

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

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran Pada Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

PINGKAN NAIBAHO

41110082

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2016

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

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

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

PINGKAN NAIBAHO

41110082

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)

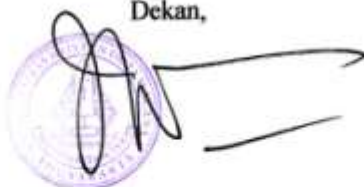
Tanda Tangan



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

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

**PENGARUH EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma longa*) TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL 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, 8 Januari 2016



Pingkan Naibaho

41110082

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **PINGKAN NAIBAHO**

NIM : **41110082**

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 GINJAL 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, 8 Januari 2016

Yang menyatakan,



Pingskan Naibaho

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan YME atas berkat, rahmat, penyertaan dan kasih karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul “Pengaruh Ekstrak Kunyit (*Curcuma longa*) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Yang Diinduksi Parasetamol”. Skripsi ini disusun dengan maksud untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta.

Penulisan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terimakasih kepada pihak-pihak yang tertulis dibawah ini:

1. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA, selaku dosen pembimbing utama skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi, koreksi, dan masukan yang memberi semangat sehingga penulisan skripsi ini dapat selesai sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan.
2. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp.FK, selaku dosen pembimbing pendamping skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi dan koreksi sehingga penulisan skripsi ini dapat selesai sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan.
3. dr. Lisa Kurnia Sari, M.Sc, Sp.PD, selaku dosen penguji skripsi yang telah memberikan masukan, kritik, saran dan pertanyaan-pertanyaan yang membangun sehingga penulis lebih mengkritisi dan mendalami penyelesaian penulisan skripsi.

4. Prof. Dr. dr. Soebijanto selaku dosen Penilai Kelayakan Etik Penelitian yang telah memberikan koreksi dan izin penelitian sehingga penelitian dapat dilaksanakan sesuai waktu yang telah ditetapkan.
5. Dr. dr. Rizaldy T. Pinzon, M.Kes., Sp.S, selaku dosen Penilai Kelayakan Etik Penelitian yang telah memberikan izin penelitian sehingga penelitian dapat dilaksanakan sesuai waktu yang telah ditetapkan.
6. Keluarga penulis yang sangat dicintai oma, papa, mama, kakak, adik beserta keluarga besar penulis yang ada di Manado yang telah mendukung penuh penulisan skripsi dengan motivasi, semangat dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan semangat dan sukacita.
7. Seluruh teman-teman angkatan 2011 Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana (khususnya sahabat terkasih Cindy Tamara Widigdo, Dewi Sartika Malau, Ayu putu Gayatri, dan Ingrid Patiung) atas dukungan dan doanya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan.
8. Seluruh dosen dan karyawan Fakultas Kedokteran Kristen Duta Wacana yang telah banyak membantu dan memberi dorongan kepada penulis.
9. Para teknisi LPPT UGM atas ketersediaannya memberi bantuan dalam pembuatan dan pengenceran ekstrak, perawatan serta pemeliharaan hewan coba selama penelitian di LPPT UGM.

Seluruh pihak yang telah penulis sebutkan biarlah Tuhan memberkati dan kasih karuniaNya menyertai kita semua. Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga menjadi masukan dan pengetahuan bagi semua pembaca.

Demikian ucapan ini penulis sampaikan dengan penuh kasih semoga skripsi ini dapat berguna bagi semua orang terlebih dalam bidang kesehatan.

Yogyakarta, 9 Januari 2016

Pingkan Naibaho

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 TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Masalah Penelitian.....	7
1.3. Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1 Bagi Peneliti.....	8
1.4.2 Bagi Tenaga Kesehatan.....	8
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	8
1.5 Keaslian Penelitian.....	8

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka.....	11
2.1.1 Kunyit.....	11
a. Klasifikasi.....	11
b. Deskripsi.....	11
c. Kandungan Kimia dan Manfaat.....	12
2.1.2 Ginjal.....	15
a. Anatomi dan Histologi Ginjal.....	16
2.1.3 Parasetamol.....	19
a. Definisi.....	19
b. Farmakokinetika.....	19
c. Toksisitas.....	20
d. Sediaan dan dosis.....	21
2.1.4 Kerusakan Ginjal Akibat Parasetamol.....	21
a. Patogenesis.....	22
b. Morfologi.....	24
2.1.5 Mekanisme Perlindungan Ekstrak Kunyit Terhadap Kerusakan Ginjal Akibat Overdosis Parasetamol.....	25
2.2 Landasan Teori.....	25
2.3 Kerangka Teori.....	27
2.4 Kerangka Konsep.....	28
2.5 Hipotesis.....	28

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
3.3 Populasi dan Sampling.....	30
3.3.1 Pengambilan Sample.....	30
3.3.2 Kriteria Inklusi.....	30
3.3.3 Kriteria Eksklusi.....	30

3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	30
3.4.1 Klasifikasi Variabel.....	30
3.4.2 Definisi Operasional.....	31
3.5 <i>Sample size</i>	32
3.6 Bahan dan Alat.....	33
3.6.1 Alat.....	33
3.6.2 Bahan.....	33
3.7 Pelaksanaan Penelitian.....	34
3.8 Analisis Data.....	44
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian.....	45
4.2 Pembahasan.....	51
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	56
5.2 Saran.....	56
DAFTAR PUSTAKA.....	57
LAMPIRAN	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Analisis normalitas data kelompok perlakuan dengan menggunakan uji <i>Shapiro-Wilk</i>	46
Tabel 2. Analisis statistik data pada kelompok perlakuan menggunakan uji <i>Kruskal-Wallis</i>	47
Tabel 3. Nilai p kerusakan ginjal antar kelompok perlakuan dengan uji <i>Mann-Whitney</i>	48

©UKDW

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1A. Tanaman Kunyit.....	12
Gambar 1B. Rimpang Segar dan Bubuk Kunyit.....	12
Gambar 2. Struktur dari Curcuminoid.....	13
Gambar 3A. Anatomi Ginjal.....	17
Gambar 3B. Nefron.....	17
Gambar 4. Korpuskulum Ginjal.....	18
Gambar 5. Metabolisme Parasetamol.....	23
Gambar 6. Kerangka Teori.....	27
Gambar 7. Kerangka Konsep.....	28
Gambar 8. Skema Desain Penelitian.....	35
Gambar 9. Rata-Rata Persentase Kerusakan Ginjal Mencit pada Masing-Masing Kelompok Perlakuan.....	45
Gambar 10. Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Semua Kelompok Perlakuan dan Kelompok D.O.....	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Konversi Perhitungan Dosis

Lampiran 2. Tabel Persentase Kerusakan Tubulus Proksimal

Lampiran 3. Hasil Uji Statistik Non-parametrik

Lampiran 4. Foto Hasil Dokumentasi

Lampiran 5. Keterangan Kelaiakan Etik

Lampiran 6. Keterangan Selesai Melakukan Penelitian di LPPT

©UKDW

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

ABSTRAK

Latar belakang. Kunyit (*Curcuma longa*) mengandung antioksidan yang melindungi sel terhadap kerusakan. Salah satu kandungan kimia yang terdapat didalamnya adalah kurkumin. Parasetamol adalah obat yang memiliki efek antipiretik serta analgesik dan menjadi obat yang umum di rumah tangga karena sering digunakan oleh masyarakat. Parasetamol dosis toksik dapat menimbulkan kerusakan sel ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi yang rentan terhadap kerusakan akibat paparan zat toksik dalam jumlah yang berlebih atau pada penggunaan jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan morfologi sel ginjal antara mencit yang diberi plasebo dan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol dan mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol.

Metode. Pada penelitian ini digunakan metode kuasi eksperimental dengan pola *post-test only control group design*. Sampel terdiri dari 36 ekor mencit jantan galur *Swiss*. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok yaitu K1 (tanpa perlakuan), K2 (ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari), K3 (parasetamol 13mg/25grBB/hari), K4 (ekstrak kunyit 2mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari), K5 (ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari) dan K6 (ekstrak kunyit 26mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari). Semua perlakuan diberikan secara peroral. Ekstrak kunyit diberikan selama 14 hari dan parasetamol diberikan selama 7 hari. Parameter kerusakan ginjal melalui perhitungan jumlah tubulus proksimal yang menutup dibagi jumlah seluruh tubulus proksimal kemudian dikali 100%. Uji analitik yang digunakan yaitu uji non-parametrik *Kruskall-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

Hasil. Adanya perbedaan bermakna antara K1, K2 dengan K3, K4, K5 dan K6 ($p < 0,05$). Kerusakan sel pada K4, K5 dan K6 lebih tinggi dibandingkan dengan K3. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara K1 dengan K2 ($p > 0,05$).

Kesimpulan. Terdapat perbedaan morfologi sel antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol. Peningkatan dosis ekstrak kunyit tidak meningkatkan efek proteksi terhadap ginjal yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci. Ginjal, Ekstrak kunyit, Kurkumin, Parasetamol.

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

ABSTRACT

Background. The turmeric (*Curcuma longa*) contains antioxidants that protect against cell damage. One of the chemical content contained in it is curcumin. Paracetamol is a drug that has the effect of antipyretic and analgesic and become common medications in the household because it is often used by the people. Toxic dose of paracetamol can cause damage to kidney cells. Kidney is the excretory organ that are vulnerable to damage caused by exposure to toxic substances in excessive amounts or long term use. This study aims to determine the morphological differences between the kidney cells of mice that were given a placebo and were given turmeric extract induced paracetamol and to know the effects of increasing doses of turmeric extract to the microscopic picture of kidney cells of mice which is induced by paracetamol.

Method. This research uses quasi experimental method with the pattern of post-test only control group design. Sample consists of 36 mice strain Swiss (male). Mice were divided into 6 groups: K1 (without treatment), K2 (turmeric extract 12mg/25grBW/day), K3 (paracetamol 13mg/25grBW/day), K4 (turmeric extract 2mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day), K5 (turmeric extract 12mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day) and K6 (turmeric extract 26mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day). All treatment is given orally. Turmeric extract is given for 14 days and paracetamol is given for 7 days. Parameter of kidney damage is calculation of the number of proximal tubules were closed divided by total number proximal tubules then multiplied by 100%. Analytical test used is non-parametric test of Kruskal-Wallis and Mann-Whitney.

Result. Significant difference between K1, K2 with K3, K4, K5 and K6 ($p < 0.05$). Cell damage in K4, K5 and K6 higher than K3. There is no significant difference between K1 to K2 ($p > 0.05$).

Conclusion. There are morphology differences of cells between mice given placebo with given turmeric extract induced paracetamol. Increased doses of turmeric extract does not increase the protective effect against kidney induced paracetamol.

Keywords. Kidney, Turmeric extract, Curcumin, Paracetamol.

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

ABSTRAK

Latar belakang. Kunyit (*Curcuma longa*) mengandung antioksidan yang melindungi sel terhadap kerusakan. Salah satu kandungan kimia yang terdapat didalamnya adalah kurkumin. Parasetamol adalah obat yang memiliki efek antipiretik serta analgesik dan menjadi obat yang umum di rumah tangga karena sering digunakan oleh masyarakat. Parasetamol dosis toksik dapat menimbulkan kerusakan sel ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi yang rentan terhadap kerusakan akibat paparan zat toksik dalam jumlah yang berlebih atau pada penggunaan jangka panjang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan morfologi sel ginjal antara mencit yang diberi plasebo dan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol dan mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis sel ginjal mencit yang diinduksi parasetamol.

Metode. Pada penelitian ini digunakan metode kuasi eksperimental dengan pola *post-test only control group design*. Sampel terdiri dari 36 ekor mencit jantan galur *Swiss*. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok yaitu K1 (tanpa perlakuan), K2 (ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari), K3 (parasetamol 13mg/25grBB/hari), K4 (ekstrak kunyit 2mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari), K5 (ekstrak kunyit 12mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari) dan K6 (ekstrak kunyit 26mg/25grBB/hari, dilanjutkan parasetamol 13mg/25grBB/hari). Semua perlakuan diberikan secara peroral. Ekstrak kunyit diberikan selama 14 hari dan parasetamol diberikan selama 7 hari. Parameter kerusakan ginjal melalui perhitungan jumlah tubulus proksimal yang menutup dibagi jumlah seluruh tubulus proksimal kemudian dikali 100%. Uji analitik yang digunakan yaitu uji non-parametrik *Kruskall-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

Hasil. Adanya perbedaan bermakna antara K1, K2 dengan K3, K4, K5 dan K6 ($p < 0,05$). Kerusakan sel pada K4, K5 dan K6 lebih tinggi dibandingkan dengan K3. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara K1 dengan K2 ($p > 0,05$).

Kesimpulan. Terdapat perbedaan morfologi sel antara mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol. Peningkatan dosis ekstrak kunyit tidak meningkatkan efek proteksi terhadap ginjal yang diinduksi parasetamol.

Kata kunci. Ginjal, Ekstrak kunyit, Kurkumin, Parasetamol.

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

ABSTRACT

Background. The turmeric (*Curcuma longa*) contains antioxidants that protect against cell damage. One of the chemical content contained in it is curcumin. Paracetamol is a drug that has the effect of antipyretic and analgesic and become common medications in the household because it is often used by the people. Toxic dose of paracetamol can cause damage to kidney cells. Kidney is the excretory organ that are vulnerable to damage caused by exposure to toxic substances in excessive amounts or long term use. This study aims to determine the morphological differences between the kidney cells of mice that were given a placebo and were given turmeric extract induced paracetamol and to know the effects of increasing doses of turmeric extract to the microscopic picture of kidney cells of mice which is induced by paracetamol.

Method. This research uses quasi experimental method with the pattern of post-test only control group design. Sample consists of 36 mice strain Swiss (male). Mice were divided into 6 groups: K1 (without treatment), K2 (turmeric extract 12mg/25grBW/day), K3 (paracetamol 13mg/25grBW/day), K4 (turmeric extract 2mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day), K5 (turmeric extract 12mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day) and K6 (turmeric extract 26mg/25grBW/day, continued paracetamol 13mg/25grBW/day). All treatment is given orally. Turmeric extract is given for 14 days and paracetamol is given for 7 days. Parameter of kidney damage is calculation of the number of proximal tubules were closed divided by total number proximal tubules then multiplied by 100%. Analytical test used is non-parametric test of Kruskal-Wallis and Mann-Whitney.

Result. Significant difference between K1, K2 with K3, K4, K5 and K6 ($p < 0.05$). Cell damage in K4, K5 and K6 higher than K3. There is no significant difference between K1 to K2 ($p > 0.05$).

Conclusion. There are morphology differences of cells between mice given placebo with given turmeric extract induced paracetamol. Increased doses of turmeric extract does not increase the protective effect against kidney induced paracetamol.

Keywords. Kidney, Turmeric extract, Curcumin, Paracetamol.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Tahun-tahun terakhir ini muncul suatu fenomena dimana pengobatan tradisional mulai digali kembali kemanfaatannya (*Back to nature*). Fenomena ini mungkin terjadi karena masyarakat enggan untuk pergi ke dokter, sebab biayanya mahal dan obat-obat yang diberikan sering memberikan efek toksik (Indraswari *et al*, 2004).

Obat tradisional sejak dahulu mempunyai manfaat yang besar antara lain dalam menjaga kesehatan dan mengobati penyakit, sehingga sampai saat ini obat tradisional masih sering digunakan oleh masyarakat. Keanekaragaman hayati yang terdapat di Indonesia lebih dari 25.000-30.000 spesies tanaman dan sekitar 6.000 di antaranya jenis tanaman tersebut memiliki potensi untuk dijadikan tanaman obat. Salah satu tanaman obat yang telah lama dikenal dan dibudidayakan adalah kunyit (*Curcuma longa* atau *Curcuma domestica*) (Winarsih *et al*, 2012).

Salah satu kandungan zat-zat kimia yang terdapat dalam rimpang kunyit adalah zat warna kurkuminoid (kurkumin, desmetoksikurkumin, dan bisdesmetoksikurkumin). Pada ekstrak mentah rimpang kunyit terkandung sekitar 70-76% kurkumin, 16% desmetoksikurkumin dan 8% bisdesmetoksikurkumin (Perwitasari, 2010).

Kurkumin (*diferuloylmethane*) merupakan komponen bioaktif kuning utama pada kunyit yang telah terbukti memiliki spektrum efek terapi yang luas pada penelitian-penelitian sebelumnya, seperti antiinflamasi, antioksidan, antikarsinogenik, antibakteri, antijamur, antiprotozoal, antiviral dan antiulser. Munculnya efek antikanker ini terutama dimediasi melalui induksi apoptosis (Chattopadhyay *et al.*, 2004).

Dosis konsumsi kunyit pada manusia adalah 500 mg – 8000 mg kunyit bubuk setiap harinya (Alschuler, 2013), sedangkan dosis kunyit 3-6 g / hari telah diteliti memiliki efek protektif terhadap ulser dan dosis oral harian kurkumin 3.600 mg umumnya digunakan dalam uji klinis, tetapi dosis kurkumin hingga 8 g / hari telah digunakan pada pasien dengan kanker pankreas stadium lanjut (Drugs, 2009).

Penelitian yang dilakukan Ari Setyo Rini pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol dilaporkan bahwa kunyit memiliki efek nefroprotektor lebih kuat dibandingkan dengan putri malu (*Mimosa pudica Linn*) (Rini *et al*, 2013).

Pada penelitian sebelumnya juga, dilaporkan bahwa kurkumin diberikan kepada tikus wistar, *guinea pig* dan monyet baik jantan maupun betina dengan dosis 300mg/kg berat badan. Setelah dilakukan observasi tidak ditemukan kelainan patologis, kelainan perilaku dan tidak ada mortalitas (Chattopadhyay *et al*, 2004).

Keadaan homeostatis tubuh manusia salah satunya dipertahankan oleh ginjal dengan cara mengeliminasi zat-zat, terutama obat peroral. Namun, ginjal memiliki kemampuan yang terbatas untuk dapat menjalankan fungsinya. Hal ini menyebabkan obat dapat tertimbun di dalam ginjal dan berakibat terjadinya

cedera pada tubulus proksimal. Salah satu obat yang dapat merusak ginjal adalah parasetamol (Rini *et al*, 2013).

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Obat ini juga memiliki efek analgesik yang serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang (Gunawan *et al*, 2012).

Sifat farmakologi yang ditoleransi dengan baik, sedikit efek samping, dan dapat diperoleh tanpa resep membuat obat ini dikenal sebagai antipiretik yang umum di rumah tangga. Alasan tersebut juga menjadikan parasetamol sebagai salah satu obat yang paling sering menyebabkan kematian akibat keracunan (*self poisoning*) yang disebabkan karena terjadinya penyalahgunaan obat (Maulana, 2010).

Dosis parasetamol yang lebih dari 4 g/hari tidak dianjurkan dan adanya riwayat alkoholisme menjadi kontraindikasi pada dosis ini. Pada dosis besar, obat ini bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan hati dan ginjal (Katzung, 2012).

Lebih dari satu miliar tablet terjual setiap tahunnya di Amerika Serikat saja dan diperkirakan lebih dari 56.000 kunjungan gawatdarurat serta 500 kematian terjadi di Amerika Serikat setiap tahunnya akibat keracunan parasetamol, baik overdosis disengaja maupun tidak disengaja (Adeyene & Olagunju, 2008).

Dalam sebuah studi 2011 yang diterbitkan dalam *British Journal of Clinical Pharmacology*, peneliti meneliti 663 orang yang dirawat di rumah sakit untuk

kasus toksisitas hati akut berhubungan dengan parasetamol. Studi ini menemukan bahwa 70% dari pasien mengonsumsi dosis tunggal yang besar dan 25% mengonsumsi parasetamol jangka panjang yang mengakibatkan overdosis. Kebanyakan dari mereka yang mengonsumsi dosis tunggal yang besar mengakui bahwa mereka mencoba bunuh diri, sementara mereka yang mengonsumsi parasetamol jangka panjang berusaha untuk mengobati rasa nyeri. Hasil studi ini juga mengungkapkan bahwa mereka yang menunda pengobatan atau mengonsumsi dosis besar dalam jangka waktu yang lama memiliki risiko kematian yang lebih tinggi. Siapa pun yang mengonsumsi parasetamol karena nyeri kronis memiliki risiko besar terjadinya overdosis. Hal ini dikarenakan parasetamol yang dijual bebas (*Over The Counter*) / tanpa resep dokter dan mungkin orang-orang yang mengonsumsinya tidak menyadari jumlah / dosis parasetamol yang mereka telan (Drugwatch, 2015).

Parasetamol dikenal sebagai toksik, baik hati maupun jaringan ekstrahepatik. Nekrosis hati yang diinduksi parasetamol telah dipelajari secara ekstensif, tetapi manifestasi ekstrahepatik tidak dijelaskan secara komprehensif dalam literatur dan beberapa laporan kasus telah berusaha untuk mendefinisikan pasien yang mengalami peningkatan risiko nefrotoksitas karena induksi parasetamol. Mereka mengasumsikan bahwa pasien yang beresiko mungkin mirip dengan mereka yang beresiko hepatotoksitas. Namun secara keseluruhan, insufisiensi ginjal terjadi pada sekitar 1-2% dari pasien dengan overdosis parasetamol (Mazer & Perrone, 2008).

Kerusakan ginjal karena zat toksik dapat diidentifikasi berdasarkan peningkatan kadar ureum dan kreatinin plasma disertai dengan perubahan struktur histologi, yaitu nekrosis tubular akut yang secara morfologi ditandai dengan dekstruksi epitel tubulus proksimal. Sel epitel tubulus proksimal peka terhadap anoksia dan mudah hancur karena keracunan akibat kontak dengan bahan-bahan yang diekskresikan melalui ginjal. Pada nekrosis tubular akut nefrotoksik terlihat gambaran korteks ginjal pucat, ginjal membesar dan edem, kongesti piramid, vakuolisasi sitoplasma sel epitel tubulus dan terbanyak di tubulus proksimal (Anggriani, 2008).

Salah satu penanganan dari overdosis parasetamol adalah pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) melalui oral atau intravena. NAC adalah prekursor glutation dan telah terbukti dapat mengurangi toksisitas parasetamol terlebih khusus pada hepar (Loh & Ponampalam, 2006). NAC terbukti tidak dapat melindungi ginjal dari nefrotoksisitas parasetamol karena patogenesis nekrosis sel tubulus ginjal berbeda dengan hepatosit. Kerusakan langsung pada sel tubulus ginjal yaitu melalui mekanisme apoptosis sel tubulus ginjal karena stres ER (*Endoplasmic Reticulum*) (Lorz *et al*, 2004).

Mekanisme lain dari kerusakan sel tubulus ginjal yaitu penurunan produksi prostaglandin ginjal yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga aliran darah dan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) menurun. Hal ini menimbulkan hipoksia, iskemia dan nekrosis sel tubulus ginjal (Pakravan *et al*, 2007).

Sedangkan kerusakan sekunder pada ginjal yang berhubungan dengan gagal hati akibat toksisitas NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*) saat cadangan glutathion di plasma sudah habis. NAPQI yang merupakan metabolit toksik akan dibawa darah menuju ke ginjal yang kemudian dapat menyebabkan nekrosis tubulus ginjal (Rini dkk, 2013).

Hal inilah yang membuat parasetamol direkomendasikan untuk digunakan hanya dalam jumlah dan jangka waktu yang terbatas. Kunyit (*Curcuma longa*) bermanfaat bagi ginjal karena langsung mengikat metabolit beracun dari parasetamol dan mengurangi daya tarik metabolit parasetamol terhadap protein hati. Selain itu telah dilaporkan bahwa mengkonsumsi kunyit dapat meningkatkan konsentrasi GSH (*Glutathione*) hati (Khorsandi & Orazizadeh, 2008).

Karena adanya perbedaan mekanisme kerusakan sel tubulus ginjal dengan hepatosit, maka terapi NAC tidak efektif untuk keadaan nefrotoksik akibat parasetamol. Oleh karena itu, diperlukan terapi baru untuk mencegah gagal ginjal akut akibat nefrotoksitas. Penggunaan parasetamol yang sangat banyak oleh masyarakat menyebabkan kejadian overdosis parasetamol, selain itu penggunaan parasetamol dalam waktu yang lama juga dapat menimbulkan efek toksik pada ginjal. Di sisi lain, penggunaan obat-obat herbal dalam hal ini kunyit (*Curcuma longa*) oleh masyarakat semakin banyak, sehingga peneliti akan melakukan penelitian mengenai efek proteksi ekstrak kunyit terhadap nefrotoksitas parasetamol.

1.2 Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

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

1.3 Tujuan Penelitian

- Tujuan umum
 1. Untuk mengetahui perbedaan antara morfologi sel di ginjal pada mencit yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol.
- Tujuan khusus
 1. Untuk mengetahui gambaran mikroskopik pada ginjal mencit antara yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit yang diinduksi parasetamol.
 2. Untuk mengetahui efek peningkatan dosis ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopik pada ginjal mencit yang diinduksi parasetamol.

1.4 Manfaat Penelitian

- Bagi Peneliti

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

- Bagi Tenaga Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek samping parasetamol dosis tinggi dan pengaruh ekstrak kunyit untuk mencegah kerusakan ginjal serta penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

- Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang efek protektif ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) terhadap ginjal yang disebabkan oleh dosis berlebih / overdosis parasetamol.

1.5 Keaslian Penelitian

Ada beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya mengenai pengaruh kurkumin. Penelitian pertama dilakukan oleh Khorsandi & Orazizadeh tahun 2008. Mereka meneliti tentang efek proteksi ekstrak kunyit yang diinduksi asetaminofen pada ginjal tikus yang dilakukan di Iran dengan menggunakan desain eksperimental. Tikus dibagi secara acak dalam 6 grup dan setiap grup terdiri dari 10 tikus. Enam grup tersebut terdiri dari grup kontrol yang hanya diberi salin normal, grup kunyit yang hanya diberi 1000 mg/kg ekstrak kunyit, grup kontrol positif yang hanya diberi 500 mg/kg asetaminofen, dan tiga grup

perlakuan yang diberi asetaminofen dan ekstrak kunyit dengan dosis berbeda (400, 800, 1000 mg/kg). Mereka menyimpulkan bahwa kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*), kreatinin dan asam urat berkurang pada kelompok perlakuan dan nekrosis ginjal berkurang pada kelompok perlakuan.

Penelitian kedua dilakukan oleh Prakoso tahun 2008. Dia meneliti tentang pengaruh pemberian ekstrak kunyit terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c jantan dan betina yang diberi parasetamol yang dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang selama kurang lebih tiga setengah bulan dengan menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Mencit dibagi menjadi 6 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 6 mencit. Enam kelompok tersebut terdiri dari kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan, hanya diberikan pakan standar, kelompok P1 diberi parasetamol 3,5 mg selama 1 minggu, kelompok P2 diberikan 3 mg ekstrak kunyit selama 2 minggu. P3, P4, dan P5 diberikan ekstrak kunyit dengan dosis bertingkat, masing-masing 3 mg, 6 mg, 12 mg selama dua minggu pertama, kemudian setelah itu diberikan parasetamol 3,5 mg selama 1 minggu. Dia menyimpulkan bahwa kunyit berpengaruh melindungi ginjal mencit Swiss terhadap efek yang ditimbulkan akibat pemberian parasetamol.

Penelitian yang akan dilakukan peneliti saat ini dilakukan di Universitas Gajah Mada dan Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta dengan menggunakan metode kuasi eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Subjek yang akan digunakan adalah mencit jantan galur Swiss dengan berat ± 25 gr, yang dibagi menjadi 6 kelompok dan setiap kelompok

terdiri dari 6 ekor mencit. Dosis parasetamol yang digunakan adalah 13mg/25grBB dan dosis ekstrak kunyit adalah 2mg/25grBB, 12mg/25grBB dan 26mg/25grBB.

©UKDW

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Ada perbedaan antara morfologi sel di ginjal yang diberi plasebo dengan yang diberi ekstrak kunyit.
2. Ekstrak kunyit tidak memiliki efek proteksi yang potensial terhadap kerusakan ginjal yang diinduksi parasetamol.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian di atas dikemukakan saran sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai bahan atau zat yang dapat meningkatkan bioavailabilitas kurkumin sehingga dapat meningkatkan efektivitas kurkumin dalam mengobati dan mencegah berbagai penyakit.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kunyit terhadap gambaran histologi mencit dengan dosis yang lebih besar dan waktu pemberian yang lebih lama terhadap kerusakan ginjal akibat parasetamol

DAFTAR PUSTAKA

- Adeyene, A., Olagunju, O. (2008) Protective effect of oral ascorbic acid (Vitamin C) on acetaminophen-induced renal injury in rats. *African Journal of Biomedical Research*. 12 (1) pp. 55-61.
- Alschuler, L. (2013) Turmeric—An Overview of the Research and Clinical Indications. Available from: <http://www.drlise.net/attachments/tumeric.pdf> [Accessed 18 February 2015].
- American Botanical Council. (2009) Turmeric [Internet]. Available from: <http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue84/article3450.html> [Accessed 10 January 2015].
- Anggriani, Y. (2008) Pengaruh pemberian teh kombucha dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histologi ginjal mencit Balb/c. Skripsi, Universitas Diponegoro.
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R. (2004) Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*. 87 (1) pp. 44-53.
- Drugs. (2009) Turmeric (Curcuma longa) [Internet]. Available from: <http://www.drugs.com/npp/turmeric.html> [Accessed 3 December 2014].
- Drugwatch. (2015) Tylenol (acetaminophen) [Internet]. Available from: <http://www.drugwatch.com/tylenol> [Accessed 29 January 2015].
- El-Zawahry, B., Abu El-Kheir, E. (2007) The protective effect of curcumin against gentamicin-induced renal dysfunction and oxidative stress in male albino rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 29 pp. 546-556.

- Eroschenko, V. (2010) *Atlas histologi diFiore dengan korelasi fungsional*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC.
- Greenstein, B. & Greenstein, A. (2007) *Concise clinical pharmacology*. Britain: Pharmaceutical Press.
- Gunawan, S., Setiabudy, R., Nafrialdi., Elysabeth. (2012) *Farmakologi dan Terapi*. Edisi ke-5. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- He, Yan., Yue, Yuan., Zheng, Xi., Zhang, Kun., Chen, Shaohua., Du, Zhiyun. (2015) Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked?. *International Journal of Molecular Diversity Preservation International (MDPI)*.
- Indraswari, I. C., Kalsum, U., Sudjari. (2004) Pengaruh pemberian temulawak pada lambung tikus yang mengalami ulkus peptikum akibat induksi indometasin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2 (2) pp. 96-99.
- James, L., Mayeux, P., Hinson, J. (2003) Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *American Society For Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 31 (12) pp. 1499-1506.
- Johnson, R., Feehally, J., Floege, J. (2015) *Comprehensive clinical nephrology*. 5th ed. USA: Elsevier Saunders.
- Kandis, H., Erkan, M., Yildirim, U., Gunes, H., Erbas, M., Yildirim, H., Gezer, S., Kara, I. (2010) Comparison of the effects of N-acetyl cysteine and erdosteine in rats with renal injury caused by paracetamol intoxication. *Human and Experimental Toxicology*. 30 (9) pp. 1350-1358.
- Katzung, B. (2012) *Farmakologi Dasar & Klinik*. Edisi ke-10. Jakarta: EGC.

- Khorsandi, L., Orazizadeh, M. (2008) Protective effect of *Curcuma longa* extract on acetaminophen induced nephrotoxicity in mice. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 16 (3) pp. 155-159.
- Koš'alova, D., Bezakova, L., Račkova, L., Mošovska, S., Šturdik, E. (2013) Therapeutic potential of curcumin in medicinal chemistry. *Acta Chimica Slovaca*. 6 (1) pp.89-99.
- Kumar, V., Cotran, R., Robbins, S. (2012) *Buku ajar Patologi*. Volume 2. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.
- Kurniawan, C. (2013) Uji Sitotoksitas Ekstrak *Curcuma longa* Terhadap Sel Kanker Serviks (HeLa) Studi In Vitro. Skripsi, Universitas Kristen Duta Wacana.
- Laurence, D.R., Bacharach, A.L. (1964) Evaluation of drugs activities: Pharmacometrics. London: Academic Press.
- Li, S., Yuan, W., Deng, G., Wang, P., Yang, P., Aggarwal, B. (2011) Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa*). *Pharmaceutical Crops*. 2 pp. 28-54.
- Lintong, P. (2005) *Bahan ajar patologi anatomi ginjal dan saluran kencing bagian bawah*. Manado: Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, pp. 94-115.
- Loh, C., Ponampalam, R. (2006) Nephrotoxicity associated with acute paracetamol overdose: a case report and review of the literature. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 13 (2) pp. 105-110.
- Lorz, C., Justo, P., Sanz, A., Subira, D., Egido, J., Ortiz, A. (2004) Paracetamol-induced renal tubular injury: A role for ER stress. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15 (2) pp. 380-389.

- Mahendra, B. (2006) *13 jenis tanaman obat ampuh*. Jakarta: Penebar Swadaya.
- Maulana, A. (2010) Pengaruh ekstrak tauge (*Phaseolus radiatus*) terhadap kerusakan sel ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol. Skripsi, Universitas Sebelas Maret.
- Mazer, M., Perrone, J. (2008) Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Journal of Medical Toxicology*. 4 (1) pp. 2-6.
- Medscape. (2014) Acetaminophen Toxicity [Internet]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/820200-overview> [Accessed 7 February 2014].
- Mescher, A. (2012) *Histologi dasar JUNQUEIRA teks & atlas*. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.
- Mitchell, N., Kumar, V., Abbas, K., (2007) *Buku Saku Dasar Patologis Penyakit*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.
- National Health Service. (2014) Painkillers, paracetamol [Internet]. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Painkillers-paracetamol/Pages/Introduction.aspx> [Accessed 20 December 2014].
- National Tropical Botanical Garden. (2015) Curcuma longa [Internet]. Available from: http://ntbg.org/plants/plant_details.php?plantid=3652 [Accessed 10 January 2015].
- Nurrochmad, A. (2004) REVIEW: Pandangan baru kurkumin dan aktivitasnya sebagai antikanker. *Biofarmasi*. 2 (2) pp. 75-80.

- Pakravan, N., Bateman, D., Goddard, J. (2007) Effect of acute paracetamol overdose on changes in serum and urine electrolytes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 64 (6) pp. 824–832.
- Perwitasari, N. (2010) Pengaruh pemberian sari kunyit kuning (*Curcuma longa*) terhadap kerusakan sel hepar mencit yang diinduksi parasetamol. Skripsi, Universitas Sebelas Maret.
- Phurailatpam, S., Sen-Mandi, S., Sharma, G. (2013) Genetic diversity of turmeric (*Curcuma longa*) accessions of manipur. *International Journal of Research and Reviews in Pharmacy and Applied science*. 3 (5) pp. 599-608.
- Pizzorno, J. & Murray, M. (2013) *Textbook of natural medicine*. 4th ed. USA: Elsevier Churchill Livingstone.
- Prakoso, B. (2008) Pengaruh pemberian ekstrak kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit balb/c yang diberi parasetamol. Skripsi, Universitas Diponegoro.
- Rini, A., Hairrudin, Sugiyanta. (2013) Efektivitas ekstrak putri malu (*Mimosa pudica* Linn.) sebagai nefroprotektor pada tikus wistar yang diinduksi parasetamol dosis toksik. *Jurnal Pustaka Kesehatan*. September, 1 (1) pp. 15-19.
- Shiddiqi, T. (2008) Pengaruh minyak jintan (*Nigella sativa*) terhadap kerusakan histologis ginjal mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi parasetamol. Skripsi, Universitas Sebelas Maret.
- Sihardo, L. (2006) Pengaruh pemberian minyak pandanus conoideus terhadap gambaran histologis ginjal pada mencit swiss yang di infeksi plasmodium berghei anka. Karya Tulis Ilmiah, Universitas Diponegoro.

- Sondakh, P. (2012) *Gambaran histopatologi ginjal tikus wistar (Rattus norvegicus) yang telah diinduksi gentamisin terhadap pemberian jahe (Zingiber officinale)*. Skripsi, Universitas Sam Ratulangi.
- Stangarlin, J.R., Balbi-Pena, M.I., Becker, A., Franzener, G., Lopes, M.C., Schwan-Estrada, K.R.F. (2006) Control of *Alternaria solani* in tomato by *Curcuma longa* extracts and curcumin-II. In vivo evaluation. *Fitopatologia Brasileira*. 31 (4) pp. 401-404.
- Suntoro, H. (1983) *Metode pewarnaan (histologi dan histokimia)*. Jakarta: Bhratara Karya Aksara.
- Supranto, J. (2006) *Teknik sampling untuk survei dan eksperimen*. Jakarta: PT Rineka Cipta.
- Syaifuddin. (2001) *Fungsi Sistem Tubuh Manusia*. Jakarta: Penerbit Widya Medika.
- Taal, M., Chertow, G., Marsden, P., Skorecki, K., Yu, A., Brenner, B. (2012) *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. USA: Elsevier Saunders.
- Tortora, G. & Derrickson, B. (2011) *Principles of anatomy & physiology*. Volume 2. 13th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Trujillo, J., Chirino, Y., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A., Tapia, E., Pedraza-Chaverri, J. (2013) Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biology*. 1 (1) pp. 448-456.
- Venkatesan, N., Punithavathi, D., Arumugam, V. (2000) Curcumin prevents adriamycin nephrotoxicity in rats. *British Journal of Pharmacology*. 129 (2) pp. 231-234.

Waring, S., Jamie, H., Leggett, E. (2010) Delayed onset of acute renal failure after significant paracetamol overdose: A case series. *Human and Experimental Toxicology*. 29 (1) pp. 63-68.

Wilken, R., Veena, M., Wang, M., Srivatsan, E. (2011) Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*. 10 (12) pp. 1-19.

Winarsih, W., Wientarsih, I., Sulistyawati, N., Wahyudina, I. (2012) Uji toksisitas akut ekstrak rimpang kunyit pada mencit: Kajian histopatologis, lambung, hati, dan ginjal. *Jurnal Veteriner*. 13 (4) pp. 402-109.

©UKDW