



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica*)
TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS GINJAL MENCIT Balb/c
YANG DIBERI PARASETAMOL**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan
dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :
R.BAGUS PRAKOSO
NIM.G2A004147**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2008**

The Effect of Kunyit to The Microscopical Appearance of Balb/c Mice Kidney Which Were Induced by Paracetamol

R.Bagus Prakoso¹, R.B.Bambang Witjahjo²

Abstract

Background : *Kunyit is one of herbal medicine that had been empirically used by Indonesian people since long time ago to treat disease or to maintain their health. Recent studies indicate that dietary kunyit may responsible for anti-inflammatory and antioxidant. Overdose of paracetamol can cause kidney damage. This research was aimed to prove that kunyit extract could protect kidney from appearance change of Balb/c that previously administered by paracetamol.*

Method : *This laboratoric experimental research applied post test only control group design on 36 mice that were devided into 6 groups. K was only received standart food without any treatment. Treatment group P1 received paracetamol 0,5 ml on 1st – 7th day. Treatment group P2 received kunyit 3mg on 1st – 14th day. Treatment group P3 received kunyit 3mg on 1st – 14th day and paracetamol 3,5 mg on 15th-21th day. Treatment group P4 received kunyit 6mg on 1st – 14th day and paracetamol 3,5 mg on 15th-21th day. Treatment group P5 received kunyit 12mg on 1st – 14th day and paracetamol 3,5 mg on 15th-21th day. P1 and P2 was exterminated on 7th day and 14th day. Respectively, while K, P3, P4, P5 was being exterminated on 21th day. All data were analyzed with One Way ANOVA test and followed with Post Hoc test.*

Result : *P1 showed the most amount of obstructed tubules from another group. P2 showed less amount of obstructed tubules and insignificantly different statistically ($p > 0,05$) compared to K group. P3, P4, and P5 tubules proximal showed less obstruction than P1. Significant difference were found in comparison within P1-P3, P1-P4, and P1-P5 ($p < 0,05$).*

Conclusion : *Kunyit treatment might salvage kidney from appearance change of Balb/c that previously administered by paracetamol.*

Keywords : *Histological appearance of mice kidney, Paracetamol, Kunyit.*

1. Medical student of Diponegoro University

2. Lecturer of Histology Department of Medical Faculty of Diponegoro University

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit Balb/c yang Diberi Parasetamol

R.Bagus Prakoso¹, R.B.Bambang Witjahjo²

Abstrak

Latar belakang : Kunyit adalah salah satu tanaman obat yang telah lama dipergunakan secara empiris oleh masyarakat Indonesia untuk menyembuhkan penyakit ataupun untuk menjaga kesehatan. Pada penelitian-penelitian sebelumnya, didapatkan bahwa kunyit dapat bermanfaat sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan. Penggunaan parasetamol dengan dosis yang sangat besar akan menyebabkan kerusakan pada ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa ekstrak kunyit dapat melindungi ginjal mencit Balb/c terhadap efek yang ditimbulkan akibat pemberian parasetamol.

Metoda : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan “*the post test only control group*” pada 36 ekor mencit yang dibagi menjadi 6 kelompok. K: tidak diberi perlakuan, hanya diberikan pakan standar. P1: diberi parasetamol 3,5 mg selama 1 minggu. 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. P1 dan P2 dimatikan dengan cara dislokasi leher, masing-masing setelah perlakuan selama 7 dan 14 hari. Sedangkan pada K, P3, P4, P5 dimatikan dengan cara yang sama setelah perlakuan selama 21 hari. Kemudian seluruh kelompok diambil organ ginjalnya untuk dibuat preparat histologi. Data dianalisa dengan uji *One Way ANOVA* dan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc*.

Hasil : Pada P1 didapatkan jumlah tubulus proksimal menutup yang paling banyak dibanding kelompok lainnya. Sedangkan pada P2 juga terdapat penutupan lumen tubulus proksimal yang bila dibandingkan dengan K tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Pada P3, P4, dan P5 tubulus yang mengalami penutupan lumen lebih sedikit dibanding P1. Perbandingan antara P1 dengan P3, P4, dan P5 didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Kesimpulan : Kunyit berpengaruh melindungi ginjal mencit Balb/c terhadap efek yang ditimbulkan akibat pemberian parasetamol.

Kata kunci : Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit, Parasetamol, Kunyit

1. Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

2. Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

HALAMAN PERSETUJUAN

Telah disetujui oleh Dosen Pembimbing artikel penelitian Karya Tulis Ilmiah atas nama mahasiswa:

Nama : R. Bagus Prakoso

NIM : G2A004147

Fakultas : Kedokteran

Universitas : Universitas Diponegoro Semarang

Bagian : Histologi

Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Kunyit Terhadap Gambaran Mikroskopis Ginjal Mencit Balb/c yang Diberi Parasetamol

Pembimbing : Dr. R.B.Bambang Witjahjo, M.Kes

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Semarang, 27 Agustus 2008

Pembimbing,

Dr. R.B.Bambang Witjahjo, M.Kes

NIP : 131281555

LEMBAR PENGESAHAN

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT TERHADAP GAMBARAN
MIKROSKOPIS GINJAL MENCIT Balb/c YANG DIBERI PARASETAMOL**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

R. BAGUS PRAKOSO

NIM : G2A004147

Telah dipertahankan di depan tim penguji KTI Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 26 Agustus 2008
dan telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI

Penguji,

Pembimbing,

Dr.Ratna Damma Purnawati, M.Si, Med.
NIP.131916037

Dr. R.B.Bambang Witjahjo, M.Kes
NIP . 131281555

Ketua Penguji

Dr.Purnomo Hadi, MSi,
NIP.131803126

PENDAHULUAN

Kunyit (*Curcuma domestica* Val atau *Curcuma longa* Linn) yang tergolong dalam kelompok jahe-jahean (Zingiberaceae) telah lama dipergunakan oleh masyarakat Indonesia, terutama sebagai bumbu masak dan jamu. Tanaman obat ini memiliki kandungan zat aktif utama berupa kurkuminoid dan minyak atsiri.¹⁻³ Kandungan kurkuminoid terdiri dari kurkumin, desmetoksikumin, dan bisdesmetoksikurkumin. Sedangkan minyak atsiri terdiri dari Keton sesquiterpen, turmeron, tumeon, zingiberen, felandren, sabinen, borneol, dan sineil. Kandungan kunyit lainnya berupa lemak, karbohidrat, protein, pati, vitamin c, karoten, garam-garam mineral (zat besi, fosfor, kalsium).^{1,3} Berdasarkan penelitian terdahulu didapatkan beberapa manfaat dari kunyit, diantaranya sebagai anti-oksidan, anti-mikroba, anti-kolesterol, anti-tumor, anti-invasi, anti-rheumatoid arthritis, anti-fungal, anti-parasit, anti-spasme, *chemopreventif*, dan analgetik.¹⁻³

Parasetamol merupakan obat antipiretik dan analgetik yang telah lama digunakan di dunia.^{4,5} Parasetamol merupakan obat yang efektif, sederhana dan dianggap paling aman sebagai antinyeri apabila digunakan dalam dosis terapi yang sesuai, sehingga banyak dijual bebas tanpa resep, oleh karena itu resiko terjadinya penyalahgunaan parasetamol di Indonesia menjadi lebih besar.⁵⁻⁷ Overdosis penggunaan obat yang merupakan derivat dari *para amino fenol* ini berpotensi menimbulkan kerusakan hepar dan ginjal.^{6,8-11} Kerusakan pada ginjal tersebut ditandai oleh nekrosis tubulus akut dengan disertai meningkatnya kadar ureum dan kreatinin plasma.¹² Target utama dari nekrosis tubular akut pada kasus keracunan suatu zat adalah tubulus proksimal ginjal.¹³ Hal ini sesuai dengan hasil studi Mitchell dkk. pada tikus Fischer bahwa kerusakan ginjal terjadi akibat akumulasi metabolit nefrotoksik parasetamol yang terbentuk pada tubulus proksimal ginjal.¹⁴ Kejadian kritis nekrosis tubular akut adalah jejas tubuler.¹⁵ Sel epitel tubulus mudah hancur karena kontak dengan bahan-bahan toksin yang diekskresi melalui ginjal. Edema tubulus proksimal adalah manifestasi awal dari jejas.

Pada gambaran mikroskopis, sel-sel epitel tubulus akan membengkak karena pergeseran air ekstraseluler ke dalam sel. Gambaran pembengkakan sel ini disebut degenerasi albuminosa atau degenerasi parenkimatososa atau cloudy swelling.¹⁶ Jejas tubuler tadi jika terus berlanjut akan diikuti vasokonstriksi arteriol glomerulus, lalu menyebabkan iskemik, diikuti dengan nekrosis tubulus.¹⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian kunyit berpengaruh terhadap gambaran mikroskopis ginjal mencit Balb/c yang diberi paparan parasetamol.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bahwa kunyit berpengaruh melindungi ginjal mencit Balb/c terhadap efek yang ditimbulkan akibat pemberian parasetamol.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design*. Penelitian dan pengumpulan data dilaksanakan di Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang selama kurang lebih tiga setengah bulan.

Pada penelitian ini jumlah sampel yang digunakan adalah sebanyak 36 ekor mencit balb/c (18 jantan dan 18 betina) yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu umur 2-3 bulan, berat badan 20-25 gram, dan tidak terdapat abnormalitas anatomi yang tampak. Setelah mengalami masa adaptasi selama 1 minggu, sampel secara random dibagi menjadi enam kelompok. Masing-masing terdiri atas enam ekor tikus. Kelompok K (kontrol) mendapatkan pakan standar. Kelompok perlakuan P1 diberi 3,5 mg parasetamol selama 1 minggu. Kelompok perlakuan P2 mendapat 3 mg ekstrak kunyit selama dua minggu. Kelompok perlakuan P3, P4, dan P5 masing-masing diberi 3 mg, 6mg, dan 12 mg ekstrak kunyit sampai dua minggu, lalu setelah itu diberi 3,5 mg parasetamol selama satu minggu. Penentuan dosis kunyit

diambil berdasarkan penelitian terdahulu oleh Somchit dkk, dimana dosis yang diberikan pada tikus adalah sebesar 100 mg/kgBB . Kemudian berdasarkan faktor konversi perhitungan dosis untuk jenis hewan dan manusia (Laurence & Bacharach, 1964), dosis kunyit 20 mg pada tikus yang beratnya 200 g setara dengan 2,8 mg untuk mencit yang beratnya 20 gram, sehingga dosis yang diberikan dalam satu hari sebanyak 3 mg. Ekstrak kunyit 3 mg, 6 mg, dan 12 mg disondekan dalam bentuk larutan sebanyak 0,5 ml tiap harinya. Sedangkan untuk dosis parasetamol ditentukan berdasarkan atas penelitian terdahulu oleh Tri Okmawati, dimana dosis yang diberikan pada mencit Balb/c dalam satu hari sebanyak 3,5 mg. Dosis tersebut didapatkan dari faktor konversi, dimana 500 mg untuk manusia dengan berat 70 kg setara dengan 1,3 mg untuk mencit dengan berat 20 gram. Tetapi agar parasetamol dapat menyebabkan kerusakan yang berarti, dosis pemberiannya ditingkatkan menjadi 3,5 mg.

Setelah perlakuan selama 7 hari, kelompok P1 dibunuh dengan cara dislokasi leher dan kemudian diambil ginjalnya. Sedangkan kelompok P2, setelah perlakuan selama 14 hari akan dibunuh dengan cara dislokasi leher dan diambil organ ginjalnya. Sedangkan kelompok K, P3, P4, P5 setelah dilakukan perlakuan selama 21 hari akan didislokasi dan kemudian diambil organ ginjalnya. Organ tersebut kemudian langsung difiksasi dengan buffer formalin 10 % dan kemudian diproses mengikuti metoda baku pembuatan preparat histologi dengan pewarnaan HE. Dari setiap organ dibuat beberapa preparat jaringan ginjal dan dari masing-masing preparat diamati di bawah mikroskop cahaya pada 5 lapangan pandang yang berbeda dengan perbesaran 400x. Pada setiap lapangan pandang dihitung jumlah tubulus proksimal yang mengalami degenerasi albuminosa yang ditandai berupa penutupan lumen tubulus.

Data yang diperoleh dari 6 kelompok sampel diolah dengan program komputer SPSS 15.0. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji *Shaphiro-Wilk*. Karena didapatkan distribusi data yang normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA* dan uji *Post Hoc Bonferroni* untuk perbandingan antar kelompok.

HASIL PENELITIAN

Kerusakan tubulus proksimal ginjal mencit Balb/c diperiksa dengan menghitung jumlah tubulus yang menutup lumennya pada lima lapangan pandang untuk setiap mencit pada masing-masing kelompok. Hasil dari penghitungan tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Jumlah sel tubulus proksimal yang lumennya menutup

Mencit	K	P1	P2	P3	P4	P5
1	4	121	1	14	17	4
2	1	144	3	20	4	6
3	2	70	3	19	22	6
4	1	76	2	12	5	2
5	6	141	3	16	22	1
6	6	110	5	35	27	1

Keterangan:

K = Kelompok kontrol tanpa perlakuan

P1 = Kelompok perlakuan 1, diberi parasetamol 3,5 mg per oral (sonde)

P2 = Kelompok perlakuan 2, diberi ekstrak kunyit 1 mg per oral (sonde)

P3 = Kelompok perlakuan 3, diberi ekstrak kunyit 1 mg lalu diberi parasetamol 3,5 mg per oral (sonde).

P4 = Kelompok perlakuan 4, diberi ekstrak kunyit 2 mg lalu diberi parasetamol 3,5 mg per oral (sonde).

P5 = Kelompok perlakuan 5, diberi ekstrak kunyit 4 mg lalu diberi Parasetamol 3,5 mg per oral (sonde).

Distribusi dalam penghitungan sel dengan uji *Shaphiro-Wilk* adalah normal (lampiran 1). Karena didapatkan distribusi data yang normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan uji statistik parametrik *OneWay ANOVA* (lampiran 2) dan uji *Post Hoc* (lampiran 3) untuk perbandingan antar kelompok.

Hasil perbandingan antar kelompok dengan uji *Post Hoc* membuktikan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) antara kelompok K-P1, P1-P2, P1-P3, P1-P4, P1-P5. Namun terbukti pula adanya perbedaan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok K-P2, K-P3, K-P4, K-P5, P2-P3, P2-P4, P2-P5, P3-P4, P3-P5, dan P4-P5 (ditunjukkan pada tabel 2).

Tabel 2. Hasil Uji *Post Hoc*

	P1	P2	P3	P4	P5
K	0,000*	1,000	0,848	1,000	1,000
P1		0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
P2			0,745	1,000	1,000
P3				1,000	0,848
P4					1,000

* : berbeda bermakna ($p < 0,05$)

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan bahwa terjadi degenerasi albuminosa pada tubulus proksimal ginjal mencit yang telah diberi perlakuan kunyit sebelum pemberian parasetamol yang terlihat berupa penutupan lumen tubulus.

Gambaran mikroskopis ginjal mencit Balb/c yang mendapatkan kunyit sebelum pemberian parasetamol (P3, P4, dan P5) pada penelitian ini memperlihatkan jumlah tubulus proksimal yang mengalami penutupan lumen tubulus lebih sedikit daripada yang mendapat perlakuan parasetamol saja. Dari hasil uji *Post hoc* ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara P1-P3, P1-P4 maupun P1-P5. Hal ini membuktikan bahwa kunyit mempunyai pengaruh yang baik dalam melindungi ginjal terhadap efek yang ditimbulkan oleh parasetamol. Namun perbedaan yang tidak bermakna didapatkan pada perbandingan antara kelompok P3-P4, P3-P5, dan P4-P5. Ini berarti telah terjadi penurunan jumlah tubulus yang rusak sesuai dengan peningkatan dosis, namun tidak signifikan. Hal ini dapat disebabkan karena beberapa hal seperti jangka waktu pemberian kunyit yang kurang panjang dan peningkatan dosis kunyit yang tidak jauh berbeda.

Meskipun pada kasus nefrotoksik lesi akan timbul pada seluruh nefron, tetapi tubulus proksimal merupakan bagian yang paling banyak mengalami kerusakan.¹³ Hal ini terjadi

karena adanya akumulasi bahan-bahan toksik pada segmen ini, karakter tubulus proksimal yang memiliki epitel yang lemah dan mudah bocor, perbedaan transport segmental dari sitokrom P-450 dan konjugat sistein β -lyase juga turut berperan dalam meningkatkan kelemahan tubulus proksimal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kerusakan tubulus proksimal merupakan suatu hasil korelasi yang sangat penting antara transport segmental tubulus, akumulasi dan toksisitas, ditambah dengan reaksi obat pada sel-sel target tubulus proksimal.¹⁰

Apabila sel ginjal terpapar parasetamol dalam jumlah yang besar dan cadangan glutathion telah habis, maka metabolit toksik berupa N-acetyl-benzoquinimine (NAPQI) yang dihasilkan melalui proses hidroksilasi parasetamol dengan sitokrom P-450 akan semakin bertambah sehingga terjadilah akumulasi ikatan kovalen membran sel tubulus dengan NAPQI yang mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal berupa degenerasi albuminosa.^{10,14} Degenerasi albuminosa merupakan perubahan morfologi sebagai akibat jejas reversibel ditandai oleh adanya pembengkakan sel dengan sitoplasma granuler sampai penutupan lumen, akibat ketidakmampuan sel untuk mempertahankan homeostasis ion dan cairan.¹⁶

Dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya didapatkan bahwa kunyit dapat menginduksi glutathione S-transferase dan berpotensi sebagai penghambat kerja sitokrom P-450.¹⁸ Hal ini juga ditegaskan pada penelitian lain bahwa pemberian kunyit pada mencit menunjukkan peningkatan enzim metabolisme fase II yaitu glutathione S-transferase pada ginjal 1,5 kali lebih besar jika dibandingkan dengan kontrol.¹⁹

Dengan demikian, kerja kunyit di dalam melindungi ginjal dari efek toksik parasetamol dapat melalui dua cara. Pertama, yaitu dengan penghambatan kerja sitokrom P-450 di ginjal terutama di sel epitel tubulus proksimal.¹⁸ Hal ini akan berakibat menurunnya proses hidroksilasi yang terjadi antara parasetamol dengan sitokrom P450 tersebut, sehingga

terjadi penurunan jumlah metabolit toksik yang dihasilkan.¹⁸ Kedua, dengan cara menginduksi aktivitas dan memperbanyak glutathione S-transferase di ginjal yang berperan penting dalam proses detoksifikasi suatu xenobiotik. Dengan meningkatnya jumlah dan aktivitas glutathione ini maka, cadangan glutathione akan tetap terjaga. Sehingga semua NAPQI yang dihasilkan akan dapat dikonjugasikan menjadi substansi nontoksik (asam merkapturik).¹⁹

KESIMPULAN

Pemberian kunyit bermanfaat menghambat terjadinya degenerasi albuminosa pada ginjal mencit Balb/c yang diberi parasetamol

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kunyit terhadap gambaran histologis ginjal mencit Balb/c dengan dosis yang lebih besar dan waktu pemberian yang lebih lama untuk mengurangi kerusakan ginjal akibat parasetamol.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan kunyit lain yang berperan penting dalam melindungi sel ginjal dari kerusakan.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme lain yang berperan dalam perlindungan kunyit terhadap ginjal yang diberi parasetamol

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih penulis ditujukan kepada yang terhormat :

1. Dr. Ika Pawitra Miranti, selaku dosen konsultan dalam pembacaan preperat dan reviewer proposal
2. Dr. Noor Wijayahadi, selaku dosen konsultan dalam metode penelitian

3. Dr. Bambang Cahyono, Dra. Meiny Suzery, MS dan staf Laboratorium Kimia UNDIP yang telah membantu dalam pembuatan ekstrak kunyit dan parasetamol
4. Seluruh dosen dan staf Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
5. Seluruh dosen dan staf Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
6. Semua pihak yang telah membantu dalam penulisan karya ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Somchit MN, Zuraini A, Bustaman A, Somchit N, Sulaiman MR, Noratunlina R. Protective activity of turmeric (*Curcuma longa*) in paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *International journal of pharmacology* [serial online] 2005 [cited 2007 agustus 29]; 1(3):252-6. Available from: URL: <http://www.charakinternational.com>
2. Bharat BA, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin : The Indian solid gold. *Advances in experimental medicine and biology* [serial online] 2006 [cited 2007 Oktober 1]; 595: 1-75. Available from: URL: <http://www.springerlink.com>
3. Kunyit. 7 September 2007. [Online] .2007 [cited 2007 Oktober 5]; Available from: URL: <http://id.wikipedia.org/wiki/kunyit>.
4. Wilmana PF. Analgesik-antipiretik analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat pirai. Dalam: *Bagian Farmakologi FK UI. Farmakologi dan terapi*. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru; 1995. p. 207-15.
5. Bizofi KE, Smilkstein MJ. Ananalgesics and non prescription medication. In: Lewis RG, Neal EF, Neal AL et al, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7th ed. USA: McGraw-Hill; 2002. p. 480-3.
6. Gilman AG, Roll TW. *Goodman and Gillman's the pharmacology basis therapeutics* 1.8th ed. Newyork: McGraw-Hill; 1991. p. 656-9.
7. Paracetamol.[online]. 2008 [Cited 19 Januari 2008]; Available from: URL:<http://id.wikipedia.org/wiki/Parasetamol>.
8. Winotopradjoko M, Patra K, Ritiasa K, Hamid B, Sosialine E, Prajitno MD. *ISO Indonesia informasi spesialite obat Indonesia*. Volume 41. Jakarta: Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia; 2006. p. 511-2.

9. Schrier RW, editor. Disease of the kidney. 5th ed. New York: Little, Brown and Company; 1993. p. 1104-15.
10. Goldstein RS, Schnellmann RG. Toxic response of the kidney. In: Klaaseen CD, Amdur MO, Doull J, editors. Casarret and doull's toxicology: the basic science of poisons. 5th ed. USA: McGraw-Hill; 1996. p. 426-8,435,453.
11. [Lorz C](#), [Justo P](#), [Sanz AB](#), [Egido J](#), [Ortíz A](#). Role of Bcl-xL in paracetamol-induced tubular epithelial cell death. [Kidney Int](#) 2005 Februari [cited 19 Januari 2008]; 67(2):592-601. Available from:
URL: [http://www.unboundmedicine.com/medline/ebm/record/15673306/abstract/Role of Bcl xL in paracetamol induced tubular epithelial cell death](http://www.unboundmedicine.com/medline/ebm/record/15673306/abstract/Role_of_Bcl_xL_in_paracetamol_induced_tubular_epithelial_cell_death)
12. Mayasari S. Pengaruh Pemberian Asetaminofen Berbagai Dosis Terhadap Kadar Ureum dan Kreatinin Serum Tikus Wistar. 2007 Januari 25
13. Acute Tubular Necrosis. In: Pathology Illustrated [CD-ROM]; 2006
14. Zlatković MM, Čukuranović R, Stefanović V. Urinary enzyme excretion after acute administration of paracetamol in patients with kidney disease. [serial online] 1998 [cited 19 Januari 2008]; Available from:
URL: <http://facta.junis.ni.ac.yu/facta/mab/mab98/mab98-09.pdf>
15. Robins SL, Kumar V, Oswari J, editor. Buku ajar patologi I (Basic Pathology). Jakarta: EGC; 1995
16. Sarjadi. Patologi umum, edisi II. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003. p. 15
17. Underwood JCE, Sarjadi, editor. Patologi umum dan sistemik Ed.2. Jakarta : EGC; 1997
18. Cassileth B, Yeung KS. Turmeric (Curcuma longa, Curcuma domestica). Integrative Medicine [serial online] 2003 [cited 2008 Mei 5] Available from:
URL: <http://www.brainlife.org/integrative/curcumin.htm>
19. [Iqbal M](#), [Sharma SD](#), [Okazaki Y](#), [Fujisawa M](#), [Okada S](#). Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. [serial online] 2003 Jan[cited 2008 agustus 15];92(1):33-8. Available from:
URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>