

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KUNYIT (*CURCUMA LONGA L*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HATI TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI MINUMAN BERALKOHOL CAP TIKUS

Ridwan W. Hidayat¹, Nur Anindhita K. Wijaya^{2*}, Maria K. Sambuaga³

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado^{1,2,3}

*Corresponding Author : anindhitawijaya@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Hati adalah organ paling rentan terhadap efek mengonsumsi minuman beralkohol. Kunyit mempunyai kandungan antioksidan yang bisa melindungi hati dari kerusakan zat oksidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kunyit terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol Cap Tikus. Penelitian ini merupakan *true experimental* secara *in vivo* dengan rancangan *post-test only control trial group design*. Sebanyak 24 tikus wistar jantan digunakan sebagai subjek penelitian. Dibagi dalam kelompok kontrol normal yaitu tikus diberikan makanan pakan AD2 dan air. Kelompok kontrol negatif yaitu tikus diberi pakan, lalu tikus diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari. Kelompok perlakuan 1 yaitu tikus diberikan pakan, lalu diberi ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/kgBB/hari, lalu diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari. Kelompok perlakuan 2 yaitu tikus diberikan pakan, diberi ekstrak kunyit dengan dosis 200 mg/kgBB/hari, lalu diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari. Hasil penelitian menunjukkan kelompok kontrol normal terdapat gambaran histopatologik hati tikus yang normal. Kelompok kontrol negatif menunjukkan gambaran histopatologik hati tikus terdapat banyak sel steatosis, inflamasi, sedikit sel nekrosis, dan beberapa sel regenerasi. Kelompok perlakuan 1 menunjukkan gambaran histopatologik hati tikus terdapat lebih sedikit sel steatosis, inflamasi, sangat sedikit sel nekrosis, dan lebih banyak sel regenerasi. Kelompok perlakuan 2 menunjukkan gambaran histopatologik hati tikus terdapat sangat sedikit sel steatosis, inflamasi, nekrosis, dan lebih banyak sel regenerasi. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian kunyit dengan dosis 200 mg terlihat lebih efektif dalam memperbaiki kondisi histopatologik hati tikus setelah induksi cap tikus karena menunjukkan sangat sedikit sel steatosis, inflamasi, dan nekrosis, serta lebih banyak sel regenerasi dibandingkan kelompok perlakuan 1.

Kata kunci : cap tikus, ekstrak kunyit, hati, histopatologik

ABSTRACT

The liver is the organ most susceptible to the effects of consuming alcoholic beverages. Turmeric contains antioxidants that can protect the liver from oxidative damage. This study aims to determine the effect of turmeric extract on the histopathologic picture of the liver of Wistar rats induced by Cap Tikus alcohol. The negative control group is rats given food, then rats are induced with Cap tikus as much as 2.16 ml/mouse/day. Treatment group 1 is rats given food, then given turmeric extract at a dose of 100 mg / kgBB / day, then induced Cap tikus as much as 2.16 ml / rat / day. Treatment group 2 is rats given food, given turmeric extract at a dose of 200 mg / kgBB / day, then induced Cap tikus as much as 2.16 ml / rat / day. The results showed that the normal control group had a normal histopathologic picture of the rat liver. The negative control group showed that the histopathologic picture of the rat liver contained many steatosis cells, inflammation, few necrosis cells, and some regeneration cells. Treatment group 1 showed a histopathologic picture of rat liver with fewer steatosis cells, inflammation, very few necrosis cells, and more regeneration cells. Treatment group 2 showed a histopathologic picture of rat liver with very few steatosis cells, inflammation, necrosis, and more regeneration cells. The conclusion of this study is that the administration of turmeric at a dose of 200 mg is seen to be more effective in improving the histopathological condition of rat liver after Cap tikus induction because it shows very few steatosis, inflammation, and necrosis cells, and more regeneration cells than treatment group 1.

Keywords : cap tikus, turmeric extract, liver, histopathologic

PENDAHULUAN

Hati berperan penting dalam mengatur proses fisiologis dan melakukan berbagai aktivitas vital seperti metabolisme, sekresi, dan penyimpanan vitamin yang larut dalam lemak. Selain itu, hati juga bertanggung jawab atas detoksifikasi xenobiotik dan obat-obatan. Oleh karena itu, penyakit pada hati dapat mengakibatkan masalah kesehatan yang serius. Hati merupakan organ paling rentan terhadap efek konsumsi alkohol. Namun, hati memiliki kapasitas regeneratif yang luar biasa dan dapat menangani produk sampingan alkohol yang beracun dengan efektif. Meski demikian, konsumsi alkohol yang akut dan kronis dapat menyebabkan stres oksidatif yang merusak sel-sel hati dan mengurangi kapasitas regeneratifnya. Kerusakan hati dapat menjadi indikator suatu zat bersifat toksik atau tidak. Jika hati terus-menerus terkena obat dan zat kimia dalam jangka panjang, maka sel hepatosit bisa mengalami perubahan histopatologik yaitu degenerasi lemak dan nekrosis. Degenerasi bisa mengurangi kemampuan sel meregenerasi diri dan mengakibatkan kerusakan permanen hingga kematian sel atau disebut dengan nekrosis.

Mengkonsumsi minuman beralkohol saat ini telah jadi masalah di seluruh dunia. Ada beberapa jenis penyakit disebabkan oleh konsumsi alkohol, yang paling umum yaitu disfungsi hati contohnya penyakit hati alkoholik. Penyakit hati alkoholik (PHA) merupakan gangguan fungsi hati disebabkan oleh peminum alkohol dalam jangka waktu tertentu. Alkohol dapat menyebabkan perlemakan hati, hepatitis alkoholik, juga sirosis. Perlemakan hati dapat dijumpai pada >90% peminum alkohol *constant* dan berat. Kira-kira 10-30% dari orang yang mengkonsumsi alkohol akan mengalami hepatitis yang berhubungan dengan alkohol, yang kemudian akan menjadi Sirosis jika tidak ada tindakan yang dilakukan.

Data dari *World Health Organization (WHO)* pada tahun 2019 terdapat 2,6 juta kematian di seluruh dunia di sebabkan oleh konsumsi minuman beralkohol, dan diperkirakan terdapat 400 juta orang atau sekitar 7% dari populasi dunia usia 15 tahun ke atas, hidup dengan gangguan penggunaan alkohol. *BioMed Central Public Health* mencatat prevalensi penyakit terkait alkohol di seluruh dunia adalah 4,8%. Prevalensi pada pria adalah 2,9%, yang lebih tinggi daripada wanita (0,5%). Di antara kelompok etnis, persentase tertinggi ada pada Kaukasia (68,9%). Sirosis hati alkoholik mencakup proporsi tertinggi dalam spektrum penyakit terkait alkohol sebesar 32,9%. pada tahun 2018 Riset kesehatan dasar (Riskesdas) mencatat sekitar 3,3% penduduk Indonesia berusia lebih dari 10 tahun telah minum minuman beralkohol dengan 38,7% diantaranya minum minuman beralkohol tradisional. Dan Sulawesi Utara memiliki persentase tertinggi yaitu sebanyak 16% untuk peminum minuman beralkohol usia di atas 10 tahun.

Cap tikus merupakan jenis minuman tradisional khas Sulawesi Utara dan sering sekali dikonsumsi oleh masyarakat daerah Sulawesi Utara. Minuman beralkohol ini diproduksi melalui proses peragian dan distilasi dari tuak manis yang berasal dari pohon aren. Minuman ini adalah minuman yang biasa dikonsumsi para petani sebelum bekerja untuk menghangatkan tubuh ketika ada di perjalanan. Saat ini cap tikus telah diproduksi secara modern dan dijual secara legal di toko dengan kadar alkohol kurang lebih 45%. Kunyit (*Curcuma longa L*), merupakan salah satu tanaman tumbuh di daerah tropis dan sub-tropis dunia yang dibudidayakan di negara-negara Asia, khususnya Cina, India, Malaysia, dan Indonesia. Kunyit secara tradisional telah digunakan sebagai pewarna, bumbu masakan, dan obat-obatan. Kurkumin merupakan zat kimia yang dihasilkan oleh ekstrak kunyit dan memiliki efek terapeutik yang luas, seperti efek anti-inflamasi, antioksidan, antifibrotik, dan anti-tumor. Selain itu, pemberian kurkumin dapat melindungi hati terhadap dampak negatif overdosis zat besi, alkohol, kolestasis, dan tioasetami. Berdasarkan uraian di atas peneliti melakukan penelitian untuk dapat mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kunyit terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol Cap Tikus.

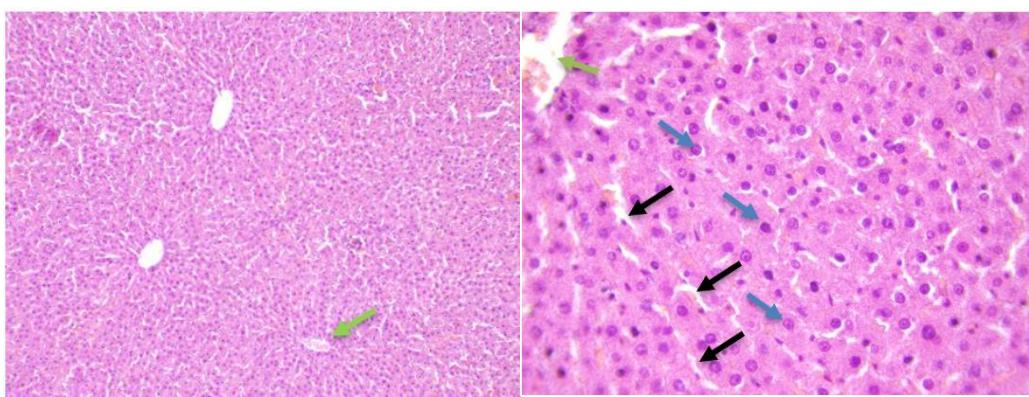
METODE

Penelitian ini merupakan *true experimental* secara *in vivo* dengan rancangan *Post-test only control trial group design*. Penelitian dilaksanakan di Labotarium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado selama bulan September 2024 hingga bulan Januari 2025. Subjek penelitian adalah 24 ekor tikus putih galur wistar (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan dengan berat 150-200 gram berusia 2-3 bulan yang dibagi menjadi 4 kelompok. Semua kelompok diberi makanan pelet AD2 dan air saat penelitian berlangsung. Dibagi dalam kelompok kontrol normal yaitu tikus diberikan makanan pakan AD2 dan air. Kelompok kontrol negatif yaitu tikus diberi pakan, lalu tikus diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari. Kelompok perlakuan 1 yaitu tikus diberikan pakan, lalu diberi ekstrak kunyit dengan dosis 100 mg/kgBB/hari, lalu diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari. Kelompok perlakuan 2 yaitu tikus diberikan pakan, diberi ekstrak kunyit dengan dosis 200 mg/kgBB/hari, lalu diinduksi cap tikus sebanyak 2,16 ml/tikus/hari.

Kunyit yang digunakan dilakukan identifikasi oleh Bagian Taksonomi dan Ekologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi. Ekstrak kunyit diperoleh dengan pembuatan simplisia kunyit dan dilanjutkan dengan metode maserasi serta evaporasi. Dosis ekstrak kunyit yang diberikan pada tikus wistar dalam penelitian ini yaitu 20 mg/tikus/hari dan 40 mg/tikus/hari dosis tunggal. Ekstrak kunyit diberikan secara oral menggunakan sonde lambung. Semua kelompok diberi perlakuan kurang lebih 14 hari dan diterminasi di hari ke 15. Hati tikus yang telah diterminasi akan difiksasi di dalam larutan formalin 10% kemudian dibuat sediaan preparat dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin yang diamati menggunakan mikroskop cahaya binokuler. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik penelitian dari Komisi Etik Hewan Universitas Sam Ratulangi dengan nomor surat kelaikan etik penelitian No. 20/KEH-UNSRAT/REC/2024

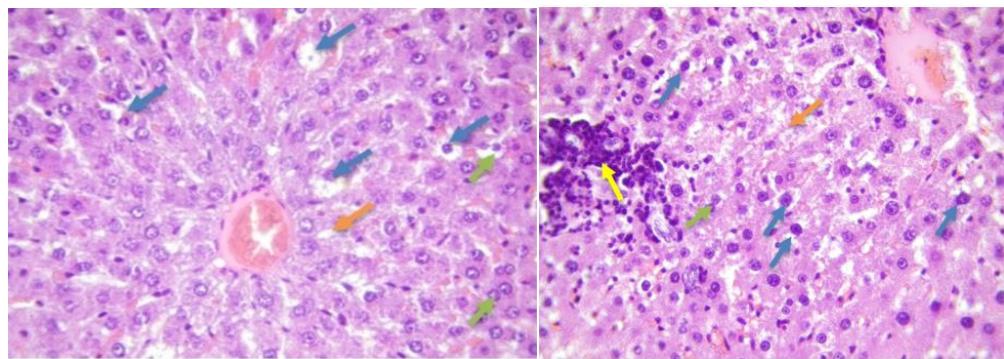
HASIL

Pada pemeriksaan mikroskopik kelompok kontrol normal memperlihatkan tampak sel hepatosit tersusun berjejer radier ke arah vena sentralis (panah hijau) dan dinding sel berbatas tegas (panah biru) sitoplasma homogen berwarna merah muda di antara sel hepatosit terdapat sinusoid yang sempit dan disisi dalam tampak sel *kupffer* (panah hitam) (gambar 1).



a. Perbesaran 100x pewarnaan (H&E) b. Perbesaran 400x pewarnaan (H&E)
Gambar 1. Gambaran Hati Tikus Kelompok Normal

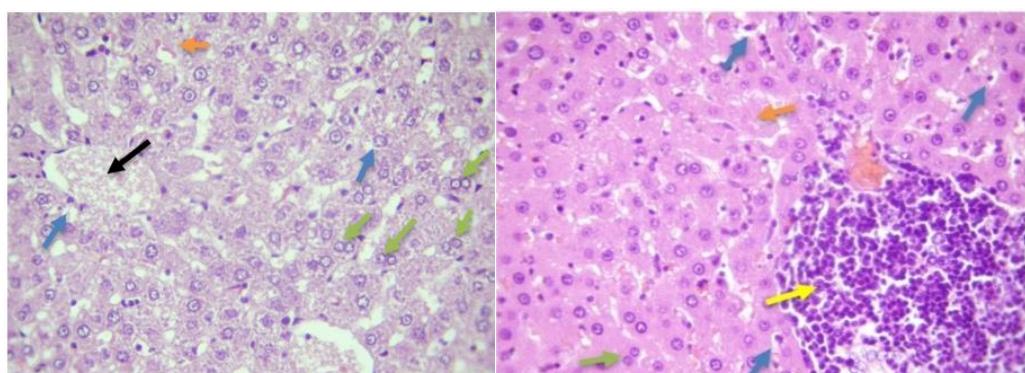
Pada kelompok kontrol negatif tikus yang diinduksi minuman beralkohol Cap tikus 2,16 ml tampak gambaran histopatologik abnormal (gambar 2) yang di tandai oleh gambaran steatosis mikrovesikuler (panah biru) dan sel nekrosis (panah oranye) selain itu tampak adanya sel yang mengalami regenerasi (panah hijau).



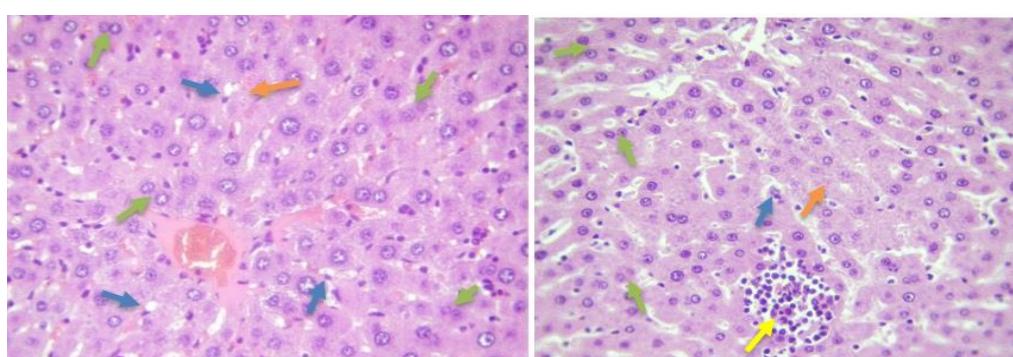
Perbesaran 400x pewarnaan (H&E)

Gambar 2. Gambaran Hati Tikus Kelompok kontrol Negatif

Pada kelompok perlakuan 1 tikus yang diberi ekstrak kunyit dosis 100 mg/kgBB kemudian diinduksi dengan minuman beralkohol Cap tikus 2,16 ml tampak gambaran histopatologik abnormal (gambar 3) yang di tandai oleh gambaran steatosis mikrovesikuler, (panah biru) sel inflamasi, (panah kuning) dan sel nekrosis (panah oranye) selain itu tampak adanya sel yang mengalami regenerasi (panah hijau).



Perbesaran 400x pewarnaan (H&E)

Gambar 3. Gambaran Hati Tikus Kelompok perlakuan 1

Perbesaran 400x pewarnaan (H&E)

Gambar 4. Gambaran Hati Tikus Kelompok Perlakuan 2

Pada kelompok perlakuan 2 tikus yang diberi ekstrak kunyit dosis 200 mg/kgBB lalu kemudian diinduksi dengan minuman beralkohol Cap tikus 2,16 ml tampak gambaran histopatologik abnormal (gambar 4) yang di tandai oleh gambaran steatosis mikrovesikuler, (panah biru), sel inflamasi (panah kuning) dan sel nekrosis (panah oranye) selain itu tampak adanya sel yang mengalami regenerasi (panah hijau).

Tabel 1. Data Kuantitatif Gambaran Histopatologik Setiap Kelompok

Nama Kelompok	Sel Inflamasi	Sel Mikrovesikuler	Steatosis	Regenerasi Sel	Nekrosis
Kelompok normal	0	0	0	0	0
Kelompok kontrol negatif	55,5	24	6	1,1	
Kelompok perlakuan 1	54,1	13,3	14,6	1	
Kelompok perlakuan 2	50,1	10,3	20,1	1	
Rerata	53,2	15,8	13,6	1	

PEMBAHASAN

Pada kelompok kontrol normal, tikus yang hanya diberikan pakan dan minuman tanpa diberikan perlakuan pemberian ekstrak kunyit maupun induksi minuman beralkohol cap tikus. Terlihat gambaran sel hati yang normal tanpa adanya perubahan histopatologik yaitu tampak sel hepatosit tersusun berjejer radier ke arah vena sentralis dan dinding sel berbatas tegas serta sitoplasma homogen berwarna merah muda di antara sel hepatosit terdapat sinusoid yang sempit dan disisi dalam tampak sel *kupffer*.

Pada kelompok kontrol negatif, tikus yang diinduksi menggunakan minuman beralkohol cap tikus 2,16 ml terlihat adanya sel steatosis mikrovesikuler yang terjadi akibat akumulasi lemak dalam sel yang ditandai dengan adanya degenerasi lemak. Terlihat juga gambaran degenerasi lemak yang disertai dengan inti piknotik. Terlihat juga gambaran inflamasi yang banyak dan sangat sedikit sel nekrosis hal ini dapat terjadi dikarenakan adanya kerusakan oksidatif yang terjadi sebagai efek dari paparan induksi minuman beralkohol cap tikus. Ini selaras dengan penelitian dilakukan oleh Sijid *et al*, 2020 dimana setelah diberikan alkohol pada tikus terdapat gambaran steatosis, inflamasi, dan nekrosis pada hati. Hal ini terjadi karena proses utama metabolisme alkohol melibatkan enzim alkohol dehidrogenase (ADH), yang merupakan kelompok enzim sitosolik yang mengubah alkohol jadi asetaldehida. Enzim sitosolik terutama berada di hati, juga ditemukan dalam jumlah kecil di organ lain yaitu lambung dan otak. Selama konversi etanol oleh ADH jadi asetaldehida, ion hidrogen dipindahkan dari etanol ke kofaktor NAD⁺ (*nicotinamide adenine dinucleotide*) membentuk NADH.

Oksidasi alkohol ini menghasilkan jumlah ekivalen reduksi yang berlebihan di hati. Produksi NADH yang berlebihan berkontribusi gangguan metabolisme pada alkoholisme kronis serta menyebabkan asidosis laktat dan hipoglikemia pada keracunan alkohol akut. Sebagian besar asetaldehida yang dihasilkan dari alkohol dioksidasi pada hati dalam reaksi dikatalisis oleh dehidrogenase aldehida (ALDH) bergantung pada NAD mitokondria. Reaksi ini adalah asetat, selanjutnya dapat dimetabolisme jadi air dan CO₂ atau digunakan untuk membentuk asetil KoA, yang kemudian diubah menjadi asam lemak. Metabolisme etanol melalui jalur sitokrom P450 menyebabkan peningkatan NADP, menempatkan hepatosit pada risiko metabolik. Enzim penginduksi sitokrom P450 meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS), termasuk radikal hidroksil, anion superoksida, dan radikal hidroksil. Selain tanda degenerasi, pada penelitian ini juga terlihat gambaran regenerasi sel hati ditandai inti sel besar lalu membelah menjadi dua serta sitoplasma yang membesar. Hal ini terjadi karena proses regenerasi hati terjadi secara cepat dan memerlukan waktu 5 - 7 hari pada tikus. Sewaktu regenerasi hati, hepatosit diperkirakan mengalami replikasi satu atau dua kali. Hati bisa meregenerasi dirinya sendiri yaitu dengan meningkatkan kecepatan mitosis hepatosit lalu meningkatkan diferensiasi sel punca jadi hepatosit. Sel punca memiliki kemampuan untuk

memperbaharui diri dan memperbaiki jaringan yang rusak. Pada kelompok perlakuan 1, tikus yang diberikan ekstrak kunyit 100 mg/kgBB dan diinduksi minuman beralkohol cap 2,16 ml terlihat adanya gambaran berkurangnya steatosis mikrovesikuler, sel inflamasi dan mengalami regenerasi sel yang lebih banyak dan dari tikus yang hanya diinduksi minuman beralkohol cap tikus 2,16 ml serta sangat sedikit sel nekrosis, dimana sel yang mengalami regenerasi ditandai dengan inti sel besar dan membelah menjadi dua serta sitoplasma yang membesar. Hal ini selaras dengan penelitian oleh Andi Khalishah Hidayati *et al*, 2022 yaitu dengan menggunakan ekstrak kunyit pada induksi alkohol dapat mengurangi steatosis. Hal ini terjadi karena kunyit mengandung bahan kurkumin sebagai komponen utama. Kandungan kurkumin di dalam ekstrak rimpang kunyit kira-kira antara 70 hingga 76%. Kurkumin dapat menghambat sitokin proinflamasi TNF- α dan meningkatkan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR), berperan dalam mengurangi aktivasi sel *stellata* atau sel *ito*.

Sebagai antioksidan, kurkumin efektif dalam melawan radikal bebas, superokksida dan hidroksiperokksida. Selain itu, kurkumin juga memiliki kemampuan untuk mengurangi faktor pertumbuhan seperti PDGF dan TGF- β . Kurkumin berperan sebagai pelindung terhadap kerusakan hati akibat etanol melalui berbagai mekanisme. Kurkumin berfungsi sebagai antioksidan dan melawan *reactive oxygen species* (ROS) yang telah dihasilkan selama metabolisme etanol, dan menjaga sel hati. Kurkumin juga menunjukkan kemampuan anti-inflamasi yang mengesankan, mengurangi peradangan yang dipicu oleh konsumsi alkohol. Selain itu kurkumin mengatur enzim CYP2E1, mengurangi bahaya produksi metabolit dan kerusakan hati. Serta kurkumin mengaktifkan jalur Nrf2, memperkuat pertahanan antioksidan hati, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan yaitu SOD, CAT, dan GPx. Dia dengan mahir memodulasi jalur I κ B α -NF- κ B untuk mengurangi peradangan. Kurkumin melindungi sel dari apoptosis, mendukung kesehatan mitokondria, dan kesehatan hati dalam induksi alkohol.

Pada kelompok pelakuan 2, tikus yang diberikan ekstrak kunyit 200 mg/kgBB dan diinduksi minuman beralkohol cap tikus 2,16 ml terlihat adanya perbaikan sel yang lebih banyak dan lebih sedikitnya sel steatosis dan sel inflamasi dari tikus yang diberikan ekstrak 100 mg/kgBB. Dengan menggunakan dosis yang lebih tinggi yaitu 200 mg ekstrak kunyit maka sel menjadi lebih cepat dan banyak mengalami regenerasi. Ini terjadi karena antioksidan yang terkandung dalam dosis 200 mg ekstrak kunyit lebih banyak sehingga memberikan efek yang lebih baik dalam melindungi hati dari kerusakan oksidatif. Hal ini selaras dengan penelitian oleh Kaban & Sunarti, 2019 yaitu dengan menggunakan dosis 100 mg dan 200 mg ekstrak kunyit pada penyakit perlemakan non-alkoholik menunjukkan penurunan steatosis hepatosit.

KESIMPULAN

Gambaran histopatologik hati tikus yang induksi minuman beralkohol Cap tikus terdapat perubahan yang ditandai dengan terdapatnya sel steatosis, banyak sel inflamasi dan sedikit sel nekrosis serta adanya regenerasi. Tetapi dengan diberikannya ekstrak kunyit dosis 200 mg/kgBB tampak adanya regenerasi sel paling banyak, yang menandakan efek perbaikan sel hati lebih efektif daripada dosis kunyit 100 mg/kgBB yang diberikan pada hewan coba.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada dosen pembimbing yang telah mengarahkan dan membantu penulis dalam menulis artikel ilmiah ini serta dokter yang membantu dalam pembuatan preparat dan interpretasi hasil dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Alcohol. (2024). *World Health Organization*. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/alcohol>

Andi Khalishah Hidayati, Rijal, S., Wello, E. A., Sommeng, F., Sri Julyani, & Andi Irwansyah Ahmad. (2022). Pengaruh Kunyit Kuning (Curcuma longa) terhadap Gambaran Mikroskopik Hati Tikus (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Etanol Absolut. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 2(6), 353–362. <https://doi.org/10.33096/fmj.v2i6.12>

Arjun Kalra, Yetiskul, E., Wehrle C.J., Tuma F. (2023). *Physiology, liver*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535438/>

Boby, N., Lee, E. B., Abbas, M. A., Park, N. H., Lee, S. P., Ali, M. S., Lee, S. J., & Park, S. C. (2021). Ethanol-induced hepatotoxicity and alcohol metabolism regulation by gaba-enriched fermented smilax china root extract in rats. *Foods*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/foods10102381>

Conreng, D., Waleleng, B. J., & Palar, S. (2014). Hubungan konsumsi alkohol dengan gangguan fungsi hati pada subjek pria dewasa muda di kelurahan tateli dan teling atas manado. *E-CliniC*, 2(2), 2–5. <https://doi.org/10.35790/ecl.2.2.2014.5026>

Kaban, K., & Sunarti, S. (2019). Ekstrak Rimpang Kunyit (Curcuma Longa Linn) Menurunkan Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik. *Biolink (Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan)*, 5(2), 123–130. <https://doi.org/10.31289/biolink.v5i2.1800>

Lee, H. Y., Lee, G. H., Hoang, T. H., Kim, S. W., Kang, C. G., Jo, J. H., Chung, M. J., Min, K., & Chae, H. J. (2022). Turmeric extract (Curcuma longa L.) regulates hepatic toxicity in a single ethanol binge rat model. *Helijon*, 8(9), e10737. <https://doi.org/10.1016/j.helijon.2022.e10737>

Lintong, L. V, Deeng, D., & Mamosy, W. (2022). Perubahan Nilai Budaya Masyarakat Cap Tikus Di Desa Talaitad Utara Kecamatan Suluun Tareran Kabupaten Minahasa Selatan. *HOLISTIK, Journal of Social and Culture*, 15(4), 1–14.

Niu, X., Zhu, L., Xu, Y., Zhang, M., Hao, Y., Ma, L., Li, Y., & Xing, H. (2023). Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15749-x>

Prasetyo, Y., Suyatmi, S., & Hanim, D. (2012). The effect of curcumin extract (Curcuma longa) on liver cell damage necrosis of mice after alcohol induction. *Biofarmasi Journal of Natural Product Biochemistry*, 10(1), 28–33. <https://doi.org/10.13057/biofar/f100105>

Rembang, A. A., Kairupan, C. F., & Lintong, M. P. (2020). Pengaruh Minuman Tradisional Beralkohol Khas Sulawesi Utara Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Morfologik Hati Tikus Wistar (Rattus norvegicus). *EBiomedik*, 8(1), 156–162.

Safithri, F. (2018). Mekanisme Regenerasi Hati secara Endogen npada Fibrosis Hati. 6.

Satriani Syahrin, Kairupan, C., & Loho, L. (2016). *Gambaran histopatologik hati tikus Wistar yang diberi ekstrak daun kelor (Moringa oleifera) setelah diinduksi karbon tetraklorida (CCl4)*. 4, 2–6.

Sijid, S. A., Muthiadin, C., Zulkarnain, Z., & Hidayat, A. S. (2020). Pengaruh pemberian tuak terhadap gambaran histopatologi hati mencit (Mus musculus) ICR jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika Dan IPA*, 11(2), 193. <https://doi.org/10.26418/jpmipa.v11i2.36623>

Subramaniyan, V., Lubau, N. S. A., Mukerjee, N., & Kumarasamy, V. (2023). *Alcohol-induced liver injury in signalling pathways and curcumin's therapeutic potential*. *Toxicology Reports*, 11(September), 355–367. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.10.005>