

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza*) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN MIKROSKOPIS HEPAR MENCIT BALB/C JANTAN YANG DIINDUKSI RIFAMPISIN

Prasityvia Bakti Pratama¹, Akhmad Ismail², R.B. Bambang Witjahjo²

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

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

ABSTRAK

Latar Belakang : Rifampisin menimbulkan efek samping diantaranya yaitu demam, mual, dan muntah. Rifampisin diduga dapat mempengaruhi sel hepar dengan adanya mekanisme stress oksidatif. Temulawak memiliki zat kurkumin dan fenol yang bermanfaat sebagai hepatoprotektif. Temulawak berpotensi mencegah kerusakan hepar yang disebabkan oleh paparan rifampisin. **Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar pada mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. **Metode :** Penelitian ini menggunakan jenis penelitian *True Experimental Laboratorik* dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel sebanyak 25 ekor mencit balb/c jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diadaptasi selama 7 hari, diberi pakan minum standar. Kelompok kontrol negatif tidak diberi perlakuan, kontrol positif dan perlakuan diberi rifampisin 7mg/grBB. Kelompok perlakuan setelah 5 jam diberi ekstrak temulawak dengan dosis P1 2mg/grBB; P2 4mg/grBB; P3 8mg/grBB. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Pada hari ke 15, mencit diterminasi, diambil organ hepar, dan dilakukan pembuatan preparat histologi menggunakan pengecatan HE. Setiap preparat dibaca pada 5 lapangan pandang dan dinilai kerusakan sel heparnya menggunakan skor *Manja Roenigk*. **Hasil :** Rerata kerusakan sel hepar tertinggi pada kelompok kontrol positif. Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Uji *Mann Whitney* menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara K(+) dan K(-); K(+) dan P1, P2, P3 ; serta P1 dan P3. **Simpulan :** Pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memberikan perbaikan terhadap gambaran mikroskopis hepar pada mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Kata Kunci : ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*), sel hepar , degenerasi perenkimatososa, degenerasi hidropik, nekrosis, rifampisin

ABSTRACT

THE EFFECT OF EXTRACTS CURCUMA (*Curcuma xanthorrhiza*) IN GRADUAL DOSAGE ON LIVER MICROSCOPIC APPEARANCE OF RIFAMPICIN-INDUCED MALE BALB/C MICE

Background: Rifampicin causes side effects such as fever, nausea, and vomiting. Rifampicin is thought to affect the liver cells with the presence of oxidative stress mechanisms. Curcuma has curcumin and phenol substances useful as hepatoprotective. Curcuma potentially prevents hepatic damage caused by rifampicin exposure. **Objective:** To know the effect of extract curcuma (*Curcuma xanthorrhiza*) in gradual dosage on liver microscopic appearance of rifampicin induced balb / c mice. **Method:** This research uses True Experimental Laboratory research type with Post Test Only Control Group Design. Samples of 25 male mice balb / c that meet inclusion and exclusion criteria, adapted for 7 days, were given standard drinking

feed. Negative control groups were not treated, positive control and treatment group was given rifampicin 7mg / 20grBB. After 5 hours treatment group were given extract of curcuma with doses amounted : P1 2mg/grBB; P2 4mg/grBB; P3 8mg/grBB. The treatment was given for 14 days. On the 15th day, mice were terminated, taken hep organs, and made histology preparations using HE paintings. Each preparat was read in 5 field points and assessed damage to the hepar cell using Manja Roenigk scoring. **Results:** The highest average hepar cell damage in the positive control group. Kruskal Wallis test showed a significant difference ($p = 0,000$). Mann Whitney test showed a significant difference ($p < 0,05$) between K (+) and K (-); K (+) and P1, P2, P3; as well as P1 and P3. **Conclusion:** Extract of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza*) had an effect repairs on the liver microscopic appearance of rifampicin induced balb / c mice.

Keywords: extract of curcuma (*Curcuma xanthorrhiza*), liver cell, perenkimatosia degeneration, hydrophilic degeneration, necrosis, rifampicin.

PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan masyarakat semua Negara karena menjadi salah satu penyebab kematian utama yang disebabkan oleh infeksi^{1,2}, menurut data WHO 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus³. Menurut data yang ada di Indonesia pada tahun 2013 ditemukan jumlah kasus baru BTA positif (BTA+) sebanyak 196.310 kasus, menurun bila dibandingkan kasus baru BTA+ yang ditemukan tahun 2012 yang sebesar 202.301 kasus⁴.

Rifampisin adalah salah satu obat anti tuberkulosis (OAT) dimana rifampisin ini merupakan obat lini pertama yang digunakan dalam pengobatan kasus baru tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis sendiri dibagi dalam dua fase yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Rifampisin dalam aturan pakai yang telah ditetapkan harus dikonsumsi selama fase intensif dan

fase lanjutan^{5,6}. Penggunaan rifampisin adalah enam bulan berturut-turut dan tidak boleh sampai terlewatkan walaupun hanya satu hari saja. Dalam proses pengobatan harus dilakukan sampai tuntas dan sesuai aturan untuk menghindari terjadinya resistensi obat OAT atau yang biasa disebut Tuberkulosis MDR (*Multi Drugs Resistensi*)⁷.

Mengonsumsi suatu obat pasti tidak lepas dari adanya efek samping yang ditimbulkan oleh obat tersebut, walaupun pemakaian hanya sekali namun pasti tetap ada efeknya yang mungkin sangat minimal. Apalagi dalam pengobatan tuberkulosis ini dibutuhkan waktu yang cukup lama pastinya akan ada efek samping yang akan dirasakan.

Efek samping rifampisin yang sering muncul adalah ruam kulit, demam, mual dan muntah⁸. Efek samping lain dari rifampisin yang mungkin terjadi adalah

hepatotoksik walaupun tidak sering terjadi, karena obat-obatan merupakan bahan kimia yang sangat mungkin mempengaruhi fungsi organ dalam tubuh, terutama hepar. Istilah yang digunakan untuk obat penyebab kerusakan hepar disebut ‘obat penginduksi kerusakan hepar’, sedangkan efeknya disebut hepatotoksik atau toksik ke hepar⁹. Pada rifampisin sendiri 60-80% obat ini dimetabolisme di hepar¹⁰.

Hepatotoksik yang ditimbulkan dari obat yang dikonsumsi, dalam WHO 2015 telah merekomendasikan penggunaan obat herbal guna melakukan pencegahan serta penanganan suatu penyakit terhadap penyakit kronis serta degeneratif. WHO juga memperkirakan 80% penduduk dunia saat ini bergantung pada penggunaan obat herbal guna pengobatan suatu penyakit yang diderita¹¹.

Indonesia merupakan negara tropis yang mudah mendapatkan berbagai macam tanaman herbal yang digunakan untuk pengobatan dan juga sudah banyak penelitian tentang pembuktian khasiat tanaman herbal dalam pengobatan suatu penyakit yang ada, salah satu contoh obat herbal yang diketahui sebagai agen hepatoprotektif adalah temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)¹². Tanaman temulawak untuk di Indonesia tergolong mudah didapatkan dan untuk temulawak

yang dijual di pasaran harganya cukup terjangkau.

Kandungan yang ada di temulawak berisi senyawa-senyawa kimia yang memiliki kandungan aktif secara fisiologi, beberapa contohnya yaitu kurkumin, pati dan minyak atsiri. Adanya kandungan kurkumin dalam temulawak berfungsi sebagai antibakteria, antikanker, antitumor, serta mengandung antioksidan¹³. Kandungan kurkuminoid dalam temulawak sebesar 1-2% dan kandungan minyak atsiri dalam temulawak sebesar 3-12%¹⁴.

Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena adanya kandungan kurkumin pada temulawak yang berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu superoxide dismutase (SOD) yang akan akan mengonversi O_2 menjadi produk yang kurang toksik^{15,16,17,18}.

Pembuktian efektifitas temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai hepatoprotektif, penulis akan melakukan penelitian lebih lanjut tentang pemberian temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dosis bertingkat berpengaruh terhadap gambaran

mikroskopis hepar mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian True Experimental Laboratorik dengan rancangan *Post test only control group design*, menggunakan kelompok control dan kelompok perlakuan dengan randomisasi sederhana. Perlakuan yang diberikan adalah ekstrak temulawak, sedangkan luarannya (outcome) adalah gambaran histologis hepar mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Sampel yang digunakan adalah 25 mencit balb/c jantan yang terbagi dalam 5 kelompok, setiap kelompok berisi. Kriteria Inklusi sampel sebagai berikut: jantan, berat badan mencit 20-40 gram, usia 2-3 bulan, dan mencit dalam keadaan sehat dan lincah. Kriteria eksklusi sebagai berikut :mati pada saat penelitian berlangsung dan perilaku berubah (lemah dan tidak aktif bergerak).

Seluruh sampel yang memenuhi kriteria inklusi diadaptasi selama 7 hari, diberi pakan minum standar. Kelompok kontrol negatif hanya diberi pakan minum standart tidak . Kontrol positif diberi pakan minum standrat dan rifampisin 7mg/grB/hari. Kelompok P1 diberi pakan minum standart, rifampisin 7mg/grB/hari ,

dan setelah 5 jam diberi ekstrak temulawak 2mg/grBB. Kelompok P2 diberi pakan minum standart, rifampisin 7mg/grB/hari , dan setelah 5 jam diberi ekstrak temulawak 4mg/grBB. Kelompok P3 diberi pakan minum standart, rifampisin 7mg/grB/hari , dan setelah 5 jam diberi ekstrak temulawak 8mg/grBB. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Pada hari ke 15, mencit diterminasi, diambil organ hepar, dan dilakukan pembuatan preparat histologi menggunakan pengecatan HE.

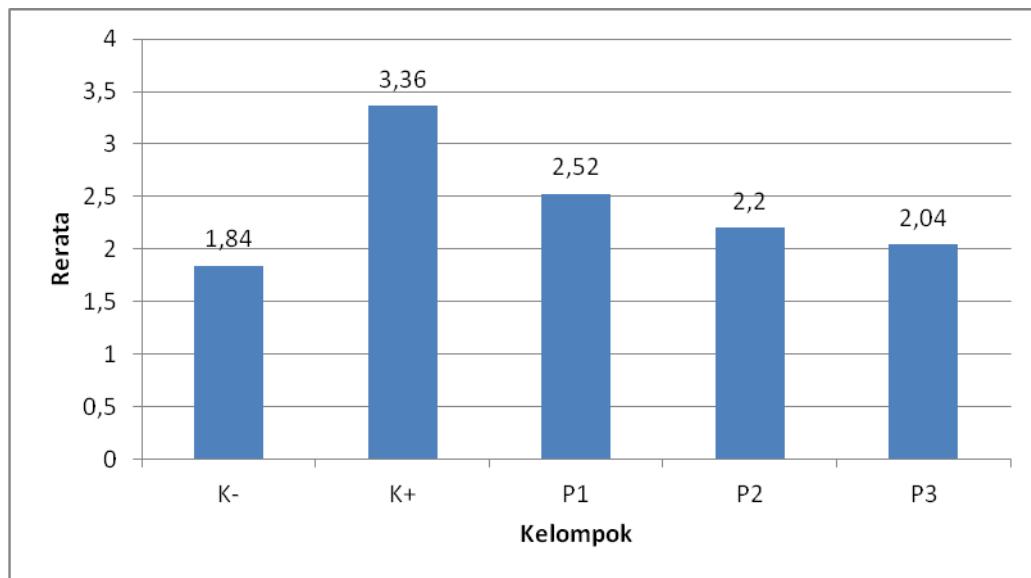
Analisis data diolah dengan program komputer SPSS, pertama dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* karena sampel <50 dan didapatkan hasil berdistribusi tidak normal sehingga uji statistik yang digunakan adalah uji *Kruskall-Wallis*. Hasil uji beda menggunakan uji statistik non parametrik *Kruskall-Wallis* didapat $p \leq 0,05$. Selanjutnya uji statistik dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui antar kelompok mana yang terdapat perbedaan secara bermakna.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Analisa Deskriptif Gambaran Histologis Skoring Derajat Kerusakan Hepar Mencit Balb/c

Kelompok	Mean	Standar Deviasi	Minimum	Maksimum
K-	1,84	0,006	1,6	2,0
K+	3,36	0,046	2,8	3,6
P1	2,52	0,201	2,2	2,8
P2	2,20	0,119	2,0	2,4
P3	2,04	0,000	2,0	2,2

Perubahan histologis hepar tertinggi terdapat pada kelompok K+ dengan rerata $3,36 \pm 0,046$, sedangkan hasil rerata terkecil terdapat pada kelompok K- yaitu $1,84 \pm 0,006$. Hasil rerata perubahan gambaran histologi hepar mencit balb/c pada kelompok P1 yaitu $2,52 \pm 0,201$, rerata pada kelompok P2 yaitu $2,20 \pm 0,119$, dan rerata pada kelompok P3 yaitu $2,04 \pm 0,000$.



Gambar 1. Grafik rerata perubahan gambaran histologis hepar mencit balb/c

Data diuji normalitasnya menggunakan uji *Saphiro-Wilk* karena sampel < 50 dan diperoleh distribusi data tidak normal ($p < 0,05$). Distribusi data yang tidak normal menyebabkan data harus ditransformasi. Setelah ditransformasi, tetap diperoleh distribusi data yang tidak normal, sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*.

Tabel 2. Hasil Uji *Kruskal-Wallis* Perubahan Histologis Hepar Mencit Balb/C

Kelompok	Rerata	P
K-	4,80	
K+	22,80	
P1	17,20	0,000*
P2	12,00	
P3	8,20	

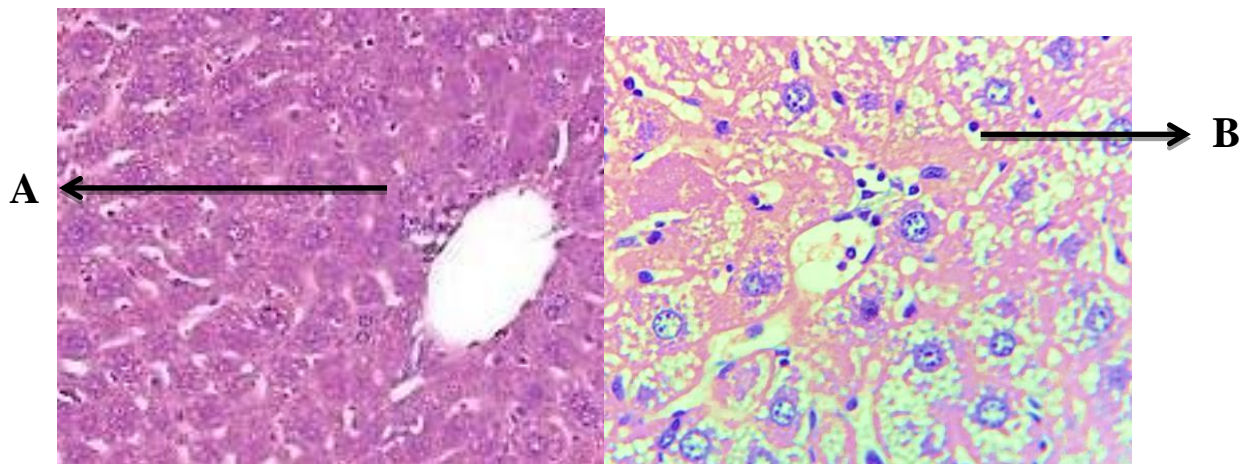
Hasil uji *Kruskal-Wallis* diperoleh hasil signifikan $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada keempat kelompok. Selanjutnya, dilakukan uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbedaan antar kelompok.

Tabel . 3 Hasil Uji *Mann-Whitney* Perubahan Histologis Hepar Mencit Balb/c

Kelompok	K-	K+	P1	P2	P3
K-	-	0,007*	0,008*	0,033*	0,093
K+		-	0,013*	0,008*	0,006*
P1			-	0,082	0,009*
P2				-	0,155
P3					-

bermakna antara kelompok K- dengan kelompok K+, P1 dan P2, K+ dengan kelompok P1, P2 dan P3, P1 dengan kelompok P3 dengan $p < 0,05$. Sedangkan, antara kelompok K- dengan P3, P1 dengan kelompok P2, P2 dengan kelompok P3 diperoleh hasil perbedaan yang tidak bermakna dengan $p > 0,05$.

Uji beda *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan

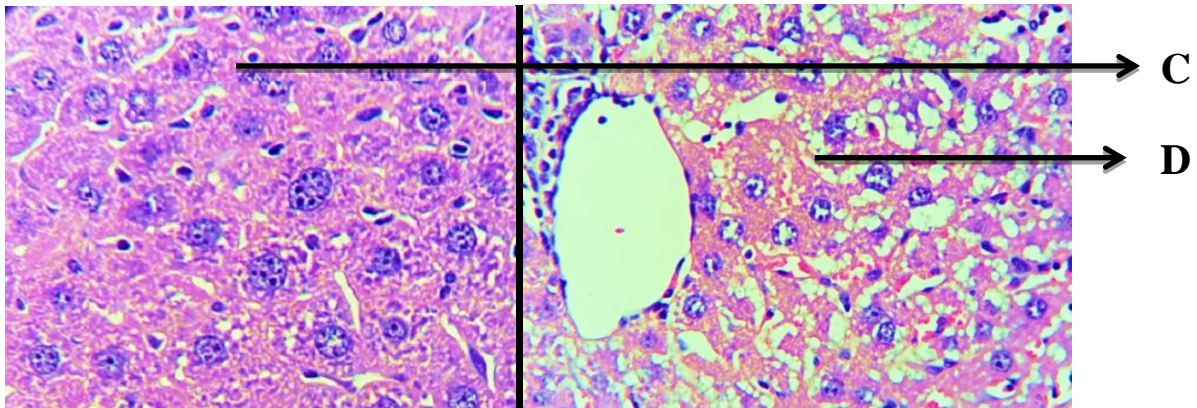


Gambar 2. Gambaran mikroskopis kelompok kontrol negatif dan positif(HE,400X)

Keterangan:

A : sel hepar normal

B : sel hepar yang nekrosis



Gambar 12. Gambaran mikroskopis kelompok perlakuan. (HE,400X)

Keterangan:

C : sel yang mengalami degenerasi perenkimatosa

D : sel yang mengalami degenerasi hidropik

PEMBAHASAN

Hepar merupakan organ metabolik terbesar dan terpenting dalam tubuh, organ ini dapat disebut sebagai pabrik biokimia utama ditubuh. Hepar merupakan jembatan penghubung antara saluran cerna dengan organ-organ lainnya, oleh karena itu hepar merupakan organ yang memelihara homeostatis metabolisme. Oleh sebab itu salah satu fungsi hepar sebagai detoksifikasi, karena hal ini hepar rentan terhadap mengalami kerusakan sel berupa peradangan, degenarasi, dan nekrosis^{19,20}.

Sebelum terjadi kerusakan pada gambaran mikroskopis hepar sel hepar berbentuk poligonal, sitoplasma berwarna merah homogen, dan dinding sel berbatas tegas. Perubahan gambaran mikroskopis hepar berupa degenerasi parenkimatosa.,

dimana terjadi pembengkakan sel disertai sitoplasma keruh dan bergranula. Ada juga degenerasi hidropik, dimana sel terlihat sembab, dan bervakuola yang berisi cairan. Dan kerusakan sel hepar yang permanen adalah sel hepar akan nekrosis²¹.

Penelitian yang dilakukan oleh penulis dengan memberikan ekstrak temulawak dengan dosis bertingkat pada mencit balb/c jantan yang telah diinduksi rifampisin telah didapatkan hasil gambaran mikroskopis yang dilakukan uji beda. Hasilnya menunjukkan uji beda pada kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberi perlakuan apapun dengan kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p= 0,007$). Hasil ini sesuai dengan hipotesis yang menunjukkan

bahwa terdapat perbedaan gambaran mikroskopis antara kedua kelompok. Kelompok kontrol positif (K+) mengalami kerusakan sel bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-) yang tidak diberi perlakuan apapun. Kerusakan yang terjadi berupa degenerasi hidropik hingga terdapat sel yang nekrosis. Hal ini menunjukkan pemberian rifampisin selama 2 minggu sudah menyebabkan adanya stress oksidatif dimana terjadi peroksidasi lipid, penipisan antioksidan GSH dan enzim radikal bebas yang selanjutnya terjadi kerusakan hepar²².

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K-) yang tidak diberi perlakuan apapun dengan semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak temulawak, hanya pada perlakuan 1 (P1) dan perlakuan 2 (P2) dengan pemberian dosis ekstrak temulawak 2mg/grBB/hari dan 4mg/grBB/hari signifikan ($p=0,008;0,033$) sedangkan dua kelompok lainnya tidak signifikan yaitu pada perlakuan 3 (P3) pemberian dosis ekstrak temulawak masing-masing 4mg/grBB/hari dan 8mg/grBB/hari ($p= 0,093$). Hal ini disebabkan oleh pemberian dosis P1 dan P2, efek hepatoprotektifnya belum sebaik dengan dosis pemberian pada kelompok P3 hal ini ditunjukkan pada hasil skor pembacaan pada kelompok P3 walaupun

masih terdapat degenerasi parenkimatosia hingga degenerasi hidropik namun tidak sebanyak yang terdapat pada kelompok P1 dan, P2 .

Hasil uji beda pada kelompok kontrol positif (K+) yang diberi rifampisin dengan semua kelompok perlakuan pemberian ekstrak temulawak, masing-masing menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p= 0,013;0,008;0,006$). Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak temulawak dosis bertingkat terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin. Tingkat kerusakan lebih ringan terdapat pada gambaran mikroskopis mukosa hepar mencit balb/c yang diberi ekstrak temulawak dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diberi rifampisin. Hal ini membuktikan bahwa kandungan kurkumin dan fenol berfungsi sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD) yang akan akan mengonversi O_2 menjadi produk yang kurang toksik pada temulawak. Selain itu sebagai fungsi antiinflamasi dengan cara

meningkatkan glutheparon S-transferase (GST) dan menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti nuclear factor- κ B (NF- κ B) dan profibrotik sitokin, dengan cara menekan kerja NF- κ B maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang^{15,16,17,18,23}.

Hasil uji beda antar kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan, yaitu antara kelompok P1 dengan P2 ($p=0,082$), P2 dengan P3 ($p=0,155$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa gambaran mikroskopis hepar untuk hampir sama saat dosis pemberian dengan perbedaan dosis 2mg, sehingga dosis pemberian ekstrak temulawak memberikan efek yang sama, hal ini mungkin dapat terjadi karena pemberian ekstrak temulawak kurang lama sehingga belum terlihat hasil yang signifikan dan kemungkinan dosis ekstrak temulawak yang kurang sehingga memberikan hasil yang tidak signifikan. Sedangkan pada kelompok antara P1 dan P3 menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,009$), hal ini menunjukkan bahwa gambaran mikroskopis hepar memiliki hasil yang berbeda dan berarti dosis dengan perbedaan 4mg memberikan efek yang berbeda dimana dosis yang lebih tinggi lebih memperbaiki kerusakan sel hepar.

Secara keseluruhan penelitian ini menunjukkan adanya pengaruh pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) terhadap gambaran mikroskopis hepar mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Kelemahan pada penelitian ini dapat mempengaruhi hasil penelitian, waktu perlakuan yang kurang lama memungkinkan hasil antar kelompok perlakuan kurang signifikan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian ekstrak temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) memberikan perbaikan terhadap gambaran mikroskopis hepar pada mencit balb/c jantan yang diinduksi rifampisin.

Saran

Penelitian lebih lanjut dengan penambahan waktu perlakuan untuk lebih melihat beda antar kelompoknya dan juga perlu penelitian lebih lanjut dengan variasi rentang dosis pemberian ekstrak rifampisin dan ekstrak temulawak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas A. Monitoring Of Side Effects Of Anti-Tuberculosis Drugs (ATD) On The Intensive Phase Treatment Of Pulmonary TB Patients In Makassar. J

- Agromedicine Med Sci.
2017;3(1):19–24.
2. Bina Farmasi Komunitas dan Klinik. Pharmaceutical care untuk penyakit tuberkulosis. Dep Kesehat RI. 2005;1–110.
 3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Tuberkulosis (Temukan Obati Sampai Sembuh). Jakarta: Pusat Data data Informasi Kementrian Kesehatan RI; 2015. p. 2–10.
 4. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia [Internet]. Vol. 70, Kesehatan. 2016. 1780-1790 p. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-Indonesia-2015.pdf>
 5. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehat Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. 2011;
 6. Subuh M, Priohutomo S, Widaningrup C, Dinihari TN, Siaglan V. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. 2014. p. 3.
 7. PDPI. Pedoman Penatalaksanaan TB (Konsensus TB). Perhimpun Dr Paru Indones [Internet]. 2011;1–55. Available from: <http://klikpdpi.com/konsensus/Xsip/tb.pdf>
 8. Gunawan SG. Farmakologi dan Terapi. 6th ed. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2017. 616-617 p.
 9. Julita I. Aspek farmakokinetik klinik beberapa obat berpotensi hepatotoksik pada pasien rawat inap di bangsal paru RSUP DR. M. Djamil Padang periode Oktober 2011- Januari 2012. J Progr master Unand. 2012;3(5):1–12.
 10. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 [Internet]. Glob Tuberc Rep 20th Ed. 2015. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/treatment/risk-factors/en/>
 11. Sirait R, Windarti I, Fiana dewi nur. Effect of Oral Route Rhizome Temulawak (Curcuma xanthorriza Roxb) On Liver Damage Of White Male Rats (Rattus norvegicus) Sprague Dawley Strain Induced by Aspirin Sirait RRU , Windarti I , Fiana DN Faculty of medicine Lampung University Pendahuluan As. Majority. 2014;4(4):129–37.
 12. Li Y, Shi X, Zhang J, Zhang X, Martin RCG. Hepatic protection and anticancer activity of curcuma: A potential chemopreventive strategy against hepatocellular carcinoma. Int J Oncol. 2014;44(2):505–13.
 13. Dermawaty DE. Potential Extract Curcuma (Curcuma xanthorrhizal , Roxb) As Antibacterial. Majority. 2015;4:5–11.
 14. Rosidi A, Khomsan A, Setiawan B, Riyadi H, Briawan D. Potensi Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb) sebagai Antioksidan. Pros hasil-hasil Semin Nas. 2014;(1995).
 15. Rivera Y, Espinoza MP. Pharmacological actions of curcumin in liver diseases or damage. Liver Int. 2009;29(10):1457–66.
 16. Samuhasaneeto S, Tong-Ngam D, Kulaputana O, Suyasanant D KN.

- Curcumin decreased oxidative stress, inhibited NF- κ B activation, and improved liver pathology in ethanol-induced liver injury in rats. *Journal Biomed Biotechnol.* 2009;1–8.
17. Marinda FD. Hepatoprotective effect of curcumin in chronic hepatitis. 2014;3:52–6.
 18. Wati I. Pemanfaatan Kurkumin untuk Mengeliminir Pengaruh Isoniazid dan Rifampisin terhadap Kerusakan Struktur Hati Mencit (*Mus musculus*) Balb/c. Universitas Jember; 2004.
 19. Abbas, A.K., Aster, JC., dan Kumar V. Buku Ajar Patologi Robbins. 9th ed. Singapura: Elsevier Saunders; 2015.
 20. Sherwood L. Fisiologi Manusia : dari sel ke sistem. 8th ed. Jakarta: EGC; 2016.
 21. Indahsari NK. Histopatologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang diinduksi dengan Parasetamol Dosis Toksik Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa Oleifera*). 2017;2(2):123–30.
 22. Swamy, A.H.M.V., Kulkarni, R.V, Koti, B.C., Gadad, P.C., Thippeswamy, A.H.M., & Gore A. Hepatoprotective effect of *cissus quadrangularis* stem extract against rifampicin-induced hepatotoxicity in rats. *Indian J Pharm Sci.* 2012;74(2):183–7.
 23. Rechtman MM, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, Halpern Z SA. Curcumin inhibits hepatitis B via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . *FEBS Lett.* 2010;2485–90.