

ARTIKEL PENELITIAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL RIMPANG KUNYIT (*Curcuma Longa*)
TERHADAP PEMERIKSAAN HEMOSTASIS DARAH
(*EFFECT OF TURMERIC RHIZOME ETHANOL EXTRACT (Curcuma Longa) ON
BLOOD HEMOSTASIS TEST*)**

**Rini Roslaeni^{1*}, Raya Agung Maha Sakti², M Fathan Zulfahmi², Maharany Rizky
Yuniar², Evi Sovia³, Wahyu Harihardjaja⁴, Anita Liliana Susanti¹**

¹Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

²Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi,
Jawa Barat, Indonesia

³Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi,
Jawa Barat, Indonesia

⁴Laboratorium Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani,
Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi : rini.roslaeni@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman obat yang banyak terdapat di Asia, sering digunakan sebagai bumbu ataupun obat tradisional. Tanaman kunyit memiliki akar (rimpang) berwarna kuning tua dan mengandung senyawa penting, diantaranya *curcumin* dan *ar-tumeron* yang berperan dalam menghambat pembekuan darah. Saat ini salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia adalah penyakit kardiovaskular seperti stroke dan penyakit jantung koroner. Potensi kunyit yang dapat bersifat antikoagulan diharapkan menjadi alternatif pencegahan penyakit kardiovaskular. Tujuan penelitian untuk mengetahui efek ekstrak etanol rimpang kunyit secara *in vivo* terhadap *bleeding time* (BT), dan secara *in vitro* terhadap *prothrombin time* (PT) dan retraksi bekuan. Uji *in vitro* menggunakan sampel darah manusia yang ditambahkan ekstrak rimpang kunyit, sedangkan uji *in vivo* dengan cara memberikan ekstrak rimpang kunyit secara per oral terhadap mencit. Pemeriksaan PT menggunakan metode *tilt tube*, pemeriksaan retraksi bekuan menggunakan *whole blood* lalu didiamkan selama 2 jam dan dihitung sisa serumnya (volume serum/volume darah awal x100%), sedangkan pemeriksaan BT dilakukan dengan menginsisi ekor tikus. Hasil penelitian menunjukkan rerata PT dan BT memanjang pada semua semua kelompok uji. Semakin besar dosis ekstrak rimpang kunyit maka semakin memanjang nilai PT dan BT. Retraksi bekuan pada kelompok uji menunjukkan rerata persentase serum yang rendah dibandingkan kontrol negatif, dan semakin besar dosis ekstrak yang diberikan maka semakin rendah nilai retraksi bekumannya. Hal tersebut diduga karena zat-zat aktif seperti *curcumin* dan *ar-tumeron* dapat

menghambat proses pembekuan darah sehingga memengaruhi hasil pemeriksaan hemostasis darah.

Kata kunci: *bleeding time, curcumin, kunyit, prothrombin time, retraksi bekuan*

ABSTRACT

Turmeric (Curcuma longa) is medicinal plant that is widely found in Asia, often used as spice or traditional medicine. Turmeric plant has dark yellow roots (rhizome) and contains important compounds, including curcumin and ar-tumeron which play role in inhibiting blood clotting. Currently, one of main causes of morbidity and mortality in the world is cardiovascular disease such as stroke and coronary heart disease. Potential anticoagulant properties of turmeric is expected to be an alternative in prevention of cardiovascular disease. Purpose of this study was to determine effect of turmeric rhizome extract in vivo on bleeding time (BT), and in vitro on prothrombin time (PT) and clot retraction test. In vitro study used human blood sampel added by turmeric extract. For in vivo study turmeric extract was given to male mice orally. The PT examination used tilt tube method, clot retraction examination used whole blood then left for 2 hours and the remaining serum was calculated (serum volume / initial blood volume x100%), BT examination was carried out by incising rats tail. Results showed that mean PT and BT were prolonged in all test groups. The greater the dose of turmeric rhizome extract, the longer the PT and BT. Clot retraction in test group showed lower mean serum percentage compared to negative controls, the greater the extract dose, the lower the clot retraction. This is suspected because the active substances such as curcumin and ar-tumeron can inhibit blood clotting process so that it can affect the results of blood hemostasis tests.

Keywords: bleeding time, curcumin, clot retraction, prothrombin time, turmeric

PENDAHULUAN

Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman obat yang sering digunakan oleh masyarakat Asia, baik sebagai bumbu masakan ataupun sebagai obat tradisionial. Rimpang merupakan bagian tanaman kunyit yang dipercaya mempunyai efek untuk menurunkan demam, antiperadangan, hepatoprotektif, dan antibakteri.^{1,2,3} Selain itu, kunyit juga diketahui dapat bersifat trombolitik dan dapat berfungsi sebagai antikoagulan.^{4,5} sehingga dipercaya dapat mencegah penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner dan stroke.^{2,6} Rimpang

kunyit mengandung senyawa penting, diantaranya adalah *curcumin, demethoxycurcumin*, minyak atsiri *bisdemethoxycurcumin*, resin, kalsium, fosfor, dan besi. *Curcumin* memiliki sifat tidak larut dalam air, sehingga digunakan pelarut etanol dalam pembuatan ekstrak.^{7,8,9} Berbagai penelitian telah menyebutkan bahwa zat aktif *curcumin* dapat memengaruhi proses pembekuan darah, dan juga dapat menyebabkan peningkatan *clot lysis*.^{4,5} Penelitian lain menyebutkan bahwa senyawa *ar-tumeron* yang terkandung dalam minyak atsiri

kunyit dapat menghambat agregasi trombosit.¹⁰

Saat ini salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia adalah penyakit kardiovaskular. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi penyakit jantung di Indonesia 1,5%.¹¹ Penelitian risiko penyakit jantung koroner pada subjek dewasa muda juga menunjukkan adanya risiko tinggi pada usia 17-23 tahun.¹² Adanya plak, aterotrombotik, serta peningkatan aktivasi dan agregasi trombosit merupakan hal yang berkaitan dengan proses terjadinya penyakit kardiovaskular tersebut.^{11,13} Pemeriksaan hemostasis darah merupakan salah satu parameter untuk mengetahui fungsi pembekuan darah. Pemeriksaan hemostasis diantaranya adalah *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (APTT), *bleeding time* (BT), *clotting time* (CT), dan retraksi bekuan.¹⁴ Kunci utama terjadinya proses pembekuan darah adalah terbentuknya *thrombin* yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin.^{10,15} *Curcumin* diketahui dapat menghambat pembentukan *thrombin* sehingga akan memengaruhi hasil pemeriksaan hemostasis.⁴ Selain itu kandungan *ar-tumeron* juga diketahui dapat menghambat agregasi trombosit.¹⁶

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol

rimpang kunyit secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap pemeriksaan PT, BT, dan retraksi bekuan. Secara umum masyarakat luas belum mampu memisahkan zat aktif *curcumin* dari rimpang kunyit maka dalam penelitian ini digunakan ekstrak etanol rimpang kunyit sebagai sumber *curcumin*.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini terbagi menjadi penelitian *in vitro* dan *in vivo*. Pada penelitian *in vitro* akan dilakukan pemeriksaan PT dan retraksi bekuan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan analitik komparatif untuk melihat perbedaan kelompok uji dengan kelompok kontrol. Sampel menggunakan darah atau plasma manusia yang ditambahkan ekstrak etanol rimpang kunyit.

Sedangkan pada penelitian *in vivo* dilakukan pemeriksaan BT terhadap mencit yang telah diberikan ekstrak etanol rimpang kunyit secara peroral. Rancangan penelitian menggunakan rancangan acak lengkap (RAL) dengan pola *post test*,

Subjek Penelitian

Penelitian *in vitro* menggunakan sampel darah vena dari individu sehat, laki-laki, usia 17-20 tahun, dan tidak memiliki riwayat kelainan darah seperti

kelainan agregasi trombosit, hemofilia, anemia, dan trombositopenia. Semua sampel darah tersebut diperiksa PT terlebih dahulu, dan menunjukkan hasil yang normal.

Penelitian *in vivo* menggunakan mencit jantan berumur 1-2 bulan. Berat 20-30 gram dan sehat yang ditandai dengan gerakan aktif, memiliki respons baik apabila dikejutkan, dan tidak terdapat kecacatan.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan tahun 2017 sampai 2019. Pembuatan ekstrak etanol rimpang kunyit dilakukan di Laboratorium Kimia Institut Teknologi Bandung. Adaptasi hewan percobaan di Laboratorium Hewan di bawah koordinasi Pusat Studi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani. Pemeriksaan PT, retraksi bekuan, dan BT dilakukan di laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani.

Ekstrak Etanol Rimpang Kunyit

Ekstrak etanol dibuat dengan cara menghaluskan 1 kg rimpang kunyit, kemudian dimasukkan ke dalam maserator yang alasnya telah diberi kapas, tambahkan pelarut (etanol) lalu diamkan 24 jam, lalu keluarkan ekstrak dari *outlet* di bawah maserator, larutan ini disebut ekstrak

encer. Tambahkan etanol baru kedalam ampas yang ada di dalam maserator begitu seterusnya sampai pelarut yang keluar dari *outlet* maserator tidak berwarna lagi (biasanya 5-6 kali rendaman) pekatkan ekstrak encer menggunakan alat *rotary evaporator* sampai pekat atau sampai tidak ada lagi pelarut yang menetes dari kondensor *rotary evaporator*.

Plasma sitrat

Plasma sitrat berasal dari darah vena *fossa cubiti*. Darah vena sebanyak 3 ml dimasukan ke dalam tabung antikoagulan sitrat dengan perbandingan 1:9, kemudian disentrifus 1500 rpm selama 10 menit. Plasma sitrat ini akan digunakan untuk pemeriksaan PT.

Whole Blood

Darah vena diambil dari *fossa cubiti*. Darah vena ini tidak diberikan antikoagulan apapun, dan akan digunakan untuk pemeriksaan retraksi bekuan.

Prothrombine Time (PT)

Pemeriksaan PT pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit secara *in vitro* terhadap hasil pemeriksaan PT. Pemeriksaan PT dilakukan secara manual (metode *tilt tube*), menggunakan reagen tromboplastin, batang pengait, tabung reaksi, penangas air, dan sampel plasma sitrat.¹⁷ Plasma sitrat digunakan

untuk 2 kelompok kontrol (kontrol negatif dan kontrol positif), dan 3 kelompok perlakuan dengan menambahkan ekstrak etanol rimpang kunyit masing-masing sebanyak 5µl, 10µl, dan 15µl. Masing-

masing kelompok terdiri dari 12 sampel sehingga seluruhnya dilakukan 60 pemeriksaan PT. Perlakuan pada sampel plasma sitrat dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Sampel pemeriksaan PT

No	Label Tabung Sampel PT	Komposisi
1	Kontrol positif	Plasma sitrat 50 µl
2	Uji A	Plasma sitrat 50 µl + 5µl ekstrak
3	Uji B	Plasma sitrat 50 µl + 10µl ekstrak
4	Uji C	Plasma sitrat 50 µl + 15µl ekstrak
5	Kontrol negatif	Plasma sitrat 50 µl + <i>glass beads</i>

Retraksi Bekuan

Pemeriksaan retraksi bekuan dilakukan terhadap sampel *whole blood*. Pada pemeriksaan ini ekstrak kunyit sulit larut dalam *whole blood* sehingga ditambahkan *dimethyl sulfoxide* DMSO) sebagai pelarut ekstrak kunyit didalam darah. Sampel *whole blood* dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kontrol positif, kontrol negatif, kelompok perlakuan dengan menambahkan ekstrak etanol rimpang kunyit masing-masing sebanyak 5 µg/µl, 10 µg/µl, dan 20 µg/µl. Tabung terakhir adalah *whole blood* yang hanya ditambahkan DMSO. Masing-masing kelompok terdiri dari 4 tabung sampel sehingga seluruhnya dilakukan 24 pemeriksaan retraksi bekuan. Kontrol positif menggunakan aspirin. Larutan

aspirin dibuat dengan melarutkan 25 mg aspirin dalam 10 ml DMSO. Konsentrasi aspirin dalam *whole blood* adalah 25µg/ml (50µg/2 ml darah).

Pemeriksaan retraksi bekuan dilakukan dengan metode manual, yaitu *whole blood* dimasukan kedalam tabung sentrifus berskala kemudian diberikan batang pengait dan sumbat diatasnya, lalu didiamkan dalam posisi tegak lurus dalam rak selama 2 jam. Setelah itu bekuan darah dilepaskan dari tabung dengan hati-hati melalui dinding tabung lalu sentrifus dengan kecepatan 1000 rpm selama 5 menit, kemudian dihitung jumlah serum yang terbentuk menggunakan rumus volume serum/volume darah awal x 100%. Perlakuan pada sampel *whole blood* dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Sampel pemeriksaan retraksi bekuan

No	Label Tabung Sampel Retraksi Bekuan	Komposisi
1	Kontrol positif	2 ml <i>Whole blood</i> + 20 µl larutan aspirin DMSO
2	Uji E	2 ml <i>Whole blood</i> + 5 µg ekstrak /10 µl DMSO
3	Uji F	2 ml <i>Whole blood</i> + 10 µg ekstrak /10 µl DMSO
4	Uji G	2 ml <i>Whole blood</i> + 20 µg ekstrak /10 µl DMSO
5	Kontrol negatif	2 ml <i>Whole blood</i>
6	Pelarut	2 ml <i>Whole blood</i> + 10 µl DMSO

*Ket: DMSO: *dimethyl sulfoxide*

Bleeding Time (BT)

Pemeriksaan BT dilakukan terhadap 25 ekor mencit jantan yang sudah diadaptasikan di Laboratorium Hewan di bawah koordinasi Pusat Studi Fakultas Kedokteran Unjani. Mencit diadaptasikan dengan suasana ruangan Laboratorium Hewan FK Unjani selama 7 hari pada suhu ruangan 26-30°C. Penerangan pada siang hari berasal dari sinar matahari dari jendela kaca dan cahaya lampu yang terdapat di dalam ruangan pemeliharaan. Kandang yang digunakan berjumlah 5 buah, masing-masing berisi 5 ekor mencit. Dalam pelaksanaan penelitian, mencit dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan.

Sebelum diberikan perlakuan, mencit dipuasakan selama 12 jam untuk pengosongan organ pencernaan agar absorpsi ekstrak etanol rimpang kunyit

baik. Satu jam setelah pemberian perlakuan, mencit di anestesi dengan CO₂ konsentrasi 30% secara inhalasi menggunakan *chamber* anestesi. Setelah hewan di anestesi, ekor mencit diinsisi pada jarak 2 mm dari ujung ekor. Waktu perdarahan diukur mulai sejak terjadinya perdarahan setelah dilakukan insisi pada ekor mencit dan terhentinya perdarahan tersebut dengan cara ditempelkan menggunakan kertas saring setiap 30 detik. Pencatatan waktu perdarahan dengan menggunakan *stopwatch*. Apabila waktu perdarahan terjadi >15 menit, pengukuran dihentikan dan waktu perdarahan dicatat sebagai 15 menit. Metode pemeriksaan *bleeding time* mengadaptasi dari metode Duke dan Ivy yang dilakukan pada manusia.¹⁸ Perlakuan terhadap hewan coba disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3 Perlakuan hewan percobaan

No	Kelompok Mencit	Pemberian peroral
1	Kontrol negatif	Pakan standar
2	Kontrol positif	Pakan standar dan aspirin 0,208 mg/20g BB
3	Uji K	Pakan standar dan ekstrak 7 mg/20g BB
4	Uji L	Pakan standar dan ekstrak 14 mg/20g BB
5	Uji M	Pakan standar dan ekstrak 28 mg/20g BB

HASIL DAN PEMBAHASAN**Pemeriksaan *Prothrombin Time* (PT)**

Nilai rerata pemeriksaan PT pada tiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4 Rerata *protombin time* pada semua kelompok

No	Kelompok	n	Rerata (detik) \pm Simpangan baku	Nilai P
1	Kontrol positif	12	12,08 \pm 1,08	
2	Uji A	12	46,00 \pm 8,91	
3	Uji B	12	253,33 \pm 109,62	0.000*
4	Uji C	12	1164,92 \pm 121,53	
5	Kontrol negatif	12	10,42 \pm 1,50	

Uji A: ekstrak kunyit 5 μ l, Uji B: ekstrak kunyit 10 μ l, Uji C: ekstrak kunyit 15 μ l,

*Terdapat perbedaan bermakna (uji *Kruskal Wallis*)

Berdasarkan Tabel 4 diketahui bahwa kelompok uji A, B, dan C menunjukkan nilai rerata PT yang memanjang dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan adanya penghambatan proses pembekuan darah pada kelompok sampel plasma yang ditambahkan ekstrak etanol rimpang kunyit. Nilai $P=0,00$ ($P<0,05$) menunjukkan adanya perbedaan bermakna diantara kelompok penelitian.

Pemeriksaan PT digunakan untuk mengetahui proses pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik yang akan menghasilkan thrombin.¹⁰ Ekstrak etanol

rim pang kunyit memiliki zat aktif *curcumin* yang menghambat aktivasi FX menjadi FXa sehingga menghambat pembentukan thrombin dan menyebabkan pemanjangan waktu pembekuan darah.⁴

Analisis lebih lanjut (uji *post hoc*) pada nilai rerata PT menunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($P= 0,00$) antara kelompok uji A terhadap kelompok uji B maupun uji C. Demikian juga untuk kelompok uji B terhadap kelompok uji C. Hasil analisis ini memperlihatkan bahwa rerata nilai PT pada kelompok uji yang diberi ekstrak etanol rimpang kunyit dosis 5 μ l, 10 μ l, dan 15 μ l memiliki perbedaan

yang signifikan.

Perbedaan signifikan nilai rerata PT pada berbagai dosis ekstrak etanol rimpang kunyit dipengaruhi oleh kandungan *curcumin*. Semakin besar dosis ekstrak, maka semakin besar kandungan *curcumin* yang menghambat pembentukan thrombin. Hal tersebut ditunjukkan rerata PT pada kelompok uji A $46,00 \pm 8,91$ detik,

kelompok uji B $253,33 \pm 109,62$ detik, dan nilai PT yang paling memanjang adalah kelompok uji C (dosis ekstrak kunyit paling besar) yaitu $1164,92 \pm 121,53$ detik.

Pemeriksaan Retraksi Bekuan

Nilai rerata retraksi bekuan untuk masing-masing kelompok disajikan dalam Tabel 5.

Tabel 5 Nilai rerata retraksi bekuan

No	Kelompok	n	Rerata (%) \pm Simpangan baku	Interpretasi	Nilai P
1	Kontrol positif	4	$24,25 \pm 1,893$	Menurun	
2	Uji E	4	$35,00 \pm 3,464$	Menurun	
3	Uji F	4	$31,25 \pm 1,500$	Menurun	<0,001*
4	Uji G	4	$28,00 \pm 0,816$	Menurun	
5	Kontrol negatif	4	$43,00 \pm 0,000$	Normal	
6	DMSO	4	$43,25 \pm 2,217$	Normal	

Uji E: 5 μ g ekstrak kunyit /10 μ l DMSO, Uji F: 10 μ g ekstrak kunyit /10 μ l DMSO, Uji G: 20 μ g ekstrak kunyit /10 μ l DMSO, DMSO: *dimethyl Sulfoxide* 10 μ l

*Terdapat perbedaan bermakna (*Oneway Annova*)

Mekanisme fungsi trombosit terdiri dari 2, yaitu adesi dan agregasi. Adesi adalah perlekatan awal trombosit pada endotel yang mengalami trauma diperantai glikoprotein (GP) dengan *Von Willebrand Factor*. Lalu trombosit yang adesi ini mengeluarkan adenosin difosfat (ADP) dan merangsang perlengketan antara sel trombosit dengan sel trombosit yang lainnya sehingga terbentuk sumbat trombosit. Perlengketan sel trombosit yang satu dengan yang lainnya disebut agregasi trombosit.^{10,19} Pada keadaan normal, bila

terjadi bekuan darah maka *fibrin clot* akan mengalami retraksi (ukuran memadat) dan memeras cairan serum keluar. Gangguan fungsi trombosit akan menyebabkan gangguan proses retraksi ditandai serum yang terbentuk menurun.^{18,20}

Nilai rerata retraksi bekuan kelompok kontrol negatif dan kelompok yang hanya ditambahkan DMSO menunjukkan nilai normal. Larutan DMSO ditambahkan sebagai pelarut ekstrak rimpang kunyit dalam darah. Kelompok kontrol negatif tidak mendapatkan

perlakuan apapun sehingga nilai retraksi bekuan normal.

Penambahan DMSO pada Kelompok sampel sudah mengikuti rekomendasi penelitian sebelumnya, yaitu DMSO tidak melebihi 0,5% dari volume darah sampel.^{21,22} Penambahan DMSO pada sampel darah dapat menyebabkan hemolisis,²³ sehingga peneliti menambahkan kelompok kontrol DMSO untuk mengetahui apakah pada penelitian ini ada bias akibat efek DMSO atau tidak. Penelitian ini menunjukkan nilai rerata retraksi bekuan kelompok DMSO sangat mirip dengan kelompok kontrol negatif ($43,25\% \pm 2,270$ vs $43\% \pm 0,00$) sehingga dapat disimpulkan penambahan DMSO tidak memengaruhi hasil penelitian.

Penambahan aspirin dapat menghambat fungsi trombosit.^{22,24} Hal tersebut konsisten dengan rerata kelompok kontrol positif yang menunjukkan nilai lebih rendah dibandingkan dengan nilai normalnya yaitu $24,25\% \pm 1,893$.

Kelompok uji E, F, G menunjukkan rerata retraksi bekuan lebih rendah dibanding kontrol negatif. Masing-masing kelompok uji memberikan nilai rerata yang berbeda, semakin besar dosis ekstrak kunyit, semakin besar daya hambat pembekuan darahnya sehingga menunjukkan hasil retraksi bekuan yang semakin rendah.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan ekstrak etanol rimpang kunyit menyebabkan penurunan nilai retraksi bekuan. Hal tersebut sejalan dengan penelitian lain yang menunjukkan bahwa *ar-turmerone* dalam kunyit dapat menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh kolagen dan asam arakhidonat.¹⁶ Penelitian lain juga menyatakan pemberian *curcumin* dapat menghambat adesi platelet.²⁵

Analisis *post hoc* mengenai perbedaan antara berbagai kelompok perlakuan dan kelompok kontrol diketahui terdapat perbedaan bermakna ($P < 0,005$) antara semua kelompok terhadap kontrol positif, kecuali kelompok uji G. Hal tersebut menarik, karena nilai rerata uji G ($10 \mu\text{g}$ ekstrak) dan kontrol positif (aspirin) tidak memiliki perbedaan bermakna ($28,00 \pm 0,816$ vs $24,25 \pm 1,893$), apakah hal ini menunjukkan bahwa efektifitasnya hampir sama? Tentu saja hal ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan uji *post hoc* diketahui rerata uji F tidak berbeda bermakna baik terhadap Uji E maupun Uji G. Hal tersebut menunjukkan penambahan dosis ekstrak rimpang kunyit dari $5 \mu\text{g}$ menjadi $10 \mu\text{g}$ atau dari $10 \mu\text{g}$ menjadi $15 \mu\text{g}$ tidak menyebabkan perbedaan rerata yang signifikan. Tetapi hasil bermakna didapatkan ketika Uji E dibandingkan

dengan uji G (35% ±3,464 vs 28 %±0,816) dengan nilai P 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak rimpang kunyit dari 5µg menjadi 15µg menyebabkan perbedaan hambatan pembekuan darah yang signifikan, semakin tinggi dosisnya semakin rendah nilai retraksi bekuannya.

Pemeriksaan *Bleeding Time* (BT)

Perbedaan rerata BT kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang bermakna (P=0,00) dapat dilihat pada tabel 6. Nilai rerata BT paling memanjang adalah kelompok yang diberikan aspirin (kontrol positif), aspirin menyebabkan terhambatnya fungsi trombosit sehingga pembekuan darah terhambat dan akan menunjukkan hasil BT yang memanjang.

Tabel 6 Rerata *bleeding time* (BT)

Variabel	n	Rerata ± SD (detik)	Nilai p
Kontrol negatif	5	169 ± 22,1	
Kontrol positif	5	789 ± 71,3	
Uji K	5	252 ± 32,1	0,000*
Uji L	5	451 ± 51,9	
Uji M	5	558 ± 21,5	

*Berbeda bermakna (*Oneway Anova*)

Kontrol positif: aspirin 0,208 mg/20g BB, Uji K: ekstrak kunyit 7 mg/20g BB, Uji L: ekstrak kunyit 14 mg/20g BB, Uji M: ekstrak kunyit 28 mg/20g BB.

Analisis lebih lanjut menunjukkan hampir semua kelompok memiliki perbedaan bermakna dengan nilai P<0,05, kecuali kelompok uji K dibandingkan dengan kontrol negatif (P=0,055). Kelompok uji K adalah kelompok dosis ekstrak kunyit paling rendah, yaitu 7 mg/20 gBB, rerata BT yang dihasilkan adalah yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok uji L dan M. Hal ini menunjukkan pemberian ekstrak rimpang kunyit sebanyak 7 mg/20 gBB pada hewan coba dapat menyebabkan pemanjangan nilai BT tetapi bila dibandingkan terhadap kontrol negatif secara statistik tidak

bermakna.

Hasil kelompok uji L dan M menunjukkan rerata BT yang berbeda bermakna baik dibandingkan dengan kontrol negatif maupun kontrol positif (P=0,00). Semakin tinggi dosis ekstrak kunyit, semakin memanjang nilai BT. Hal ini berkaitan dengan kemampuan zat aktif didalam ekstrak rimpang kunyit seperti *curcumin* dan *ar tumeron* dalam menghambat proses pembekuan darah.^{4,16}

Pemeriksaan BT merupakan salah satu pemeriksaan untuk mengetahui kondisi hemostasis primer,¹⁷ adanya pemanjangan nilai BT pada kelompok uji

K, L, dan M menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit dapat memengaruhi hemostasis primer.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit secara *in vitro* pada sampel darah manusia menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap pemeriksaan PT dan retraksi bekuan. Semakin besar dosis, semakin memanjang rerata PT, dan semakin rendah rerata retraksi bekuan. Sedangkan pemberian ekstrak etanol rimpang kunyit secara *in vivo* pada mencit secara per oral menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap pemeriksaan BT. Semakin besar dosis yang diberikan maka semakin memanjang rerata BT.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulisan artikel ini tidak terdapat konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang telah membantu penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rathore S, Mukim M, Sharma P, Devi S, Nagar JC, Khalid M. Curcumin: A Review for Health Benefits. *Int J Res Rev.* 2020;7(1):273–90.
2. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human

Health. Foods. 2017;6(92):1–11.

3. Rezvanirad A, Mardani M, Shirhaz H, Ahmadzadeh SM, Asgary S, Naimi A, et al. Curcuma longa: A review of therapeutic effects in traditional and modern medical references. *J Chem Pharm Sci.* 2016;9(4):3438–48.
4. Kim DC, Su SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivatives. *BMB Rep.* 2012;45(4):221–6.
5. Khan IN, Habib MR, Rahman MM, Mannan A, Islam SMM, Sourav H. Thrombolytic potential of *Ocimum sanctum* L., *Curcuma longa* L., *Azadirachta indica* L. and *Anacardium occidentale* L. *J basic Clin Pharm.* 2011;02(03):125–7.
6. Keihanian F, Saeidinia A, Bagheri R, Johnston T, Sahebkar A. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. *J Cell Physiol.* 2017;1–15.
7. Nelson K, Dahlin J, Bisson J, Graham J, Pauli G, Walters M. The essential medicinal chemistry of curcumin. Vol. 60, *J.Med.Chem.* 2017. 1620–37 p.
8. Shan CY, Iskandar P. Studi kandungan kimia dan aktivitas farmakologi tanaman kunyit (*Curcuma longa* L). *Farmaka.* 2018;16(2):547–55.
9. Sirisidthi K, Kosai P, Jiraungkoorskul K, Jiraungkoorskul W. Antithrombotic

- activity of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Agric Res Commun Cent*. 2016;50(2):101–6.
10. Sherwood L. *Darah*. 8th ed. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. Singapura: EGC; 2014. 433–37 p.
 11. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Kemenkes RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar RISKESDAS 2018. Jakarta; 2018.
 12. Roslaeni R, Sundari R, Baswedan M. Gambaran Risiko Penyakit Jantung Koroner Berdasarkan Rasio Profil Lipid pada Usia Dewasa Muda. *Med kartika*. 2019;2(2):121–33.
 13. Rad JS, Rodrigues CF, Sharovop F, Docea AO, Karaca AC, Rad MS, et al. Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2326):1–31.
 14. Hoffbrand A, Moss P, Pettit J. *Essential Haematology*. 2008. 264–77 p.
 15. Bos MH, Veer C van't, Reitsma PH. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al., editors. *Williams Hematology*. 9th ed. Mc Graw Hill; 2016. p. 1915–45.
 16. Lee H. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresour Technol* 97. 2006;07(06):1372–6.
 17. Bethel M. Coagulation Procedure. In: Harmening D, editor. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. 5th ed. Philadelphia: FA Davis; 2009. p. 876.
 18. WHO. *Pedoman Teknik Dasar Untuk Laboratorium Kesehatan (Manual of Basic Techniques for A Health Laboratory)*. 2nd ed. Mahode AA, editor. EGC; 2011. 284–7 p.
 19. Smyth SS, Whiteheart S, Italiano Jr JE, Bray P, Coller BS. Platelet morphology, biochemistry, and function. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press O w, Burns LJ, et al., editors. *Williams Hematology*. 9th ed. Mc Graw Hill; 2016. p. 1829–50.
 20. Gandosoebrata R. *Penuntun Laboratorium Klinik*. 16th ed. Dian Rakyat; 2010. 54 p.
 21. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, Roomi A, Mahmood H, Saeed SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a spice from turmeric, on platelet-activating factor and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation

- and Ca^{2+} signaling. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:1167–72.
22. Jantan I, Raweh S, Sirat H, Jamil S, Mohd Yasin Y, Jalil J, et al. Inhibitory effect of compounds from Zingiberaceae species on human platelet aggregation. *Phytomedicine* 15. 2008;306–9.
23. Yi X, Liu M, Luo Q, Zhuo H, Cao H, Wang J, et al. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets, and vascular endothelial cells in vitro. *FEBS Open Bio.* 2016;489–94.
24. Ceron LFZ, Torres JSS, Amezcua CAN. The role of platelet and its interaction with aspirin. *Revfacmed.* 2016;64(2):351–63.
25. Zhang L, Gu Z, Qin-Zheng-hong, iang Z. Effect of curcumin on the adhesion of platelets to brain microvascular endothelial cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(7):800–7.