

PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*CURCUMA LONGA*) TERHADAP HISTOPATOLOGI KOKLEA PADA OTOTOKSISITAS (STUDI EKSPERIMENTAL PADA TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI GENTAMISIN)

Lucia Octaviany Laka¹, Yanuar Iman Santosa², Zulfikar Naftali²

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Kesehatan THT-KL, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar belakang: Gentamisin merupakan aminoglikosida pilihan pertama namun dapat menyebabkan otosisitas dengan meningkatkan berbagai spesies radikal bebas serta menekan jumlah antioksidan yang berakibat pada kerusakan sel dan apoptosis. Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan salah satu rempah yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional. Kandungan aktif dari kunyit yaitu curcumin mempunyai fungsi sebagai antioksidan diharapkan mampu menurunkan ototoksisitas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa pemberian ekstrak kunyit berpengaruh terhadap jumlah kelainan histopatologi dan indeks apoptosis koklea pada tikus wistar yang diinduksi gentamisin.

Metode: Penelitian eksperimental murni dengan rancangan *post-test only controlled group design*. Sampel penelitian berupa 18 ekor tikus wistar yang dibagi secara acak menjadi tiga kelompok: kontrol negatif, kontrol positif yang diinduksi gentamisin, dan kelompok perlakuan yang diinduksi gentamisin dan diberikan ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/kgBB. Pemberian ekstrak dilakukan per oral melalui sonde selama 14 hari. Pada akhir penelitian tikus wistar diterminasi, organ koklea diambil untuk dilakukan pemeriksaan histopatologi, dan dilakukan perhitungan jumlah kelainan histopatologi dan indeks apoptosis koklea.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan perlakuan ($p=0,001$). Jumlah kelainan histopatologi koklea lebih tinggi secara bermakna pada kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kontrol negatif ($p=0,002$) dan lebih rendah secara bermakna pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kontrol positif ($p=0,015$). Tidak tampak apoptosis pada ketiga kelompok.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak kunyit dapat menurunkan jumlah kelainan histopatologi koklea tikus wistar yang diinduksi gentamisin.

Kata Kunci: Ekstrak kunyit, kelainan histopatologi koklea, tikus wistar model ototoksisitas.

ABSTRACT

EFFECT OF TURMERIC EXTRACT (*CURCUMA LONGA*) ON COCHLEAR HISTOPATHOLOGY IN OTOTOXICITY (EXPERIMENTAL STUDY ON WISTAR RATS INDUCED BY GENTAMICIN)

Background: Gentamicin is a first choice aminoglycoside but can lead to ototoxicity by increasing various species of free radicals and suppressing the amount of antioxidants that result in cell damage and apoptotic. Turmeric (*Curcuma longa*) is a spice that is often used as

JKD, Vol. 7, No. 1, Januari 2018 : 273-284

traditional medicine. The active ingredient of turmeric, curcumin, acts as an antioxidant on the ototoxicity reaction.

Aim: This study aimed to prove that turmeric extract influence the number of histopathologic abnormality and apoptotic index in the cochlear tissue of wistar rats induced by ovalbumin.

Method: This was a true experimental study with post-test only controlled group design. The subjects were 18 wistar rats, randomly divided into three groups: a negative control group, a positive control group induced by gentamicin, and a treatment group induced by gentamicin and administered with turmeric extract at a dose of 100 mg/kgBW. The extract was orally given with sonde for 14 days. At the end of the study the rats were terminated, and its cochlear was taken for histopathological examination. The number of histopathologic abnormality and apoptotic index of the cochlear tissue were calculated.

Result: This study showed statistically significant differences between the negative control group, the positive control group, and the treatment group ($p=0,001$). The mean of the number of histopathologic abnormality was significantly higher in the positive control group compared to the negative control group ($p=0,002$) and significantly lower in the treatment group compared to the positive control group ($p=0,015$). There were no apoptotic cells in three groups.

Conclusion: The turmeric extract can reduce the number of histopathologic abnormality in the cochlear tissue of the wistar rats induced by gentamicin.

Keywords: Turmeric extract, histopathologic abnormality of cochlea, wistar rats model of ototoxicity.

PENDAHULUAN

Fungsi pendengaran memegang peran sangat penting dalam kehidupan manusia sebagai makhluk sosial. Pendengaran tidak hanya diperlukan untuk proses komunikasi sosial tetapi juga untuk orientasi lingkungan. Gangguan terhadap organ pendengaran selain akan menyebabkan cacat fisik juga menimbulkan masalah psikososial.¹ Gangguan pendengaran di Indonesia sering disebabkan oleh tingginya tingkat paparan suara bising di tempat kerja juga di lingkungan tempat tinggal, serta kebiasaan mendengarkan musik dan menonton film dengan suara yang lebih dari 85dB selama lebih dari 2 jam. Gangguan pendengaran

biasanya menjadi keluhan seiring dengan bertambahnya usia. Dalam dunia kesehatan juga sering disebabkan pemakaian obat yang mempunyai dampak ototoksik. Kelainan-kelainan yang diakibatkan keadaan tersebut bersifat tuli sensorineural.²

Ototoksisitas adalah gangguan pada fungsi pendengaran dan keseimbangan akibat dari paparan obat atau bahan kimia yang merusak telinga bagian dalam atau saraf vestibulokoklea, saraf mengirimkan keseimbangan dan mendengar informasi dari telinga bagian dalam ke otak karena telinga bagian dalam berfungsi untuk pendengaran dan keseimbangan.³

Penyakit infeksi di Indonesia masih termasuk dalam sepuluh penyakit terbanyak.⁴ Peresepan antibiotik di Indonesia yang cukup tinggi, kurang bijak dan tanpa monitoring akan meningkatkan kejadian toksisitas dan resistensi.⁵ Gangguan pendengaran yang berhubungan dengan ototoksitas sangat sering ditemukan oleh karena pemberian gentamisin dan streptomisin. Gangguan pendengaran akibat ototoksik dapat menetap dalam hitungan hari, minggu, bulan, bahkan dapat ireversibel.²

Gentamisin merupakan senyawa yang efektif untuk pengobatan berbagai infeksi akibat basilus gram negatif yang berat. Senyawa ini adalah aminoglikosida pilihan pertama karena harganya murah dan aktivitasnya yang terandalkan terhadap semua infeksi kecuali terhadap bakteri aerob gram negatif yang paling resisten.⁶ Aminoglikosida diyakini menyebabkan ototoksitas dengan meningkatkan berbagai spesies radikal bebas diantaranya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) serta menekan jumlah antioksidan yang berakibat pada kerusakan sel dan apoptosis.⁷ Oleh karena itu antioksidan memiliki kemampuan untuk mengurangi efek radikal bebas yang disebabkan oleh pemberian gentamisin.

Kunyit (*Curcuma longa*) adalah salah satu tanaman hasil pertanian dan rempah-rempah Indonesia yang terkenal sejak dahulu, memiliki manfaat yang besar dalam kehidupan sehari-hari, di samping sebagai bahan pewarna makanan, kunyit (*Curcuma longa*) juga dimanfaatkan sebagai obat tradisional.⁸ Kunyit (*Curcuma longa*) memiliki kandungan curcumin dan minyak atsiri.⁹ Studi menunjukkan bahwa curcumin memiliki berbagai manfaat farmakologi diantaranya sebagai antioksidan¹⁰, antiinflamasi, dan antikanker¹¹. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) terhadap jumlah kelainan histopatologi koklea tikus wistar model ototoksitas yang diinduksi gentamisin secara intraperitoneal.

METODE

Penelitian eksperimental dengan rancangan *true experimental post-test only*. Penelitian dilaksanakan di laboratorium Biologi FMIPA Universitas Negeri Semarang. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus wistar berumur 8 minggu dengan berat badan 150-200 gram sehat dan aktif. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah terdapat kelainan anatomis pada tikus wistar. Kriteria drop out penelitian ini

adalah tikus wistar mati saat penelitian dan sebelum tiba waktu pengambilan hasil.

Sampel diambil dengan cara *simple random sampling* dan dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan perlakuan. Pada penelitian ini terdapat tiga kelompok perlakuan yang masing-masing menggunakan lima ekor tikus wistar, dan satu sebagai cadangan sehingga jumlah total tikus wistar yang digunakan adalah 18. Kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan dan minum ad libitum selama 25 hari, kelompok kontrol positif diberikan gentamisin 120mg/kgBB intraperitoneal 25 hari dengan pakan dan minum ad libitum sedangkan kelompok perlakuan diberikan gentamisin intraperitoneal 120mg/kgBB 25 hari disertai pemberian ekstrak kunyit 100mg/kgBB peroral dimulai dari hari ke-12 selama 14 hari.

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian perlakuan yaitu: ekstrak kunyit secara peroral sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah jumlah kelainan histopatologi koklea. Pada ketiga kelompok dilakukan uji hipotesis menggunakan *Chi-Square*

HASIL

Pengambilan data penelitian dilakukan Juni-Agustus 2017. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria

inklusi dan eksklusi adalah 18 ekor tikus wistar, tidak terdapat tikus wistar yang mengalami *drop out*.

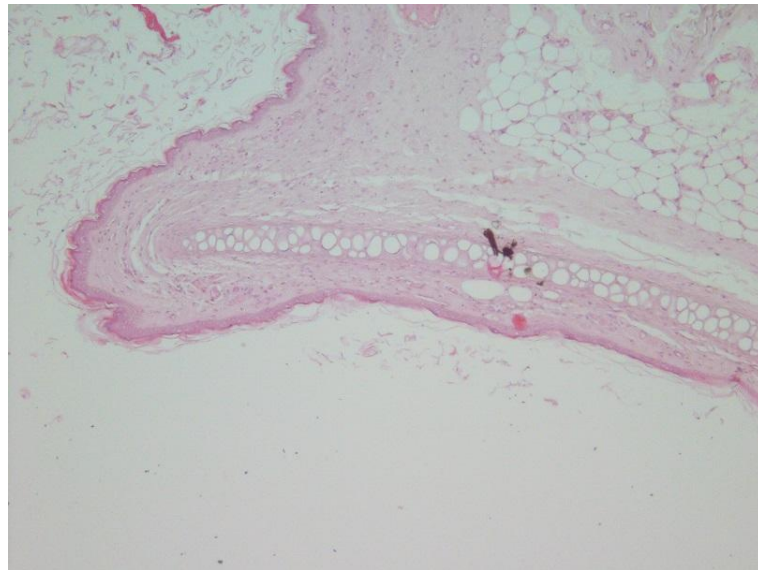
Tabel 1. Hasil Analisis Deskriptif

Kelompok	Histopatologi		Total
	+	-	
K (-)	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)
K (+)	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)
P	1 (16,7%)	5 (83.3%)	6 (100%)
Total	7 (38.9%)	11 (61.1%)	18 (100%)

Tabel di atas menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol positif didapatkan jumlah kelainan histopatologi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif, sedangkan jumlah kelainan histopatologi pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol positif.

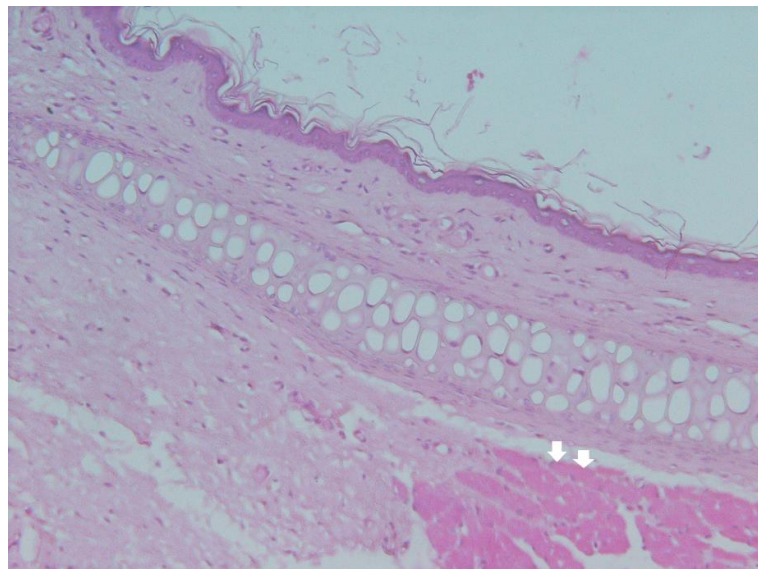
Hasil Pemeriksaan Preparat Histopatologi

Organ koklea tikus wistar yang telah dibuat preparat histopatologi dengan pengecatan Hematoxylin-Eosin (HE) diamati di bawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100x untuk menentukan lapangan pandang yang akan diamati, perbesaran 400x dan perbesaran 1000x untuk identifikasi kelainan histopatologi. Pengamatan preparat histopatologi dilakukan oleh seorang spesialis Patologi Anatomi. Hasil pengamatan preparat dapat dilihat pada gambar berikut ini:



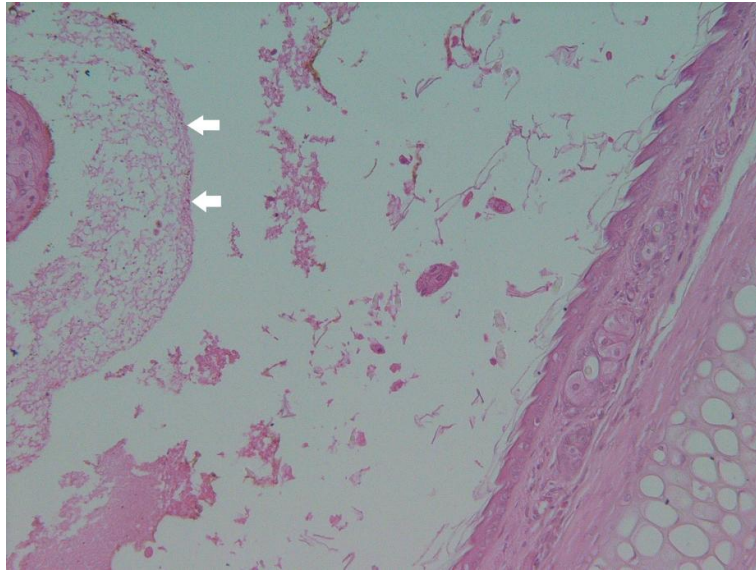
Gambar 1. Kontrol Negatif (Perbesaran 100x)

Tidak terdapat kelainan histopatologi yang bermakna

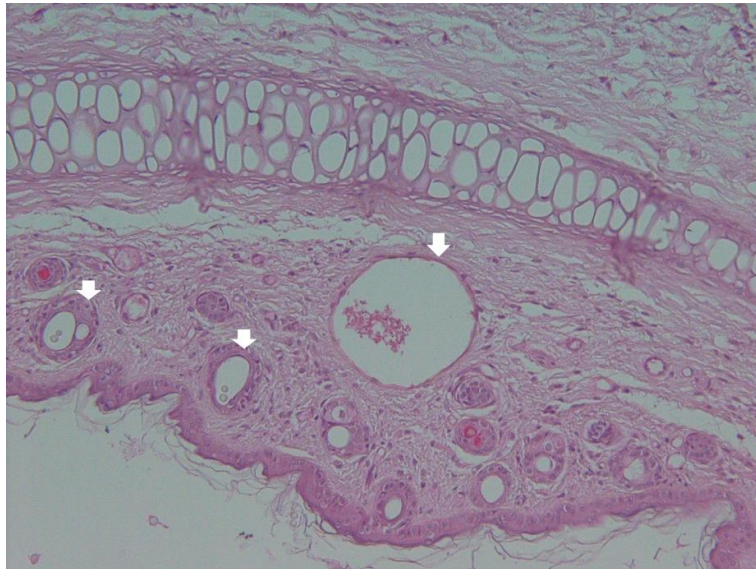


Gambar 2. Kontrol Positif (Perbesaraan 400x)

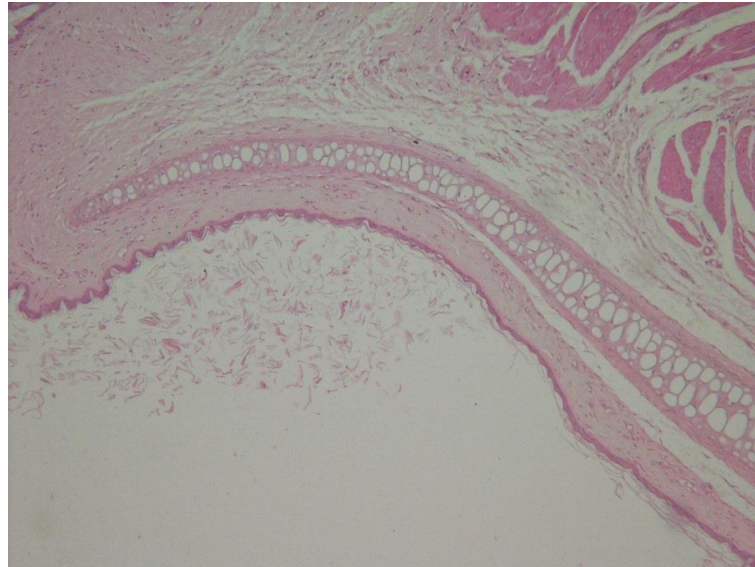
Terdapat sel radang bercampur fibrin pada lumen stria vaskularis



Gambar 3. Kontrol Positif (Perbesaran 400x)
Terdapat eksudat pada lumen duktus koklearis



Gambar 4. Kontrol Positif (Perbesaran 400x)
Terdapat kista berisi eksudat pada lumen stria vaskularis



Gambar 5. Perlakuan (Perbesaran 100x)

Tidak terdapat perubahan histopatologi yang bermakna

Pemeriksaan mikroskopik preparat histopatologi dengan pengecatan HE dengan perbesaran 400x pada kelompok kontrol negatif sama sekali tidak ditemukan kelainan histopatologi yang bermakna, pada kelompok kontrol positif yang diinduksi gentamisin ditemukan kista berisi eksudat, sel radang bercampur radang, sel radang bercampur fibrin, dan eksudat di lumen, sedangkan pada kelompok perlakuan hanya ditemukan eksudat di lumen pada 1 preparat.

Hasil Analisis Analitik

Tabel 2. Perbedaan Jumlah Kelainan Histopatologi Tiga Kelompok

Kelompok	Histopatologi		P
	+	-	

K (-)	0	6	0,001
K (+)	6	0	
P	1	5	

Tabel 3. Perbedaan Jumlah Kelainan Histopatologi antara K (-) dan K (+)

Kelompok	Histopatologi		P
	+	-	
K (-)	0	6	0,002
K (+)	6	0	

Tabel 4. Perbedaan Jumlah Kelainan Histopatologi antara K (-) dan P

Kelompok	Histopatologi		P
	+	-	
K (-)	0	6	1,000
P	1	5	

Tabel 5. Perbedaan Jumlah Kelainan Histopatologi antara K (+) dan P

Kelompok	Histopatologi		P
	+	-	
K (+)	6	0	0,015
P	1	5	

Tabel di atas menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara jumlah kelainan histopatologi pada kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif ($p=0,002$) dan kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif ($p=0,015$), sedangkan pada kelompok kontrol negatif dibandingkan dengan kelompok kontrol positif didapatkan perbedaan yang tidak bermakna ($p=1,000$).

PEMBAHASAN

Paparan gentamisin kronik yaitu dengan cara induksi secara intraperitoneal dengan dosis 120 mg/kgBB selama 15 hari pada penelitian yang lain menunjukkan terjadinya apoptosis.¹² Berbeda dengan penelitian ini, tidak terdapat sel yang mengalami apoptosis pada tiga kelompok. Hal ini mungkin disebabkan karena penelitian ini menggunakan pengecatan HE dimana kurang spesifik untuk menilai terjadinya apoptosis pada sel koklea dan

penelitian ini hanya menggunakan gentamisin dosis tunggal.

Hasil dari penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok kontrol positif yang diinduksi gentamisin dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi gentamisin ($p=0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa induksi gentamisin secara intraperitoneal selama 25 hari yang dilakukan dalam penelitian ini berhasil, ditandai dengan didaptkannya jumlah kelainan histopatologi koklea pada kontrol positif lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kontrol negatif. Menariknya, kelainan histopatologi yang ditemukan pada kontrol positif antara lain terdapat sel radang bercampur fibrin di lumen, eksudat di lumen dan kista berisi eksudat.

Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dengan rute pemberian gentamisin yang sama namun dengan dosis yang lebih rendah dan waktu pemberian lebih cepat menunjukkan terdapat sel-sel inflamasi pada kelompok yang diinduksi gentamisin lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok tanpa induksi gentamisin.¹³ Mekanisme terjadinya inflamasi karena induksi gentamisin yaitu melalui peningkatan radikal bebas yang menginisiasi terbentuknya respon inflamasi sehingga

mengaktifkan MAPK dan apoptosis pada sel-sel rambut.¹⁴

Inflamasi merupakan suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak, dan disertai gangguan fungsi. Kerusakan sel yang terkait dengan inflamasi berpengaruh pada selaput membran sel yang menyebabkan leukosit mengeluarkan enzim-enzim lisosomal dan asam arakhidonat. Metabolisme asam arakhidonat menghasilkan prostaglandin-prostaglandin yang mempunyai efek pada pembuluh darah, ujung saraf, dan pada sel-sel yang terlibat dalam inflamasi. Proses terjadinya inflamasi sebenarnya merupakan salah satu mekanisme pertahanan diri dari tubuh terhadap benda asing, tetapi jika proses ini berlangsung secara terus menerus justru akan merusak jaringan.¹⁵

Adanya faktor-faktor transkripsi seperti *redox-sensitive transcription factor*, NF- κ B memegang peranan penting dalam ekspresi mediator-mediator proinflamasi.¹⁶ Ekspresi gen proinflamasi IL-1 β , IL-6, TNF- α , COX-2, *lipooksigenase* dan iNOS ditingkatkan oleh *redox-sensitive transcription factor* dan NF- κ B selama

proses degenerasi sel. Aktivasi NF- κ B dapat merangsang ekspresi mediator-mediator proinflamasi seperti COX-2, TNF- α , iNOS dan molekul adhesi serta menginisiasi terjadinya inflamasi kronis.^{17,18}

Salah satu hal yang dapat memicu terjadinya inflamasi adalah kematian sel. Terdapat dua jalur kematian sel pada ototoksisitas diantaranya nekrosis dan apoptosis yang berkontribusi terhadap kematian sel-sel rambut setelah ototoksisitas aminoglikosida.¹⁹ Apoptosis merupakan bentuk dominan dari kematian sel pada kasus akut. Kedua morfologi nekrosis dan apoptosis dapat diamati pada sel-sel yang mengalami ototoksisitas aminoglikosida kronis.²⁰ Sel yang mengalami nekrosis akan kehilangan permeabilitas membran dan melepaskan isi intraselulernya ke ekstraseluler sehingga akan menimbulkan DAMPs yang akan menginduksi inflamasi. Sel apoptosis tetap mempertahankan permeabilitas membran sehingga biasanya tidak menimbulkan respon inflamasi, namun jika sel apoptosis tidak segera difagositosis maka akan terjadi nekrosis sekunder dan akan menimbulkan DAMPs pula yang akan menginduksi inflamasi.²¹

Hasil dari penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok

perlakuan yang diinduksi gentamisin dengan pemberian ekstrak kunyit dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang hanya diinduksi gentamisin ($p=0,015$). Hal ini membuktikan bahwa ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) dosis 100 mg/kgBB terbukti dapat menurunkan reaksi ototoksisitas ditandai dengan didapatkannya kelainan histopatologi koklea pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Kelainan histopatologi yang didapatkan pada kontrol positif hanya terdapat tanda inflamasi yaitu eksudat pada lumen. Pada penelitian sebelumnya yang menggunakan tikus wistar model alergi, pemberian ekstrak kunyit dengan dosis yang sama selama 16 hari dapat menurunkan inflamasi pada alergi dan menurunkan kadar IgE serum serta sitokin inflamasi seperti IL-4, IL-5, dan IL-3.²² Ekstrak etanol kunyit dengan berbagai dosis juga memperlihatkan efek anti inflamasi dan dengan dosis tinggi (1000 mg/kg) dapat menekan edema sebesar 78,37% pada tikus wistar.²³

Hasil penelitian ini yang membuktikan bahwa ekstrak kunyit secara bermakna dapat menurunkan kelainan histopatologi koklea dapat dijadikan sebagai landasan pembuatan obat herbal sebagai terapi alternatif pada ototoksisitas

gentamisin. Dosis yang digunakan pada penelitian ini dapat dikonversikan ke dalam dosis manusia berdasarkan luas permukaan tubuh (Tabel 3). Dosis ekstrak kunyit yang menghasilkan pengaruh bermakna pada mencit yaitu 100 mg/kgBB, kemudian dikonversikan ke dalam dosis manusia menggunakan rumus dan didapatkan hasil Dosis Manusia = $100 \text{ mg/kg} \times \frac{6}{37} = 16,21 \text{ mg/kgBB}$, sehingga dosis ekstrak kunyit untuk manusia yang diasumsikan mempunyai berat badan 60 kg yaitu 972,6 mg/hari.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Jumlah kelainan histopatologi koklea pada kelompok kontrol positif yang diinduksi gentamisin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diinduksi gentamisin. Jumlah kelainan histopatologi koklea pada kelompok perlakuan yang diinduksi gentamisin kemudian diberikan ekstrak kunyit lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif yang hanya diinduksi gentamisin.

Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan parameter lain selain pengecatan HE seperti menggunakan

pengecatan TUNEL dan melakukan tes pendengaran untuk memastikan tikus sudah mengalami reaksi ototoksisitas atau belum, menggunakan gentamisin dosis bertingkat dengan variasi waktu yang berbeda, meneliti lebih lanjut mengenai mekanisme inflamasi yang disebabkan oleh gentamisin, serta meneliti lebih lanjut dosis ekstrak kunyit yang optimal sebagai terapi ototoksisitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Espmark AK, Rosenhall U, Erlandsson S SB. The two faces of presbycusis: hearing impairment and psychosocial consequences. *Int J Audiol*. 2002;4:125–35.
2. Kementerian Kesehatan RI. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan : Situasi Penyandang Disabilitas. Jakarta; 2014. 8-17 p.
3. Rybak L. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2006;(Drug Ototoxicity):79–99.
4. Kementerian Kesehatan RI. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan : Penyakit Tidak Menular. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2012. p. 14.
5. Pedoman Pelayanan Kefarmasian Untuk Terapi Antibiotik. Kemenkes RI. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011. 1 p.
6. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi. 10th ed. Jakarta: EGC; 2012.
7. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside Antibiotics. *Audiol Neurotol*. 2000;5(1):3–22.
8. Purba ER, Martosupono M. Kurkumin sebagai antioksidan. *Pros Semin Nas Sains dan Pendidik Sains IV*. 2009;(3):607–21.
9. Zhou H, Beevers CS. Targets of curcumin. *Curr Drugs Target*. 2012;12(3):332–47.
10. Feinstein DL, Spagnolo A, Akar C, Weinberg G, Murphy P G V. Receptor-independent actions of PPAR thiazolidinedione agonists: is mitochondrial function the key? *Biochem Pharmacol*. 2005;177–88.
11. Dutta S, Padhye S, Priyadarsini K, Newton C. Antioxidant and antiproliferative activity of curcumin semicarbazone. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005;2738–44.
12. Somdaş MA, Korkmaz F, Gurgun SG, Sagit M, Akcadağ A. N-acetylcysteine prevents gentamicin ototoxicity in a rat model. *J Int Adv Otol [Internet]*. 2015;11(1):12–8. Available from: <http://www.advancedotology.org/sayilar/87/buyuk/12-18.pdf>
13. Dogan M, Polat H, Yasar M, Bayram A, Kale A, Senel F, et al. Protective role of misoprostol in prevention of gentamicin ototoxicity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;96:140–4.
14. Bas E, Van De Water TR, Gupta C, Dinh J, Vu L, Martínez-Soriano F, et al. Efficacy of three drugs for protecting against gentamicin-induced hair cell and hearing losses. Vol. 166, *British Journal of Pharmacology*. Oxford, UK; 2012. p. 1888–904.
15. Katzung BG. Farmakologi Dasar dan Klinik. 8th ed. Bagian Farmakologi UNAIR, editor. Surabaya: Salemba Medika; 2004. 37-41 p.

16. Kim H, Jung K, Yu B, Cho C, Choi J, Chung H. Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging. *Mech Ageing Dev.* 2002;12:1589–95.
17. Rahman I, Marwick J, Kirkham P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF- κ B and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol.* 2004;68:1255–67.
18. Yu BP, Chung HY. Adaptive mechanisms to oxidative stress during aging. *Mech Ageing Dev.* 2006;127:463–443.
19. Jiang H, Sha S-H, Forge A, Schacht J. Caspase-independent pathways of hair cell death induced by kanamycin in vivo. *Cell Death Differ.* 2006 Jan;13(1):20–30.
20. Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res.* 2002 Apr;166(1–2):33–43.
21. Kono H, Rock KL. How dying cells alert the immune system to danger. Vol. 8, *Nature reviews. Immunology.* 2008. p. 279–89.
22. Ningrum TS, Suprihati S, Santosa YI. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) terhadap Jumlah Eosinofil di Jaringan Paru pada Penyakit Alergi : Studi Eksperimental pada Mencit BALB/c yang Diinduksi Ovalbumin. 2016;
23. Rustam E, Atmasari I, Yanwirasti. Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Sains dan Teknol Farm.* 2007;12.