

Pengaruh Minuman Tradisional Beralkohol Khas Sulawesi Utara Dosis Bertingkat terhadap Gambaran Morfologik Hati Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)

Addi A. Rembang,¹ Carla F. Kairupan,² Magdalena P. Lintong²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: addiabelrembang@gmail.com

Abstract: Excessive consumption of alcoholic beverages can affect the liver, in the form of fatty liver, alcoholic hepatitis, and liver cirrhosis. This study was aimed to determine the influence of alcoholic drink on the liver if it is consumed routinely in low and moderate doses, specifically an alcoholic drink produced by residents of North Sulawesi, namely Cap Tikus. It was an experimental laboratory study. Subjects were 24 Wistar rats divided into one control group and three treatment groups, each of six rats. The control group (K) was not given Cap Tikus. Treatment group 1 (K1) was given Cap Tikus at a dose of 1.08 mL/day in male rats (K1A) and 0.81 mL/day in female rats (K1B). Treatment group 2 (K2) was given Cap Tikus at a dose of 2.16 mL/day in male rats (K2A) and 1.62 mL/day in female rats (K2B). Treatment group 3 (K3) was given Cap Tikus at a dose of 4.32 mL/day in male rats (K3A) and 3.24 mL/day in female rats (K3B). All rats were terminated on day 21 and their livers were prepared for microscopic examination. The results showed fatty liver cells in all treatment groups. At moderate and high doses there were necrotic liver cells. Hepatitis was found in the male group with the highest dose. In conclusion, Wistar rats given Cap Tikus had fatty liver cells at all doses, liver cell necrosis at moderate and high doses, and the presence of hepatitis in the group of male rats at high doses.

Keywords: Cap Tikus, fatty liver cells, and necrotic liver cells, hepatitis

Abstrak: Konsumsi minuman beralkohol secara berlebihan dapat menyebabkan gangguan pada hati, berupa perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis hati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh minuman beralkohol terhadap hati bila dikonsumsi secara rutin dalam dosis rendah maupun sedang, secara khusus minuman beralkohol yang diproduksi oleh masyarakat Sulawesi Utara, yaitu Cap Tikus. Jenis penelitian ialah eksperimental laboratorik. Subyek penelitian ialah 24 ekor tikus Wistar yang dibagi atas satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan, masing-masing terdiri dari enam ekor tikus. Kelompok kontrol (K) tidak diberikan Cap Tikus. Kelompok perlakuan 1 (K1) diberikan Cap Tikus dengan dosis 1,08 mL/hari pada tikus jantan (K1A) dan 0,81 mL/hari pada tikus betina (K1B). Kelompok perlakuan 2 (K2) diberikan Cap Tikus dengan dosis 2,16 mL/hari pada tikus jantan (K2A) dan 1,62 mL/hari pada tikus betina (K2B). Kelompok perlakuan 3 (K3) diberikan Cap Tikus dengan dosis 4,32 mL/hari pada tikus jantan (K3A) dan 3,24 mL/hari pada tikus betina (K3B). Semua tikus diterminasi pada hari ke-21 dan hati tikus dilakukan pemeriksaan mikroskopik. Hasil pemeriksaan menunjukkan perlemakan sel hati pada semua kelompok perlakuan. Pada dosis sedang dan tinggi terdapat sel-sel hati yang mengalami nekrosis sedangkan pada kelompok jantan dengan dosis paling tinggi terdapat hepatitis. Simpulan penelitian ini ialah tikus Wistar yang diberikan minuman Cap Tikus mengalami perlemakan sel hati pada semua dosis; nekrosis sel hati pada dosis sedang dan tinggi; serta adanya hepatitis pada kelompok tikus jantan dengan dosis tinggi.

Kata kunci: Cap Tikus, perlemakan dan nekrosis sel hati, hepatitis

PENDAHULUAN

Kecanduan mengonsumsi minuman beralkohol telah menjadi masalah kesehatan yang serius saat ini. Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2018, 43% dari populasi di dunia mengonsumsi minuman beralkohol.¹ Menurut hasil Riskesdas tahun 2018, 3% dari penduduk Indonesia yang berusia lebih dari 10 tahun telah mengonsumsi minuman beralkohol dan 38,7% di antaranya mengonsumsi minuman beralkohol tradisional.² Sulawesi Utara memiliki persentase tertinggi pada tahun 2018, yaitu sebanyak 16% untuk peminum minuman beralkohol di atas usia 10 tahun.²

Produk minuman beralkohol dapat dijumpai di beberapa daerah di Indonesia sebagai minuman khas daerah, antara lain Cap Tikus[®] yang diproduksi di Sulawesi Utara. Produksi minuman Cap Tikus[®] didukung dengan potensi alam di daerah Sulawesi Utara, yaitu pohon aren. Tumbuhan ini dikelola oleh penduduk lokal menjadi gula aren, asam cuka, dan air nira yang disebut sebagai saguer. Air nira ini kemudian menjadi bahan dasar dalam pembuatan Cap Tikus[®].³ Pada awalnya, minuman ini merupakan minuman yang biasa dikonsumsi para petani sebelum bekerja untuk menghangatkan tubuh ketika dalam perjalanan.⁴ Saat ini Cap Tikus[®] sudah diproduksi secara modern dan dijual secara legal di toko dengan kadar alkohol kurang lebih 45%.

Konsumsi minuman beralkohol yang berlebihan dapat menyebabkan beberapa masalah kesehatan, seperti kerusakan lambung, gangguan psikis, gangguan sistem saraf pusat (SSP), dan khususnya gangguan pada hati. Terdapat tiga manifestasi utama dari penyakit hati alkoholik, yaitu perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis. Lebih dari 60% penduduk di negara barat memiliki penyakit hati kronik yang disebabkan oleh konsumsi alkohol berlebihan dan sebanyak 40% sampai 50% kematian disebabkan oleh sirosis karena alkohol.⁵ Mengonsumsi minuman beralkohol sebanyak 80 gram per hari umumnya dapat menyebabkan kerusakan hati ringan dan bersifat reversibel. Konsumsi minuman ber-

alkohol sebanyak 50-60 gram per hari dianggap sebagai ambang batas untuk terjadinya penyakit hati.⁵ Menurut Riskesdas 2018, konsumsi minuman beralkohol yang berlebihan (dihitung menggunakan satuan standar), yaitu sebanyak lima atau lebih satuan standar pada laki-laki dan empat atau lebih satuan standar pada perempuan.⁶

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk meneliti pengaruh minuman beralkohol khas Sulawesi Utara, yaitu Cap Tikus[®] terhadap gambaran morfologik hati tikus Wistar dengan menggunakan dosis bertingkat.

METODE PENELITIAN

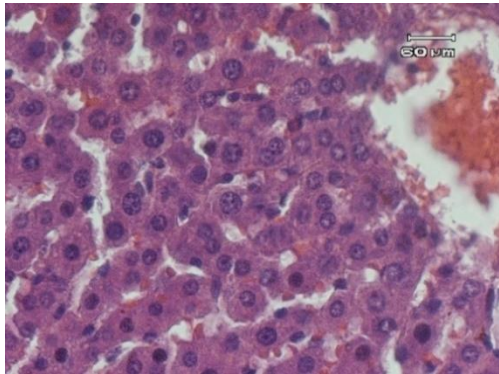
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Jenis penelitian ini ialah eksperimental laboratorium. Subjek penelitian yang digunakan ialah 24 ekor tikus Wistar dewasa yang dibagi dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Semua kelompok diberikan makanan pelet AD2 dan air selama penelitian berlangsung. Kelompok kontrol tidak diberikan perlakuan. Kelompok perlakuan 1 (K1) diberikan Cap Tikus[®] dengan dosis 1,08 mL/hari pada tikus jantan (K1A) dan 0,81 mL/hari pada tikus betina (K1B). Kelompok perlakuan 2 (K2) diberikan Cap Tikus[®] dengan dosis 2,16 mL/hari pada tikus jantan (K2A) dan 1,62 mL/hari pada tikus betina (K2B). Kelompok perlakuan 3 (K3) diberikan Cap Tikus[®] dengan dosis 4,32 mL/hari pada tikus jantan (K3A) dan 3,24 mL/hari pada tikus betina (K3B). Setiap kelompok diberi perlakuan selama 20 hari dan pada hari ke 21 dilakukan terminasi. Hati tikus difiksasi dalam larutan formalin 10%, dibuat sediaan dan diamati di bawah mikroskop cahaya.

HASIL PENELITIAN

Kelompok kontrol terdiri dari 3 ekor tikus jantan dan 2 ekor tikus betina yang tidak diberikan perlakuan. Pemeriksaan mikroskopik memperlihatkan struktur lobuli hati normal yang terdiri dari sel-sel hati tersusun radial mengelilingi vena sentralis

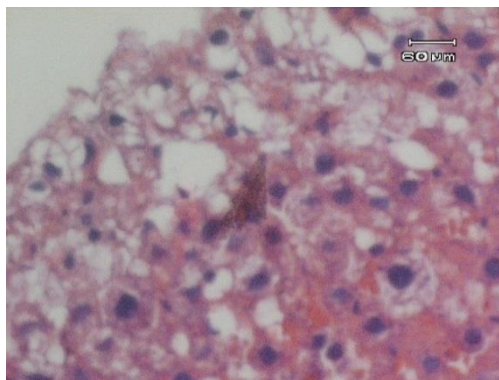
sebagai pusat dan berbentuk heksagonal. Setiap sudutnya terdapat trias porta (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran mikroskopik hati pada kelompok kontrol (40x10)

Kelompok perlakuan 1 terdiri dari 3 ekor tikus jantan (K1A) dan 3 ekor tikus betina (K1B) yang diberikan minuman Cap Tikus[®] dengan dosis 1,08 mL untuk jantan dan 0,81 mL untuk betina. Hasil pemeriksaan mikroskopik hati tikus menunjukkan adanya kerusakan dan perubahan jaringan hati dibandingkan kelompok kontrol. Gambaran mikroskopik hati tikus jantan memperlihatkan perlemakan sel makrovesikuler dan mikrovesikuler di bagian tepi dan di sekitar vena sentral (Gambar 2). Pada tikus betina terlihat lebih sedikit perlemakan sel hati dan adanya sel-sel hati berinti dua membuktikan adanya regenerasi sel hati (Gambar 3).

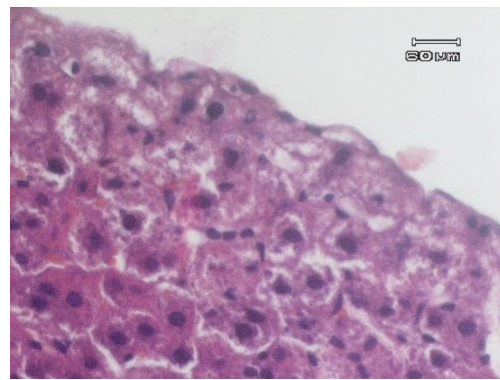
Kelompok perlakuan 2 terdiri dari 3 ekor tikus jantan (K2A) dan 3 ekor betina



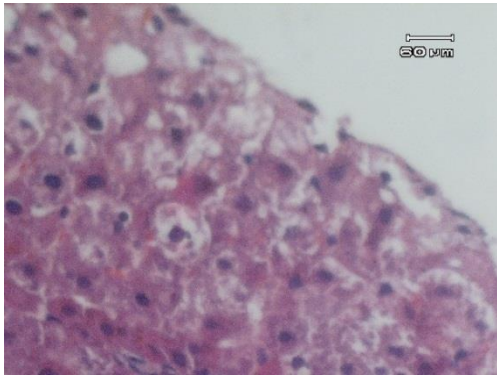
Gambar 2. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada K1A (40x10)

(K2B) yang diberikan Cap Tikus[®] dengan dosis 2,16 mL untuk jantan dan 1,62 mL untuk betina. Selama penelitian berlangsung, seekor tikus betina mati, kemungkinan disebabkan oleh aspirasi saat perlakuan. Hasil pemeriksaan mikroskopik pada hati tikus jantan memperlihatkan adanya perlemakan sel-sel hati yang lebih banyak dari K1A pada bagian tepi, sekitar vena sentral, dan terdapat juga sel-sel nekrosis (Gambar 4). Gambaran mikroskopik hati tikus betina menunjukkan adanya perlemakan yang lebih banyak dibandingkan dengan K1B di bagian tepi dan juga di sekitar vena sentral, serta terdapat sel-sel yang beregenerasi. (Gambar 5).

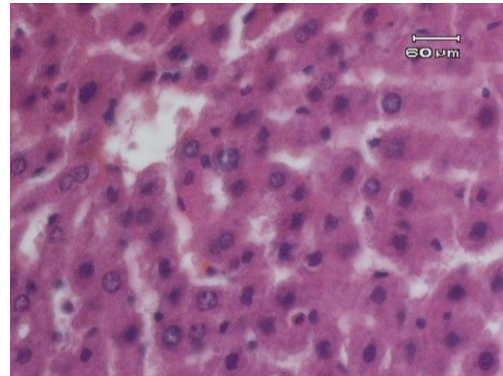
Kelompok perlakuan 3 terdiri dari 3 ekor jantan (K3A) dan 3 ekor betina (K3B) yang diberikan Cap Tikus[®] dengan dosis 4,32 mL untuk jantan dan 3,24 mL untuk betina. Selama penelitian berlangsung satu ekor tikus jantan dan dua ekor tikus betina mati, kemungkinan disebabkan karena aspirasi saat perlakuan. Hasil pemeriksaan hati menunjukkan tingkat kerusakan yang lebih parah daripada kelompok perlakuan 2. Gambaran mikroskopik hati pada tikus jantan menunjukkan adanya perlemakan sel hati dan terdapat sel radang di daerah tepi, sinusoid dan sekitar trias porta (Gambar 6). Hasil pemeriksaan mikroskopik pada hati tikus betina menunjukkan adanya kerusakan hati berupa perlemakan dan nekrosis sel-sel hati (Gambar 7).



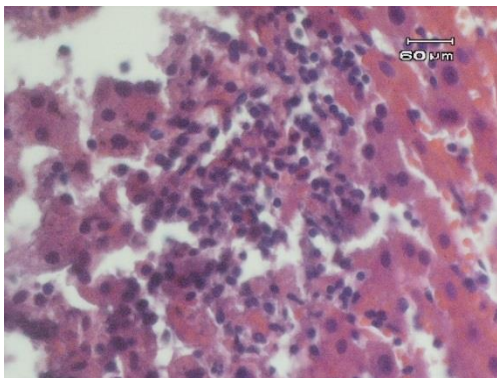
Gambar 3. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada kelompok K1B (40x10)



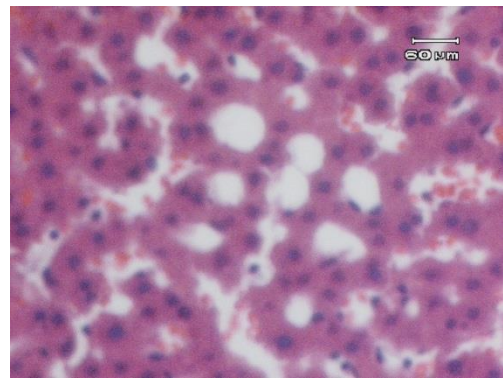
Gambar 4. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada kelompok K2A (40x10)



Gambar 5. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada kelompok K2B (40x10)



Gambar 6. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada kelompok K3A (40x10)



Gambar 7. Gambaran mikroskopik hati tikus Wistar pada kelompok K3B (40x10)

BAHASAN

Konsumsi minuman beralkohol dapat mengakibatkan kelainan pada hati, seperti perlemakan hati, hepatitis alkoholik, dan sirosis hati. Cap Tikus[®] merupakan minuman beralkohol dengan kadar alkohol tinggi, yaitu 45%. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya kerusakan sel-sel hati pada gambaran mikroskopik hati tikus Wistar kelompok perlakuan (Gambar 2-7) dibandingkan dengan hati tikus kelompok kontrol yang menunjukkan lobuli dan struktur hati yang normal (Gambar 1).

Pemberian minuman *Cap tikus* dengan dosis rendah pada kelompok perlakuan 1 (K1) menunjukkan kelainan gambaran mikroskopik hati berupa perlemakan sel hati pada tikus jantan dan betina (Gambar 2 dan 3). Perlemakan sel hati tersebut dapat terjadi karena gangguan akumulasi asam lemak oleh hasil metabolisme alkohol di hati. Metabolisme alkohol dapat menurunkan PPAR α (*Peroxisome Proliferator-Activated*

Receptor α) yang berperan pada oksidasi dan transportasi asam lemak sehingga terjadi gangguan pada akumulasi asam lemak di hati.⁷ Alkohol dapat juga memberikan pengaruh berupa penurunan enzim AMPK (*adenosis monophosphate-activated protein kinase*) yang berperan penting dalam meningkatkan aktivitas metabolisme penghasil energi termasuk oksidasi asam lemak. Penurunan enzim AMPK ini mengakibatkan terjadinya penurunan oksidasi dan peningkatan sintesis asam lemak di hati.⁷ Menurut Tiniakos et al,⁷ metabolisme alkohol dapat memengaruhi regulasi lemak di hati.

Hasil penelitian pada kelompok K1 menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dengan dosis rendah secara rutin dapat mengakibatkan kerusakan pada hati berupa perlemakan sel hati. Hasil yang serupa dilaporkan pada penelitian oleh Simanjuntak et al,⁸ yaitu konsumsi etanol dalam jangka waktu lama akan menyebabkan akumulasi lemak di hati. Demikian juga

menurut Lucey et al⁹ bahwa konsumsi minuman beralkohol dengan dosis yang teratur secara rutin tetap menimbulkan kerusakan berupa perlemakan sel hati.

Kelompok perlakuan 2 (K2) merupakan kelompok yang diberikan perlakuan dengan dosis sedang. Hasil pemeriksaan mikroskopik menunjukkan adanya perlemakan sel hati pada tikus jantan dan betina, serta kerusakan yang lebih parah berupa nekrosis sel hati pada tikus jantan (Gambar 4 dan 5). Hasil penelitian yang selaras dilaporkan oleh Suaniti et al¹⁰ yaitu pemberian alkohol 20% dalam jangka waktu lama pada tikus Wistar dapat menyebabkan nekrosis sel hati. Penelitian sejenis juga dilakukan oleh Castilla et al¹¹ yang membuktikan bahwa terjadi kerusakan sel hati di biakan jaringan hati tikus dan manusia yang diberikan alkohol 10 mmol/L selama 24 jam dan berakibat terjadi apoptosis dan nekrosis sel hati.

Nekrosis sel hati yang terjadi kemungkinan disebabkan oleh metabolisme alkohol di hati, yaitu berupa peningkatan produksi radikal bebas (*reactive oxygen species*; ROS) dan memengaruhi fungsi mitokondria. Disfungsi mitokondria menjadi salah satu faktor terjadinya apoptosis dan nekrosis sel hati.⁷ Pengaruh alkohol juga dapat mengakibatkan gangguan metabolisme metionin. Dalam keadaan normal metionin akan dikonversi menjadi homosistein. Metabolisme alkohol menyebabkan peningkatan homosistein dan respon stres pada retikulum endoplasma. Peningkatan stres pada retikulum endoplasma menyebabkan perlemakan sel hati dan ikut serta dalam proses terjadinya kematian sel hati.⁷ Kerusakan jaringan hati oleh alkohol terjadi karena antioksidan dan radikal bebas yang tidak seimbang sehingga menimbulkan stres oksidatif yang menyebabkan nekrosis/apoptosis sel.¹²

Minuman *Cap tikus* dengan dosis tinggi yang diberikan pada kelompok perlakuan 3 (K3) mengakibatkan kerusakan sel hati berupa perlemakan dan nekrosis sel hati pada tikus jantan dan betina (Gambar 6 dan 7). Kerusakan yang lebih parah terlihat pada tikus jantan, yaitu ditemukan sel-sel radang

(Gambar 6) yang membuktikan bahwa tikus jantan ini telah mengalami hepatitis alkoholik. Hasil yang sejalan juga ditemukan pada penelitian Lucey et al⁹ yang melakukan uji coba pada tikus dengan menggunakan infus alkohol dan lemak langsung ke dalam perut yang menunjukkan gambaran hepatitis seperti hepatitis ringan pada manusia. Menurut Kumar et al hepatitis alkoholik dapat terjadi dalam waktu beberapa minggu atau bulan pada peminum alkohol secara rutin.⁵

Hepatitis hanya terjadi pada kelompok tikus jantan (K3A). Hasil ini sesuai dengan fakta pada manusia yang menunjukkan bahwa penyakit hati alkoholik lebih banyak pada laki-laki, meskipun dikatakan bahwa perempuan lebih rentan untuk mengalami cedera pada hati akibat alkohol. Perbedaan ini dikaitkan dengan farmakokinetik dan metabolisme alkohol, serta respon estrogen terhadap endotoksin yang berasal dari usus (LPS) ke hati. Estrogen dapat meningkatkan permeabilitas usus terhadap endotoksin yang dilepaskan oleh alkohol ke dalam sirkulasi portal dan menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor LPS CD14 pada sel Kupffer. Peningkatan reseptor ini merupakan predisposisi terjadinya peningkatan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi di hati, seperti aktivasi NF- κ B dan pelepasan TNF, IL-6, dan TGF- α .¹³

Penyebab terjadinya hepatitis alkoholik belum jelas dipahami sepenuhnya. Hepatitis alkoholik terjadi kemungkinan diakibatkan oleh beberapa hasil dari metabolisme alkohol yang bersifat toksik yang merusak sel hati seperti asetaldehida, *reactive oxygen species* (ROS), dan beberapa sitokin yang memerantarai proses inflamasi. Peningkatan asetaldehida mengakibatkan peningkatan induksi hasil sampingan peroksidasi lemak dan asetaldehida-protein yang nantinya akan merusak kerangka sel dan fungsi membran sel.⁵ Beberapa penelitian yang dilakukan pada manusia dan hewan menunjukkan adanya peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti TNF α , IL-1, IL6 dan osteopontin. Efek TNF α memberikan manifestasi klinis berupa demam, neutrofilia dan hipotensi pada

hepatitis alkoholik.⁹ Alkohol sendiri dapat mengakibatkan kerusakan sel hati secara langsung berupa kerusakan kerangka sel hati yang nantinya akan terlihat sebagai badan *Mallory-Denk*.⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan kerusakan hati yang semakin memberat pada dosis yang lebih tinggi. Penelitian sejenis yang dilakukan oleh Suaniti et al¹⁰ menunjukkan kerusakan hati yang lebih banyak pada tikus yang diberikan alkohol 20% dibandingkan tikus yang diberikan alkohol 5%. Penelitian yang dilakukan Nieto dan Rojkind¹⁴ menyatakan bahwa terjadi kerusakan jaringan hati pada tikus yang diberikan minuman wiski secara berulang dalam waktu tiga bulan.

Perlemakan sel hati pada penelitian ini lebih banyak terdapat di bagian tepi dan terlihat juga beberapa sel yang telah beregenerasi di sekitar vena sentral. Vena sentral yang berada di dalam lobulus hati diduga sebagai tempat imigrasi dari sel progenitor/sel punca. Sel punca ini mampu berdiferensiasi menjadi hepatosit dan sel duktus bilier yang nantinya menjadi faktor-faktor dalam proses regenerasi hati.¹⁵

Proses regenerasi terjadi melalui proliferasi sel yang dipicu oleh protein yang disebut faktor pertumbuhan dan tetap mempunyai kemampuan untuk membelah dan pergantian melalui sel punca. Proses ini merupakan respon khas bila ada kerusakan jaringan pada beberapa organ dalam tubuh, salah satunya ialah hati.¹⁶ Sesuai dengan agen perusak, sifat dari penyakit hati, dan tingkat kerusakan hati, regenerasi hati dapat terbagi menjadi dua mekanisme:¹⁷ 1) hepatosit dan kolangiosit yang sudah matur dapat melakukan pembelahan dan merespon dengan cepat bila terdapat kerusakan hati; 2) nekrosis hati yang lebih parah merangsang proliferasi sel-sel hati yang melibatkan diferensiasi melalui peralihan menjadi sel hati yang baru dan melalui perantara kolangiosit ke unsur baru pada saluran empedu. Faktor usia dapat memengaruhi kemampuan regenerasi sel hati, yaitu kemampuan regenerasi pada usia yang lebih tua akan semakin menurun sehingga memungkinkan adanya lebih banyak sel-sel

yang mengalami nekrosis dan tidak dapat beregenerasi.¹⁷

Hasil penelitian ini telah menunjukkan adanya hubungan erat antara pemberian Cap Tikus[®] secara rutin dan kerusakan hati pada tikus Wistar. Semakin tinggi dosis Cap Tikus[®] yang diberikan maka semakin berat gambaran kerusakan jaringan hati.

Keterbatasan penelitian ini ialah kurangnya jumlah subyek penelitian. Demikian pula dengan jangka waktu penelitian yang diduga terlalu panjang, sehingga tampak adanya sel-sel hati yang mengalami kerusakan sebagai dampak pemberian alkohol telah mengalami regenerasi.

SIMPULAN

Pemberian minuman beralkohol Cap Tikus dosis bertingkat selama 20 hari pada tikus Wistar menyebabkan kelainan pada gambaran mikroskopik hati berupa perlemakan sel hati pada dosis rendah, perlemakan dan nekrosis sel hati pada dosis sedang, dan perlemakan dan nekrosis sel hati serta hepatitis pada dosis tinggi.

Bagi peneliti lanjut disarankan untuk menggunakan jangka waktu penelitian yang lebih singkat agar kerusakan hati terlihat lebih jelas sebelum terjadinya regenerasi pada sel hati yang rusak. Terminasi tikus dapat dilakukan secara bertahap agar dapat dinilai perubahan sel-sel hati secara periodik. Jumlah subyek penelitian dapat diperbanyak agar mengurangi risiko bias pada hasil dan sebagai cadangan bila terdapat kematian subyek pada proses penelitian. Sebaiknya penelitian menggunakan tikus dengan jenis kelamin yang sama.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018 [internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018 [cited 2019

- Nov 14]. Available from: <https://www.litbang.kemkes.go.id/hasil-utama-risikesdas-2018/>
3. Wala SD, Benu OLS, Sondakh MFL, Pange-manan LRJ. Profil usaha pengolahan "Cap Tikus" di Desa Tokin Baru Kecamatan Motoling Timur. *Cocos*. 2013;3(6).
 4. Lungan M. Kehidupan pengrajin Cap Tikus di Desa Lobu Atas Kecamatan Touluaan Kabupaten Minahasa Tenggara. *Holistik, Journal of Social and Culture*. 2017; X(19):1-19.
 5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Liver and gallbladder. In: *Robbins Basic Pathology* (10th ed). Philadelphia: Saunders, 2018; p. 637-77.
 6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan Provinsi Kalimantan Barat Riskesdas 2018 [internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018 [cited 2019 Sep 7]. Available from: <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wpcontent/uploads/2019/05/Laporan-RKD-2018-Kalbar.pdf>.
 7. Tiniakos DG, Anstee QM, Burt AD. Fatty Liver Disease. In: Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG, editors. *MacSween's Pathology of the Liver* (7th ed). Philadelphia, PA, Saunders Elsevier, 2018; p. 309-54.
 8. Simanjuntak K. Efek pecandu alkohol terhadap peningkatan kerusakan hati. *Binda Widya*. 2011;23:35-42.
 9. Lucey MR, Mathurin PR, Morgan T. Alcoholic Hepatitis. *N Eng J Med*. 2009;360(26): 2758-69.
 10. Suaniti NM, Djelantik AAGS, Suastika K, Astawa NM. Kerusakan hati akibat keracunan alkohol berulang pada tikus Wistar. *Jurnal Veteriner*. 2012;13:199-204.
 11. Castilla R, Gonzalez R, Fouad D, Muntane J. Dual effect of ethanol on cell death in primary culture of human and rat hepatocytes. *Alcohol and Alcoholism*. 2004;39(4):290-6.
 12. Sutirta-Yasa IWP, Jawi IM, Ngurah IB, Subawa AAN. Umbi ubi jalar ungu Bali (*Ipomoea Batatas*) di transaminase serum, malondialdehyde hepar dan alkohol kronis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2018;17(3):151-4.
 13. Theise ND. Liver and Gallbladder. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (9th ed). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2015; p. 821-81.
 14. Nieto N, Rojkind M. Repeated whiskey binges promote liver injury in rats fed a choline-deficient diet. *J Hepatol*. 2007; 46:330-9.
 15. Safithri F. Mekanisme regenerasi hati secara endogen pada fibrosis hati. [cited 2019 Nov 14]. Available from: https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/APK_KM/article/viewFile/3332/3160.
 16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Inflammation and Repair. In: *Robbins Basic Pathology* (10th ed). Philadelphia; Saunders Elsevier, 2018; p. 57-96.
 17. Crawford JM, Bioulac-Sage P, Hytiroglou P. Structure, Function, and Responses to Injury. In: Burt AD, Ferrell LD, Hübscher SG, editors. *MacSween's Pathology of the Liver* (7th ed). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2018; p. 2-66.