

**EFEK PROTEKSI EKSTRAK TEMULAWAK  
(*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL  
MENCIT YANG DIBERI GENTAMISIN**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Pada  
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

**BONTOR DANIEL SINAGA**

**41130064**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA**

**2017**

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul :

### **EFEK PROTEKSI EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT YANG DIBERI GENTAMISIN**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

**BONTOR DANIEL SINAGA**  
**41130064**

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana  
dan dinyatakan **DITERIMA**  
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada tanggal 7 Agustus 2017

**Nama Dosen**

**Tanda Tangan**

1. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK  
( Dosen Pembimbing I )

2. dr. Tejo Jayadi, Sp. PA  
( Dosen Pembimbing II )

3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA  
( Dosen Penguji )

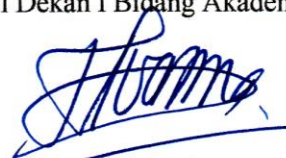


**Yogyakarta, 9 Agustus 2017**

**Disahkan oleh :**

Dekan,

Wakil Dekan I Bidang Akademik



**Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA.**

**dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc**

## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul:

**EFEK PROTEKSI EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza*  
Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT  
YANG DIBERI GENTAMISIN**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian 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 dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenakan sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 9 Agustus 2017



**Bontor Daniel Sinaga**  
41130064

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

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

Nama : **Bontor Daniel Sinaga**

Nim : **41130064**

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 yang berjudul :

### **EFEK PROTEKSI EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT YANG DIBERI GENTAMISIN**

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 dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya,

Yogyakarta, 9 Agustus 2017  
Yang menyatakan,



**Bontor Daniel Sinaga**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat, kekuatan, dan kasih-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Efek Proteksi Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Mencit Yang Diberi Gentamisin”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah banyak menghadapi kendala, namun berkat dorongan dan dukungan dari berbagai pihak membuat penulis mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan baik. Penulis menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Sulanto Saleh Danu, Sp. FK selaku dosen pembimbing I, yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, memberikan ilmu, serta membimbing dengan penuh kesabaran selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
2. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA selaku dosen pembimbing II, yang telah memberikan masukan, kritik, waktu, tenaga serta saran yang membangun sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai.
3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana sekaligus dosen penguji, yang telah memberikan izin penelitian, masukan, kritik, serta saran yang membangun selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.

4. Laboratorium Gizi, Pusat Studi Pangan dan Gizi, Universitas Gadjah Mada sebagai tempat pelaksanaan penelitian ini, dan khususnya kepada Pak Yuli sebagai ketua Laboratorium beserta jajarannya yang telah memberikan izin dan bantuan sehingga penelitian ini dapat terlaksana.
5. dr. Bowo Widiasmoko Sp. PD dan Dr. dr. Nining Sri W, Sp.PK selaku dosen penilai kelaikan etik yang telah memberikan izin dalam penelitian ini.
6. Dahlan Primadi Sinaga dan Bahtra Yenni Warita selaku orang tua penulis untuk kesabaran, kasih, dukungan, doa, dan penghiburan dalam masa senang dan sulit dalam penulisan karya tulis ilmiah ini.
7. Teman-teman yang paling penulis sayangi, Mega Dwi Putri, Kezia Dewi, Gihon Anandianto, Beatric Chindy, Diajeng Mahanani, Adelia Novia, Fandry Tumiwa, Clara Devty, dan Angelica Safilia yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi selama masa penulisan karya tulis ilmiah ini.
8. Kevin Aditya Kristanto selaku rekan penulis yang selalu mendukung, mendampingi, dan menyemangati penulis hingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
9. Intan Novi Dewantary sebagai pendamping penulis yang selalu mengingatkan, memberi semangat dan mendukung selalu dalam pengerjaan karya tulis ilmiah ini.

10. Teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta angkatan 2013 yang selalu saling mendukung dan memberikan semangat di masa skripsi ini.
11. Teman-teman KKN kelompok 30 Dusun Banaran Kidul yang telah mendukung dan memberi motivasi pada penulis dalam mengerjakan skripsi di sela-sela KKN.
12. Pihak-pihak lain yang sudah membantu penulis dalam penyusunan karya tulis ilmiah, yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.

Penulis sadar bahwa masih banyak kekurangan dalam karya tulis ilmiah ini. Penulis menerima kritik, saran, dan masukan terkait karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat berguna bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan pelayanan kesehatan di Indonesia. Terima kasih.

**Yogyakarta, 9 Agustus 2017**

**Penulis,**

**Bontor Daniel Sinaga**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
ABSTRAK .....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Masalah Penelitian .....	5
1.3 Tujuan Penelitian	
1.3.1 Tujuan Umum .....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Bagi Peneliti .....	6
1.4.2 Bagi Instansi Kesehatan .....	6
1.4.3 Bagi Masyarakat.....	6
1.5 Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Tinjauan pustaka	
2.1.1. Temulawak	
2.1.1.1. Uraian Tanaman .....	12
2.1.1.2. Klasifikasi Tumbuhan .....	12
2.1.1.3. Morfologi Tumbuhan .....	13
2.1.1.4. Kandungan dan Manfaat.....	15
2.1.1.5. Manfaat Temulawak Sebagai Nefroprotektor .....	16
2.1.2 Ginjal	
2.1.2.1. Anatomi Ginjal .....	17
2.1.2.2. Histologi Ginjal .....	19



2.1.2.3. Fisiologi Ginjal.....	21
2.1.2.4. Patologi Ginjal.....	22
2.1.3 Gentamisin	
2.1.3.1. Definisi .....	23
2.1.3.2. Mekanisme Kerja.....	24
2.1.3.3. Farmakokinetik.....	26
2.1.3.4. Efek Samping .....	27
2.1.3.5. Nefrotoksisitas Gentamisin .....	30
2.2. Landasan Teori.....	33
2.3. Kerangka Teori.....	35
2.4. Kerangka Konsep .....	36
2.5. Hipotesis.....	37

### BAB III METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	38
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	38
3.3 Populasi dan Sampling	
3.3.1. Pengambilan Sampel.....	38
3.3.2. Kriteria Inklusi .....	39
3.3.3. Kriteria Eksklusi.....	39
3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	
3.4.1. Klasifikasi Variabel.....	39
3.4.2. Definisi operasional .....	40
3.5 <i>Sample Size</i> (Perhitungan Besar Sampel).....	42
3.6 Alat dan Bahan	
3.6.1. Alat.....	44
3.6.2. Bahan .....	44
3.7 Etika Penelitian.....	45
3.8 Pelaksanaan Penelitian	
3.8.1. Perlakuan Hewan Uji .....	46
3.8.2. Pelaksanaan Perlakuan .....	47
3.8.3. Pembuatan Ekstrak Temulawak.....	49
3.8.4. Perhitungan Dosis	
3.8.4.1 Dosis Gentamisin .....	50
3.8.4.2 Dosis Temulawak.....	50
3.8.5. Pembuatan Preparat Histopatologi Ginjal.....	52
3.8.6. Pembacaan Hasil .....	54
3.9 Analisis Data .....	55
3.10 Keterbatasan Penelitian.....	56

### BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian .....	57
4.2 Pembahasan.....	62

**BAB V KESIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Kesimpulan .....	68
5.2 Saran.....	68
 DAFTAR PUSTAKA .....	 69
LAMPIRAN.....	77

©UKDW

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian.....	9
Tabel 4.1. Uji <i>Shapiro-Wilk</i> dan Uji <i>Levene Statistic</i> .....	58
Tabel 4.2. Uji non-parametrik data dengan uji <i>Kruskall-Wallis</i> .....	59
Tabel 4.3. Uji Mann-Whitney terhadap nilai p antar kelompok.....	60

©UKDW

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Temulawak .....	14
Gambar 2.2. Kurkuminoid .....	16
Gambar 2.3. Anatomi Ginjal.....	18
Gambar 4.1. Rerata presentase kerusakan ginjal mencit.....	57
Gambar 4.2. Gambaran histopatologi tiap kelompok .....	61

©UKDW

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Presentase Kerusakan Tubulus Proksimal Ginjal Mencit ....	78
Lampiran 2. Hasil uji non-parametrik dengan menggunakan <i>Mann-Whitney</i> ....	80
Lampiran 3. Hasil pemeriksaan histopatologi secara kualitatif .....	85
Lampiran 4. Foto Hasil Dokumentasi Penelitian .....	86

©UKDW

**EFEK PROTEKSI EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza*  
Roxb.) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GINJAL MENCIT  
YANG DIBERI GENTAMISIN**

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) merupakan salah satu tanaman obat keluarga yang berkhasiat. Tanaman dari keluarga *Curcuma* ini mengandung kurkumin dan xanthorizol yang dapat melindungi dan mengurangi kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh toksisitas. Gentamisin merupakan pengobatan lini pertama kasus infeksi berat. Gentamisin dosis toksik dapat menimbulkan kerusakan sel ginjal. Ginjal merupakan organ ekskresi yang rentan terhadap kerusakan akibat paparan zat toksik dalam jumlah berlebih atau pada penggunaan jangka panjang.

**Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah terdapat efek proteksi dari ekstrak temulawak terhadap ginjal mencit yang akan diberi dengan gentamisin

**Metode:** Metode penelitian yang digunakan adalah *post-test only control group design*. Penelitian ini menggunakan hewan coba yang terdiri dari 30 mencit jantan galur Swiss akan dibagi menjadi 5 kelompok yaitu K(-) (tanpa perlakuan), K(+) (gentamisin 0,13 mg/25 gBB/hari), P1 (ekstrak temulawak dosis 3,25 mg/25 gBB/hari, dilanjutkan gentamisin 0,13 mg/25 gBB/hari), P2 (ekstrak temulawak dosis 6,5 mg/25 gBB/hari, dilanjutkan gentamisin 0,13 mg/25 gBB/hari), dan P3 (ekstrak temulawak dosis 9,75 mg/25 gBB/hari, dilanjutkan gentamisin 0,13 mg/25 gBB/hari). Ekstrak kunyit diberikan selama 14 hari dan gentamisin diberikan selama 7 hari. Parameter kerusakan ginjal melalui perhitungan tubulus proksimal yang menutup dibagi jumlah seluruh tubulus kemudian dikali 100%. Uji analitik yang digunakan yaitu uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney*.

**Hasil:** Hasil uji data gambaran histopatologis memiliki nilai  $P (0,000) < 0,05$  menunjukkan bahwa terdapat efek proteksi ekstrak temulawak terhadap ginjal mencit yang diberi gentamisin. Kerusakan sel pada P1, P2, dan P3 lebih rendah dibandingkan dengan K(+). Adanya perbedaan bermakna K(+) dengan, P1 dan P3 namun tidak dengan P2.

**Kesimpulan:** Ada efek proteksi dari ekstrak temulawak terhadap ginjal mencit yang diberi gentamisin.

**Kata Kunci** Ginjal, *Curcuma xanthorrhiza* Roxb., Kurkumin, Gentamisin.

**PROTECTION EFFECT OF TEMULAWAK (*Curcuma Xanthorrhiza*  
Roxb.) EXTRACT TO HISTOPATHOLOGY PRESENTATION OF  
MICE'S KIDNEY INDUCED BY GENTAMISIN**

**ABSTRACT**

**Background:** *Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) is one of the family medicinal plants that has efficacy. This Curcuma plant contains curcumin and xanthorrhizol that can protect and reduce kidney damage caused by toxicity. Gentamicin is a first-line treatment of severe infections. Toxic dose of gentamicin can cause damage to kidney cells. Kidney is excretory organ that are vulnerable to damage caused by exposure to toxic substance in excessive amounts or long term use.*

**Objective:** *This study was conducted to see whether there is a protection effect of temulawak extract on kidney mice that will be induced by gentamicin*

**Method:** *The research method used is post-test only control group design. This study used experimental animals consisting of 30 male Swiss mice that will be divided into 5: K(-) (without treatment), K(+) (gentamicin 0,13 mg/25 gBW/day), P1 (temulawak extract 3,25 mg/25 gBW/day, continued gentamicin 0,13 mg/25 gBW/day), P2 (temulawak extract 6,5 mg/25 gBW/day, continued gentamicin 0,13 mg/25 gBW/day), and P3 (temulawak extract 9,75 mg/25 gBW/day, continued gentamicin 0,13 mg/25 gBW/day). Temulawak extract is given for 14 days and gentamicin 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 dan Mann-Whitney.*

**Result:** *Histopathology presentation data test with  $P (0.000) < 0,05$  indicates that there is a protection effect of temulawak extract to gentamicin induced kidney mice. Cell damage in P1, P2, and P3 are lower than K(+). There is a significant difference between K(+) to P1 and P2 but not to P3.*

**Conclusion:** *There is a protection effect of temulawak extract on kidney induced by gentamicin.*

**Keywords:** *Kidney, Curcuma xanthorrhiza Roxb, Curcumin, Gentamicin.*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang Penelitian

Indonesia merupakan negara berkembang dengan kejadian penyakit infeksi yang cukup tinggi. Penyakit infeksi merupakan indikasi penggunaan obat antibiotik sebagai terapi. Antibiotik yang sering digunakan untuk penyakit infeksi berasal dari golongan betalaktam, sefalosporin, sulfonamid, makrolid, dan aminoglikosida (Sudoyo *et al.*, 2007). Penggunaan antibiotik harus dipertimbangkan karena beberapa antibiotik bersifat toksik terhadap ginjal (Chasani, 2008).

Beberapa antibiotik terutama yang berasal dari golongan aminoglikosida bersifat nefrotoksik (Chasani, 2008). Antibiotik aminoglikosida ini juga merupakan salah satu golongan obat yang menyebabkan *drug induced renal failure* (Antibiotic Expert Group, 2014). Aminoglikosida adalah sekelompok obat-obatan bakterisid yang berasal dari species *Streptomyces* yang mempunyai sifat kimiawi, antimikroba, farmakologi, dan efek toksik yang sama (Katzung, 2010). Aminoglikosida merupakan antibiotika yang penggunaannya sangat luas terutama untuk pengobatan dari infeksi gram negatif. Menurut tingkatan toksisitas tertinggi obat antibiotik dari golongan aminoglikosida adalah neomisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin, dan streptomisin (Chasani, 2008).

Gentamisin merupakan prototip dari golongan aminoglikosida bersama dengan streptomisin, neomisin, kanamisin, tobramisin, dll. Gentamisin diisolasi dari *Micromonospora purpurea* (Katzung, 2010). Gentamisin sering digunakan



karena harganya yang relatif terjangkau dan efektif terhadap organisme gram positif dan negatif yang resisten terhadap antibiotik lain (Khan *et al.*, 2011; Katzung, 2010). Gentamisin memiliki jangkauan spektrum yang luas dan efektif pada bakteremia dan sepsis (Katzung, 2010). Dalam beberapa tahun ini, *Therapeutic Guidelines: Antibiotic* telah merekomendasikan penggunaan Gentamisin sebagai terapi untuk infeksi serius yang disebabkan oleh bakteri gram negatif (Moulds dan Jeyasingham, 2010). Gentamisin merupakan salah satu antibiotik yang paling besar dieliminasi (mendekati 98%) melalui ginjal dalam bentuk aktif. Eliminasi gentamisin sebanding dengan kecepatan filtrasi glomerulus karena gentamisin dieliminasi terutama di ginjal (Quan dan Aweeka, 2009). Gentamisin yang terakumulasi dalam lisosom pada sel tubulus proksimal ginjal menyebabkan apoptosis dan nekrosis yang bergantung pada dosis pemberian (Servais *et al.*, 2006), dan penggunaan gentamisin lebih dari 3-5 hari akan menyebabkan nefrotoksisitas ringan dan reversibel (Katzung, 2010).

Gentamisin merupakan zat xenobiotik yang memiliki efek samping berupa reaksi alergi, reaksi iritasi, perubahan biologis, serta reaksi toksik (Istiantoro dan Gan, 2007). Reaksi toksik yang ditimbulkan antara lain adalah nefrotoksik, ototoksik, dan hepatotoksik (Sugiyanto, 2006; Istiantoro dan Gan, 2007). Menurut Tjay dan Rahardja (2007), toksisitas terhadap organ yang sering terjadi akibat golongan aminoglikosida, tidak tergantung dari tingginya kadar dalam darah, melainkan dari lamanya pemakaian serta jenis aminoglikosidanya.

Ginjal merupakan organ utama ekskresi produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Ginjal membuang sebagian besar toksin dan zat

asing lainnya yang diproduksi oleh tubuh atau pencernaan, seperti obat-obatan, pestisida, dan zat aditif makanan (Guyton dan Hall, 2008). Ginjal rentan terhadap efek toksik, obat-obatan dan bahan kimia karena ginjal menerima 25 % dari curah jantung, sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar (Price dan Wilson, 2006). Berbagai penyakit yang menyerang fungsi ginjal dapat menyebabkan beberapa masalah pada tubuh manusia, seperti penumpukan sisa-sisa metabolisme, tidak seimbangnya asam-basa dan penurunan produksi hormon yang dapat menyebabkan gagal ginjal kronik (Hamid dan Azmi, 2009). Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal bahkan kematian. Penyakit gagal ginjal tersebut adalah penyakit yang sangat berbahaya dikarenakan perubahan struktur yang *irreversible* (Suwitra, 2009).

Insiden gagal ginjal akut pada manusia karena toksisitas gentamisin kira-kira 15% (Hewitt *et al.*, 1991). Di Indonesia angka kejadian gagal ginjal kronis berdasarkan data dari Riskesdas pada tahun 2013, prevalensi gagal ginjal kronis 0,2% dari penduduk Indonesia. Hanya 60% dari pasien gagal ginjal kronis tersebut yang menjalani terapi dialisis (Kemenkes RI, 2013). Sulit bagi seseorang untuk menerima kenyataan bahwa ia harus menjalani hemodialisa seumur hidup. Selain biayanya yang mahal dan merepotkan karena harus datang berulang kali dalam seminggu sehingga membuat hidup tidak nyaman (Alam dan Hadibroto, 2007). Pasien yang menjalani hemodialisa juga rentan terhadap masalah emosional seperti stress yang berkaitan dengan pembatasan diet dan cairan,

keterbatasan fisik, penyakit terkait, dan efek samping obat, serta ketergantungan terhadap dialisis akan berdampak terhadap menurunnya kualitas hidup pasien (Son *et al.*, 2009).

Pola hidup *back to nature* sangat dirasakan dewasa ini, baik di negara maju termasuk Indonesia yang diyakini berdampak positif bagi tubuh. Mahalnya harga dan tingginya efek samping dari penggunaan obat-obat sintetis, mendorong pencarian sumber bahan baku obat dari bahan alam. Hal ini merupakan keuntungan bagi masyarakat Indonesia, karena bumi Indonesia kaya akan tumbuhan obat, yang telah diproses dan salah satunya dikenal oleh masyarakat sebagai obat tradisional dalam bentuk jamu (Indraswari *et al.*, 2004).

Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan untuk pengobatan tradisional dalam masyarakat adalah Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) karena dipercaya kandungan dalam temulawak yakni kurkumin dapat digunakan sebagai antioksidan (Rosidi *et al.*, 2013). Bagian yang berkhasiat dari temulawak adalah rimpangnya yang mengandung berbagai komponen kimia di antaranya kurkumin, protein, pati, dan minyak atsiri. Minyak atsiri pada rimpang temulawak mengandung senyawa phelandren, kamfer, borneol, sineal, xanthorhizol. Kandungan xanthorhizol dan kurkumin ini yang menyebabkan temulawak sangat berkhasiat (Hadipoentyanti dan Syahid, 2007). Kurkumin merupakan komponen aktif sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas dan mencegah terjadinya stres oksidatif (Rosidi *et al.*, 2013). Xanthorhizol merupakan komponen spesifik minyak atsiri yang hanya ditemui pada temulawak dan tidak ditemui pada golongan curcuma lainnya (Kasiran, 2009).

Beberapa penelitian mengenai efek ekstrak temulawak terhadap nefrotoksisitas telah dilakukan. Penelitian oleh Sondakh (2012) membuktikan bahwa pemberian gentamisin dosis toksik menyebabkan terjadinya degenerasi hidropik yang luas, perlemakan, dan nekrosis pada tubulus ginjal tikus Wistar. Untuk itu akan dilakukan penelitian mengenai pengaruh ekstrak temulawak terhadap kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh gentamisin dosis toksik.

## **1.2. Masalah Penelitian**

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

- Apakah terdapat efek proteksi ekstrak temulawak terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit yang diberi dengan gentamisin?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak terhadap proteksi nefrotoksisitas pada mencit yang dilihat dari gambaran histopatologi ginjal mencit yang diberi gentamisin.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- Melihat efek proteksi ekstrak temulawak terhadap ginjal mencit yang diinduksi gentamisin.
- Untuk mengetahui gambaran histopatologi ginjal mencit yang diinduksi gentamisin dan ekstrak temulawak.

- Melihat perbedaan antara gambaran histopatologi ginjal mencit yang tidak diberi ekstrak temulawak dengan yang diberi ekstrak temulawak yang diinduksi gentamisin.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Bagi Peneliti**

Memberi pengetahuan dan pemahaman peneliti tentang gambaran histopatologi ginjal mencit yang diberi ekstrak temulawak yang diberi gentamisin.

##### **1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan**

Memberikan informasi mengenai gambaran histopatologi ginjal mencit yang telah diberi ekstrak temulawak dan diberi gentamisin, serta menjadi bahan pustaka dan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.4.3. Bagi Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat luas mengenai pengaruh ekstrak temulawak terhadap ginjal yang disebabkan oleh dosis berlebih gentamisin.

#### **1.5. Keaslian Penelitian**

Ada beberapa penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya mengenai pengaruh ekstrak temulawak terhadap gambaran histopatologi mencit yang diinduksi obat. Penelitian pertama dilakukan oleh Klarissa tahun 2016. Klarissa meneliti efek pemberian ekstrak temulawak terhadap gambaran histopatologi ginjal tikus putih jantan galur wistar yang diinduksi parasetamol. Penelitian ini

menggunakan desain eksperimental *Post Test Only Control Group Design*. Tikus dibagi secara acak dalam 4 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 7 ekor tikus. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol negatif yang hanya diberi 1350mg/kgBB parasetamol, kelompok 2, 3, dan 4 yang diberi parasetamol dosis toksik serta ekstrak temulawak dengan dosis berbeda (400, 800, 1600mg/kgBB). Hari ke-7 sampai hari ke-13 kelompok 1, 2, 3, dan 4 diberikan induksi parasetamol dosis toksik secara peroral. Pada hari ke-14 dilakukan induksi ekstrak temulawak pada kelompok 2, 3, dan 4 selama 7 hari. Pada hari ke-21 dilakukan pembuatan preparat histopatologi ginjal tikus yang dilakukan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta. Klarissa menyimpulkan bahwa ekstrak temulawak dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dan peningkatan dosis dapat meningkatkan efek renal repair terhadap kerusakan sel ginjal tikus yang diinduksi parasetamol. Pada penelitian ini dosis ekstrak temulawak 1600mg/kgBB memiliki efek renal repair yang baik.

Penelitian kedua dilakukan oleh Normasari *et al.* tahun 2017. Mereka meneliti tentang efek ekstrak daun singkong terhadap perbaikan struktur dan fungsi ginjal mencit yang diinduksi gentamisin. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental *Post Test Only Control Group Design*. Tikus dibagi secara acak dalam 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus. Kelompok pertama adalah kelompok negatif yang hanya diberi salin normal, kedua adalah kelompok kontrol positif yang hanya diberi 80mg/kgBB gentamisin, serta kelompok 3, 4, dan 5 yang diberi gentamisin dosis toksik serta ekstrak daun

singkong dengan dosis berbeda (150, 300, 450mg/kgBB). Perlakuan dilakukan setiap hari selama 14 hari kemudian diamati kadar serum kreatinin dan skor kerusakan histopatologi ginjal. Mereka menyimpulkan bahwa ekstrak daun singkong dapat memperbaiki kerusakan ginjal akibat fibrosis ginjal pada mencit.

Penelitian ketiga dilakukan oleh Widagdo *et al.* tahun 2016. Mereka meneliti pengaruh pemberian ekstrak *Curcuma longa* dengan tingkat toksisitas parasetamol pada gaster, hepar dan renal mencit jantan galur Swiss. Penelitian ini menggunakan desain eksperimental murni dengan rancangan acak lengkap (*completely randomized design*). Tikus dibagi secara acak dalam 6 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol positif yang hanya diberi 13mg/25grBB parasetamol selama 7 hari tanpa pemberian ekstrak *Curcuma longa*, kelompok kedua adalah kontrol negatif yang hanya diberi diet ad libitum selama 21 hari, kelompok ketiga adalah kontrol sham yang hanya diberikan ekstrak *Curcuma longa* 12mg/25grBB selama 14 hari, serta kelompok 3, 4, dan 5 sebagai kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak *Curcuma longa* dengan dosis berbeda (2, 12, 26mg/25grBB) selama 14 hari diikuti dengan pemberian 500mg/kgBB parasetamol pada hari ke-15 selama 7 hari. Mereka menyimpulkan bahwa ekstrak *Curcuma longa* tidak memproteksi toksisitas terhadap gaster, hepar dan renal dari pemberian parasetamol dosis toksis pada mencit galur Swiss.

Berdasarkan 3 penelitian terdahulu di atas, terdapat beberapa perbedaan dengan apa yang akan diteliti peneliti kali ini. Perbedaan tersebut terletak pada ekstrak yang digunakan, obat yang diinduksikan, jenis mencit, serta dosis dan

pembagian kelompok perlakuan. Penelitian yang akan dilakukan saat ini dilakukan di Universitas Gadjah Mada dan Universitas Kristen Duta Wacana dengan metode eksperimental model *post test only control group design*. Subjek yang akan digunakan adalah mencit jantan galur Swiss dengan berat  $\pm 25$ gr, yang dibagi dalam 5 kelompok dan setiap kelompok terdiri dari 6 ekor mencit. Dosis gentamisin yang digunakan adalah 0,13mg/25grBB dan dosis ekstrak temulawak adalah 3,25mg/25grBB, 6,5mg/25grBB, dan 9,75mg/25grBB.

**Tabel 1.1. Keaslian Penelitian**

Peneliti	Judul	Metode	Hasil
Klarissa, 2016	Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak ( <i>Curcuma Xanthorrhiza</i> Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol	Eksperimental <i>Post Test Only Control Group Design</i>	Hasil uji One Way ANOVA didapatkan nilai p sebesar 0.015 yang berarti terdapat perbedaan di antara 4 kelompok sampel. Hasil uji LSD menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok kontrol-dosis 2, kontrol-dosis 3, dosis 2-kontrol, dan dosis 3-kontrol. Kesimpulan: Ekstrak temulawak dapat mengurangi kerusakan sel ginjal tikus yang diinduksi parasetamol dan peningkatan dosis dapat meningkatkan efek renal repair



			terhadap kerusakan sel ginjal tikus yang diinduksi parasetamol. Ektstrak temulawak dengan dosis 1600 mg/kgBB memiliki efek renal repair yang lebih baik.
Normasari <i>et al.</i> , 2017	Efek Daun Singkong terhadap Perbaikan Struktur dan Fungsi Ginjal Mencit yang Diinduksi Gentamisin	Ekstrak Singkong Eksperimental <i>Post Test Only Control Design</i>	Hasil uji ANOVA didapat nilai signikansi 0,004. Hasil ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan di antara kelompok. Kesimpulan: ekstrak daun singkong dapat memperbaiki kerusakan ginjal akibat fibrosis ginjal pada mencit.
Widagdo <i>et al.</i> , 2016	Pengaruh Pemberian Ekstrak Curcuma Longa Dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol Pada Gaster, Hepar dan Renal Mencit Jantan Galur Swiss	Ekstrak Longa Eksperimental <i>Completely Random Design</i>	Hasil pemeriksaan SGOT (p = 0,233), SGPT (p = 0,004), ureum (p = 0,19), kreatinin (p = 0,009) dan histopatologi lambung (p = 0,00), hepar (p = 0,00), dan renal (p = 0,00) menunjukkan ekstrak Curcuma longa terpurifikasi etil asetat memberikan efek toksik yang simultan dengan

---

dosis toksik  
parasetamol.  
Kesimpulan:  
Ekstrak Curcuma  
longa tidak  
memproteksi  
toksisitas terhadap  
gaster, hepar dan  
renal dari  
pemberian  
parasetamol dosis  
toksik pada mencit  
galur Swiss.

---

©UKDWN

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dalam penelitian ini dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Ekstrak temulawak terbukti memiliki efek proteksi terhadap ginjal mencit yang diberi gentamisin dengan melihat dari gambaran histopatologi ginjal mencit.
2. Dosis ekstrak temulawak terbaik dalam penelitian ini dalam memberikan proteksi pada ginjal adalah dosis temulawak 3000 mg.

#### 5.2 Saran

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai efek samping dan *lethal dose* (LD50) dari penggunaan ekstrak temulawak jangka panjang.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak temulawak terhadap gambaran histopatologi ginjal mencit dengan dosis yang lebih besar dan waktu pemberian yang lebih lama terhadap kerusakan ginjal akibat gentamisin.
3. Perlu dilakukan penelitian komprehensif serum fungsi renal dan pemeriksaan kompleks endositik pada mencit yang diberi gentamisin.
4. Perlu dilakukan analisis/penilaian lebih lanjut mengenai kuantitas histopatologi berdasarkan prinsip stereologi.
5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek ekstrak temulawak secara klinis terhadap manusia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afifudin, A. N. (2009). *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) pada Aktivitas dan Kapasitas Fagositosis Makrofag Peritoneal Ayam Petelur (Gallus Sp.)*. Skripsi. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor.
- Ahmad, S. A. (2007). *Ilmu Kimia dan Kegunaan Tumbuh-tumbuhan Obat Indonesia*. Bandung: ITB Press. Hal. 43-44, 63-64.
- Alam, S., dan I. Hadibroto. (2007). *Gagal Ginjal*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Anand, P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., dan Aggarwal B.B. (2007). Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *J. Mol. Pharmaceutics*. 4 (6). pp.807-18.
- Anggriani, Y. (2008) *Pengaruh pemberian teh kombucha dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histologi ginjal mencit Balb/c*. Skripsi. Universitas Diponegoro.
- Anonim. (2008). Plantamor Situs Dunia Tumbuhan, Informasi Spesies - Curcuma Xanthorrhiza. Available from: [http://www.plantamor.com/database/database-tumbuhan/daftar-tumbuhan\\_i618?genus-page=all&src=1&skw=curcumadang=Curcumadans=xanthorrhiza](http://www.plantamor.com/database/database-tumbuhan/daftar-tumbuhan_i618?genus-page=all&src=1&skw=curcumadang=Curcumadans=xanthorrhiza). [Accessed 2 Februari 2017].
- Antibiotic Expert Groups. (2014). *Therapeutic Guidelines: Antibiotic, Version 15*. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited.
- AVMA. (2013). *Guidelines for the Euthanasia of Animals*. Schaumburg: American Veterinary Medical Association.
- Brody, T. M., L. Joseph dan P. M. Kenneth. (1998). *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*. United States of America: Mosby-Year Book.

- Chambers, H. F. (2010). *Obat Antimikobakterium. Dalam: Katzung, B.G. Farmakologi Dasar dan Klinik. Edisi kesepuluh.* Jakarta: EGC.
- Chandrasoma, P., dan C. R. Taylor. (2006). *Ringkasan Patologi Anatomi Edisi 2.* Jakarta: EGC.
- Chasani, S. (2008). *Antibiotik Nefrotoksik : Penggunaan pada Gangguan Fungsi Ginjal.* Semarang: FK UNDIP.
- Chattopadhyay, I., B. Kaushik, B. Uday, dan K. B. Ranajit. (2004). Turmeric and Curcumin: Biological Actions and Medical Applications. *Current Science.* 87 (1): 44-53.
- Eatau, D. L., dan C. D. Klaassen. (2001). *Principle of Toxicology. Casarett and Doull's Toxicology : The Basic Science of Poison. Ed 6.* New Yorks: Mc. Graw Hill.
- Eroschenko, V. P. (2010). *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional Edisi 11.* Jakarta: EGC.
- Federer, W. T. (1967). *Experimental Design.* New Delhi: Mac Millan.
- Gilman, A. G., G. H. Joel dan E. L. Lee. (2008). *Goodman dan Gilman Dasar Farmakologi Terapi. Volume 2. Edisi ke-10.* Jakarta: EGC.
- Goel, A., A. B. Kunnumakkara dan B. B. Aggarwal. (2007). Curcumin as "Curecumin": From Kitchen to Clinic. *Biochemical Pharmacology.* 9563. 1-23.
- Guyton, A. C., dan J. E. Hall. (2008). *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11.* Jakarta: EGC. 423-35.
- Hadipoentyanti, E., dan S. F. Syahid. (2007). Respon Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb ) Hasil Rimpang Kultur Terhadap Pemupukan. *Jurnal Littri.* 13 (3). 106-110.

- Hamid A. J., dan M. T. Azmi. (2009). Predictor of Survival Among and Stage Renal Failure Patients Undergoing Dialysis Treatment in Pahang From 2000 to 2004. *Jurnal of Comunity Health* 2009. 15 (1). 75-84.
- Heber, D. (2007). *PDR for herbal medicines (4th ed.)*. Montvale, NJ: Thomson.
- Hernani, Mono Rahardjo. (2005). *Tanaman Berkhasiat Antioksidan*. Jakarta: Penebar Swadaya. 66-67.
- Hewitt W. R., R. S. Goldstein, J. B. Hook. (1991). *Toxic responses of the kidney*. In: Amdes MO, Doull J, Klaassen CD, editors. Casarett and Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons. (Fourth Edition). New York: Mc. Graw Hill.
- Indraswari, C. I., U. Kalsum dan Sudjara. (2004). Pengaruh Pemberian Temulawak pada tikus yang Mengalami Ulkus Peptikum Akibat Induksi Indometasin. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 20 (2). 96-99.
- Inglis, J. K. (1980). *Introduction Laboratory Animal Science Technologi*. USA: Pregamon Press.
- Istiantoro Y. H., dan V. H. S. Gan. (2007). *Aminoglikosid*. In: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, editors, editor. *Farmakologi dan Terapi (Edisi Kelima)*. Jakarta: FK UI. Hal. 705-14.
- Junqueira, L. C., dan J. Carneiro. (2007). *Histologi Dasar Teks dan Atlas Edisi 10*. Jakarta: EGC. 370.
- Kasiran. (2009). Peningkatan Kandungan Minyak Atsiri Temulawak sebagai Bahan Baku Obat. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. 12 (1). 49-54.
- Katzung, B. G. (2010). *Basic dan Clinical Pharmacology (10th Edition ed.)*. New York: The McGraw-Hill Companies.
- Kemenkes RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar : Riskesdas 2013*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

- Khan, M., I. Badar dan A. Siddiquah. (2011). Prevention of hepatorenal toxicity with *Sonchus asper* in gentamicin treated rats. *Medical Journal: Pubmed*. 11. 1-9.
- Klarisa, C. (2016). *Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol*. Skripsi. Fakultas Kedokteran UMS.
- Kumar, V., S. C. Ramzi. dan L. R. Stanley. (2007). *Buku Ajar Patologi*. Alih Bahasa: Brahm A. Perkins. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.
- Laurence D. R., dan A. L. Bacharach. (1964). *Evaluation of Drug Activities Pharmacometrics*, cit: Ngatidjan, 1990, Metode Laboratorium dalam Toksikologi, reviewer: Hakim, L., Pusat Antar Universitas Bioteknologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Leclercq, M. P., dan P. M. Tulkens. (1999). *Aminoglycosides : Nephrotoxicity. Antimicrobial Agent and Chemotherapy*. 43 (5), 1003-1012.
- Leeson, T.S., C.R. Leeson dan A.A. Paparo. (1985). *Textbook of histology. 5th ed.* USA: Saunders International. 597.
- Leibovici, L., L. Vidal dan M. Paul. (2009). Aminoglycosides drugs in clinical practice : an evidence approach. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 63 (2). 246-51.
- Lim, C. S., D. Q. Jin, H. Mok, S. J. Oh, J. U. Lee, J. K. Hwang, I. Ha dan J. S. Han. (2005). Antioxidant and antiinflammatory activities of xanthorrhizol in hippocampal neurons and primary cultured microglia. *Journal Neurosci Res*. 82 (6). 881-838.
- Lopez-Novoa J. M., Quiros Yaremi, L. Vicente, A. I. Morales, dan F. J. Lopez-Hernandez. (2010). New Insights Into The Mechanicem of Aminoglycoside Nefrotoxicity: An Intergrative Point of View. *Kidney International*. 79 (1). 33-35.

- Moore, K. L., dan M. R. Anne. (2012). *Anatomi Klinis Dasar*. Jakarta: Hipokrates.
- Moulds, R. F. W., dan S. M. Jeyasingham. (2010). Gentamicin: A Great Way to Start. *Australian Prescriber*. 33 (5). 134-135.
- Mycek, M. J., R. A. Harvey, dan C. C. Champe. (2001). *Farmakologi Ulasan Bergambar. Lippincott's Illustrated Reviews: Farmacology*. Penerjemah Azwar Agoes. Edisi II. Jakarta: Widya Medika. Halaman 259.
- Nayak, P. L., dan Y. H. P. Palve. (2012). Curcumin: a wonder anticancer drug. *Int J Pharm Biomed*. 3 (2). 60 – 69.
- Netter, Frank. H. (2006). *Mammary Gland*. In: Netter, Frank. H., ed. *Interactive Atlas of Human Anatomy*. United States of America : Saunder Elsevier.
- Normasari, R., Rosita Dewi dan Sheila Rachmania. (2017). Efek Ekstrak Daun Singkong terhadap Perbaikan Struktur dan Fungsi Ginjal Mencit yang Diinduksi Gentamisin. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*. 3 (1). 1-6.
- Price, Sylvia A., dan M. Wilson Lorraine. (2006). *Patofisiologi : Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Edisi 6*. Jakarta: EGC. 867-75.
- Putradewa. (2010). Farmakologi. Available from: <http://putramahadewa.wordpress.com/2010/03/30/farma-kologi>. [Accessed 20 Januari 2017].
- Quan, D. J., dan F. T. Aweeka. (2009). Dosing of Drugs in Renal Failure, in *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs 8th Ed*. Koda-Kimble et al. (Eds.) New York: Lippincott Williams dan Wilkins. p.34(1-26).
- Radigan, E., N. Gilchrist dan M. Miller. (2009). Management of Aminoglycosid in The Intensive Care Medicine. *Journal of Intensive Care Medicine*. 25 (6). 327-342.



- Riccardi, Daniela, dan Paul J. Kemp. (2011). The Calcium-Sensing Receptor Beyond Extracellular Calcium Homeostasis: Conception, Development, Adult Physiology, and Disease. *Annual Review of Physiology*. 74. 271-297.
- Ridwan, Endi. (2013). Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan. *Journal Indonesia Medical Association*. 63 (3). 112-116.
- Rosidi, A., A. Khomsan, B. Setiawan, H. Riyadi, dan D. Briawan. (2013). Potensi Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) sebagai Antioksidan. <http://jurnal.unimus.ac.id/index.php/psn12012010/article/view/1219>. [Accessed 20 Januari 2017].
- Rukmana, R. (2006). *Temulawak, Tanaman Rempah dan Obat*. Kanisius: Yogyakarta.
- Said, A. (2006). *Khasiat dan Manfaat Temulawak*. Jakarta: Sinar Wadja Lestari.
- Schrier, R. W. dan W. G. Carl. (2007). *Diseases of the Kidney. Volume II*. United States of America: Little Brown and Company.
- Servais H., Y. Jossin dan F. Van Bambeke. (2006). Gentamicin Causes Apoptosis at low concentrations in renal LLC-PK1 cells subjected to electroporation. *Antimicrob Agents Chemother*. 50 (4). 1213-21.
- Sherwood, L. L. (2011). *Fisiologi Manusia*. Jakarta : EGC.
- 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. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

- Soeksmanto, A. (2006). Pengaruh Ekstrak Butanol Buah Tua Mahkota Dewa (*Phaleria Macrocarpa*) terhadap Jaringan Ginjal Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Biodiversitas*. 7 (3). 278-281.
- Son Y., K. Choi, Y. Park, J. Bae, dan J. Lee. (2009). Depression, Symptoms and The Quality of Life in Patients on Hemodialysis for End Stage Renal Disease. *American Journal Nephrology*. 29 (1). 36-42.
- Sondakh, P. L. N. (2012). *Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Telah Diinduksi Gentamisin Terhadap Pemberian Jahe (Zingiber officinale)*. Skripsi. Manado: Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.
- Subagja, H. S. (2014). *Temulawak Itu Ajaib! Rimpang Ajaib Pembasmi Beragam Penyakit*. Yogyakarta: FlashBooks.
- Sudoyo, A. W., B. Setiyohadi, I. Alwi, dan S. Setiati. (2007). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I*. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Indonesia. 1035-37.
- Sugiyanto. (2006). *Peran Aktivasi Metabolik pada Toksikologi Biokimiawi Xenobiotik*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
- Suntoro, S. H. (1983). *Metode Pewarnaan (Histologi dan Histokimia)*. Jakarta: Bhratara Karya Aksara.
- Suwitra, K. (2009). Penyakit Ginjal Kronik. In: Sudoyo A.W., Setiyohadi B., Alwi I., *et al.*, 3rd ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing: 1035-1040.
- Syahid, S. F., dan E. Hadipoentyanti. (2002). Pengaruh zat pengatur tumbuh Benzyl Adenin (BA) dan NAA terhadap pertumbuhan temu-lawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb). *Buletin Penelitian Tanaman Rempah dan Obat*. 13 (2): 1-6.
- Syaifuddin. (2001). *Fungsi Sistem Tubuh Manusia*. Jakarta: Penerbit Widya Medika.

- Tjay, H. T., dan K. Rahardja. (2007). *Obat Obat Penting, Edisi VI*. Jakarta: Elex Media Komputindo.
- Tortora, G. J., dan B. Derrickson. (2011). *Principles of Anatomy and Physiology Maintenance and Continuity of the Human Body 13th Edition*. Amerika Serikat: John Wiley dan Sons.
- Widagdo, C. T., P. Naibaho, T. Jayadi, dan S. S. Danu. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Curcuma Longa Dengan Tingkat Toksisitas Parasetamol Pada Gaster, Hepar Dan Renal Mencit Jantan Galur Swiss. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 1 (2). 109-119.
- Wijayakusuma, M. H. (2007). *Penyembuhan dengan Temulawak*. Jakarta: Sarana Pustaka Prima.
- Wirjowidagdo, S. (2008). *Kimia dan Farmakologi Bahan Alam Edisi Kedua*. Jakarta: EGC.
- Yew, H. C., F. J. Nordin, R. Sarip, T. T. Thiam, H. L. P. Azimahtol, H. M. Sirat, B. A. Abdul Rashid, N.R. Abdullah, dan Z. Ismail. (2009). Combined xanthorrhizol-curcumin exhibits synergistic growthinhibitory activity via apoptosis induction in human breast cancer cells MDA-MB-231. *Cancer Cell International*. 9 (1). 1-12.
- Yuanita, D.A. (2008). *Pengaruh Pemberian Teh Kombucha Dosis Bertingkat Per Oral Terhadap Gambaran Histologi Gijal Mencit BALB/C*. Semarang: Universitas Diponegoro.