



JLabMed

Journal Homepage: <http://jurnal.unimus.ac.id/index.php/JLabMed>

e-ISSN: 2549-9939

Aktivitas Nefroprotektif Ekstrak Metanol Buah Lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin) terhadap Induksi Parasetamol

Edi Kurniadi*, Diah Wulandari Rousdy dan Ari Hepi Yanti.

laboratorium Zoologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura Pontianak

Info Artikel

Diterima 28 Maret 2018
Direvisi 28 Maret 2018
Disetujui 29 Maret 2018
Tersedia Online 31 Maret 2018

Abstrak

Parasetamol merupakan obat yang umum digunakan sebagai antipiretik dan analgesik tetapi dapat bersifat nefrotoksik apabila digunakan secara berlebihan (overdosis). Buah lakum (*Cayratia trifolia* [L.] Domin) diketahui dapat digunakan sebagai nefroprotektif akibat parasetamol karena mengandung senyawa metabolit sekunder yang bersifat antioksidan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui dosis optimal ekstrak metanol buah lakum (*C. trifolia* [L.] Domin) yang mampu meregenerasi nefron pada mikroanatomi ginjal tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi parasetamol. Rancangan penelitian pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Kelompok (RAK) yang terbagi menjadi tujuh kelompok perlakuan, yaitu kontrol normal (akuabides), kontrol negatif (parasetamol), kontrol positif (obat HEPA-Q), kontrol pelarut (CMC 0,5%) dan kelompok ekstrak (115 mg/200 g BB tikus, 230 mg/200 g BB tikus dan 345 mg/200 g BB tikus). Hasil penelitian ini adalah ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus memiliki kemampuan regenerasi nefron yang optimal dengan rerata kerusakan glomerulus dan tubulus masing-masing $1,6 \pm 0,54$ dan $1,4 \pm 0,44$. Struktur mikroanatomi ginjal tikus pada kelompok ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus memiliki struktur yang tidak berbeda dengan kelompok positif.

Keywords:

antioksidan, buah lakum (Cayratia trifolia (L.) Domin), nefroprotektif, parasetamol

Pendahuluan

Parasetamol (*acetaminophen*) merupakan obat yang dapat memberikan efek antipiretik dan analgesik pada dosis terapis (Palani *et al.*, 2009). Namun, penggunaan parasetamol dengan dosis berlebihan (overdosis) dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal (Stollings *et al.*, 2016; Fouad *et al.*, 2009; Das *et al.*, 2010; Cekmen *et al.*, 2009; Lorz

et al., 2004; Adeneye *et al.*, 2008; Ezeonwu dan Dahiru, 2013). Berdasarkan penelitian Abdel-Zaher *et al.* (2008) pemberian dosis tunggal parasetamol sebesar 2,5 g/kg BB dan 750 mg/kg BB selama tujuh hari pada tikus putih dapat menyebabkan kerusakan berupa degenerasi vakuolar dan bengkak keruh pada tubulus renal serta peningkatan serum ureum dan kreatinin yang menunjukkan terjadinya penurunan fungsi ginjal.

*Corresponding Author:

Edi Kurniadi

Laboratorium Zoologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Tanjungpura Pontianak, Pontianak Indonesia 78115.

E-mail: edikurniadi27@gmail.com

Kerusakan ginjal oleh parasetamol diketahui diakibatkan oleh metabolit toksik *N-acetyl-p benzoquinone-imine* (NAPQI) hasil dari proses metabolisme parasetamol (Stollings *et al.*, 2016). Parasetamol dimetabolisme melalui proses glukuronidasi, sulfatasi dan oksidasi oleh isoenzim sitokrom P-450 yang utama terjadi di hati, kemudian akan diekskresikan melalui ginjal. Proses oksidasi oleh isoenzim sitokrom P-450 akan mengubah parasetamol menjadi *N-acetyl-p benzoquinone-imine* (NAPQI) (Stollings *et al.*, 2016; Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Ghosh *et al.*, 2010). Ginjal juga memiliki isoenzim sitokrom P-450 yaitu CYP2E1 yang dapat melakukan proses biotransformasi parasetamol menjadi (NAPQI) (Mazer dan Perrone, 2008). NAPQI akan bereaksi dengan glutathion (GSH) seluler yang terdapat pada ginjal sehingga tidak bersifat toksik. Tetapi dalam dosis yang berlebih, GSH seluler akan mengalami deplesi sehingga menyebabkan NAPQI berikatan dengan protein seluler dan memicu peroksidasi lipid membran sel (Ghosh *et al.*, 2010).

Pemberian senyawa yang dapat melindungi ginjal (nefroprotektif) dari pengaruh toksik parasetamol sangat diperlukan. Senyawa antioksidan seperti curcumin, quercetin dan taurin diketahui dapat memperbaiki fungsi ginjal yang mengalami kerusakan akibat parasetamol. Senyawa antioksidan tersebut dapat mengurangi senyawa radikal bebas yang dihasilkan dari proses metabolisme parasetamol dan mencegah kerusakan ginjal (Das *et al.*, 2010; El-Shafey *et al.*, 2015; Cekmen *et al.*, 2009).

Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi sebagai nefroprotektor adalah buah lakum (*Cayratia trifolia* (L.) Domin). Buah lakum diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antioksidan yaitu alkaloid, flavonoid, tannin, fenol, terpenoid, saponin dan steroid (Sowmya *et al.*, 2015). Senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada tumbuhan lakum diketahui dapat digunakan sebagai antidiabetes, antiviral, antibakteri, antiprotozoa, antitumor, antikanker, aktivitas

diuretik, anti-inflamasi, hipoglikemik, hepatoprotektif, antiimplantasi, antinosiseptif dan aktivitas antioksidan (Ahmed *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2012, Gupta *et al.*, 2012; Batra *et al.*, 2013; Sowmya *et al.*, 2015). Penelitian Rabeta dan Lin (2015) menunjukkan bahwa ekstrak metanol buah lakum memiliki aktivitas antioksidan yang ditunjukkan melalui uji 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH). Adanya senyawa antioksidan yang terkandung pada buah lakum membuat penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui potensi buah lakum sebagai nefroprotektor.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat bedah, botol vial, bunsen, *cover glass*, kandang tikus putih, mikroskop, mikrotom, mortar, *object glass*, oven, pinset, *rotary evaporator*, seperangkat alat gelas, sonde lambung, *staining jar* dan timbangan analitik. Bahan-bahan yang digunakan adalah akuades, akuabides, alkohol bertingkat 30-100%, buah lakum (*Cayratia trifolia*), *canada balsam*, karboksimetil selulosa (CMC), larutan Bouin, larutan NaCl 0,9%, tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan umur 2-3 bulan dengan berat 150-200 gram, metanol teknis, pakan pelet tikus putih, parasetamol, parafin, silymarin merk HEPA-Q, xylol dan zat warna Hematoksin-Eosin.

Ekstraksi Simplisia Buah Lakum

Buah lakum yang telah matang sebanyak 5 kg dibersihkan dari kotoran yang menempel pada permukaan kulit buah. Buah lakum diblender dan dipisahkan bijinya menggunakan ayakan. Selanjutnya dimaserasi segar dengan metanol hingga sampel terendam. Ekstrak disaring setiap 1x24 jam. Sampel dimaserasi kembali menggunakan pelarut metanol baru. Maserasi dilakukan selama 3x24 jam. Semua ekstrak yang diperoleh dipekatkan dengan *vacuum rotary evaporator* pada kecepatan 70 – 110 rpm pada suhu 40 – 45°C hingga diperoleh ekstrak buah lakum yang kental berwarna

ungu. Ekstrak hasil evaporasi selanjutnya dimasukkan ke dalam wadah steril yang dibungkus dengan *aluminium foil* dan disimpan dalam desikator gel yang terlindung dari cahaya matahari secara langsung.

Persiapan Hewan Uji

Tikus putih dipelihara dalam kandang yang berisi dua sampai tiga ekor per kandang. Tikus putih diaklimasi selama 7 hari di laboratorium pada suhu $27 \pm 2^\circ\text{C}$ di bawah siklus pencahayaan 12 jam terang/gelap. Tikus putih diberi pakan pelet dan akuades setiap hari (*ad libitum*).

Uji Aktivitas Nefroprotektif

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental menggunakan Rancangan Acak Kelompok (RAK) dengan ulangan lima yang terdiri dari 7 kelompok perlakuan dengan rincian sebagai berikut:

1. Kontrol normal: tikus putih hanya diberi akuades tanpa diberi parasetamol dan ekstrak selama 7 hari
2. Kontrol negatif: tikus putih hanya diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus selama 7 hari
3. Kontrol positif: tikus putih diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus kemudian obat silymarin (merk HEPA-Q) dosis 2,268 mg/200 g BB tikus masing-masing selama 7 hari
4. Kontrol pelarut: tikus putih diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus kemudian CMC 0,5% masing-masing selama 7 hari
5. Kelompok ekstrak tikus putih diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus kemudian ekstrak buah lakum dengan konsentrasi 115 mg/200 g BB tikus masing-masing selama 7 hari
6. Kelompok ekstrak tikus putih diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus kemudian ekstrak buah lakum dengan konsentrasi 230 mg/200 g BB tikus masing-masing selama 7 hari
7. Kelompok ekstrak tikus putih diberi parasetamol 150 mg/200 g BB tikus kemudian ekstrak buah lakum dengan

konsentrasi 345 mg/200 g BB tikus selama 7 hari

Pemberian perlakuan dilakukan secara oral dengan volume sebanyak 1 mL. Organ ginjal diambil pada hari ke – 15 pada semua kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol normal dan negatif yang diambil pada hari ke-8.

Preparasi Organ Ginjal

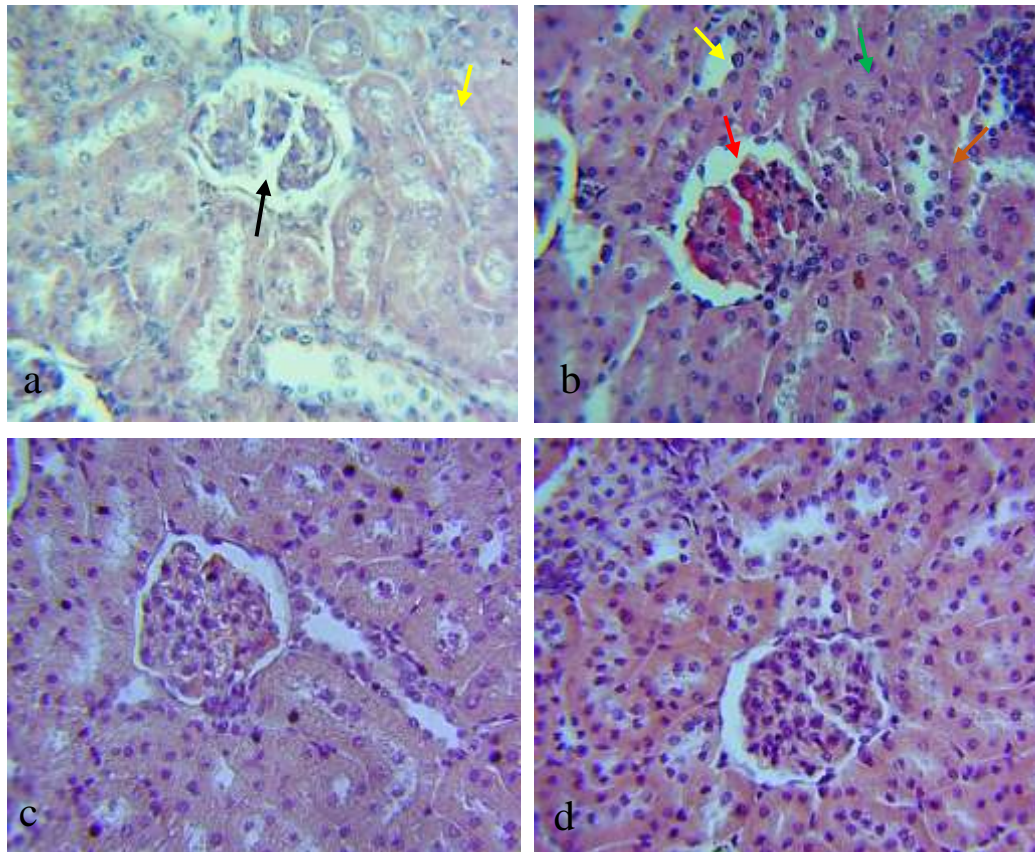
Pembuatan preparat sayatan organ ginjal tikus putih menggunakan metode parafin dengan pewarnaan HE (Hematoksilin-Eosin) (Handari, 1983). Tikus putih dimatikan dengan cara dislokasi servikalis kemudian dibedah. Organ ginjal yang digunakan adalah ginjal kanan dan kiri. Organ ginjal diambil kemudian dicuci dalam larutan garam fisiologis 0,9 %. Selanjutnya organ ginjal difiksasi dalam larutan Bouin selama 3 jam. Organ ginjal didehidrasi menggunakan alkohol bertingkat dan diinfiltrasi dalam parafin bertingkat. Organ ginjal dipotong dengan ukuran 6 – 8 μm yang diwarnai menggunakan pewarnaan hematoxilin-eosin.

Pengamatan dan Analisis Data

Mikroanatomi ginjal yang diamati adalah bagian korteks ginjal dengan perbesaran 400x. Parameter mikroanatomi ginjal yang diamati meliputi kerusakan glomerulus dan tubulus secara semikuantitatif. Kerusakan glomerulus digolongkan dengan skala 0–4 berdasarkan metode Hismiogullari *et al.* (2014) (0 = tidak ada kerusakan; 1 = kerusakan <10% dari seluruh glomerulus; 2 = kerusakan >10% dan <25% dari seluruh glomerulus; 3 = kerusakan >25% dan <50% dari seluruh glomerulus; dan 4 = kerusakan >50% dari seluruh glomerulus). Kerusakan tubulus digolongkan dengan skala 0-4 berdasarkan metode Fouad *et al.* (2009) (0 = tidak ada kerusakan tubulus; 1 = kerusakan <10% dari seluruh tubulus; 2 = kerusakan 10–25% dari seluruh tubulus; 3 = kerusakan 25–75% dari seluruh tubulus; 4 = kerusakan >75% dari seluruh tubulus). Data diuji secara statistik menggunakan ANOVA satu jalur dan diuji lanjut pada taraf signifikan (*p value*) 0,05.

Hasil

Mikroanatomi ginjal tikus pada setiap kelompok perlakuan terdapat pada Gambar 1 dan Gambar 2 serta hasil rerata skoring kerusakan glomerulus dan tubulus terdapat pada Tabel 1.



Gambar 1. Mikroanatomi ginjal tikus pada berbagai kelompok kontrol memperlihatkan atrofi glomerulus (panah hitam), kongesti glomerulus (panah merah), lumen tubulus kontortus proksimal konstiksi (panah hijau), lumen tubulus kontortus proksimal dilatasi (panah kuning) dan lumen tubulus kontortus distal dilatasi (panah coklat). ((a). kontrol negatif, (b). kontrol pelarut, (c). kontrol positif, (d). kontrol normal) (perbesaran 400 X)

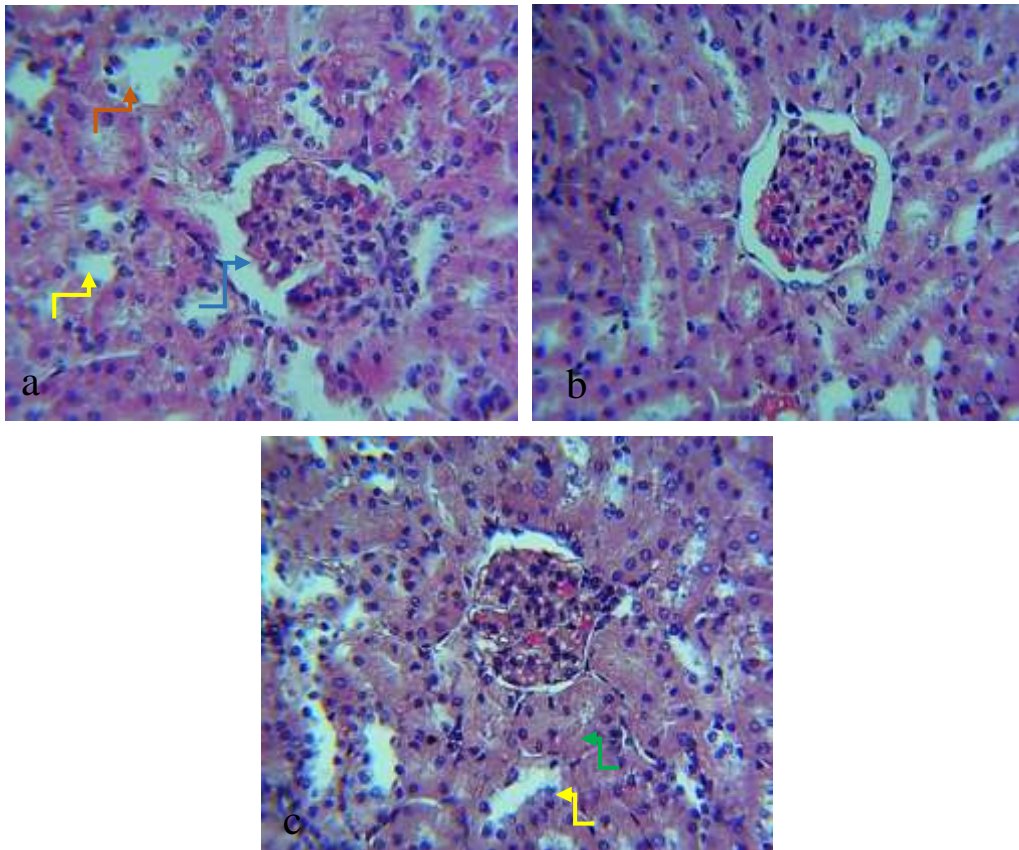
Diskusi

Pemberian parasetamol menyebabkan kerusakan ginjal tikus diakibatkan oleh metabolit toksik *N-acetyl-p benzoquinoneimine* (NAPQI) hasil dari proses oksidasi parasetamol oleh isoenzim sitokrom P-450 yaitu CYP2E1 yang terjadi di hepar dan ginjal (Stollings *et al.*, 2016; Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Ghosh *et al.*, 2010; Mazer dan Perrone, 2008). NAPQI akan dinetralkan oleh glutathione (GSH) seluler pada ginjal sehingga menjadi tidak toksik. Tetapi dalam dosis yang berlebih, NAPQI dapat berikatan dengan protein seluler dan memicu pembentukan radikal bebas karena GSH seluler mengalami deplesi (Ghosh *et al.*,

2010). Radikal bebas yang terbentuk akibat dari NAPQI akan membuat sel mengalami Tabel 1. Nilai Tingkat Kerusakan Glomerulus dan Tubulus Ginjal Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Setiap Perlakuan

Kelompok Perlakuan	Kerusakan Glomerulus	Kerusakan Tubulus
Kontrol Normal	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
Kontrol Negatif	4 ± 0 ^d	4 ± 0 ^d
Kontrol Pelarut	4 ± 0 ^d	4 ± 0 ^d
Kontrol Positif	1,2 ± 0,44 ^b	1,2 ± 0,44 ^b
Ekstrak 115mg/200 g BB	3 ± 0 ^c	2 ± 0 ^c
Ekstrak 230mg/200 g BB	1,6 ± 0,54 ^b	1,4 ± 0,54 ^b
Ekstrak 345mg/200 g BB	3 ± 0 ^c	2 ± 0 ^c

Nilai yang tertera adalah rerata ± SD (n = 5 tikus/kelompok) dengan nilai signifikan $\alpha = 0,05$; Angka yang diikuti huruf *superscript* yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan hasil berbeda nyata ($p < 0,05$).



Gambar 2. Mikroanatomi ginjal tikus pada berbagai kelompok ekstrak buah lakum memperlihatkan adhesi glomerulus (panah biru), lumen tubulus kontortus proksimal konstiksi (panah hijau), lumen tubulus kontortus proksimal dilatasi (panah kuning) dan lumen tubulus kontortus distal dilatasi (panah coklat). ((a). Kelompok Perlakuan Ekstrak Buah Lakum 115 mg/200 g BB tikus, (b). Kelompok Perlakuan Ekstrak Buah Lakum 230 mg/200 g BB tikus, (c). Kelompok Perlakuan Ekstrak Buah Lakum 345 mg/200 g BB tikus) (perbesaran 400 X)

Stres oksidatif dan merusak makromolekul sel seperti protein, lipid dan DNA sehingga merusak nefron ginjal yang akan diikuti pelepasan mediator inflamasi atau sitokin (Lorz *et al.*, 2004; Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Ghosh *et al.*, 2010). Mitokondria sangat rentan terhadap radikal bebas sehingga dapat mengganggu produksi ATP seluler. Selain itu, NAPQI juga dapat langsung berikatan dengan mitokondria sehingga memicu nekrosis dan apoptosis sel akibat dari hilangnya fungsi mitokondria (El-Shafey *et al.*, 2015; Das *et al.*, 2010).

Hasil pengamatan struktur mikroanatomi ginjal tikus pada kelompok kontrol positif memperlihatkan tidak banyak terjadi kerusakan pada glomerulus dan tubulus

(Gambar 1c). Berdasarkan rerata skoring kerusakan glomerulus dan tubulus, kelompok kontrol positif memiliki rerata skoring yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif, kontrol pelarut dan perlakuan ekstrak buah lakum (Tabel 1). Proses regenerasi pada kelompok kontrol positif terjadi karena adanya peran bioaktivitas dari senyawa silymarin pada obat HEPA-Q. Mekanisme silymarin dalam memproteksi ginjal diduga melalui beberapa faktor, yaitu mencegah migrasi neutrofil dan depleksi GSH seluler, serta berperan sebagai antioksidan dengan cara mendonorkan atom hidrogen pada radikal bebas sehingga menjadi lebih stabil dan dapat memperbaiki sel yang rusak akibat NAPQI (Bektur *et al.*,

2013; Halliwell dan Gutteridge, 1999). Radikal bebas yang sudah ternetralisir akan membuat sel dapat memicu pembentukan kembali GSH seluler, sehingga GSH dapat berikatan dengan NAPQI untuk diubah menjadi asam merkapturat yang bersifat tidak toksik (Mazer dan Perrone, 2008; Burke *et al.*, 2006). Sedangkan pada kelompok kontrol pelarut, tikus diberi parasetamol kemudian pelarut *carboxymethyl cellulose* (CMC), menunjukkan rerata skoring kerusakan yang sama dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan CMC tidak dapat melakukan perbaikan glomerulus dan tubulus ginjal yang rusak akibat pemberian parasetamol. Menurut Bar *et al.* (1995) CMC tidak dimetabolisme dalam tubuh dan akan diekresikan 90-99% dalam bentuk utuh melalui feses.

Berdasarkan hasil pengamatan pada kelompok ekstrak buah lakum, glomerulus dan tubulus mengalami proses regenerasi yang ditunjukkan melalui nilai rerata skoring kerusakan glomerulus dan tubulus yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (Tabel 1). Struktur mikroanatomi kelompok ekstrak buah lakum dosis 115 mg/200 g BB tikus (Gambar 2a) dan dosis 345 mg/200 g BB tikus (Gambar 2c) menunjukkan terjadinya proses regenerasi, dan semakin sedikit kerusakan yang terjadi pada kelompok ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus (Gambar 2b). Tingkat kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal pada kelompok ekstrak buah lakum dosis 115 mg/200 g BB tikus tidak berbeda nyata dengan kelompok ekstrak buah lakum dosis 345 mg/200 g BB tikus melalui uji statistik. Pada kelompok ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif (Tabel 1). Proses regenerasi mulai terjadi pada kelompok dosis 115 mg/200 g BB tikus, kemudian paling optimal kelompok ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus, tetapi terjadi penurunan pada kelompok dosis 345 mg/200 g BB tikus.

Regenerasi yang terjadi pada glomerulus dan tubulus ginjal pada perlakuan ekstrak buah lakum diduga oleh peran kandungan

metabolit sekunder pada ekstrak buah lakum. Buah lakum diketahui mengandung senyawa metabolit sekunder yaitu alkaloid, flavonoid, tannin, fenol, triterpenoid, saponin dan steroid (Sowmya *et al.*, 2015). Beberapa golongan senyawa yang dapat berperan sebagai antioksidan adalah flavonoid, fenolik dan triterpenoid (Rabeta dan Lin, 2015; Ridho, 2013). Golongan senyawa flavonoid dan fenolik dapat berikatan dengan radikal bebas sehingga mengembalikan fungsi dari mitokondria dan GSH seluler (El-Shafey *et al.*, 2015; Abdel-Zaher *et al.*, 2008; Vouffo *et al.*, 2012; Dhibi *et al.*, 2014). Kadar GSH seluler yang kembali normal kemudian akan dapat melindungi dan mencegah kerusakan sel akibat NAPQI dan radikal bebas (Abdel-Zaher *et al.*, 2008). Selain itu, flavonoid dapat menghambat biotransformasi senyawa obat parasetamol oleh CYP450 (Bektur *et al.*, 2013).

Pemberian ekstrak buah lakum dosis 230 mg/200 g BB tikus memiliki kemampuan regenerasi yang relatif sama dengan kelompok kontrol positif. Hal ini diduga pada dosis 230 mg/200 g BB tikus memiliki aktivitas antioksidan yang mendekati kelompok kontrol positif.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada pihak Comdev & Outreach yang memberikan beasiswa penuh bidikmisi dan segala pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

Referensi

- Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Hady, R.H., Mahmoud, M.M. dan Farrag, M.M.Y. 2008. The Potential Protective Role Of Alpha-Lipoic Acid Against Acetaminophen-Induced Hepatic And Renal Damage. *Toxicology*. 243:261–270.
- Adeneye, A.A., Olagunju, J.A., Benebo, A.S., Elias, S.O., Adisa, A.O., Idowu, B.O., Oyedeji, M.O., Isioye, E.O., Braimoh, O.B., Oladejo, O.O. dan Alana, E.O. 2008. Nephroprotective Effects Of The Aqueous Root Extract Of *Harungana Madagascariensis* (L.)

- In Acute And Repeated Dose Acetaminophen Renal Injured Rats. *International Journal of Applied Research in Natural Products*. 1(1):6-14.
- Bar, A., Til, H.P. dan Timonen, M. 1995. Subchronic Oral Toxicity Study With Regular And Enzymatically Depolymerized Sodium Carboxy methylcellulose In Rats. *Food Chemical Toxicology*. 33:909-917.
- Batra, S., Batra, N. dan Nagori, B.P. 2013. Preliminary Phytochemical Studies and Evaluation of Antidiabetic Activity of Roots of *Cayratia trifolia* (L.) Domin in Alloxan Induced Diabetic Albino Rats. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(03):97-100.
- Bektur, N.E., Sahin, E., Baycu, C. dan Unver, G. 2013. Protective Effects Of Silymarin Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity And Nephrotoxicity In Mice. *Toxicology and Industrial Health*. 1-12.
- Burke, A., Smyth, E.M. dan Fitzgerald, G.A. 2006. *Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout*, in: Brunton L.L., Laso, J.S., Parker K. eds. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill. New York.
- Cekmen, M., Ilbey, Y.O., Ozbek, E., Simsek, A., Somay, A. dan Ersoz, C. 2009. Curcumin Prevents Oxidative Renal Damage Induced By Acetaminophen In Rats. *Food and Chemical Toxicology*. 47:1480-1484.
- Das, J., Ghosh, J., Manna, P. dan Sil, P.C. 2010. Taurine Protects Acetaminophen-Induced Oxidative Damage In Mice Kidney Through APAP Urinary Excretion And CYP2E1 Inactivation. *Toxicology*, 269:24-34.
- Dhibi, S., Mbarki, S., Elfeki, A. dan Hfaiedh, N. 2014. *Eucalyptus globulus* Extract Protects Upon Acetaminophen-Induced Kidney Damages In Male Rat. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 14(2):100-104.
- El-Shafey, M.M., Abd-Allah, G.M., Mohamadina, A.M., Harisa, G.I. dan Mariee, A.D. 2015. Quercetin Protects Against Acetaminophen-Induced Hepatorenal Toxicity By Reducing Reactive Oxygen And Nitrogen Species. *Pathophysiology*. 22:49-55.
- Ezeonwu, V.U. dan Dahiru, D. 2013. Protective Effect of Bi-Herbal Formulation of *Ocimum gratissimum* and *Gongronema latifolium* Aqueous Leaf Extracts on Acetaminophen-induced Hepato-Nephrotoxicity in Rats. *American Journal of Biochemistry*. 3(1):18-23.
- Fouad, A.A., Yacoubi, M.T. dan El-Bidawy, M.H. 2009. Therapeutic Potential Of Hemin In Acetaminophen Nephrotoxicity In Rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 27:277-282.
- Ghosh, J., Das, J., Manna, P. dan Sil, P.C. 2010. Acetaminophen Induced Renal Injury Via Oxidative Stress And TNF- α Production: Therapeutic Potential Of Arjunolic Acid. *Toxicology*. 268:8-18.
- Gupta, A., Bhardwaj, A., Gupta, J. dan Bagchi, A. 2012. Antiimplantation Activity Of Petroleum Ether Extract Of Leaves Of *Cayratia Trifolia* Linn. On Female Albino Rat. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2(1):197-199.
- Halliwell, B. dan Gutteridge, J. 1999. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press. New York. 105-245.
- Handari, S. 1983. *Metode Pewarnaan*. Bhatara Karya Aksara. Jakarta.
- Hismiogullari, A.A., Hismiogullari, S.E., Karaca, O., Sunay, F.B., Paksoy, S., Can, M., Kus, I., Seyrek, K. dan Yavuz, O. 2014. The Protective Effect Of Curcumin Administration On Carbon Tetrachloride (Ccl4)-Induced Nephrotoxicity In Rats. *Pharmacological Reports*. 233:1-7.

- Kumar, D. Gupta, J., Kumar, S., Arya, R., Kumar, T. dan Gupta, A. 2012. Pharmacognostic evaluation of *Cayratia trifolia* (Linn.) leaf. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 1(2):6-10.
- Lorz, C., Justo, P., Sanz, A., Subira, D., Egido, J. dan Ortiz, A. 2004. Paracetamol-Induced Renal Tubular Injury: A Role for ER Stress. *Journal of the American Society of Nephrology*. 15:380–389.
- Mazer, M. dan Perrone, J. 2008. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Journal Of Medical Toxicology*. 4(1):1-6.
- Palani, S., Raja, S., Kumar, R.P., Jayakumar, S. dan Kumar, B.S. 2009. Therapeutic Efficacy Of *Pimpinella tirupatiensis* (Apiaceae) On Acetaminophen Induced Nephrotoxicity And Oxidative Stress In Male Albino Rats. *International Journal of PharmTech Research*. 1(3):925-934.
- Rabeta, M.S. dan Lin, S.P. 2015. Effects of Different Drying Methods on the Antioxidant Activities of Leaves and Berries of *Cayratia trifolia*. *Sains Malaysiana*. 44(2):275–280.
- Ridho, E.A. 2013. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Metanol Buah Lakum Dengan Metode Dpph (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil). *Skripsi*. Universitas Tanjungpura.
- Sowmya, S., Perumal, P.C., Anusooriya, P., Vidya, B., Pratibha, P., Malarvizhi, D. dan Gopalakrishnan, V.K. 2015. Comparative Preliminary Phytochemical Analysis Various Different Parts (Stem, Leaf And Fruit) Of *Cayratia trifolia* (L.). *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 5(1):218-223.
- Stollings, J.L., Wheeler, A.P. dan Rice, T.W. 2016. Incidence And Characterization Of Acute Kidney Injury After Acetaminophen Overdose. *Journal of Critical Care*. 35:191–194.
- Vouffo, E.Y., Donfack, F.M., Temdie, R.J., Nguenguim, F.T., Donfack, J.H., Dzeufiet, D.D., Dongmo, A.B. dan Dimo, T. 2012. Hepatho-Nephroprotective And Antioxidant Effect Of Stem Bark Of *Allanblackia gabonensis* Aqueous Extract Against Acetaminophen-Induced Liver And Kidney Disorders In Rats. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 2(4):337-344.