOGICAL
STUDIES OF STOMACH, LIVER AND KIDNEY)

Wiwin Winarsih¹⁾, Ietje Wientarsih²⁾,
Nova P. Sulistyawati³⁾, Istifharany Wahyudina³⁾

¹⁾Bagian Patologi, ²⁾Bagian Farmasi
³⁾ Departemen Klinik, Reproduksi dan Patologi,
Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor
Jln. Agatis Kampus IPB Dramaga Bogor – 16680
Telp/Fax : 0251 8421807, e-mail : pamujib@ymail.com

ABSTRAK

Uji toksisitas akut ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dilakukan pada hewan mencit. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai (*mouse lethal dose 50* /MLD 50) ekstrak etanol rimpang kunyit yang diberikan secara peroral dan efeknya terhadap beberapa organ yaitu lambung, hati dan ginjal. Sebanyak 45 ekor mencit jantan dibagi menjadi sembilan kelompok. Empat kelompok diberi dosis toksik fraksi etil asetat, empat kelompok diberi dosis toksik fraksi hexan, dan satu kelompok merupakan kontrol. Dosis toksik akut fraksi etil asetat dan fraksi hexan yang diberikan adalah 7,5, 15, 30 dan 60 g/kg bobot badan, sedangkan kelompok kontrol diberi NaCl fisiologis. Masing-masing fraksi diberikan satu kali secara oral. Pada penelitian ini diperoleh MLD50 fraksi etil asetat adalah 27,98 g/kg bb dan MLD50 fraksi hexan adalah 19,50 g/kg bb. Secara histopatologi pemberian ekstrak kunyit dengan dosis toksik meningkatkan jumlah sel parietal dan degenerasi pada lambung. Pada hati dan ginjal kunyit dosis toksik mengakibatkan nekrosis sel parenkim.

Kata-kata kunci : ekstrak kunyit, toksisitas akut, LD50, histopatologi

ABSTRACT

This experiment was carried out to determine the mouse lethal dose (MLD50 of ethanolic extract of the turmeric (*Curcuma longa*) rhizomes following single oral administration and to evaluate the toxicopathologic effects of the extract in certain organs ie stomach, liver and kidney. Forty five male mice were divided into nine groups. Four groups were treated orally with ethyl acetate fraction, four groups were treated orally with hexane fraction of ethanolic turmeric extract, and one group was used as control. The ethyl acetate fraction groups were administered orally with the ethyl acetate fraction at doses of 7.5, 1.5, 30 and 60 g/kg body weight. The hexane fraction groups were administered orally with the hexane fraction with the dosage of 7.5, 15, 30 and 60 g/kg body weight. The control group received normal saline. MLD50 of ethyl acetate fraction was 27,98 gram/kg body weight by per oral administration. Oral MLD50 of hexane fraction was 19,50 gram/kg body weight. Histopathological features of the ethyl acetate and hexane fractions groups showed increased amount of parietal cells in stomach and parenchymal degeneration and necrosis in their liver and kidney.

Key words : turmeric extract, acute toxicity, LD50, histopathology

PENDAHULUAN

Obat tradisional sejak dahulu mempunyai manfaat yang besar antara lain dalam menjaga kesehatan dan mengobati penyakit, sehingga sampai saat ini obat tradisional masih sering digunakan oleh masyarakat. Keanekaragaman hayati yang terdapat di Indonesia lebih dari

25.000-30.000 spesies tanaman dan sekitar 6.000 di antaranya jenis tanaman tersebut memiliki potensi untuk dijadikan tanaman obat (Kardono *et al.*, 2003). Salah satu tanaman obat yang telah lama dikenal dan dibudidayakan adalah kunyit.

Kunyit (*Curcuma longa* Linn atau *Curcuma domestica* Val.) termasuk dalam famili

Zingiberaceae, telah lama dikenal oleh masyarakat sebagai tanaman yang sangat banyak manfaatnya. Kunyit telah lama digunakan sebagai tanaman obat yang dapat dipakai untuk mengobati berbagai penyakit. Menurut Singh *et al.*, (2002) dan Araujo dan Leon (2001) kunyit berkhasiat sebagai anti-peradangan, obat luka, antioksidan, anti-protozoa, antibakteri, antiviral, antifungi dan antikanker. Kunyit apabila diberikan secara peroral, secara cepat dimetabolisme dan 75% akan diekskresikan melalui feses dan urin (Araujo dan Leon, 2001). Kunyit mengandung 3-5% curcumin; 6,3% protein; 3,5% mineral seperti kalium, vitamin C; 5,1% lemak; dan 69,4% karbohidrat (Chattopadhyay *et al.*, 2004; American botanical council, 2006). Curcumin merupakan bahan terpenting dalam kunyit (Araujo dan Leon, 2001). Curcumin larut dalam etanol, pelarut alkalis, asam asetat, khloroform tetapi tidak larut dalam air.

Mengingat ketersediaan kunyit yang banyak di Indonesia, sehingga kunyit merupakan salah satu sumber daya alam yang perlu digali. Penggunaan kunyit di masyarakat yang cukup banyak, maka perlu penelitian lebih jauh mengenai keamanan penggunaannya. Uji toksisitas akut dilakukan untuk mengetahui dosis aman dan dosis lethal (LD) 50 dari penggunaan suatu bahan obat. Pengujian toksisitas akut dilakukan untuk mengetahui efek toksik dari obat atau bahan obat. Uji toksisitas juga dilakukan untuk mengetahui keamanan suatu bahan atau obat (Harnita dan Radji, 2005; Center for Drug Evaluation and Research, 1996). Penafsiran keamanan obat/bahan untuk manusia dilakukan melalui serangkaian percobaan toksisitas pada hewan. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai LD50 dari ekstrak rimpang kunyit dan gambaran histopatologi organ lambung, hati, dan ginjal pada mencit yang dicekoki fraksi etil asetat dan hexan ekstrak etanol rimpang kunyit pada uji toksisitas akut.

METODE PENELITIAN

Rimpang Kunyit

Rimpang kunyit yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah kunyit yang dipanen pada umur sembilan bulan. Kunyit diperoleh dari Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatik (Balitro) Bogor. Identifikasi tanaman kunyit dilakukan di Herbarium Bogoriensi, Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia (LIPI).

Ekstraksi dan Fraksinasi Rimpang Kunyit

Ekstraksi dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Pada simplisia kunyit ditambahkan pelarut etanol 96% dengan perbandingan 10:1 dan direndam selama 24 jam. Setelah itu dilakukan penampungan filtrat dan dilakukan evaporasi hingga dihasilkan ekstrak etanol semi padat. Kemudian dilakukan fraksinasi, sehingga diperoleh fraksi hexan dan etil asetat.

Fraksinasi dilakukan dengan cara ekstrak etanol semi solid dimasukkan ke dalam corong pisah dan ditambahkan larutan hexan dan dihomegenisasikan selama 15 menit, kemudian didiamkan sampai terbentuk dua lapisan dengan hexan pada bagian atas dan etanol pada bagian bawah. Fraksi hexan dipisahkan dari etanol dan dievaporasi dengan *rotary evaporator* sehingga diperoleh fraksi hexan semi solid.

Pada ekstrak etanol ditambahkan larutan etil asetat dengan perbandingan 1:1 dalam corong pisah. Setelah itu dikocok selama 15 menit dan didiamkan hingga terbentuk dua lapisan pelarut. Lapisan yang bawah adalah etanol dan yang atas adalah etil asetat. Fraksi etil asetat dipisahkan dan dievaporasi sehingga diperoleh fraksi etil asetat kental.

Hewan Coba

Pada penelitian ini digunakan 45 ekor mencit jantan, galur DDY, berumur 2,5 bulan dengan bobot antara 22-25 g. Mencit dibagi menjadi sembilan kelompok yaitu :

- a. Kelompok kontrol (I) : dicekok NaCl fisiologis
- b. Kelompok II : dicekok fraksi etil asetat dengan dosis 7,5 mg/kg bb
- c. Kelompok III : dicekok fraksi etil asetat dengan dosis 15 mg/kg bb
- d. Kelompok IV : dicekok fraksi etil asetat dengan dosis 30 mg/kg bb
- e. Kelompok V : dicekok fraksi etil asetat dengan dosis 60 mg/kg bb
- f. Kelompok VI : dicekok fraksi hexan dengan dosis 7,5 mg/kg bb
- g. Kelompok VII : dicekok fraksi hexan dengan dosis 15 mg/kg bb
- h. Kelompok VIII : dicekok fraksi hexan dengan dosis 30 mg/kg bb
- i. Kelompok IX : dicekok fraksi hexan dengan dosis 60 mg/kg bb

Mencit dikandangan secara individual dan diberi pakan dan air minum secara *ad libitum*.

Uji Intoksikasi Akut

Uji toksisitas akut dilakukan pada hewan coba mencit. Pemberian dosis toksik fraksi etil asetat dan hexan pada kelompok perlakuan (II – IX), dilakukan satu kali (*single dosage*) secara intragastrik menggunakan sonde lambung. Kelompok kontrol (I) dicekok dengan NaCl fisiologis sebanyak 1 ml. Sebelum dicekok mencit dipuasakan dahulu selama 24 jam. Pengamatan gejala klinis dan kematian dilakukan selama 48 jam (Harnita dan Radji, 2005). Pada akhir penelitian semua hewan coba dikorbankan nyawanya dan dinekropsi.

Pengamatan Patologi Anatomi dan Histopatologi

Mencit perlakuan dan mencit kontrol diamati selama 48 jam. Organ yang diamati adalah lambung, hati, dan ginjal. Untuk pemeriksaan mikroskopik (histopatologi/HP) sampel organ lambung, hati, dan ginjal difiksasi dalam larutan buffer normal formalin (BNF) 10%, didehidrasi dengan alkohol berbagai konsentrasi, *clearing* dengan *xylol* dan *diembedded* dalam parafin. Sampel jaringan tersebut dipotong dengan ketebalan 5 µm dan sediaan diwarnai dengan hematoksin eosin (HE).

Perubahan mikroskopik pada lambung dilakukan dengan menghitung jumlah sel parietal dan sel zimogen (*chief*). Pada hati pengamatan mikroskopik dilakukan dengan menghitung persentase sel hepatosit yang degenerasi dan nekrosis. Pengamatan mikroskopik pada ginjal dilakukan dengan menghitung persentase sel tubulus yang degenerasi dan nekrosis. Pengamatan mikroskopik dilakukan dengan lensa objektif 40 kali. Pengamatan dilakukan pada 10 lapang pandang.

Analisis Data

Hasil pengamatan patologi anatomi dianalisis secara deskriptif. Pengamatan histopatologi berupa data jumlah sel parietal dan zimogen pada lambung, persentase sel hepatosit, dan tubulus ginjal yang degenerasi dan nekrosis diuji secara statistika menggunakan uji sidik ragam yang dilanjutkan dengan uji wilayah berganda Duncan untuk mengetahui hasil yang diperoleh berbeda secara nyata atau tidak.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nilai LD50

Berdasarkan dosis dan persentase kematian pada hewan coba pada uji intoksikasi akut pada penelitian ini (Tabel 1) dapat diketahui nilai LD50 dari fraksi hexan dan etil asetat ekstrak etanol rimpang kunyit. Nilai LD50 dihitung menurut metode Weil (Harnita dan Radji, 2005). Pada penelitian ini dapat diketahui bahwa nilai LD50 fraksi hexan ekstrak etanol rimpang kunyit pada mencit adalah 19,25 g/kg bb dengan kisaran 10,25-36,74 g/kgbb. Nilai LD50 fraksi etil asetat ekstrak etanol rimpang kunyit pada mencit adalah 27,980 g/kg bb dengan kisaran 19,92-9,29 g/kg bb. Dari nilai LD50 tersebut dapat diketahui fraksi hexan dan etil asetat ekstrak etanol rimpang kunyit termasuk katagori *tidak toksik*.

Uji toksisitas akut dilakukan terutama untuk menentukan LD50 suatu bahan atau obat (Harnita dan Radji, 2005). LD50 adalah dosis tunggal suatu zat yang secara statistika diharapkan akan membunuh 50% hewan coba. Uji ini juga dapat menunjukkan organ sasaran yang mungkin dirusak dan efek toksik spesifiknya. Nilai LD50 berguna antara lain untuk menentukan klasifikasi zat kimia berdasarkan toksisitas relatif (Harnita dan Radji, 2005). Berdasarkan nilai LD50, klasifikasi suatu zat terdiri atas katagori super toksik, sangat toksik, toksik, cukup toksik, sedikit toksik dan tidak toksik.

Hasil pada penelitian ini sejalan dengan Shankar *et al.* (1980) yang mengemukakan bahwa baik serbuk maupun ekstrak etanol rimpang kunyit bersifat tidak toksik. Hal tersebut ditunjukkan dari hasil penelitian bahwa pemberian serbuk (*simplisia*) kunyit secara per

Tabel 1. Persentase kematian dan nilai LD50 pada uji intoksikasi akut ekstrak kunyit

Dosis	Fraksi etil asetat	Fraksi hexan
7,5 g/kg bb	0	20
15 g/kg bb	0	40
30 g/kg bb	40	60
60 g/kg bb	80	100
LD 50	27,980 g/kg bb	19,250 g/kg bb
Katagori	<i>Tidak toksik</i>	<i>Tidak toksik</i>

Keterangan : 0 = tidak ada kematian

oral dengan dosis 10 g/kg bb tidak menimbulkan efek toksik. Selain itu juga dapat diketahui bahwa nilai LD₅₀ ekstrak etanol rimpang kunyit yang diberikan secara per oral, intraperitoneal atau subkutan adalah lebih dari 15 g/kg bb.

Pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit maupun *curcumin* secara per oral pada uji intoksikasi akut pada tikus, marmut dan monyet menunjukkan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit dan *curcumin* bersifat tidak toksik (Shankar *et al.*, 1980). Hal tersebut mendukung hasil penelitian Opdyke dan Letizia, (1983) bahwa LD₅₀ curcumin pada tikus lebih besar dari 5 g/kg bb dan pada mencit lebih dari 2 g/kg bb. Sementara menurut Lilja *et al.*, (1983) LD₅₀ ekstrak rimpang kunyit pada tikus di atas 10 g/kg bb. Pemberian 2 g/kg bb dan 5 g/kg bb *curcumin* secara per oral pada tikus tidak menimbulkan efek toksik (Shoba *et al.*, 1998)

Patologi Anatomi

Pemberian dosis toksik fraksi etil asetat dan hexan ekstrak rimpang kunyit pada uji intoksikasi akut menimbulkan perubahan patologi anatomi pada beberapa organ yaitu lambung, hati, dan ginjal (Tabel 2). Dari Tabel 2 dapat diketahui untuk perubahan anatomi organ bertambah parah sejalan dengan pertambahan dosis. Pada kelompok yang diberi fraksi hexan perubahan patologi anatomi paling parah terjadi pada kelompok yang diberi dosis tertinggi yaitu 60 g/kg bb.

Demikian pula pada kelompok mencit yang diberi fraksi etil asetat, kelompok dosis 60 g/kg bb menunjukkan perubahan patologi anatomi yang paling parah. Secara umum perubahan patologi anatomi yang terjadi pada beberapa organ adalah perubahan yang bersifat akut yaitu kongesti.

Pada penelitian ini perubahan makroskopik (patologi anatomi) terjadi pada organ lambung, hati, dan ginjal adalah kongesti/hiperemi. Persentase perubahan tertinggi terjadi pada organ lambung yaitu 100% yang ditemukan pada kelompok yang diberi fraksi hexan dengan dosis tertinggi (60 g/kg bb). Alter (2008) melaporkan pemberian kunyit atau *curcumin* hanya pada dosis tinggi yang dapat menimbulkan kerusakan pada organ sistem digesti pada tikus. Menurut Qureshi *et al.*, (1992) pemberian 0,5, 1 dan 3 g/kg bb ekstrak etanol kunyit secara per oral menimbulkan angka kematian yang tidak signifikan dibandingkan kontrol. Pemberian 100 mg/kg bb selama 90 hari dapat menimbulkan penurunan bobot badan, penurunan bobot relatif organ dan jumlah leukosit dan eritrosit.

Histopatologi

Secara umum pemberian dosis toksik fraksi etil asetat dan hexan rimpang kunyit pada mencit nyata menyebabkan peningkatan jumlah sel parietal pada lambung bila dibandingkan kelompok kontrol (Tabel 3, Gambar 1). Pemberian dosis toksik fraksi etil asetat dan hexan rimpang kunyit tidak memengaruhi jumlah sel zimogen pada lambung. Peningkatan jumlah sel zimogen hanya terjadi pada mencit yang diberi fraksi hexan dengan dosis 60 mg/kg bb. Pada lambung, sel *chief* atau sel zimogen memproduksi enzim terutama pepsin dan lipase. Sel zimogen berbentuk kuboidal atau piramid (Dellmann dan Brown 1998). Sitoplasma sel zimogen bersifat basofilik dengan granula-granula sekretori yang mengandung enzim proteolitik inaktif (Xu dan Cranwell, 2003). Sel parietal pada lambung berfungsi menghasilkan asam lambung/HCl (Xu dan Cranwell, 2003). Sel parietal berbentuk segi

Tabel 2. Patologi anatomi organ mencit pada uji intoksikasi akut fraksi hexan dan etil asetat kunyit

Kelompok		Lambung	Hati	Ginjal
Kontrol	Normal	Normal	Normal	Normal
Fraksi etil asetat	Dosis 7,5g/ kgbb	Normal	Normal	Normal
	Dosis 15g/ kgbb	Normal	Kongesti (20%)	Kongesti (20%)
	Dosis 30g/ kgbb	Normal	Kongesti (20%)	Kongesti (40%)
	Dosis 60g/ kgbb	Normal	Kongesti (60%)	Kongesti (40%)
Fraksi hexan	Dosis 7,5g/ kgbb	Normal	Kongesti (40%)	Normal
	Dosis 15g/ kgbb	Hiperemi (40%)	Kongesti (40%)	Kongesti (20%)
	Dosis 30g/kgbb	Hiperemi (60%)	Kongesti (80%)	Kongesti (60%)
	Dosis 60g/kgbb	Hiperemi (100%)	Kongesti (80%)	Kongesti (40%)

tiga dengan nukleus berbentuk bola dan beberapa mengandung dua nuklei. Sel parietal merupakan sumber asam lambung dan glikoprotein yang penting untuk absorpsi vitamin B12 (Dellmann dan Brown 1998). Pertambahan jumlah sel parietal dapat mengakibatkan pertambahan jumlah asam lambung yang dihasilkan yang dapat menimbulkan efek berupa pendarahan, deskuamasi epitel, dan edema (Xu dan Cranwell, 2003).

Pada pemeriksaan histopatologi organ hati dan ginjal mencit pada uji intoksikasi akut fraksi hexan dan etil asetat ekstrak etanol rimpang kunyit, perubahan mikroskopik yang terjadi adalah degenerasi dan nekrosis sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. Pada kelompok kontrol, kelompok yang diberi fraksi hexan dan kelompok yang diberi fraksi etil asetat, degenerasi yang terjadi pada sel hepatosit adalah degenerasi

berbutir dan hidropis (Gambar 2). Pada kelompok kontrol ditemukan degenerasi sel hepatosit dengan derajat ringan (Tabel 4).

Degenerasi merupakan salah satu awal terjadinya kerusakan hati akibat toksin dan kerusakan non fatal yang bersifat *reversible* dan sel dapat normal kembali apabila kausanya dihilangkan (Harada *et al.*, 1999). Apabila paparan zat toksik pada sel cukup hebat atau berlangsung cukup lama, maka dapat menimbulkan kematian sel/nekrosis (Cheville 1999). Dari pemeriksaan histopatologi hati baik degenerasi maupun nekrosis menunjukkan perubahan yang terjadi semakin parah sejalan dengan peningkatan dosis. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian Kandarkar *et al.* (1998). Menurut Kandarkar *et al.*, (1998) pemberian 0,2%, 1%, dan 5% serbuk kunyit serta 0,055% dan 0,25% ekstrak etanol rimpang kunyit pada mencit selama 14 hari dapat

Tabel 3. Rataan jumlah sel parietal dan zimogen pada lambung mencit

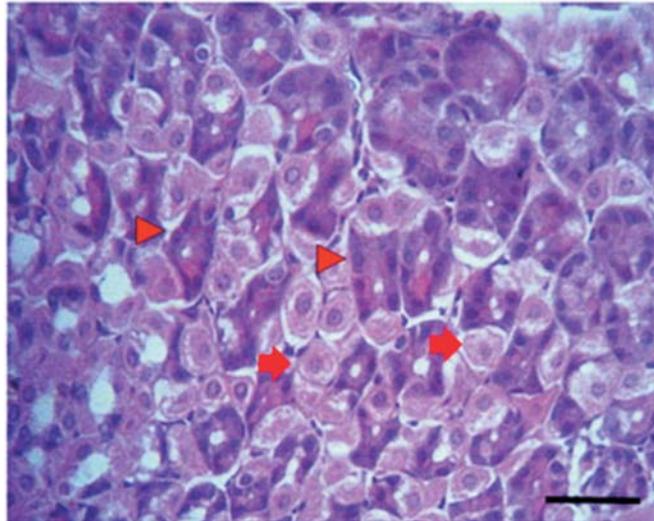
Kelompok		Sel Parietal	Sel zimogen
Kontrol	Dosis 0,09/kgbb	13,24 ± 6,70 ^d	41,60 ± 8,32 ^{bc}
Fraksi etil asetat	Dosis 7,5g/ kgbb	32,40 ± 9,43 ^b	40,80 ± 10,20 ^{bc}
	Dosis 15g/ kgbb	28,30 ± 6,72 ^{bc}	50,92 ± 8,65 ^{abc}
	Dosis 30g/ kgbb	28,68 ± 7,88 ^{bc}	35,32 ± 9,34 ^c
	Dosis 60g/ kgbb	41,12 ± 5,08 ^a	47,32 ± 12,31 ^{abc}
Fraksi hexan	Dosis 7,5g/ kgbb	23,52 ± 8,22 ^{bc}	47,80 ± 5,89 ^{abc}
	Dosis 15g/ kgbb	21,96 ± 9,62 ^c	58,32 ± 6,20 ^a
	Dosis 30g/kgbb	27,24 ± 8,32 ^{bc}	53,44 ± 12,46 ^{ab}
	Dosis 60g/kgbb	26,40 ± 6,87 ^{bc}	63,36 ± 9,84 ^a

Keterangan: Huruf supersript yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata (P>0.05)

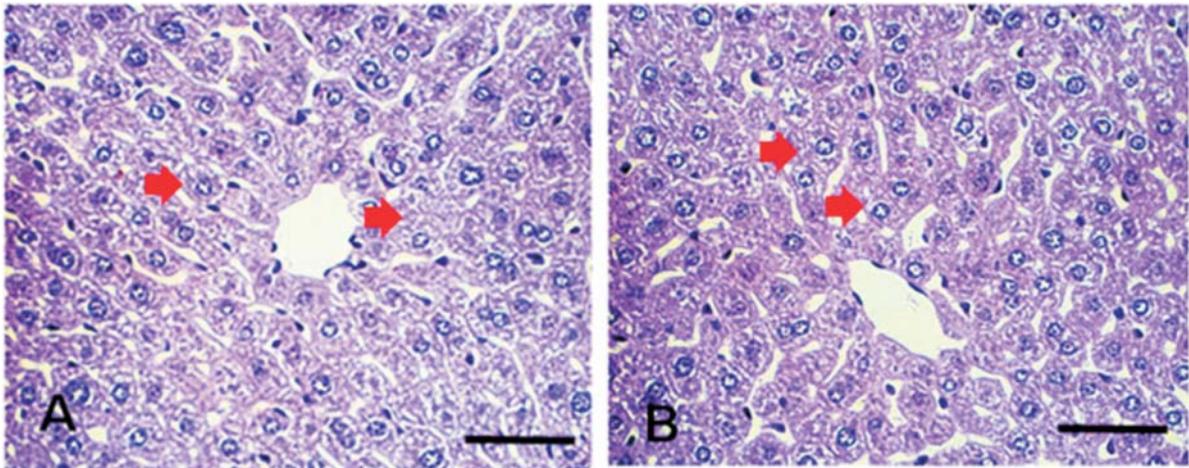
Tabel 4. Rataan persentase degenerasi dan nekrose sel hepatosit mencit

Kelompok		Degenerasi	Nekrose
Kontrol	Dosis 0,09/kgbb	18,30 ± 6,38 ^d	7,40 ± 2,71 ^f
Fraksi etil asetat	Dosis 7,5g/ kgbb	54,15 ± 19,31 ^c	18,86 ± 6,92 ^e
	Dosis 15g/ kgbb	49,57 ± 7,04 ^c	20,18 ± 3,40 ^e
	Dosis 30g/ kgbb	82,32 ± 15,33 ^b	24,46 ± 7,34 ^d
	Dosis 60g/ kgbb	90,05 ± 4,74 ^{ab}	27,84 ± 14,36 ^b
Fraksi hexan	Dosis 7,5g/ kgbb	83,20 ± 4,76 ^{ab}	23,55 ± 3,74 ^d
	Dosis 15g/ kgbb	86,51 ± 2,10 ^{ab}	26,15 ± 2,71 ^c
	Dosis 30g/kgbb	89,52 ± 3,04 ^{ab}	28,11 ± 4,86 ^b
	Dosis 60g/kgbb	92,23 ± 1,13 ^a	31,59 ± 3,69 ^a

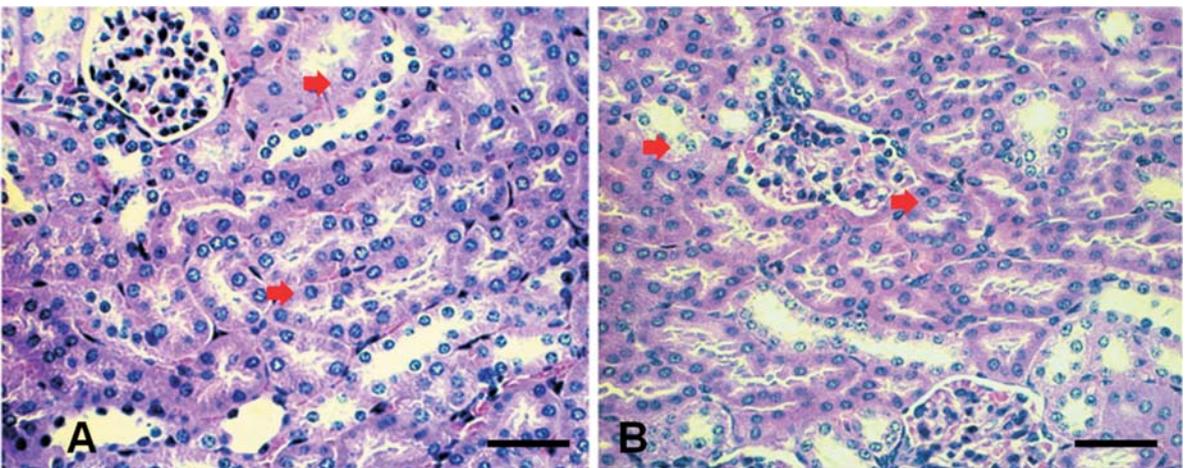
Keterangan: Huruf supersript yang sama pada kolom yang sama menunjukkan tidak ada perbedaan nyata (P>0.05)



Gambar 1. Lambung kelompok fraksi hexan dosis 60 g/kgbb : sel zimogen (Δ), sel parietal (\rightarrow), jumlah sel parietal meningkat, HE, Bar = 100 μ m



Gambar 2. Hati : kelompok fraksi hexan dosis 60 g/kgbb(A), kelompok fraksi etil asetat dosis 60 g/kgbb (B) : degenerasi sel hepatosit (\rightarrow) meningkat, HE, Bar = 200 μ m



Gambar 3. Ginjal : kelompok fraksi hexan dosis 60 g/kgbb(A), kelompok fraksi etil asetat dosis 60 g/kgbb (B) : degenerasi sel tubulus (\rightarrow) meningkat, HE, Bar = 200 μ m

menyebabkan degenerasi pada organ hati. Pemberian 0,2% dan 1% ekstrak etanol kunyit pada mencit selama 14 hari menimbulkan lesi pada hati yaitu degenerasi dan nekrosis sel hepatosit (Singh, 1998).

Mencit lebih peka terhadap pengaruh pemberian kunyit dalam waktu lama dibandingkan tikus. Menurut Desphande *et al.*, (1998) pemberian 5% kunyit dalam pakan selama 90 hari menyebabkan penurunan bobot badan, berat relatif hati serta lesi pada hati berupa degenerasi dan fokal nekrosis pada tikus.

Pada penelitian ini terlihat bahwa pemberian fraksi hexan dapat menimbulkan degenerasi yang lebih parah dibandingkan dengan pemberian fraksi etil asetat. Kemungkinan kandungan flavonoid dalam fraksi etil asetat dapat melindungi sel dari kerusakan (Winarsih *et al.*, 2009). Menurut Acar *et al.* (2002) flavonoid dapat berfungsi sebagai antioksidan. Pada pemeriksaan mikroskopik, pada ginjal ditemukan degenerasi dan nekrosis beberapa sel tubulus ginjal pada kelompok fraksi hexan dan fraksi etil asetat (Gambar 3). Dari pemeriksaan histopatologi ginjal terlihat bahwa perubahan degenerasi dan nekrosis sel tubulus semakin parah sejalan dengan peningkatan dosis. Pada penelitian ini juga terlihat bahwa perubahan mikroskopik pada hati lebih parah dibandingkan pada ginjal.

Secara keseluruhan nekrosis yang terjadi pada organ ginjal dan hati bersifat ringan. Menurut Singh *et al.*, (1998) pemberian 2% *curcumin* pada mencit selama 14 hari dapat menyebabkan degenerasi, nekrosis pada sel hati dan diikuti dengan regenerasi sel hati. Pemberian ekstrak rimpang kunyit pada uji intoksikasi akut pada tikus dan mencit hanya menimbulkan perubahan minimal pada hati dan ginjal pada dosis tinggi (Lilja *et al.*, 1983; Shankar *et al.*, 1980; WHO 1987). Sementara pemberian serbuk kunyit 2,5 g/kg bb (mengandung 2,5% *curcumin*) dan *curcumin* 300 mg/kg bb dalam pakan pada tikus, marmut dan monyet tidak menimbulkan lesi makroskopik maupun mikroskopik pada organ hati, ginjal, dan jantung, sedangkan Joe *et al.*, (2004) menyatakan bahwa *curcumin* yang terkandung dalam kunyit dapat melindungi sel ginjal dan syaraf dari *oxidative stress* dan sebagai antioksidan.

SIMPULAN

Pada uji intoksikasi akut fraksi etil asetat dan hexan pada mencit diperoleh nilai LD 50 fraksi hexan adalah 19,25 g/kg bb dan LD 50 fraksi etil asetat adalah 27,98 g/kg bb. Fraksi hexan dan fraksi etil asetat ekstrak etanol rimpang kunyit termasuk dalam katagori tidak toksik. Pemberian fraksi etil asetat dan hexan rimpang kunyit pada uji intoksikasi akut meningkatkan jumlah sel parietal pada lambung serta degenerasi dan nekrosis pada sel dan sel tubulus ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Dikti yang telah mendanai penelitian ini, seluruh staf Bagian Patologi FKH-IPB dan semua pihak yang terlibat dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Acar T, Taçyıldız R, Vahapog H, Karakayali S, Aydin R. 2002. Efficacy of micronized flavonoid fraction on healing in thermally injured rats. *Annals of Burns and Fire Disasters* - vol. XV - n. 1 -
- Alter D. 2008. Turmeric. Contra indication of turmeric. http://www.herballegacy.com/Alter_Contra.html. 27 September 2008
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 1996. Guidance for Industry Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidancesComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079270.pdf> (2 Juni 2010)
- Cheville NF. 1999. *Introduction to veterinary pathology*. 2nd Ed. USA. Iowa State University Press.
- Dellmann HD, Brown EM. 1998. *Buku teks Histology veterinary*. 3rd Ed. Hartono R. penerjemah. Jakarta : UI-Press.
- Desphande SS, Lalitha VS, Ingle AD, Raste, AS, Garde SG, Maru GB. 1998. Subchronic oral toxicity of turmeric and ethanolic turmeric extract in female mice and rats. *Toxicol Let* 95 : 183-193
- Harada T, Aiko E, Gary AB, Robert RM. 1999. *Liver and gallbladder*. Dalam Maronpot RR, editor. *Pathology of mouse*. Reference and atlas. USA : Cache River Press

- Harmita, Radji M. 2005. *Analisis Hayati*. Buku ajar, Edisi kedua. Jakarta. Departemen Farmasi FMIPA, Universitas Indonesia. Hal. : 47-88
- Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. 2004. Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44:97-111
- Kandarkar SV, Sawant SS, Ingle AD, Deshpande SS, Maru GB. 1998. Subchronic oral hepatotoxicity of turmeric in mice-histopathological and ultrastructural studies. *Indian Journal of Experimental Biology* 36:675-679.
- Kardono LBS, Artanti N, Dewiyanti ID, Basuki T, Padmawinata K. 2003. *Selected Indonesian Medical Plant Monograph and Description*. Jakarta. PT Gramedia Widiasarana Indonesia.
- Lilja HS, Hagopian M, Esber HJ, Fleischman RW, Russfield AB, Tiedemann KM. 1983. Report on the subchronic toxicity by dosed feed of turmeric oleoresin (C60015) in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice . EGG Mason Research Institute, Report No. MRI-NTP 11-83-22., Submitted on WHO by the National Institutes of Health, Research Triangle Park, NC, USA. Cited In: WHO, 1987.
- Opdyke DL, Letizia C. 1983 . Fragrance raw materials monographs : Curcumin oil *Food Chern Toxicol* 21 : 839-841
- Qureshi S, Shah AH, Ageel AM. 1992. Toxicity studies on *Alpinia galanga* and *Curcuma longa* . *Planta Med* 58(2):124-7.
- Shankar TN, Shantha NV, Ramesh HP, Murthy IA, Murthy VS. 1980. Toxicity studies on turmeric (*Curcuma longa*) : acute toxicity studies in rats, guineapigs and monkeys. *Indian J Exp Biol* 18 : 73-75
- Shoba G, Joy D, Thangam J, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. 1998. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers . *Planta Medica* 64:353-356.
- Singh SV, Hu X, Srivastava SK, Singh M, Xia H, Orchard JL, Zaren HA. 1998. Mechanism of inhibition of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by dietary curcumin. *Carcinogenesis* . 19(8): 1357-60
- WHO. 1987. WHO Food Additives Series 21. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Curcumin and Turmeric Oleoresin . Available online at: [http :/,/www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je06 .htm](http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v21je06.htm)
- Winarsih W, Wientarsih I, Handharyani E. 2009. Kajian aktivitas ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa*) dalam proses persembuhan luka pada mencit sebagai model penderita diabetes. Laporan Penelitian Hibah Bersaing XV Perguruan Tinggi. FKH-IPB.
- Xu, Cranwell PD. 2003. *Gastrointestinal and nutrition the neonatal pig*. United Kingdom: Nottingham University Press.