

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*)  
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR  
MENCIT YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh  
Gelar Sarjana Kedokteran Pada Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

**CINDY TAMARA WIDIGDO**

**41110045**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA

YOGYAKARTA

2016

**LEMBAR PENGESAHAN**

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**Cindy Tamara Widigdo**

**41110045**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

Dan dinyatakan **DITERIMA**

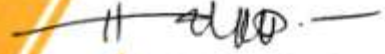
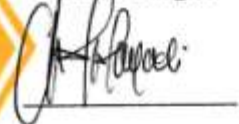
untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 8 Januari 2016

**Nama Dosen**

1. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA :  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp.FK :  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Lisa Kurnia Sari, M.Sc., Sp.PD :  
(Dosen Penguji)

**Tanda Tangan**



**DUTA WACANA**

Yogyakarta, 14 Januari 2016

Disahkan Oleh,

Dekan,



Prof. Dr. dr. J. W. Siagian, Sp.PA

Wakil Dekan I Bidang Akademik,



dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc

## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagai syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, adalah bukan hasil tiruan atau duplikasi dari karya tulis pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa hasil skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan sari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenakan sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 9 Januari 2016



Cindy Tamara Widigdo

41110045

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : **CINDY TAMARA WIDIGDO**

NIM : **41110045**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya berjudul :

### **PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI PARASETAMOL**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, Januari 2016

Yang menyatakan,



Cindy Tamara Widigdo

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan atas segala berkat, anugerah, kasih karunia, dan bimbingan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) terhadap gambaran histopatologi hepar mencit yang diinduksi parasetamol” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dari Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta.

Penulisan ini juga tidak terlepas dari berbagai pihak yang telah memberikan dukungan selama proses penulisan berlangsung, untuk itu penulis mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Tejo Jayadi, Sp. PA, selaku dosen pembimbing I penelitian yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan kesempatan, bimbingan, koreksi, motivasi, dan pengarahan dalam penelitian ini.
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK, selaku dosen pembimbing II penelitian yang telah meluangkan waktu dengan sabar mengoreksi penulisan karya tulis ilmiah ini, juga memberikan pengarahan dan masukan hingga penulis dapat menyelesaikan penelitian.
3. dr. Lisa Kurnia Sari, M.Sc. Sp.PD, selaku dosen penguji yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan arahan, ilmu, saran yang menyempurnakan penelitian.
4. Prof Dr. dr. Soebijanto, dr. Arum Krismi, M.Sc., Sp.KK dan Dr.dr. Fx Wikan Indrarto, Sp.A selaku dosen penilai Kelayakan Etik penelitian yang

telah memberikan izin penelitian sehingga penelitian dapat berjalan tepat waktu.

5. Pihak LPPT UGM, Pihak Laboratorium PA UGM, Laboratorium Histologi FK UKDW, Bpk. Sutari, Bpk. Samidi, Bu Rina, Bu Muri, Mas Pandu, dan seluruh pihak yang telah membantu dalam proses pemeliharaan hewan coba, pengujian sampel, pembuatan preparat, pengamatan hasil penelitian hingga proses analisis data.
6. Hariyanto Widigdo dan Catherine Laurensia Sierra selaku orangtua penulis yang tak pernah lelah memberikan dukungan semangat, doa, kasih sayang dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
7. Opa Pringgo Widigdo dan Oma Winarti, Mak iin Sugiarto, adik, kakak, saudara serta keluarga besar penulis yang memberikan doa dan motivasi dalam pengerjaan karya tulis ilmiah ini.
8. Pingkan Naibaho selaku teman se-payungan dalam pengerjaan karya tulis ilmiah ini, yang membagi ilmu, dan membantu dalam proses penelitian ini.
9. Rira Cassia, Angela Willeny Djari, Stephanie Caroline, Andre Reynaldo, Lingkan O.A Langi, Edwina Naomi, Milka Datu Tasik, Novita Chandra, Yesa Prisci, Yolanda (Lala), Selvia Yuni, Gladys Indika, Neshia Aditya, Gledysiah Clara, Feronica Eka A, Maria Aprillia, Gratiana Kartika, Stevan Arta, Ayu Putu Gayatri, Leonard Fendi dan Cathy selaku sahabat, kakak, dan teman yang selalu memberikan doa, dukungan, dan motivasi.
10. Ongen Stembrie, Rivaldo Okono, Jordan Efrata, Jovani Inneke Chandra, Arya Beth, Johan Aditya, Febri, Bpk. Jonathan Herdioko, S.E dan

keluarga KKN Hore 10 sebagai teman, sahabat, guru, kakak, adik KKN UKDW 2015 yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

11. Seluruh keluarga FK UKDW 2011, yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis.

12. Segenap dosen, karyawan Fakultas Kedokteran UKDW yang banyak membantu sehingga penelitian ini dapat selesai dengan baik dan lancar.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, peneliti mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga dapat memberikan manfaat bagi pembaca serta menambah wawasan bagi yang membutuhkan.

Yogyakarta, Januari 2016

Cindy Tamara Widigdo

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Masalah Penelitian .....	5
Pertanyaan Penelitian .....	5
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1. Tujuan Umum .....	5
2. Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1. Bagi Peneliti .....	6
2. Bagi Tenaga Kesehatan .....	6
3. Bagi Masyarakat .....	6



1.5 Keaslian Penelitian .....	6
-------------------------------	---

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Kunyit .....	9
2.2 Hati .....	12
2.3 Parasetamol .....	15
2.4 Mekanisme Hepatotoksisitas Parasetamol .....	16
2.5 Patogenesis liver akibat overdosis Parasetamol .....	19
2.6 Kerusakan liver akibat parasetamol .....	20
2.7 Mekanisme Hepatoprotektor Kunyit .....	24
2.8 Landasan Teori .....	26
2.9 Kerangka Teori .....	28
2.10 Kerangka Konsep .....	29
2.11 Hipotesis .....	29

## **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Desain Penelitian.....	30
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.3 Populasi dan Sampling.....	30
3.3.1 Pengambilan Sampel .....	30
3.3.2 Kriteria Inklusi .....	31
3.3.3 Kriteria Eksklusi .....	31
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	31
1. Variabel Penelitian .....	31
2. Definisi Operasional .....	31

3.5	Besar Sampel .....	32
3.6	Instrumen Penelitian.....	33
3.7	Pelaksanaan Penelitian.....	34
1.	Perlakuan Hewan Uji .....	34
2.	Pelaksanaan Perlakuan .....	34
3.	Pembuatan Ekstrak Kunyit .....	36
4.	Penentuan Dosis .....	37
5.	Pembuatan Preparat Histopatologi Hepar .....	39
6.	Pembacaan Hasil .....	40
3.8	Analisis Data .....	41
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>		
4.1	Hasil .....	42
4.2	Pembahasan .....	49
<b>BAB V PENUTUP</b>		
5.1	Kesimpulan .....	54
5.2	Saran .....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>55</b>
<b>LAMPIRAN</b>		

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kunyit, rimpang kunyit dan ekstrak kunyit .....	10
Gambar 2.2 Kurkuminoid .....	11
Gambar 2.3 Gugus Parasetamol .....	15
Gambar 2.4 Pathway Parasetamol Metabolism & Toxicity .....	18
Gambar 2.5 Sel hepar mencit normal .....	23
Gambar 2.6 Degenerasi Parenkimatososa .....	23
Gambar 2.7 Sel dengan degenerasi hidropik.....	24
Gambar 2.8 Sel nekrosis .....	24
Gambar 2.9 Kerangka Teori .....	28
Gambar 2.10 Kerangka Konsep .....	29
Gambar 3.1 Skema design penelitian .....	35
Gambar 4.1 Derajat kerusakan sel hepar .....	43
Gambar 4.2 Gambaran histologi hepar kelompok 1 .....	46
Gambar 4.3 Gambaran histologi hepar kelompok 2 .....	46
Gambar 4.4 Gambaran histologi hepar kelompok 3 .....	47
Gambar 4.5 Gambaran histologi hepar kelompok 4 .....	47
Gambar 4.6 Gambaran histologi hepar kelompok 5 .....	48
Gambar 4.7 Gambaran histologi hepar kelompok 6 .....	48

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Rata-rata ranking kerusakan sel hepar .....	44
Tabel 4.2 Nilai p skor kerusakan sel hepar antar kelompok .....	45

©UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Konversi Dosis Berbagai Jenis Hewan Uji

Lampiran 2. Hasil Data Primer

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik Non-Parametrik *Mann Whitney* dan *Kruskal-Wallis*

Lampiran 4. Foto Dokumentasi

Lampiran 5. Surat Kelaikan Etik

Lampiran 6. Surat Keterangan Pengujian

©UKPDW

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Kunyit (*Curcuma longa*) mengandung kurkumin sebagai antioksidan yang berfungsi melindungi sel dari radikal bebas. Parasetamol merupakan obat analgetik dan antipiretik yang banyak digunakan. Parasetamol dosis toksik berpotensi menimbulkan kerusakan hepar. Hepar adalah tempat detoksifikasi utama yang rentan terhadap kerusakan yang ditandai dengan perubahan struktur histologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak kunyit terhadap gambaran morfologi sel hepar antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol, dan mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol.

**Metode :** Penelitian kuasi eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 36 ekor mencit jantan galur Swiss. Dibagi dalam 6 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol K1 tanpa perlakuan, kelompok sham kontrol K2 diberi ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari; kelompok kontrol positif K3 diberi parasetamol 13mg /25grBB/hari; kelompok perlakuan K4 diberi ekstrak kunyit dosis 2mg /25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13 mg/25grBB/hari; kelompok K5 diberi ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13 mg/25grBB/hari; kelompok K6 diberi ekstrak kunyit 26mg/25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari. Semua pemberian diberikan peroral. Parameter kerusakan sel yang diamati yaitu degenerasi *ballooning*/hidropik dan nekrosis di daerah sekitar vena sentralis dan vena porta. Uji analitik yang digunakan yaitu uji non-parametrik *Kruskall-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

**Hasil :** Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol positif K3 dengan kelompok perlakuan K4 dan K5 ( $p < 0,05$ ). Tingkat kerusakan sel kelompok perlakuan K4, K5, dan K6 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif K3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan kelompok K2 ( $p = 0,699$  ;  $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan :** Terdapat perbedaan morfologi pada mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit setelah diinduksi parasetamol dimana kerusakan hepar lebih sedikit pada hepar mencit yang diberi plasebo. Peningkatan dosis ekstrak kunyit tidak dapat meningkatkan efek proteksi pada kerusakan hepar mencit setelah diinduksi parasetamol.

**Kata Kunci :** Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*), parasetamol, hepar, gambaran histopatologis hepar

**THE EFFECT OF TURMERIC (*Curcuma longa*) EXTRACT TO THE  
HISTOPATHOLOGY PRESENTATION OF MICE'S LIVER INDUCED  
BY PARACETAMOL**

**ABSTRACT**

**Background :** *Turmeric (Curcuma longa) contains curcumin as antioxidant that serve to protect cells from free radicals. Paracetamol is an analgetic and antipyretic which have been used for self medication. Paracetamol in toxic dose potentially damage the liver. Liver is a major detoxification organ which is vulnerable to damage, marked by histological structural changes. This research is to determine the effects of turmeric extract to morphological liver cells between mice given placebo and mice given turmeric extract induced paracetamol, to know the effects of increasing doses of turmeric extract to the microscopic picture of liver cells of mice which is induced by paracetamol.*

**Methods :** *Quasi experimental studies the post test only control group design, with 36 sample of mice strain Swiss (male). Devide in 6 group randomly, it is control group K1 without treatment, sham control group K2 gave only turmeric extract 12 mg/25grBB/days; positive control group K3 gave only parasetamol 13mg /25grBB/days; treatments group : K4 gave turmeric extract in 2mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days; K5 gave turmeric extract in 12mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days; K6 gave turmeric extract in 26mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days. All treatment is given orally. The parameter of cell destruction which observed is ballooning degeneration and necrosis around cental vein and porta vein. Data analyzed using non parametric test Kruskall Wallis and Mann-Whitney.*

**Results :** *there is a significant difference between positive control K3 with the treated group K4 and K5 ( $p < 0,05$ ). The cells damage level of treated group K4, K5, and K6 is higher than the positive control group K3. There were no significant differences between the groups K1 to K2 group ( $p = 0.699$  ;  $p < 0.05$  ).*

**Conclusions :** *There are morphology differences in mice that were given a placebo with mice were given turmeric extract after induced by paracetamol, which is the liver damage less in the mice's liver were given a placebo. Increased doses of turmeric extracts can not improve the protective effect in mice's liver damage induced by paracetamol.*

**Keywords :** *Curcuma longa extract, paracetamol, liver, histopathologic presentation of liver.*

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HEPAR MENCIT YANG DIINDUKSI  
PARASETAMOL**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang** : Kunyit (*Curcuma longa*) mengandung kurkumin sebagai antioksidan yang berfungsi melindungi sel dari radikal bebas. Parasetamol merupakan obat analgetik dan antipiretik yang banyak digunakan. Parasetamol dosis toksik berpotensi menimbulkan kerusakan hepar. Hepar adalah tempat detoksifikasi utama yang rentan terhadap kerusakan yang ditandai dengan perubahan struktur histologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek ekstrak kunyit terhadap gambaran morfologi sel hepar antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol, dan mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol.

**Metode** : Penelitian kuasi eksperimental *the post test only control group design*. Sampel 36 ekor mencit jantan galur Swiss. Dibagi dalam 6 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol K1 tanpa perlakuan, kelompok sham kontrol K2 diberi ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari; kelompok kontrol positif K3 diberi parasetamol 13mg /25grBB/hari; kelompok perlakuan K4 diberi ekstrak kunyit dosis 2mg /25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13 mg/25grBB/hari; kelompok K5 diberi ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13 mg/25grBB/hari; kelompok K6 diberi ekstrak kunyit 26mg/25grBB/hari dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari. Semua pemberian diberikan peroral. Parameter kerusakan sel yang diamati yaitu degenerasi *ballooning*/hidropik dan nekrosis di daerah sekitar vena sentralis dan vena porta. Uji analitik yang digunakan yaitu uji non-parametrik *Kruskall-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

**Hasil** : Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol positif K3 dengan kelompok perlakuan K4 dan K5 ( $p < 0,05$ ). Tingkat kerusakan sel kelompok perlakuan K4, K5, dan K6 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif K3. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok K1 dengan kelompok K2 ( $p = 0,699$  ;  $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan** : Terdapat perbedaan morfologi pada mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit setelah diinduksi parasetamol dimana kerusakan hepar lebih sedikit pada hepar mencit yang diberi plasebo. Peningkatan dosis ekstrak kunyit tidak dapat meningkatkan efek proteksi pada kerusakan hepar mencit setelah diinduksi parasetamol.

**Kata Kunci** : Ekstrak kunyit (*Curcuma longa*), parasetamol, hepar, gambaran histopatologis hepar



# THE EFFECT OF TURMERIC (*Curcuma longa*) EXTRACT TO THE HISTOPATHOLOGY PRESENTATION OF MICE'S LIVER INDUCED BY PARACETAMOL

## ABSTRACT

**Background :** Turmeric (*Curcuma longa*) contains curcumin as antioxidant that serve to protect cells from free radicals. Paracetamol is an analgetic and antipyretic which have been used for self medication. Paracetamol in toxic dose potentially damage the liver. Liver is a major detoxification organ which is vulnerable to damage, marked by histological structural changes. This research is to determine the effects of turmeric extract to morphological liver cells between mice given placebo and mice given turmeric extract induced paracetamol, to know the effects of increasing doses of turmeric extract to the microscopic picture of liver cells of mice which is induced by paracetamol.

**Methods :** Quasi experimental studies the post test only control group design, with 36 sample of mice strain Swiss (male). Devide in 6 group randomly, it is control group K1 without treatment, sham control group K2 gave only turmeric extract 12 mg/25grBB/days; positive control group K3 gave only parasetamol 13mg /25grBB/days; treatments group : K4 gave turmeric extract in 2mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days; K5 gave turmeric extract in 12mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days; K6 gave turmeric extract in 26mg/25grBB/days then gave parasetamol in 13mg/25grBB/days. All treatment is given orally. The parameter of cell destruction which observed is ballooning degeneration and necrosis around cental vein and porta vein. Data analyzed using non parametric test Kruskall Wallis and Mann-Whitney.

**Results :** there is a significant difference between positive control K3 with the treated group K4 and K5 ( $p < 0,05$ ). The cells damage level of treated group K4, K5, and K6 is higher than the positive control group K3. There were no significant differences between the groups K1 to K2 group ( $p = 0.699$  ;  $p < 0.05$  ).

**Conclusions :** There are morphology differences in mice that were given a placebo with mice were given turmeric extract after induced by paracetamol, which is the liver damage less in the mice's liver were given a placebo. Increased doses of turmeric extracts can not improve the protective effect in mice's liver damage induced by paracetamol.

**Keywords :** *Curcuma longa* extract, paracetamol, liver, histopathologic presentation of liver.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit hati di Indonesia umumnya masih tergolong tinggi. Berdasarkan laporan penderita penyakit dalam yang dirawat di beberapa rumah sakit sentra pendidikan, penyakit hati menempati urutan ketiga setelah infeksi dan penyakit paru. Penyebab penyakit hati dapat bermacam-macam, salah satunya adalah dapat disebabkan oleh obat-obatan. Sebanyak 20-40% kasus gagal hati disebabkan oleh obat-obatan. Sekitar 75% reaksi idiosinkrasi karena obat berakhir dengan fatal atau harus menjalani transplantasi hati (Sulaiman, 2007). Sebanyak 50% penderita hepatitis akut merupakan akibat dari reaksi obat terhadap hati. Hepatitis imbas obat merupakan tipe kerusakan hati akibat obat yang sering dijumpai (Feldman, 2010).

Contoh obat yang dapat menimbulkan *liver injury* adalah obat-obat golongan analgesik antipiretik serta obat anti inflamasi non steroid/NSAID dimana salah satunya adalah Parasetamol. Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dan bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase di otak. Kelompok obat ini merupakan obat umum yang ada di rumah tangga dan dapat pula diperoleh tanpa resep dokter (Roberts & Morrow, 2014).

Di Indonesia, sebuah riset mengungkapkan bahwa sekitar 78% konsumsi obat penurun demam anak di wilayah perkotaan di Indonesia adalah golongan fenasetin dan derivatnya, termasuk parasetamol. Selain itu, salah satu merek dagang obat yang berbahan aktif parasetamol telah dijual bebas di lebih dari 85 negara di dunia termasuk di Indonesia (Lestari, 2010).

Penggunaan parasetamol dalam dosis terapeutik tidak menimbulkan efek samping. Namun, apabila digunakan pada dosis yang lebih besar dapat menimbulkan pusing, eksitasi dan disorientasi. Selain itu dapat pula mengakibatkan kerusakan ginjal (Katzung, 2012). Efek merugikan akibat overdosis parasetamol berupa nekrosis hati yang dapat berakibat fatal. Pada orang dewasa, hepatotoksisitas dapat terjadi setelah penggunaan dosis tunggal 10-15 gram, sementara pecandu alkohol dapat mengalami hepatotoksisitas dengan dosis yang lebih rendah (Roberts & Morrow, 2014).

Dalam studi yang dilakukan oleh *Food and Drug Administration* pada tahun 2011, ditemukan bahwa 70% dari pasien mengonsumsi parasetamol dosis tunggal dalam jumlah besar. Sementara 25% lainnya mengonsumsi parasetamol dalam jangka panjang sehingga memiliki risiko besar terjadinya overdosis. Hasil studi ini juga mengungkapkan bahwa mengonsumsi parasetamol dosis besar dalam jangka waktu yang lama memiliki risiko kematian yang lebih tinggi (Llamas, 2014). Di Amerika Serikat, diperkirakan lebih dari 56.000 kunjungan gawat darurat dan 500

kematian setiap tahunnya akibat keracunan parasetamol, baik overdosis disengaja maupun tidak disengaja.

N-asetilsistein merupakan terapi antidotum terpilih untuk keracunan parasetamol. N-asetilsistein meningkatkan sintesis glutation, dan meningkatkan konjugasi sulfat pada parasetamol. N asetil sistein sangat efektif bila diberikan segera 8-10 jam yaitu sebelum terjadi akumulasi metabolit (Darsono, 2012). Penggunaan N-asetil sistein dapat menimbulkan efek samping yaitu berupa spasme bronkus, terutama pada pasien dengan asma. Dapat pula timbul mual, muntah, pilek, dan terbentuknya sekret berlebihan. (Gunawan, 2009).

Menurut WHO (2006), terapi terhadap keracunan parasetamol saat ini adalah pemberian formulasi asetilsistein secara intravena. Dosis yang dianjurkan baik untuk anak dan dewasa yaitu 150mg/kgBB IV selama 15 menit. Namun, penggunaan n-asetilsistein IV kurang efektif dan menimbulkan meningkatnya angka insidensi akibat efek samping yang ditimbulkan.

Efek samping yang paling serius adalah timbulnya reaksi anafilaktik. Pada 15 menit pemberian n-asetilsistein secara IV dapat menimbulkan hipotensi dan dapat pula mengakibatkan hiponatremia dengan kejang. Angka insidensi reaksi anafilaktik bervariasi dari 0-48%. Penggunaan n-asetilsistein IV secara terus menerus selama 30 hari pada pasien lanjut usia juga dapat memicu terjadinya status epileptikus,

hipertensi intrakranial dan kematian. Oleh karena itu terapi yang lebih aman diperlukan (Algren, 2008).

Di Indonesia kurkuma atau biasa disebut kunyit, banyak ditemukan dan digunakan dalam bumbu masakan ataupun pengobatan tradisional. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan ekstrak kunyit dapat mencegah kerusakan hati yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl<sub>4</sub>), galaktosamin dan parasetamol dosis tinggi. Aktivitas antioksidan dari ekstrak kunyit memegang peranan penting dalam kemampuannya sebagai hepatoprotektor. Selain sebagai antioksidan, kunyit juga memiliki efek lain yaitu sebagai antitumor, antiinflamasi, antimikrobial, penyembuhan luka, dan memiliki aktivitas *gastroprotective* (Salama *et.al*, 2013).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wardiyati, *et.al* pada tahun 2012, didapatkan hasil bahwa kandungan kurkumin pada rimpang kunyit (*Curcuma longa*) lebih banyak dibandingkan pada temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza*). Pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa kandungan kurkumin pada temulawak berkisar 0,08%-1,25%, sedangkan kandungan kurkumin pada kunyit yaitu sebesar 1,07%-2,94%. Penelitian lain didapatkan bahwa rimpang kunyit mengandung 2-5% kurkumin (Rahardjo dan Rostiana, 2005), sementara dalam temulawak mengandung 1 – 2 % (Barmawie *et.al.*, 2006).

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan Latar Belakang diatas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

- Apakah terdapat perbedaan morfologi sel hepar antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit setelah diinduksi parasetamol?
- Apakah peningkatan dosis ekstrak kunyit dapat meningkatkan efek proteksi terhadap kerusakan hepar mencit setelah diinduksi parasetamol?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan umum

Mengetahui perbedaan morfologi sel hepar pada mencit yang diberi plasebo dengan mencit yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol.

### 2. Tujuan Khusus

- Mengetahui efek ekstrak kunyit terhadap gambaran morfologi sel hepar antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol.
- Mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### 1. Bagi Peneliti

Penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengalaman dan mengembangkan wawasan peneliti dalam melakukan suatu penelitian ilmiah.

##### 2. Bagi Tenaga Kesehatan

Diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek samping parasetamol dosis tinggi dan pengaruh ekstrak kunyit untuk mencegah kerusakan hepar serta penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

##### 3. Masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek proteksi ekstrak kunyit terhadap hepar yang disebabkan overdosis/dosis berlebih parasetamol.

#### **1.5 Keaslian Penelitian**

1. Penelitian yang mendekati penelitian penulis adalah penelitian yang dilakukan oleh Wulandari, S. (2008). "Pengaruh Pemberian *Curcuma domestica* Terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit Balb/c yang Diberi Parasetamol." Perbedaan terletak pada sampel penelitian dimana sampel penelitian menggunakan mencit jantan dan betina, sementara penulis hanya menggunakan mencit jantan dengan galur yang berbeda yaitu galur Swiss. Jumlah kelompok perlakuan pada penelitian Wulandari

menggunakan 5 kelompok perlakuan, sementara penulis akan meneliti dengan 6 kelompok perlakuan. Jumlah dosis parasetamol dan ekstrak kunyit yang digunakan juga berbeda. Penelitian Wulandari menggunakan dosis parasetamol 3,5 mg/20grBB sementara penelitian ini menggunakan dosis 13mg/25grBB. Dosis ekstrak kunyit pada penelitian Wulandari 3, 6, dan 12mg/20grBB sementara penulis menggunakan dosis 2mg, 12mg dan 26mg/25grBB. Metode skoring untuk penilaian kerusakan hepar yang digunakan juga berbeda. Pada penelitian Wulandari menggunakan penilaian kerusakan degenerasi parenkim, hidropik dan nekrosis, sementara penulis menilai berdasarkan kriteria Mitchell, 1981. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini yaitu kunyit dapat menghambat kerusakan hepar yang diinduksi paracetamol.

2. Penelitian lain yaitu Perwitasari, N. (2010). "Pengaruh Pemberian Sari Kunyit (*Curcuma longa*) terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit yang Diinduksi Paracetamol." Perbedaan terletak pada jumlah sampel, galur mencit yang digunakan, kelompok perlakuan, dosis yang diberikan, sistem skoring dan analisis data yang digunakan. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 28 ekor, dengan 4 kelompok perlakuan sementara penulis berjumlah 36 ekor dengan 6 kelompok perlakuan. Dosis parasetamol dan ekstrak kunyit yang diberikan juga berbeda. Pada penelitian ini dosis parasetamol yang diberikan yaitu 5,07mg/20grBB dan dosis kunyit 0,1gr dan 0,2gr/20grBB mencit, sementara pada penelitian yang penulis lakukan



menggunakan dosis parasetamol 13mg/25grBB dan dosis kunyit bertingkat yaitu 2mg/25grBB, 12mg/25grBB, dan 26mg/25grBB. Sistem skoring yang digunakan pada penelitian adalah dengan menilai kerusakan inti sel, piknotik dan karyolisis, sedangkan penulis menilai dengan metode Mitchell dengan menilai degenerasi dan derajat nekrosis yang terjadi. Analisis data pada penelitian Perwitasari menggunakan uji *One Way Anova* dan *Pos Hoc*, sementara penulis menggunakan uji *Kruskall-Wallis* dan *Mann-Whitney*. Hasil penelitian ini didapatkan bahwa sari kunyit dapat mengurangi kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol tetapi pada overdosis sari kunyit tidak meningkatkan efek proteksinya.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat perbedaan morfologi pada mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit setelah diinduksi parasetamol dimana kerusakan hepar lebih sedikit pada hepar mencit yang diberi plasebo.
2. Peningkatan dosis ekstrak kunyit tidak dapat meningkatkan efek proteksi pada kerusakan hepar mencit setelah diinduksi parasetamol

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian di atas dapat dikemukakan saran berupa :

1. Dilakukan penelitian yang sama dengan menggunakan sistem skoring yang berbeda
2. Perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis ekstrak kunyit yang digunakan dan variasi lama pemberian
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan ekstraksi dari kunyit

## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, B.B. (2007). *Curcumin-Biological and Medicinal Properties dalam buku Turmeric; The Genus Curcuma*. USA ; CRC Press pg.300
- Alfio B., Ferrari A., Ottani A., Guerzoni S., Tacchi R., Leone S (2006). *Paracetamol: New Vistas of an Old Drug*. Italy; Journal Blackwell Publishing Inc. CNS Drug Reviews vol. 12, No.3-4. Pg 250-275.
- Algren, D. (2008). *Review of N-Acetylcysteine for the Treatment of Acetaminophen (Paracetamol) Toxicity in Pediatric*. Second meeting on the Subcommittee at the Expert Committee on the Selection and use Essential Medicines 2008 : 1-12
- Alschuler, L. (2013). *Turmeric (Curcuma longa) An overview of the research, clinical Indications*. USA ; Gaia Herbs. Contract No : 90LTT080 1613
- Anand, P.A.B., Kunnumakkara, R.A., Newman and B.B Aggarwal. 2007. *Bioavailability of curcumin: Problems and Promises*. Mol Pharm 4(6) : 807-818
- Ariadini, S.W. (2007). *Aktivitas superoksida dismutase dan patologi anatomi pada hati tikus dengan perlakuan parasetamol dan suplemen kelapa kopyor*. Bogor; Fakultas MIPA, IPB.
- Bajt, ML. (2011). *Apoptosis-inducing factor modulates mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity*. Toxicol Sci. 2011;122(2):598-605.
- Barmawie, N., Rahardjo, M., Wahyuni, D., dan Ma'mun. (2006). *Status teknologi budidaya dan pasca panen tanaman kunyit dan temulawak sebagai penghasil kurkumin*. Bulentin Perkembangan teknologi tanaman rempah dan obat. 18 (2) : 84-99.

- Bisht, S.G., Feldmann, J.B., Koorstra, M., Mullendore H., Alvarez, C., Karikari M., Rudek C., Lee and Maitra. (2008). *In vivo characterization of a polymeric nanoparticle platform with potential oral drug delivery capabilities*. *Mol Cancer Ther* 7 (12): 3878-3888
- Crawford, JM. (2005). *Liver and biliary tract*. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 880-1,903.
- Darsono, L. (2012). *Diagnosis dan Terapi Intoksikasi Salisilat dan Parasetamol*. Bandung; Universitas Kristen Maranata.
- Eirene. (2014). *Pengaruh pemberian ekstrak ulat sagu terhadap hepar mencit setelah diinduksi parasetamol*. Yogyakarta. Skripsi UGM
- Erlich, S.D. (2007). *Turmeric*. USA; University of Maryland Medical Center.
- Eroschenko, V. (2009). *Atlas Histologi di Fiore Dengan Korelasi Fungsional*. Ed. 11. Jakarta : Penerbit buku Kedokteran EGC. page.325-332
- Feldman, MD. (2010). *Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 9th ed. Vol 2. Philadelphia; Saunders elsevier Publishing. Pg 1447-1460
- Firstya, P. (2007). *Tanaman Obat Indonesia VI*. Jakarta : Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI
- Gartner LP, Hiatt JL and Strum JM. 2011. *Biologi Sel dan Histologi Edisi Keenam*. Jakarta : Binarupa Aksara.

- Ghufron, M. (2001). *Gambaran Struktur Histologi Hepar dan Ren Mencit Setelah Perlakuan Infusa Akar Rimpang Jahe (Zingiber officinale) dengan Dosis Bertingkat*. J Kedokteran YARSI 9(1):72.
- Girish, C. & Suresh Chandra, P. (2008). *Drug development for liver diseases : Focus on Picroliv, ellagic acid and curcumin*. Prancis ; Fundamental and Clinical Pharmacology vol 22. Pg 623-632.
- Greaves, P. (2007). *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Third Edition*. NewYork ; Elsevier Inc.
- Gunawan, S. (2009). *Farmakologi dan Terapi*. Ed. 5. Jakarta : Departemen Farmakologi dan Terapeutik Universitas Indonesia. Page 230-246.
- Hapsah & Hasanah, Y. (2011). *Budidaya Tanaman Obat dan Rempah*. Medan: USU Press. Hal. 53.
- Haschek, W.M, Wallig, M.A & Rousseaux, C. (2010). *Fundamentals of Toxicologic Pathology, Second Ed*. Canada ; Elsevier Inc.
- Hastuti, S. (2008). *Aktivitas enzim transaminase dan gambaran histopatologi hati tikus yang diberi kelapa kopyor pasca induksi*. Bogor ; Fakultas Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Hinson, J.A., Roberts, D.W., and James, L.P. (2010). *Mechanisms of Acetaminophen Induced Liver Necrosis*. USA : *Handb Exp Pharmacol*. 2010 ; (196): 369–405.
- Hung, O., Nelson,L.S. (2004). *Acetaminophen. Emergency Medicine: A Comprehensive study guide*. 6th ed. New York : McGraw Hill Inc. p.1088-1094.

- Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. (2003). *Dietary supplement of Curcuma enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: Possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. Pharmacol. Toxicol.* 92, 2003, 33-38.
- Isbagio,D. (1992). *Euthanasia pada Hewan Percobaan.* Jakarta ; Media Litbangkes Vol II No.01. pg. 22
- Jaeschke & Mary. (2006). *Intercellular Signaling Mechanism of Acetaminophen induced Liver Cell Death.* Toxicological Science 89 (1), 31-41
- Jurenka, J. (2009). *Anti inflammatory properties of curcumin, A major constituent of curcuma longa.* New York : Alternative Medicine Review 14 (2); p. 141-153
- Katzung, B. (2012). *Farmakologi Dasar dan Klinik 11st ed.* Jakarta ; EGC p.479-489.
- Klaasen, C.D. (2001). *Casarett and Doull's : Toxicology The Basic Science of Poisons, Sixth Ed.* New York ; McGraw-Hill Inc.
- Kneifel, W., Erich Czech, Brigitte Kopp. (2002). *Microbial contamination of Medicinal Plants-a Review.* New York; Planta Medica
- Kunwar, A & Priyadarsini, K. (2011). *Free Radicals Oxidative Stress and Importance of antioxidants in human health.* India ; Journal of Medical & Allied Sciences.
- Kusumawati, D. (2004). *Bersahabat dengan Hewan Coba.* Yogyakarta ; Gadjah Mada University Press hal 54.

- Laurence, D.R., dan Bacharach, A.L. (1964). *Evaluation of Drug Activities*. London ; Academic Press
- Leeson, C.R.T, Leeson T.S, Paparo, A.A. (1996). *Buku Ajar Histologi dasar*. Jakarta ; EGC
- Lestari, D.D. (2010). *Pengaruh jus buah alpukat (Persea americana) terhadap enzim transaminase tikus wistar pada pemberian parasetamol dosis toksik*. Jember : FK UNEJ
- Llomas, M. (2014). *FDA Sets Acetaminophen Dose Limit, Warns of Liver Damage*. UK; FDA diambil dari [www.drugwatch.com](http://www.drugwatch.com) (diakses pada tanggal 6 Februari 2015)
- Maiti, K., Mukherjee K., Gantait.A., Saha B.P., Mukherjee P.K. (2006). *Curcumin-phospholipid complex: Preparation, Therapeutic Evaluation and Pharmacokinetic Study in Rats*. Int J Pharm 330; 155-163
- Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ. (2010). *Hepatocyte Death: A Clear and Present Danger*. Physiol Rev. 2010;90:1165-1194.
- McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. (2012). *The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation*. J Clin Invest. 2012;2(4):1574-83.
- Mescher, AL. (2010). *Junqueira`s basic histology text and atlas*. United States Of America : McGraw–Hill. pg. 347-350.
- Mitchell, R.N, Kumar,V., dan Fausto,N. (2008). *Adaptasi Sel, Jejas Sel, dan Kematian Sel*. Dalam Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. Jakarta. EGC. Hal 9.

- Mitchell, Schenkens S, Avant GR, Speg K. (1981). *Cimetidine protects against acetaminophen hepatotoxicity in rats*. *Gastroenterology* ; 81 : 1052-60.
- Moron, E.B., Montano, J.M.C., Salvador, J., Robles, A., Lazaro,L. (2010). *The dark side of curcumin*. *Spanyol ; International Journal of cancer*: 126, pg 1771-1775
- Nayak, P.I. (2012) *Curcumin : a wonder anticancer drug*. *International Journal Pharm Biomed*. page 60-69
- Ngatidjan, 1991. *Petunjuk Laboratorium Metode Laboratorium dalam Toksikologi*. Yogyakarta : Pusat Antar Universitas Bioteknologi UGM.
- Perwitasari, N. (2010). *Pengaruh Pemberian Sari Kunyit Kuning (Curcuma longa) terhadap Kerusakan Sel Hepar Mencit Yang Diinduksi Parasetamol*. Surakarta ; Journal FK UNS.
- Pessayre D. (2007). *Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease*. *Am J Gastroenterol*. 2007;22:S20-7.
- Pintea, A.M. (2008). *Food Colorants derived from Natural Sources by Processing*. In : Socaciu C (ed). *Food Colorants Chemical and Functional Properties*. Boca Raton: CRC Press
- Rahardjo, M. dan O., Rostiana. (2005). *Budidaya Tanaman Kunyit*. Balai Penelitian Tanaman Obat dan Aromatika. Sirkuler No.11. p.1-7.
- Robbins, S., Cotran, R.S, dan Kumar, V. (2007). *Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel dalam : Buku Ajar Patologi I, vol I*. Jakarta ; EGC 9:26-27.
- Roberts, L.J. dan Morrow, J.D (2014). *Senyawa Analgesik – Antipiretik dan Antiradang serta Obat-obatan yang digunakan dalam Penanganan*



*Pirai dalam Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed.* New York: McGraw Hill Inc p.666-711

Salama, S.M., Abdulla M.A., Alrashdi A.S. (2013). *Hepatoprotective effect of ethanolic extract of Curcuma longa on thiocetamide induced liver cirrhosis in rats.* *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 13(56):1–17.

Samuhasaneeto S, Duangporn TN, Onanong K, Doungsamon S, and Naruemon K. (2009). *Curcumin Decreased Oxidative Stress, Inhibited NF- $\kappa$ B Activation, and Improved Liver Pathology in Ethanol-Induced Liver Injury in Rats.* *J Biomed Biotechnol* ;July 6. doi: 10

Somchit MN, Zuraini A, Bustamam AA, Somchit N, Sulaiman MR, Noratunlina R. (2005). *Protective activity of turmeric (Curcuma longa) in paracetamol-induced hepatotoxicity in rats.* *Int J Pharmacol.* 2005; 1: 252–56.

Sulaiman, T.N.S. (2007). *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet, Cetakan Pertama.* Yogyakarta: Mitra Communications Indonesia. Halaman 149-153.

Supranto, J. (2000). *Teknik Sampling untuk Survei dan Eksperimen.* Jakarta; Penerbit PT Rineka Cipta

Suyanti, L. (2008). *Gambaran Histopatologi Hati dan Ginjal Tikus pada Pemberian Fraksi asam amino Non-protein Lamtoro Merah (Acacia villosa) pada Uji Toksisitas Akut.* *Buletin Peternakan,* 24 (1) : 34-42

Thoolen, B., Maronpot, R.M., Harada, T., Nyska, A., Rousseaux, C., Nolte, T., Malarkey, D.E., Kaufmann, W., Singh, B., Belpoggi, F., Ward, J.M. (2010). *Proliferative and Nonproliferative Lesions of The Rat and Mouse Hepatobiliary System.* *Toxicol Pathol,* 38 : 5-81.

- Tortora G.J., Derrickson B.H. 2009. *Principles of anatomy and physiology*. 12th ed. John Wiley and Sons. 959-63.
- Underwood, J.C.E., (1999). *Patologi Umum dan Sistemik ed 2*. Jakarta ; EGC pg. 483
- Wardiyati, T., Rinanto, Y., Sunarni, T., dan Azizah. (2012). *Pengaruh lingkungan terhadap bobot rimpang dan kadar kurkumin temulawak dan kunyit di Jawa dan Madura*. Malang : Fakultas Pertanian Universitas Brawijaya.
- WHO, (2006). *The WHO Model List of Essential Medicines (EML)*. 14th edition. Geneva : WHO Expert Committee, 2006; 1049-50.
- Wilmana, P.F., dan Gan, S., 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik AntiInflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*. Dalam: Gan, S., Setiabudy, R., dan Elysabeth, eds. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI, 237-239.
- Wresdiyanti, Made dan Astawan. (2004). *Diet Sehat dengan Makanan Berserat*. Solo : Tiga Serangkai.
- Wulandari, S. (2008). *Pengaruh Pemberian Curcuma domestica Terhadap Gambaran Histologi Hepar Mencit Balb/c yang Diberi Parasetamol*. Semarang : FK UNDIP.
- Zullies, I. (2010). *Cerdas mengenali obat*. Yogyakarta : Penerbit Kanisius