

Efektivitas Pemberian Curcumin terhadap Perbaikan Fungsi Hepar Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang diinduksi Parasetamol Dosis Tinggi: Studi Literatur

Yolanda Esperanza, Sulistiana Prabowo, Fitri Handajani*

Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah

*e-mail: fitrihandajanidr@gmail.com

Abstrak

Parasetamol memiliki sifat analgesik yang sebanding dengan *Non steroid anti inflammation drug* (NSAID) namun parasetamol menghasilkan efek samping. Parasetamol dimetabolisme melalui konjugasi sulfasi dan glukuronidasi yang kemudian diekskresikan melalui urin. Sebagian kecil parasetamol diubah menjadi N-Acetyl-p-benzoquinon (NAPQI). NAPQI akan didetoksifikasi oleh glutathion. Pada dosis berlebih, terjadi peningkatan NAPQI dan penurunan kadar glutathion sehingga terjadi stres oksidatif dan nekrosis sel hepar. Curcumin sering digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi penyakit hepar dimana kandungannya terdiri dari gugus fenolik yang mampu mengikat radikal bebas. Curcumin dapat memperbaiki respon seluler terhadap stres oksidatif seperti peningkatan ekspresi nuclear factor erythroid 2- related factor 2 (Nrf2), superoxide dismutase (SOD), dan glutathion. Peneliti bertujuan ini untuk mengetahui pengaruh pemberian curcumin terhadap perbaikan fungsi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinduksi parasetamol dosis tinggi melalui studi literatur. Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif menggunakan studi literatur dari minimal 15 jurnal internasional yang terindeks Scimago atau jurnal nasional yang terindeks Sinta yang terbit tahun 2015-2020. Berdasarkan jurnal yang digunakan dalam penelitian ini, pemberian curcumin dosis 200 mg/kg BB/hari selama 2 minggu efektif dalam meningkatkan secara bermakna kadar glutathion pada pemberian parasetamol dosis tinggi. Pemberian curcumin menggunakan dosis 100 mg/kg BB/hari selama 7 hari sudah mampu menurunkan aktivitas Aspartate aminotransferase (AST) dan Alanine aminotransferase (ALT), tetapi dosis curcumin yang lebih efektif untuk menurunkan aktivitas AST dan ALT adalah 200 mg/kg BB/hari selama 2 minggu. Hal ini disebabkan karena curcumin yang berfungsi sebagai hepatoprotektor dengan cara meningkatkan aktivitas antioksidan endogen termasuk glutathion sehingga meredam radikal bebas, dengan akibat terjadi pengurangan dari stres oksidatif di hepar sehingga kadar glutathion akan meningkat, aktivitas AST dan ALT akan menurun.

Kata Kunci: Curcumin, parasetamol, glutathion, AST, ALT

The Effect of Curcumin on The Improvement of Liver Function in White Rats Induced by High Dose Paracetamol

Abstract

Paracetamol has analgesic properties comparable to Non-steroid anti inflammation drug (NSAIDs), but paracetamol have side effects. Paracetamol is metabolized via sulfation and glucuronidation conjugation which is excreted in the urine. A small part of the paracetamol has been changed to N-Acetyl-p-benzoquinon (NAPQI). NAPQI will be detoxified by glutathione. In high doses, there is an increase in NAPQI and a decrease in glutathione levels that results in oxidative stress and

liver cell necrosis. Curcumin is often used as a traditional medicine to treat liver disease where it contains phenolic groups capable to scavenge free radicals. Curcumin extract can improve cellular responses to oxidative stress such as increasing the expression of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), superoxide dismutase (SOD), and glutathione. The purpose of this research was to know the effect of curcumin on the improvement of liver function in white rats (Rattus novergicus) induced by high dose of paracetamol. This research was a descriptive research using literature studies from at least 15 international journals indexed by Scimago or national journals indexed by Sinta published in 2015-2020. Based on the journals used in this research, administration of curcumin at a dose of 200 mg/kg BW/day for 2 weeks was effective in significantly increasing glutathione levels in rats receiving high dose paracetamol. Giving curcumin at a dose of 100 mg/kg BW/day for 7 days can reduce AST and ALT activity in rats receiving high dose paracetamol, but the dose of curcumin 200 mg/kg BW/day for 2 weeks was more effective in reducing AST and ALT activity. This is because of curcumin which functions as a hepatoprotector that increasing antioxidant endogen including glutathione and quench free radicals, so that oxidative stress in the liver decreased and glutathione levels increased, AST and ALT activity decreased.

Keywords: Curcumin, paracetamol, glutathione, AST, ALT

PENDAHULUAN

Hati merupakan organ yang memainkan banyak peran bagi metabolisme tubuh. Diantaranya metabolisme makronutrien, pengaturan volume darah, pendukung sistem imun, homeostasis lipid dan kolesterol, dan pemecahan senyawa xenobiotik, termasuk beragam obat (Trefts *et al*, 2017). Hati adalah organ yang kompleks, yang berfungsi untuk menghilangkan bahan kimia, termasuk obat-obatan dari darah melalui proses metabolisme. Bila proses detoksifikasi hati tidak berhasil akan menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan hati ini selanjutnya dapat menyebabkan kegagalan hati (Rezania *et al*, 2016). Kerusakan hati karena obat sering melibatkan berbagai jenis sel dan organel, dan merupakan puncak dari stres oksidatif,

stres retikulum endoplasma, disfungsi mitokondria, apoptosis, nekrosis dan inflamasi (Vickers *et al*, 2017).

Parasetamol adalah obat yang dapat dibeli tanpa resep. Parasetamol merupakan analgesik untuk nyeri ringan hingga sedang dan sebuah antipiretik. Dalam dosis terapi, parasetamol memiliki efek yang aman. Namun, pada overdosis, parasetamol diketahui bersifat hepatotoksik (Caparrotta *et al*, 2018).

Metabolisme normal dari parasetamol, yaitu melalui glukuronidasi, sulfasi, dan sebagian kecil mengubah parasetamol menjadi NAPQI yang merupakan metabolit reaktif oleh sistem Cytokrom P450 (CYP P450) terutama oleh Cytokrom P450 2E1 (CYP2E1). NAPQI bereaksi dengan gugus sulfhidril yang terdapat dalam glutathion (GSH). Konjugasi

NAPQI dengan glutathion merupakan mekanisme detoksifikasi dari NAPQI (Brune *et al*, 2015).

Dalam keadaan normal, NAPQI dapat dengan cepat didetoksifikasi oleh glutathion. Pembentukan NAPQI yang berlebihan yang selanjutnya menyebabkan pengurangan glutathion karena overdosis parasetamol akan menyebabkan NAPQI secara kovalen berikatan dengan gugus sisteinil sulfhidril dari protein seluler (Wang *et al*, 2017). Akumulasi NAPQI ini menghasilkan modifikasi kelompok protein, kerusakan asam nukleat, oksidasi membran sel, nekrosis sel, dan kematian sel (Žur *et al*, 2018).

Peningkatan aminotransferase berhubungan dengan tingkat kerusakan hepatoseluler. Hepatotoksisitas parasetamol ditandai oleh peningkatan akut serum aminotransferase dalam 24 hingga 36 jam, dan mencapai puncaknya sekitar 72 jam setelah overdosis parasetamol. Aspartate aminotransferase (AST) dapat meningkat, dan biasanya meningkat lebih tinggi daripada Alanine aminotransferase (ALT) pada overdosis parasetamol (Bunchorntavakul and Reddy, 2018). AST dan ALT akan bocor ke dalam darah saat terjadi cedera hepatositik. Mereka dapat meningkat dalam berbagai kondisi yang mempengaruhi parenkim hati seperti obat-obatan dan racun, cedera hati

karena autoimun, dan peradangan (Agrawal *et al*, 2016).

Curcumin adalah polifenol alami utama yang ditemukan dalam jahe (*Zingiber officinale*), kunyit (*Curcuma longa*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza roxb*), kunyit liar (*Curcuma aromatica salisb*), dan kunyit putih (*Curcuma zedoaria*). *Curcuma aromatica salisb* atau kunyit liar tumbuh di daerah tropis dan subtropic (Priyanka *et al*, 2019). Curcumin dianggap sebagai antioksidan karena memiliki gugus β -diketon dalam strukturnya. Curcumin mampu meningkatkan sebagian besar dari aktivitasnya melalui penghambatan radikal superoksida, hidrogen peroksida, dan radikal nitrit oksida. Selanjutnya curcumin juga meningkatkan aktivitas banyak enzim antioksidan seperti katalase, superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx) dan heme oxygenase-1. Aktivitas ini mengurangi penurunan peroksidasi lipid dan kerusakan hati. Selain itu curcumin juga mampu meningkatkan aktivitas enzim detoksifikasi xenobiotik baik di hati maupun ginjal (Pulido-Moran *et al*, 2016).

Curcumin memberikan efek perlindungan dan terapi yang luar biasa pada penyakit hati yang terkait oksidatif melalui berbagai mekanisme seluler dan molekuler. Mekanisme itu termasuk menekan sitokin proinflamasi, produk peroksidasi lipid, dan aktivasi sel-sel hati,

serta memperbaiki respon seluler terhadap stres oksidatif seperti ekspresi *nuclear factor erythroid related factor 2* (Nrf2), superoksida sismutase (SOD), katalase (CAT), glutathion (GSH), glutathion peroksidase (GPx), dan glutathion reduktase (GR). Curcumin dapat memperbaiki ekspresi gen dalam sintesis glutathion sehingga dapat meningkatkan kadar glutathion dan membantu dalam proses detoksifikasi radikal bebas (Farzaei *et al*, 2018)

Dari latar belakang masalah tersebut, maka akan diteliti secara studi literatur pengaruh pemberian curcumin terhadap perbaikan fungsi hepar tikus putih (*Rattus novergicus*) yang diinduksi menggunakan parasetamol dosis tinggi.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini adalah penelitian deskriptif berupa studi literatur. Dengan pencarian melalui google scholar dengan kata kunci Curcumin, Kandungan curcumin yang berperan sebagai *hepatoprotector*, *Paracetamol*, *Hepatotoxicity of paracetamol*. Sampel diperoleh sebanyak 35 jurnal internasional terindeks Scopus dan Scimago atau jurnal nasional terindeks SINTA pada tahun publikasi antara 2015-2020. Data dianalisis dan dipilih 10 artikel dan dipilih 5 artikel penelitian dengan kriteria inklusi penelitian eksperimental dan maklah dapat diunduh secara lengkap.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian kami rangkum dalam bentuk tabel pada tabel 1.

Tabel 1. Rangkuman hasil penelitian

Peneliti, tahun	Metode, variabel penelitian	Pembagian kelompok						
		Kelompok kontrol	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5	Kelompok 6	Kelompok 7
Fadil et al. (2019)	Perlakuan	Normal saline 1 ml/kg BB	Tween 80 0,5 ml/200 g BB 1 kali sehari selama 15 hari	Silymarin 200 mg/kg BB 1 kali sehari selama 15 hari	Curcumin 200 mg/kg BB 1 kali sehari selama 15 hari	Parasetamol 500 mg/kg BB 1 kali sehari selama 5 hari di akhir eksperimen	Silymarin 200 mg/kg BB selama 10 hari bersamaan dengan parasetamol 500 mg/kg BB di 5 hari terakhir	Curcumin 200 mg/kg BB selama 10 hari bersamaan dengan parasetamol 500 mg/kg BB di 5 hari terakhir
	AST	27,00±2,30 U/L	27,00±1,52 U/L	26,33±1,20 U/L	25,66±4,70 U/L	65,66±2,40 U/L	25,33±4,84 U/L	40,33±1,45 U/L
	ALT	11,66±0,81 U/L	11,33±1,76 U/L	11,3±0,881 U/L	11,0±1,52 U/L	83,33±4,25 U/L	36,00±3,05 U/L	50,00±3,78 U/L
	Gluthation peroksidase	114,46±2,41 µ/g	113,68±1,49 µ/g	115,46±2,96 µ/g	114,21±1,94 µ/g	51,84±2,54 µ/g	97,95±1,52 µ/g	81,10±3,48 µ/g

*Efektivitas Pemberian Curcumin terhadap Perbaikan Fungsi Hepar Tikus Putih (Rattus Nover...
Yolanda Esperanza, Sulistiana Prabowo, Fitri Handajani*

Ahmad et al. (2019)	Kelompok kontrol	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5
Perlakuan	Tidak diberikan apapun	curcumin 100 mg/kg BB selama 7 hari	Silymarin 100 mg/kg BB selama 7 hari	Parasetamol 200 mg/kg BB di hari terakhir eksperimen	Curcumin 100 mg/kg BB selama 7 hari lalu diberi parasetamol 200 mg/kg BB 24 jam sebelum berakhirnya eksperimen	Silymarin 100 mg/kg BB selama 7 hari lalu diberi parasetamol 200 mg/kg BB 24 jam sebelum berakhir eksperimen
ALT	34,15±6,0 U/L	38,7±5,9 U/L	39,5±6,1 U/L	111±17,3 U/L	46±8,9 U/L	58,3±9,8 U/L
AST	83±10,5 U/L	76,4±9,2 U/L	78,7±9,6 U/L	146±12,4 U/L	85,6±9,9 U/L	94,3±11,3 U/L
Maddawy dan Sayed (2017)	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5	Kelompok 6
Perlakuan	Corn oil selama 2 minggu	Curcumin 200 mg/kg BB selama 2 minggu	N-acetylcysteine 150 mg/kg BB selama 2 minggu	Demineral selama 2 minggu dan parasetamol 2 g/kg BB pada hari ke 15	Curcumin 200 mg/kg BB selama 2 minggu dan parasetamol 2 g/kg BB di hari ke 15	N-acetylcysteine 150 mg/kg BB selama 2 minggu dan parasetamol 2 g/kg BB di hari ke 15
ALT	43,75±2,10 U/ml	41,75±1,65 U/ml	42,50±2,75 U/ml	183,00±5,87 U/ml	119,50±3,77 U/ml	127,75±3,42 U/ml

AST	118,75±3,15 U/ml	121,25±2,39 U/ml	121,25±4,27 U/ml	227,50±12,50 U/ml	155,00±9,13 U/ml	167,50±5,95 U/ml	
Gluthation	10,29±0,27 μmol/ g jaringan	11,10±0,15 μmol/ g jaringan	10,87±0,18 μmol/ g jaringan	6,97±0,38 μmol/ g jaringan	10,13±0,35 μmol/ g jaringan	9,20±0,11 μmol/ g jaringan	
Sedky et al. (2019)	Kelompok 1	Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4	Kelompok 5	Kelompok 6	Kelompok 7
Perlakuan	Diet basal dan air ad libitum	Corn oil 0,5 ml/ekor	Curcumin 200 mg/kg BB dilarutkan dalam corn oil dan diberikan secara oral selama 4 minggu	Curcumin 400 mg/kg BB dilarutkan dalam corn oil dan diberikan secara oral selama 4 minggu	Parasetamol 500 mg/kg BB dilarutkan dalam 1 ml air sulingan dan diberikan secara oral selama 4 minggu	Curcumin 200 mg/kg BB dikombinasikan dengan parasetamol 500 mg/kg BB dengan interval 2 jam selama 4 minggu	Curcumin 400 mg/kg BB dikombinasikan dengan parasetamol 500 mg/kg BB dengan interval 2 jam selama 4 minggu
ALT	29,8±0,64 U/L	27,7±0,46 U/L	19,2±0,34 U/L	16,6±0,33 U/L	60,6±0,51 U/L	47,0±0,38 U/L	ALT 39,9±0,54 U/L
AST	129±0,37 U/L	121±0,40 U/L	122±0,41 U/L	112±0,41 U/L	185±0,63 U/L	141±0,41 U/L	156±0,58 U/L
Gluthation	37,1±0,24 mg/g jaringan	39,4±0,46 mg/g jaringan	40,1±0,47 mg/g jaringan	43,3±0,46 mg/g jaringan	16,5±0,46 mg/g jaringan	26,1±0,41 mg/g jaringan	30,1±0,53 mg/g jaringan

*Efektivitas Pemberian Curcumin terhadap Perbaikan Fungsi Hepar Tikus Putih (Rattus Nover...
Yolanda Esperanza, Sulistiana Prabowo, Fitri Handajani*

Bayomy et al. (2015)	Kelompok 1					Kelompok 2	Kelompok 3	Kelompok 4
	Sub 1	Sub 2	Sub 3	Sub 4	Sub 5			
Perlakuan	tidak diberikan apapun	parasetamol 500 mg/kg dan N-acetylcystein 200 mg/kg selama 10 hari	curcumin 100 mg/kg selama 10 hari	curcumin 100 mg/kg selama 10 hari	200 mg/kg N-acetylcystein selama 10 hari	500 mg/kg parasetamol selama 5 hari terakhir eksperimen dan parasetamol 500 mg/kg di 5 hari pertama	200 mg/kg N-acetylcystein selama 5 hari kemudian 500 mg/kg parasetamol dan 200 mg/kg N-acetylcystein di 5 hari lainnya	100 mg/kg curcumin selama 5 hari kemudian 500 mg/kg parasetamol dan 100 mg/kg curcumin di 5 hari berikutnya
ALT	165,5±10,69 IU/L	171,9±11,81 IU/L	169,9±12,85 IU/L	ALT 173,4±12,56 IU/L	177,4±13,59 IU/L	315,2±12,86 IU/L	194,5±11,94 IU/L	ALT 198,3±14,12 IU/L
AST	34,30±3,86 IU/L	36,4±4,57 IU/L	37,1±3,87 IU/L	38,6±4,19 IU/L	38,5±3,50 IU/L	98,2±8,23 IU/L	43,8±7,89 IU/L	45,4±6,51 IU/L
Gluthation	16,54±1,13 µmol/g jaringan	7,09±0,65 µmol/g jaringan	6,73±0,72 µmol/g jaringan	7,11±0,80 µmol/g jaringan	6,89±0,72 µmol/g jaringan	2,35±0,77 µmol/g jaringan	7,99±0,98 µmol/g jaringan	8,11±0,75 µmol/g jaringan

PEMBAHASAN

Menurut Fadil dan kawan-kawan (2019), parasetamol dilaporkan dapat meningkatkan kadar dari serum AST, ALT, dan bilirubin. Penurunan dari kadar serum ini menunjukkan berkurang atau hilangnya fungsi dari hepar. Fadil dkk. menyatakan bahwa tikus yang diinduksi parasetamol 500 mg/kg BB mengalami sentri zonal dan nekrosis fokal pada heparnya.

Studi menyatakan pemberian silymarin pada tikus yang diinduksi parasetamol dapat meningkatkan kadar dari enzim hepar dan bilirubin. Hal ini dihubungkan dengan stimulasi RNA Polymerase dan sintesis protein yang selanjutnya akan memperbaiki struktur dari protein dan kerusakan hepar. Dalam studi ini diperoleh juga fungsi dari curcumin yang dapat menurunkan kadar dari enzim hepar yang diinduksi parasetamol. Pemberian curcumin dosis 400 mg/kg BB per oral dapat menurunkan aktivitas enzim transaminase, ALP, dan bilirubin.

Pada penelitian ini ditunjukkan bahwa pemberian parasetamol di 5 hari terakhir eksperimen menyebabkan penurunan glutathion peroksidase. Radikal bebas yang disebabkan oleh parasetamol menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid dan mendorong antioksidan alami tubuh seperti glutathion bekerja lebih keras hingga kelelahan yang akhirnya dapat

menghabiskan kadar dari glutathion. Glutathion peroksidase menurunkan H_2O_2 dan peroksida lain dengan cara menggabungkan glutathion tereduksi. Pemberian curcumin dosis 200 mg/kg BB selama 7 hari dapat meningkatkan kadar antioksidan dan menurunkan lipid peroksidasi.

Menurut Ahmad dan kawan-kawan (2019), pemberian parasetamol 200 mg/kg BB dapat meningkatkan kadar AST dan ALT. Ditemukannya enzim transaminase di sirkulasi menandakan adanya kerusakan dari membran hepatosit akibat toksisitas parasetamol. Parasetamol yang berlebih akan diubah menjadi metabolit reaktif yaitu NAPQI yang selanjutnya membentuk ROS dan menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif akan menghabiskan kadar dari antioksidan.

Curcumin merupakan senyawa polifenol alami yang memiliki aktivitas antioksidan dan berperan sebagai hepatoprotektor pada tikus yang diinduksi parasetamol dosis toksik. Pada penelitian ini, kelompok yang diberikan curcumin mengalami perbaikan struktur hepar dengan inflamasi seluler minimal yang disebabkan toksisitas parasetamol. Hal ini menunjukkan fungsi dari curcumin sebagai anti inflamasi pada hepar. Curcumin juga disebutkan dapat memperbaiki nekrosis sentrizonal hepar akibat overdosis

parasetamol. curcumin dapat meningkatkan *nuclear factor erythroid related factor 2* (Nrf2) yang berperan dalam mengatur ekspresi gen detoksifikasi dan pertahanan antioksidan. Nrf2 meningkatkan glutathion dan glutathion peroksidase serta superoksida dismutase (SOD) sehingga dapat meningkatkan pertahanan hepar dari radikal bebas.

Maddawy dan Sayed (2017) menunjukkan pemberian parasetamol 2 g/kg BB menyebabkan kerusakan hepar, ginjal, dan oksidatif testikular. Pemberian parasetamol meningkatkan ALT, AST, ALP yang menandakan adanya kerusakan hepar. Parasetamol menurunkan total protein dan albumin yang selanjutnya berhubungan dengan penurunan hepatosit dan menyebabkan nekrosis hepar. Sebagian parasetamol akan diubah menjadi NAPQI yang dimana antioksidan tubuh seperti glutathion secara langsung akan mengikat dan mendetoksifikasi NAPQI. Sehingga jumlah NAPQI yang banyak akan menghabiskan glutathion.

Pemberian curcumin 200 mg/kg BB selama 2 minggu menunjukkan perbaikan hepar. Curcumin dapat menstabilkan fungsi dari membran sel dan meningkatkan regenerasi sel. Penelitian ini menunjukkan curcumin dapat menurunkan peroksidasi lipid dan meningkatkan kadar glutathion untuk melawan toksisitas parasetamol.

Sedky dan kawan-kawan (2019) meneliti bahwa pemberian curcumin 200 mg/kg BB atau curcumin 400 mg/kg BB dapat berperan sebagai hepatoprotektor dan mencegah terjadinya proses inflamasi dengan cara menghambat *cyclooxygenase* 2. Penelitian ini menunjukkan peningkatan serum ALT, AST, ALP akibat kerusakan hepar, dimana normalnya enzim ini berada di sitoplasma atau mitokondria dan akan keluar ke sirkulasi saat terjadi kerusakan hepar.

Curcumin akan meningkatkan kadar glutathion dan CAT yang berperan sebagai pengikat radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif.

Menurut Bayomy dan kawan-kawan (2015), parasetamol dimetabolisme melalui konjugasi sulfasi dan glukuronidasi dan sebagian kecil parasetamol juga diubah menjadi metabolit toksik yang sangat reaktif yaitu NAPQI. Peningkatan dari NAPQI ini normalnya akan didetoksifikasi oleh glutathion namun adanya akumulasi NAPQI berlebih akibat overdosis ini akhirnya dapat menghabiskan glutathion. Terjadinya penurunan kadar glutathion, menyebabkan hepar kehilangan fungsi hepatoprotektornya dan akhirnya terjadi stres oksidatif yang menyebabkan terjadinya kerusakan dan nekrosis hepar. Kerusakan dari hepar ini dapat dilihat dari

kenaikan AST dan ALT serta penurunan dari Gluthation.

Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa curcumin dapat melawan radikal bebas dengan menangkap radikal bebas dan membatasi peroksidasi lipid. Curcumin juga dapat menginduksi sistem glutahtion reduktase dan meningkatkan produksi gluthation. Selain itu, curcumin juga dapat menurunkan apoptosis hepatosit.

Dari penelitian-penelitian di atas, dapat dikatakan bahwa curcumin dapat berperan dalam menurunkan stres oksidatif, menurunkan inflamasi, mengembalikan serum enzim aminotransferase, meningkatkna kadar gluthation, dan memperbaiki struktur dari hepar.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian studi literatur ini dapat disimpulkan bahwa parasetamol dosis tinggi menyebabkan stres oksidatif yang selanjutnya dapat menyebabkan penurunan kadar gluthation dan meningkatkan aktivitas dari AST dan ALT akibat nekrosis sel hepar. Pemberian curcumin dosis 200 mg/kg BB/hari selama 2 minggu efektif dalam meningkatkan secara bermakna kadar gluthation pada pemberian parasetamol dosis tinggi. Pemberian curcumin dengan dosis 100 mg/kg BB/hari selama 7 hari sudah dapat menurunkan

aktivitas AST dan ALT pada penelitian. Tetapi dosis curcumin yang lebih efektif untuk menurunkan aktivitas AST dan ALT yaitu dengan dosis 200 mg/kg BB/hari dengan durasi 2 minggu. Curcumin meningkatkan aktivitas antioksidan endogen termasuk glutahion sehingga dapat mencegah kerusakan hepar akibat stres oksidatif

SARAN

Penelitian lebih lanjut dengan pemberian dosis curcumin yang lebih bervariasi. Kemudian disarankan penelitian dengan durasi waktu eksperimen yang lebih panjang untuk hasil evaluasi dampak, efek samping toksisitas curcumin pada pemakaian jangka lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal S, Dhiman R and Limdi JK, 2016. Evaluation of abnormal liver function tests, *Postgraduate Medical Journal*, pp. 223–234. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133715.
- Ahmad MM, Rezk NA, Fawzy A, and Sabry M, 2019. Protective effects of curcumin and silymarin against paracetamol induced hepatotoxicity in adult male albino rats', *Gene*, 712; 143966. doi: 10.1016/j.gene.2019.143966.

- Bayomy N, Elshafey S, Mosaed MM and Hegazy AMS, 2015. Protective Effect of Curcumin versus N-acetylcystein on Acetaminophen Induced Hepatotoxicity in Adult Albino Rats, *Journal of Cytology & Histology*, s3(2): 1–8. doi: 10.4172/2157-7099.s3-018.
- Brune K., Renner B and Tiegs G, 2015. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decision, *European Journal of Pain (United Kingdom)*, pp. 953–965. doi: 10.1002/ejp.621.
- Bunchorntavakul C and Reddy KR. 2018. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure, *Clinics in Liver Disease*, pp. 325–346. doi: 10.1016/j.cld.2018.01.007.
- Caparrotta TM, Antoine DJ and Dear JW, 2018. Are some people at increased risk of paracetamol-induced liver injury? A critical review of the literature, *European Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 147–160. doi: 10.1007/s00228-017-2356-6.
- El-Maddawy ZK and El-Sayed YS, 2018. Comparative analysis of the protective effects of curcumin and N-acetyl cysteine against paracetamol-induced hepatic, renal, and testicular toxicity in Wistar rats, *Environmental Science and Pollution Research*, 25(4): 3468–3479. doi: 10.1007/s11356-017-0750-3.
- Essawy A, Alkhuriji AF and Soffar AA, 2017. Paracetamol overdose induces physiological and pathological aberrations in rat brain, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(9): 185–190. doi: 10.7324/JAPS.2017.70925.
- Fadil HA, Edress N, Khorshid N, Amin N. 2019. Protective Impact of Curcumin against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats, 8(1): 84–94.
- Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F El-Senduny FF., Marmouzi, I, Coy-Barrera E Naseri R, et al., 2018. Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective', *Nutrients*, p. 855. doi: 10.3390/nu10070855.
- Jayadi T and Widiasmoko B, 2018. 'Curcumin benefits as antioxidant, antiinflammation and antiapoptosis ameliorate paracetamol toxicity', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(3): 1–3. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11s3.2995

- Mazaleuskaya, L. L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Fitzgerald, G. A., Altman, R. B., Klein, T. E. (2015) 'PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses', *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(8), pp. 416–426. doi: 10.1097/FPC.0000000000000150.
- Mohanty, C. and Sahoo, S. K. (2017) 'Curcumin and its topical formulations for wound healing applications', *Drug Discovery Today*, pp. 1582–1592. doi: 10.1016/j.drudis.2017.07.001.
- Nimse, S. B. and Pal, D. (2015) 'Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms', *RSC Advances*, 5(35), pp. 27986–28006. doi: 10.1039/c4ra13315c.
- Del Prado-Audelo, M. L., Caballero-Florán, I. H., Meza-Toledo, J. A., Mendoza-Muñoz, N., González-Torres, M., Florán, B., Cortés, H., Leyva-Gómez, G. (2019) 'Formulations of curcumin nanoparticles for brain diseases', *Biomolecules*, p. 56. doi: 10.3390/biom9020056.
- Priyanka R, Vasundhara M. and Ah MR (2019) 'Chemo-profiling of Curcuma aromatica Salisbury rhizomes and leaves from South India', 7(4):260–262.
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J., Ramirez-Tortosa, C., Ramirez-Tortosa M C. 2016. Curcumin and health', *Molecules*, 264. doi: 10.3390/molecules21030264.
- Rezania V, Coombe, D. and Tuszynski, J. A. 2016. A physiologically-based flow network model for hepatic drug elimination III: 2D/3D DLA lobule models', *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 13(9): 1–22. doi: 10.1186/s12976-016-0034-5.
- Sedky RA, Taha NM, Mandou AE W., Lebda MA, Hashem AE, 2019 'Potential Protective Effect of Curcumin on Paracetamol Model of Liver Injury in Rats', *Alexandria Journal of Veterinary Sciences*, 63(1): 77. doi: 10.5455/ajvs.63350.
- Trefts E, Gannon M and Wasserman DH, 2017. The liver, *Current Biology*, pp. 1147–1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019.
- Vickers AEM, Ulyanov AV and Fisher RL, 2017. Liver effects of clinical drugs differentiated in human liver slices, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3): 574. doi: 10.3390/ijms18030574.

- Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodríguez, JL, et al., 2017. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metabolism Reviews*, pp. 395-437. doi: 10.1080/03602532.2017.1354014
- Zahran R, Geba Z, Tabll A, Mashaly MM, 2020. Therapeutic potential of a novel combination of Curcumin with Sulfamethoxazole against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in Swiss albino mice', *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 18(1): 13. doi: 10.1186/s43141-020-00027-9.
- Żur J, Piński A, Marchlewicz A, Hupert-Kocurek K, Wojcieszńska D, Guzik U, 2018. Organic micropollutants paracetamol and ibuprofen— toxicity, biodegradation, and genetic background of their utilization by bacteria', *Environmental Science and Pollution Research*, pp. 21498–21524. doi: 10.1007/s11356-018-2517-x