

EFEK NEFROPROTEKTOR EKSTRAK TEMULAWAK (*Curcuma xanthorrhiza roxb*) TERHADAP KADAR KREATININ TIKUS (*Rattus Norvegicus*) YANG DIINDUKSI PARACETAMOL

Jilan Fandini Putri¹, Muflihah Rizkawati^{2*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

*Email: dr.rizkawati@uii.ac.id

Artikel diterima: 08 Januari 2024; Disetujui: 26 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v10i1.1799>

ABSTRAK

Parasetamol merupakan obat yang umum dikonsumsi sebagai analgetik dan antipiretik. Penggunaan parasetamol dosis toksik dapat memberikan efek toksik terhadap organ seperti nekrosis tubulus ginjal. Kreatinin (Cr) merupakan salah satu fungsi biokimia yang sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Di Indonesia, temulawak menjadi salah satu tanaman unggulan yang memiliki manfaat bagi kesehatan, salah satunya sebagai hepatoprotektor dan nefroprotektor karena mengandung kurkumin serta *xanthorrhizol*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak temulawak terhadap kadar kreatinin Tikus Wistar yang diinduksi parasetamol. Metode yang dilakukan adalah eksperimental *pre-post test control group design*. Subjek penelitian dibagi menjadi lima kelompok yang terdiri dari 5 ekor tikus yaitu K1 (kontrol negatif), K2 (parasetamol dosis toksik 2 g/kgBB), P1, P2, dan P3 diberikan temulawak dosis bertingkat 800 mg/kgBB, 1.600 mg/kgBB, 3.200 mg/kgBB serta parasetamol dosis toksik 2 g/kgBB pada tiga hari terakhir pemberian temulawak. Data kemudian dianalisis menggunakan *Paired T Test* yang dilanjutkan dengan uji *one way ANOVA* untuk melihat perbedaan antar kelompok. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kadar kreatinin Tikus Wistar sebelum dan sesudah perlakuan dengan nilai $p=0,029$. Pemberian temulawak dosis bertingkat pada kelompok Tikus Wistar yang diinduksi parasetamol, menunjukkan adanya perbedaan signifikan dibandingkan kelompok kontrol, yaitu antara kelompok K2 dengan P1 (dosis 800mg/kgBB) dengan nilai $p=0,031$. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa Temulawak dosis bertingkat dapat meminimalkan kerusakan pada ginjal Tikus Wistar akibat induksi parasetamol yang ditunjukkan melalui perbedaan kadar kreatinin pada kelompok perlakuan dosis 800mg/kgBB dibandingkan kelompok kontrol.

Kata kunci: Nefroprotektor, Temulawak, Kreatinin, Parasetamol

ABSTRACT

Paracetamol is commonly used as an analgesic and antipyretic. The toxic doses of paracetamol-induced toxic effects such as renal tubular necrosis. Creatinine (Cr) is a biochemical function to assess kidney function. In Indonesia, ginger is one of the leading plants which has health benefits, as a hepatoprotector

and nephroprotector because it contains curcumin and xanthorrhizol. This research was conducted to determine the effect of ginger extract on the creatinine levels of Wistar rats induced by paracetamol. The method used an experimental pre-post-test control group design. The research subjects divided into five groups consisting of 5 rats, K1 (negative control), K2 (paracetamol 2 g/kgBW), P1, P2, and P3 given curcuma 800 mg/kgBW, 1.600 mg/kgBW, 3.200 mg/kgBW and a toxic dose of paracetamol of 2 g/kgBW on the last three days. The data was analyzed with the Paired T-test followed by a one-way ANOVA test to see differences between groups. The results showed a significant difference between the creatinine levels of Wistar rats before and after treatment ($p=0.029$). Administration of graded doses of ginger to the Wistar Rat group which was induced by paracetamol, showed a significant difference compared to the control group, between groups K2 and P1 (dose 800 mg/kgBB) with a $p\text{-value}=0.031$. Based on the results, it can be concluded that graded doses of Temulawak can minimize damage to the kidneys of Wistar Rats due to paracetamol induction as shown by the difference in creatinine levels in the 800 mg/kgBB treatment group compared to the control group.

Keywords: *Nephroprotector, Temulawak, Creatinin, Paracetamol*

PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan obat yang umum dikonsumsi sebagai analgetik ringan sampai sedang antipiretik di beberapa wilayah seperti Amerika Serikat, Eropa dan Indonesia (Oktaviana *et al*, 2017; Hidayar, 2020; Samarawickrama *et al*, 2014). Pemakaian parasetamol jangka panjang dan dosis toksik dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Whalen *et al*, 2019). Efek toksik fatal akibat penggunaan parasetamol jangka panjang dengan dosis toksik (7,5-15g) adalah terjadinya hepatotoksik dan nefrotoksik (Samarawickrama *et al*, 2014).

Dosis toksik parasetamol menyebabkan terganggunya jalur glukuronidasi dan sulfasi, hal tersebut menyebabkan jalur dependen P-450 sebagai komponen metabolisme hepar menjadi sangat penting. Enzim sitokrom P450 akan mengkatalisis oksidasi parasetamol menjadi N-asetil-p-benzokuinona imina (NAPQI) serta memproduksi stres oksidatif dan reactive oxygen species (ROS). Selain itu, NAPQI juga akan menurunkan penyimpanan glutation seluler (GSH) yang akan berikatan dengan makromolekul seperti gugus nukleofilik protein sel sehingga mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan mengakibatkan

kerusakan ginjal serta hati (Ansari et al, 2020; Katzung *et al*, 2015).

Konsumsi parasetamol dosis toksik akan menyebabkan gagal ginjal akut karena nekrosis tubulus akut pada tubulus proksimal. Seseorang yang mengkonsumsi parasetamol memiliki risiko 31% untuk mengalami penurunan fungsi ginjal dibandingkan dengan orang yang tidak mengkonsumsi parasetamol (Park, 2020; Barnett *et al*, 2018).

Marker yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal adalah kreatinin (Cr) dan urea (Sledz *at al*, 2018). Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme kreatin yang dieksresi oleh ginjal, sehingga kreatinin darah akan berada pada rentang normal jika fungsi ginjal baik. Sebaliknya, gangguan fungsi ginjal ditandai dengan peningkatan kreatinin akibat terganggunya proses eksresi (Irawan, 2020).

Temulawak (*Curcuma xanthoriza Roxb.*) adalah salah satu dari sembilan tanaman unggulan di Indonesia menurut BPOM 2008 selain sambiloto, jambu biji, jati belanda, cabe jawa, jahe merah, kunyit, mengkudu dan salam (Susilowati *et al*,

2014). Komponen kimia yang terdapat pada temulawak memiliki beberapa aktivitas farmakologis yang bermanfaat untuk kesehatan diantaranya adalah sebagai antioksidan dan antiinflamasi (Syamsudin *et al*, Mukti et al, 2020; Rahmat et al, 2021). Antioksidan berfungsi untuk menghambat radikal bebas berbahaya terhadap jaringan tubuh yang terbentuk dari metabolisme aerob seperti nitrit oksida, super oksida, radikal hidroksil dan spesies reaktif lain seperti hidrogen peroksida dan peroksinitrit dengan menghambat reaksi oksidasi. Antioksidan juga dapat menurunkan peroksidasi lemak yang berasal dari oksidasi rantai lipid asil tidak tersaturasi akibat radikal bebas. Temulawak memiliki efek dalam menurunkan peroksidase LDL (low density lipoprotein) manusia serta adanya aktivitas antioksidan dapat memberikan efek hepatoprotektor dan nefroprotektor pada tikus dengan pemberian *xanthorhizol* 200mg (Kustina *et al*, 2020; Rahmat *et al*, 2021; Yang *et al*, 2020). Kurkumin merupakan kandungan temulawak yang poten sebagai antiinflamasi.

Kandungan lainnya yang berperan sebagai antiinflamasi adalah *germacrone* dan *xanthorhizol*. *Xanthorhizol* melalui jalur NF-kB dapat menekan IL 6, TNF alfa, siklooksigenase 2 (COX 2) dan inducible nitric oxide synthase (iNOS) sehingga dapat menurunkan produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan nitric oxide (NO) (Rahmat *et al*, 2021).

Berdasarkan informasi penelitian terdahulu, peneliti ingin mengetahui apakah temulawak dapat berperan sebagai nefroprotektor melalui pemeriksaan kadar kreatinin pada Tikus Wistar yang diinduksi Paracetamol.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah eksperimental murni dengan rancangan *pre-post test control group design*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmasi, FMIPA UII dan laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran UII pada bulan Juli 2023.

Alat dan Bahan

Kandang tikus ukuran 40x30x20 (maksimal 5 hewan), pipet hematokrit, sonde oral, timbangan

hewan, tabung kosong/kap evendorf (tutup merah), gelas beker, evaporator, gelas ukur. Parasetamol 500mg, aquades, ekstrak Temulawak dari Laboratorium FMIPA UII.

Kelompok Hewan Coba

Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) dengan bobot 150-200gram, umur 2-3 bulan, aktif bergerak, bulu putih, dan mata jernih digunakan sebagai hewan uji. Tikus Wistar dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K1 sebagai kontrol negatif hanya diberi aquades, K2 hanya diberikan parasetamol dosis 2 g/kgBB, P1 ekstrak temulawak dosis 800 mg/kgBB, P2 diberikan ekstrak temulawak dosis 1.600 mg/kgBB, dan P3 diberikan ekstrak temulawak dosis 3.200 mg/kgBB. Pemberian temulawak sesuai dosis dilakukan selama 14 hari. Pada 3 hari terakhir pemberian temulawak pada kelompok P1, P2, dan P3 akan diberikan Parasetamol dosis toksik 2 g/kgBB. Sampel darah diambil sebelum dan sesudah perlakuan melalui retroorbita untuk di cek kreatininnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menilai kadar kreatinin untuk melihat ada atau tidaknya penurunan fungsi ginjal yang diakibatkan oleh parasetamol dosis toksik dan melihat aktivitas temulawak dalam melindungi fungsi ginjal terhadap efek toksik yang ditimbulkan. Berdasarkan hasil pemeriksaan hematologi, didapatkan rata-rata kadar kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Rata-Rata Kadar Kreatinin Tikus

Kelompok	Unit	Kadar Kreatinin	
		Sebelum perlakuan	Sesudah perlakuan
K1	mg/dL	0,32 ± 0,03	0,35 ± 0,04
K2	mg/dL	0,37 ± 0,04	0,43 ± 0,01
P1	mg/dL	0,32 ± 0,04	0,33 ± 0,06
P2	mg/dL	0,39 ± 0,05	0,39 ± 0,03
P3	mg/dL	0,37 ± 0,03	0,37 ± 0,05

Keterangan:

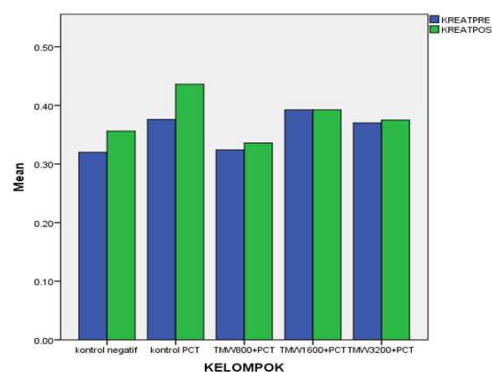
K1 : kelompok kontrol sehat,

K2 : kelompok kontrol hanya diberikan parasetamol 2 g/kgBB pada 3 hari terakhir,

P1 : kelompok perlakuan diberikan temulawak 800 mg/kgBB dan parasetamol 2 g/kgBB,

P2 : kelompok perlakuan diberikan temulawak 1.600 mg/kgBB dan parasetamol 2 g/kgB,

P3 : kelompok perlakuan diberikan temulawak 3.200 mg/kgBB dan parasetamol 2 g/kgBB



Gambar 1. Rata-rata nilai kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan

Berdasarkan tabel di atas diperoleh hasil rata-rata kadar kreatinin yang berbeda pada sebelum dan sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok. Sesudah perlakuan, kadar kreatinin tertinggi adalah kelompok K2 yaitu kelompok yang diberikan parasetamol dosis toksik saja pada 3 hari terakhir perlakuan yaitu 0,43 mg/dL, sedangkan kadar kreatinin terendah adalah kelompok P1 yaitu kelompok yang diberikan temulawak dosis 800mg/kgBB dan parasetamol dosis toksik pada 3 hari terakhir perlakuan. Hasil analisis *paired T test* menghasilkan nilai $p=0,029$ ($p<0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kadar kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan.

Kreatinin merupakan zat sisa yang tidak dibutuhkan lagi oleh tubuh

dan akan dibuang melalui urin. Peningkatan kadar kreatinin dalam darah dapat menandakan adanya penurunan fungsi ginjal (Kashani *et al*, 2020).

Berdasarkan rata-rata kadar kreatinin sesudah perlakuan, ekstrak temulawak terbukti dapat menjaga kadar kreatinin normal yang ditunjukkan dengan tidak adanya peningkatan kadar kreatinin pada kelompok tikus yang diberikan temulawak terlebih dahulu sebelum diberikan parasetamol dibandingkan dengan kelompok yang diberikan induksi dosis toksik parasetamol tanpa diberikan temulawak sebelumnya. Hal tersebut dapat berkaitan dengan peran temulawak dalam mengurangi kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal tikus yang diinduksi parasetamol. Jika dibandingkan dengan nilai rata-rata kreatinin sebelum perlakuan, maka nilai K1, P1, P2 dan P3 sesudah perlakuan tidak menunjukkan peningkatan signifikan dan cenderung dalam kadar kreatinin stabil. Hal tersebut berbeda dengan kelompok K2 yang menunjukkan adanya peningkatan kadar kreatinin sesudah pemberian parasetamol dosis

toksik pada 3 hari terakhir tanpa diberikan dosis temulawak sebelumnya.

Pada prosesnya parasetamol dosis toksik akan menghasilkan zat toksik dan reaktif yaitu NAPQI. NAPQI akan bereaksi dengan gugus nukleofilik pada protein, DNA maupun mitokondria sehingga menimbulkan stres oksidatif dan mengakibatkan kematian sel (Park, 2020; Barnett *et al*, 2018; Rini *et al*, 2013). Tingginya kadar NAPQI akan menyebabkan aliran darah membawanya ke ginjal, sehingga menghasilkan efek toksik berupa kerusakan tubular hingga menimbulkan kegagalan ginjal (Ikawati, 2010).

Selanjutnya dilakukan uji *one way ANOVA*, dan diperoleh nilai $p=0,031$ ($p<0,05$) yang menunjukkan adanya perbedaan antara kelima kelompok sesudah perlakuan. Uji dilanjutkan dengan *Post-Hoc Tukey HSD* untuk mengetahui perbedaan bermakna antara kelompok perlakuan dan diperoleh data seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Perbandingan Kadar Kreatinin Antar Kelompok (*post-hoc*)

Kelompok	Nilai P
K1 – K2	0,089
K1 – P1	0,959
K1 – P2	0,772
K1 – P3	0,961
K2 – P1	0,022*
K2 – P2	0,643
K2 – P3	0,238
P1 – P2	0,401
P1 – P3	0,649
P2 – P3	0,977

*Adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$)

Hasil uji analisis *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p = 0,031$ ($p < 0,05$) yang menunjukkan bahwa ada perbedaan signifikan antara kelima kelompok yang sudah diberikan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak temulawak mempengaruhi kadar kreatinin Tikus Wistar yang diinduksi parasetamol. Pemeriksaan lanjutan uji *post hoc Tukey* didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok K2-P1 dengan nilai $p = 0,022$ ($p < 0,05$).

Hasil analisis antara K1 (kontrol sehat hanya diberi pakan standar) dan K2 (diinduksi parasetamol 2 g/kgBB) menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan $p = 0,089$ ($p > 0,05$), akan tetapi terlihat perbedaan dari rata-rata sebelum dan sesudah perlakuan. Selain itu, peningkatan kreatinin juga

dipengaruhi oleh kondisi lingkungan (pH dan suhu), massa otot, dan stres fisik (Kashani *et al*, 2020; Dewi *et al*, 2016). Pada penelitian Sinoriya dan Singh mengenai gambaran histopatologi hati, SGOT dan, SGPT menggunakan parasetamol dosis bertingkat yaitu 1,5 g/kgBB; 2,5 g/kgBB; dan 3,5g/kgBB selama 3 hari menunjukkan kerusakan minimal pada vena sentral dengan gangguan di hepatosit yang sangat minim sehingga tidak terlihat secara signifikan. Hal ini berkaitan dengan metabolisme parasetamol oleh P-450 yang menghasilkan NAPQI dan tidak bisa terdetoksifikasi oleh GSH, penurunan GSH kemudian menyebabkan nekrosis hati dan keluarnya komponen hepatoseluler sehingga terbawa ke ginjal dan menyebabkan kerusakan pada organ ginjal. Namun, karena pada penelitian sebelumnya hepar mengalami kerusakan minimal maka terdapat kemungkinan ginjal juga mengalami kerusakan minimal karena GSH yang masih bisa mengkompensasi (Canayakin *et al*, 2016; Sinoriya *et al*, 2019).

Terdapat perbedaan tidak bermakna pada kelompok P1, P2 dan

P3 terhadap K1 sebagai kontrol negatif karena fungsi temulawak efektif sebagai nefroprotektor untuk menjaga kadar kreatinin dalam rentang normal. Hal tersebut dapat terlihat dari rata-rata kadar kreatinin yang cenderung lebih rendah dibandingkan nilai rata-rata kelompok K2 setelah diinduksi parasetamol. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana dosis 800 mg/kgBB dan 1.600 mg/kgBB dapat mengurangi kerusakan ginjal. Dosis 3.200 mg/kgBB juga menunjukkan rata-rata kadar kreatinin sebelum dan sesudah yang cenderung sama sehingga pemberian temulawak dapat menjaga nilai kadar kreatinin stabil (tidak meningkat). Pemberian temulawak lebih dari 1000 mg/kgBB subkronik (28 hari) harus digunakan secara hati hati karena dapat meningkatkan kadar kreatinin sebanyak 46% (kandungan kurkuminoid) walaupun masih dalam batas normal serta pemberian parasetamol yang belum menunjukan nefrotoksisitas secara signifikan menyebabkan adanya perbedaan tidak signifikan antara P2 dan P3 terhadap K2 (Maharani, 2019).

Perbedaan bermakna pada kelompok K2 dengan P1 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak temulawak dengan dosis 800 mg/kgBB dapat memperbaiki fungsi ginjal dan hasil ini sejalan dengan penelitian Klarissa melalui pemeriksaan histologi (Klarissa, 2016). Berkurangnya derajat kerusakan yang ditandai dengan normalnya nilai kreatinin disebabkan oleh aktivitas antiinflamasi yang menekan jalur NF-kB, produksi IL 6, TNF alfa, siklooksigenasi 2 (COX 2) dan inducible nitrit oxide synthase (iNOS) dapat menurun sehingga produksi prostaglandin E2 (PGE2) dan nitrit oksida (NO) menurun serta adanya efek antioksidan oleh temulawak dalam menghambat radikal bebas berbahaya terhadap jaringan tubuh dengan menghambat, memperlambat dan mencegah reaksi oksidasi (Syamsudin *et al*, 2019; Kustina *et al*, 2020; Rahmat *et al*, 2021; Yang *et al*, 2020).

Pemberian temulawak pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 menunjukkan perbedaan rata-rata kadar kreatinin yang tidak mengalami peningkatan dibandingkan dengan

kelompok K2. Hal tersebut menunjukkan adanya efek nefroprotektor yang disebabkan oleh kandungan xanthorhizol dan kurkumin temulawak. Xanthorhizol sebagai zat protektif ditemukan pada temulawak dan memiliki efek antiinflamasi, antioksidan dan nefroprotektif dengan menekan jalur NF-kB yang merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses inflamasi. Sedangkan kurkumin juga dapat menekan jalur NF-kB dan meningkatkan translokasi NRF2 (nuclear factor erythroid-2) sebuah protein sitoprotektif, meningkatkan enzim antioksidan dan menurunkan inflamasi (Putri, 2013; Trujilo *et al.* 2013)

KESIMPULAN

Pemberian parasetamol dosis 2g/kgBB selama 3 hari dapat meningkatkan kreatinin namun peningkatannya belum terlalu signifikan dan masih dalam rentang normal. Aktivitas temulawak dosis bertingkat terbukti dapat meminimalkan kerusakan pada ginjal Tikus Wistar akibat induksi parasetamol yang ditunjukkan melalui

perbedaan kadar kreatinin pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Kedokteran UII, tempat peneliti menimba ilmu, mengembangkan dan melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Barnett LMA, Cummings BS. 2018. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicol Sci.* 164(2):379–90.
- Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygutalp N, et al. 2016. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharm Biol.* 54(10):2082–91.
- Dewi P, Hairrudin, Normasari R. 2016. Pengaruh Stres Fisik terhadap Kadar Kreatinin Serum Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*). *e-Jurnal Pustaka Kesehat.* 4(2).
- Hidayar R. 2020. N-Acetylcysteine Sebagai Terapi Toksisitas Acetaminophen. *J Med Hutama.* 2(1).
- Ikawati Z. 2010. Cerdas Mengenali Obat. Yogyakarta: Kanisius;.
- Irawan P. 2020. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. Teknol Lab Medis D3,

- Poltekkes Kemenkes
Bengkulu.
- Kashani K, Rosner MH, Ostermann M. 2020. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med.* 72:9–14.
- Katzung, B., Trevor A. 2015. Basic & Clinical Pharmacology. 13th ed. United State of America;
- Klarissa C. 2016. Uji Efek Pemberian Ekstrak Temulawak (*Curcuma Xanthorrhiza* Roxb.) Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Parasetamol. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Kustina E, Zulharmita, Misfadhila S. 2020. Traditional uses, Phytochemistry and Pharmacology of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb.: A Review. *Int J Sci Healthc Res.* 5(3).
- Maharani R. 2019. Efek Subkronik Pemberian Ekstrak Etanol Kunyit (*Curcuma Domestica* Val) Terhadap Ginjal Tikus Galur Wistar Dengan Pemeriksaan Ureum Dan Kreatinin. Surakarta; Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Oktaviana E, Hidayati I, Pristianty L. 2017. Pengaruh Pengetahuan terhadap Penggunaan Obat Parasetamol yang Rasional dalam Swamedikasi (Studi pada Ibu Rumah Tangga di Desa Sumberpoh Kecamatan Maron Kabupaten Probolinggo). *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia.* 4(2).
- Rahmat E, Lee J, Kang Y. 2021. Javanese Turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.): Ethnobotany, Phytochemistry, Biotechnology, and Pharmacological Activities. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 1–15.
- Rini A, Hairrudin, Sugiyanta. 2013. Efektivitas Ekstrak Putri Malu (*Mimosa pudica* Linn.) sebagai Nefroprotektor pada Tikus Wistar yang Diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. *J Pustaka Kesehat.* 1.
- Samarawickrama A, Suraweera R, Sivayoganathan C, Sakeena M. 2014. A study on Paracetamol consumption by undergraduate students in the Faculty of Allied Health Sciences, University of Peradeniya. *Int J Sci Res Publ.* 4(6).
- Sinoriya S, Singh K. 2019. Evaluation of Paracetamol Overdose on the Wistar Rat's Liver. *Int J Pharm Biol Sci.* 9(1).
- Sledz J, Labus M, Mazij M, Klank-Szafran M, Karbarz D, Ludwik B, et al. 2018. A simplified approach for evaluating sustained slow pathway conduction for diagnosis and treatment of atrioventricular nodal reentry tachycardia in children and adults. *Adv Med Sci* (2):249–56.
- Susilowati T, Kawiji, Ariviani S. 2014. Kapasitas antioksidan dan kadar kurkuminoid ekstrak rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) menggunakan pelarut air dengan variasi

- proporsi pelarut dan metode pemanasan. *Biofarmasi*.12(2).
- Syamsudin R, Perdana F, Mutiaz F, et al. 2019. Temulawak Plant (Curcuma Xanthorrhiza Roxb) As A Traditional Medicine. *J Ilm Farm Bahari*.10(1):51–65.
- Park WY. 2020. Controversies in acetaminophen nephrotoxicity. *Kidney Res Clin Pract*. 39(1):4–6.
- Putri R. 2013. Si “Kuning” Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Dengan “Segudang” Khasiat. *J Teknol Pertan*.2(2).
- Whalen K, Radhakrishnan R, Feild C. Lippincott 2019. Illustrated Reviews Pharmacology. 7th ed. China: Wolters Kluwer.
- Yang H, Zhou M, Li H, et al. 2020. Effects of Low-level Lipid Peroxidation on the Permeability of Nitroaromatic Molecules across a Membrane: A Computational Study. *ACS Omega* 5(10):4798–806.