



## **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* L.) TERHADAP HISTOLOGI HEPAR TIKUS PASCA DIINDUKSI THIOACETAMIDE (TAA)**

**Eva Tyas Utami<sup>1\*</sup>, Dewi Syaibatul Aqlina<sup>2</sup>, Susantin Fajariyah<sup>3</sup>, dan Mahriani<sup>4</sup>**

<sup>1,2,3,&4</sup>Program Studi Sarjana Biologi, FMIPA, Universitas Jember, Indonesia

\*E-Mail : [utami.fmipa@unej.ac.id](mailto:utami.fmipa@unej.ac.id)

DOI : <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v10i2.6011>

Submit: 14-09-2022; Revised: 07-10-2022; Accepted: 13-11-2022; Published: 30-12-2022

**ABSTRAK:** Rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) mengandung senyawa antioksidan yang mampu mencegah terjadinya kerusakan pada hepar. Thioacetamide (TAA) merupakan senyawa organosulfur berbentuk kristal dan banyak dimanfaatkan sebagai fungisida dan pelarut organik pada industri tekstil, kulit, dan kertas, serta digunakan sebagai penstabil bahan bakar motor. Paparan senyawa TAA secara terus menerus dapat menyebabkan kerusakan hepatosit berupa degenerasi parenkimatososa dan nekrosis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) terhadap gambaran histologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) setelah diinduksi dengan TAA. Penelitian ini menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 24 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu: K- (tanpa perlakuan), K+ (induksi TAA 200 mg/kg BB), D1 (induksi TAA 200 mg/kg BB + pemberian ekstrak rimpang kunyit dengan dosis 200 mg/kg BB), dan D2 (induksi TAA 200 mg/kg BB + ekstrak rimpang kunyit dosis 400 mg/kg BB). Induksi TAA dilakukan secara intraperitoneal, sedangkan pemberian ekstrak rimpang kunyit dilakukan secara *gavage*. Pembuatan preparat histologi hepar menggunakan metode paraffin dan pewarnaan *Hematoxilin Eosin* (HE) untuk melihat kerusakan hepar meliputi degenerasi parenkimatososa dan nekrosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB berpengaruh signifikan pada penurunan rata-rata jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa dan nekrosis setelah diinduksi TAA dosis 200 mg/kg BB.

**Kata Kunci:** Ekstrak Rimpang Kunyit, Thioacetamide, Kerusakan Hepatosit.

**ABSTRACT:** Turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome contains antioxidant compounds that can prevent damage to the liver. Thioacetamide (TAA) is an organosulfur compound in the form of crystals and is widely used as a fungicide and organic solvent in the textile, leather and paper industries, as well as being used as a motor fuel stabilizer. Continuous exposure to TAA compounds can cause hepatocyte damage in the form of parenchymatous degeneration and necrosis. The purpose of this study was to determine the effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizome extract on the histological appearance of the rat (*Rattus norvegicus*) liver after being induced by TAA. This study used a completely randomized design (CRD) with 24 Wistar rats (*Rattus norvegicus*) which were divided into 4 groups, namely: K- (no treatment), K+ (TAA induced 200 mg/kg BW), D1 (TAA induced 200 mg/kg BW + administration of turmeric rhizome extract at a dose of 200 mg/kg BW), and D2 (TAA induction of 200 mg/kg BW + turmeric rhizome extract at a dose of 400 mg/kg BW). TAA induction was carried out intraperitoneally, while administration of turmeric rhizome extract was carried out by *gavage*. Preparation of liver histology preparations using the paraffin method and Hematoxylin Eosin (HE) staining to see liver damage including parenchymatous degeneration and necrosis. The results showed that administration of turmeric rhizome extract doses of 200 mg/kg BW and 400 mg/kg BW had a significant effect on decreasing the average number of hepatocytes undergoing parenchymatous degeneration and necrosis after being induced by TAA at a dose of 200 mg/kg BW.

**Keywords:** Turmeric Rhizome Extract, Thioacetamide, Hepatocyte Damage.





**Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi** is Licensed Under a CC BY-SA [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

## PENDAHULUAN

Hepar adalah organ yang berfungsi dalam pengaturan berbagai metabolisme dan detoksifikasi racun di dalam tubuh (Treuting *et al.*, 2012). Hepar sering mengalami gangguan atau kerusakan karena fungsinya yang sangat vital (Nugraha *et al.*, 2018). Ketika zat toksik masuk ke dalam tubuh secara terus menerus dan dalam jangka panjang, maka hepatosit akan mengalami penurunan kemampuan regenerasi hingga menyebabkan kematian sel (Sijid *et al.*, 2020). Manifestasi dari kerusakan yang terjadi pada hepar adalah nekrosis hepatosis (Butler *et al.*, 2018).

Kerusakan hepar pada hewan uji dapat diinduksi menggunakan senyawa toksik, salah satunya adalah Thioacetamide (TAA). TAA merupakan senyawa organosulfur berbentuk kristal putih yang larut dalam air. Dalam kehidupan sehari-hari, TAA dimanfaatkan sebagai fungisida dan pelarut organik pada industri tekstil, kulit, dan kertas, serta digunakan sebagai penstabil bahan bakar motor (Akhtar & Sheikh, 2013). Hasil penelitian Mousa *et al.* (2019) menyebutkan bahwa injeksi intraperitoneal TAA 200 mg/Kg BB pada tikus albino jantan yang kemudian dibedah 72 jam setelah injeksi, menunjukkan hepatosit mengalami degenerasi, nekrosis, serta terjadi penyumbatan pembuluh darah.

Menurut Kusbiantoro & Purwaningrum (2018), kerusakan pada hepar dapat dicegah menggunakan senyawa yang mengandung antioksidan. Senyawa antioksidan tersebut dapat ditemukan pada bahan alami, seperti pada rimpang kunyit. Rimpang kunyit mengandung banyak senyawa aktif, antara lain adalah kurkuminoid yang mengandung kurkumin dan desmetoksikumin sebesar 10%, bisdesmetoksikurkumin sebanyak 1-5%, serta zat-zat lain yang bermanfaat seperti minyak atsiri. Menurut Puspitasari *et al.* (2016), kurkumin berperan sebagai antioksidan dengan menstabilkan radikal bebas. Menurut Anggoro *et al.* (2015), kurkumin [1, 7-bis (4, hidroksi-3-metoksi fenil)-1, 6-heptadiene-3, 5-dione] adalah pigmen kuning yang bersifat *non-polar liposoluble*, sehingga dapat larut dalam etanol yang bersifat semipolar.

Kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit telah banyak dimanfaatkan sebagai agen hepatoprotektif, diantaranya penelitian oleh Kaban & Sunarti (2019), yang menunjukkan bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit dosis 100 dan 200 mg/kg BB dapat menurunkan steatosis hepatosit setelah diberikan minyak goreng bekas. Menurut Kyung *et al.* (2018), kurkumin yang terkandung dalam ekstrak kunyit juga dapat menekan aktifitas HSCs (*Hepatic Stellata Cells*), sehingga dapat mengurangi akumulasi ECM (*Extra Cellular Matrix*) dan kolagen. Oleh karena itu, untuk mengetahui potensi ekstrak kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai hepatoprotektor, perlu dilakukan penelitian efek pemberian ekstrak rimpang kunyit terhadap struktur histologi hepar tikus (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi TAA.





## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap. Dalam penelitian ini digunakan 24 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan berusia 6 sampai 8 minggu, dengan berat 200-225 gram. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing 6 ekor tikus untuk setiap kelompok perlakuan, yang dibagi menjadi: 1) kelompok K- : tanpa induksi TAA dan tanpa diberi ekstrak rimpang kunyit; 2) kelompok K+ : induksi TAA 200 mg/kg BB, 2 kali per minggu selama 2 minggu; 3) kelompok D1 : induksi TAA 200 mg/kg + ekstrak rimpang kunyit dosis 200 mg/kg BB setiap hari selama 2 minggu; dan 4) kelompok D2 : induksi TAA 200 mg/kg + ekstrak rimpang kunyit dosis 400 mg/kg BB.

### Pembuatan Ekstrak Rimpang Kunyit

Rimpang kunyit dicuci dan ditiriskan. Rimpang yang sudah bersih selanjutnya diiris tipis menggunakan pisau kemudian dikeringanginkan, selanjutnya dimasukkan dalam oven dengan suhu 50°C selama 2 x 24 jam. Rimpang kunyit yang telah kering diselep hingga menjadi serbuk. Serbuk rimpang kunyit dimaserasi menggunakan etanol 96% dengan perbandingan 1:5. Maserasi dilakukan dalam *beaker glass* 1000 ml selama 24 jam kemudian disaring menggunakan kertas Whatman dan dilanjutkan dengan proses remaserasi selama 24 jam. Hasil maserasi disaring dan ditampung dalam botol schott, filtrat kemudian dievaporasi menggunakan *rotary evaporator* dengan suhu 60°C untuk menguapkan pelarut hingga diperoleh pasta ekstrak rimpang kunyit. Ekstrak rimpang kunyit diletakkan pada cawan porselen yang kemudian dimasukkan dalam *waterbath* untuk menghilangkan sisa-sisa pelarut etanol (Anggoro *et al.*, 2015).

### Perlakuan Hewan Uji

Tikus dipelihara pada kandang pemeliharaan, diberi pakan pelet BR1 dan diberi minum akuades secara *ad libitum*. Tikus dibagi menjadi 4 kelompok yaitu: kelompok 1: K- (tanpa perlakuan); kelompok 2: K+ (induksi TAA 200 mg/kg); kelompok 3: D1 (induksi TAA 200 mg/kg + ekstrak rimpang kunyit 200 mg/kg BB); dan kelompok 4, D2 (induksi TAA 200 mg/kg + ekstrak rimpang kunyit 400 mg/kg BB). Pemberian senyawa TAA dilakukan secara intraperitoneal 2 kali per minggu selama 2 minggu, selanjutnya diberi perlakuan ekstrak rimpang kunyit dengan volume 1 ml/ekor tikus pada kelompok D1 dan D2 dilakukan secara *gavage* setiap hari selama 2 minggu berturut-turut. Pelarut ekstrak rimpang kunyit berupa *corn oil* (Trujillo *et al.*, 2013; Zargar *et al.*, 2017).

### Pembuatan Preparat Histologi Hepar

Sehari setelah perlakuan ekstrak rimpang kunyit terakhir, tikus dimatikan menggunakan kloroform dan diletakkan di atas papan bedah dengan posisi telentang. Selanjutnya dilakukan pembedahan untuk mengambil organ hepar pada bagian lobus kanan medial. Organ hepar yang diambil masing-masing berukuran 1x1x1cm<sup>3</sup> dan dicuci dengan menggunakan larutan NaCl 0,9% dilanjutkan fiksasi dalam larutan Buffer Formalin (Formalin-PBS). Pembuatan preparat jaringan hepar menggunakan metode parafin dengan pewarnaan Hematoksin-Eosin (Pramesti *et al.*, 2017).





### Parameter Penelitian

Pengamatan histologi hepar meliputi degenerasi parenkimatososa dan nekrosis hepatosit. Degenerasi parenkimatososa ditandai dengan membengkaknya sitoplasma dan sitoplasma berbutir-butir, sehingga warna tampak keruh atau lebih gelap. Sedangkan nekrosis ditandai dengan inti sel yang memadat. Pengamatan dilakukan dengan menghitung total 100 hepatosit yang mengalami kerusakan di sekitar vena sentralis, dilakukan dengan menggunakan mikroskop pada perbesaran 400x pada 5 bidang pandang (Istikhomah & Lisdiana, 2016).

### Analisis Data

Data hasil pengamatan histologi hepar yang meliputi rata-rata jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa dan nekrosis diolah dengan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS 16) menggunakan uji *One Way ANOVA* dengan taraf kepercayaan 95% atau  $\alpha = 0,05$ . Untuk mengetahui beda nyata antar kelompok perlakuan dilakukan analisis DMRT (*Duncan Multiple Range Test*)  $\alpha = 0,05$  (Tyastirin & Hidayati, 2017).

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengamatan dan perhitungan jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa dan nekrosis pada kerusakan hepar dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* dan uji beda DMRT, yang hasilnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata Jumlah Kerusakan Hepatosit Akibat Pemberian Ekstrak Rimpang Kunyit pada Tikus yang Diinduksi TAA.

Perlakuan	Jumlah Kerusakan Hepatosit $\bar{X} \pm SD$	
	Degenerasi Parenkimatososa	Nekrosis
K- (Tanpa TAA dan Ekstrak Rimpang Kunyit)	21.83 ± 2.48 <sup>a</sup>	20.50 ± 2.58 <sup>a</sup>
K+ (Induksi TAA, Tanpa Ekstrak Rimpang Kunyit)	30.33 ± 6.62 <sup>b</sup>	54.33 ± 7.76 <sup>c</sup>
D1 (Induksi TAA, Tanpa Ekstrak Rimpang Kunyit 200mg/kg BB)	29.16 ± 7.38 <sup>b</sup>	39.00 ± 5.47 <sup>b</sup>
D2 (Induksi TAA, Tanpa Ekstrak Rimpang Kunyit 400mg/kg BB)	25.16 ± 4.11 <sup>ab</sup>	38.16 ± 6.24 <sup>b</sup>

**Keterangan:** Angka pada kolom yang sama yang diikuti dengan huruf yang sama menunjukkan tidak beda nyata berdasarkan uji DMRT  $\alpha = 0,05$ . TAA yang digunakan dosis 200 mg/Kg BB.

Berdasarkan hasil analisis *One Way ANOVA* dengan nilai signifikansi  $p = 0,00 < 0,05$  diketahui bahwa pemberian ekstrak rimpang kunyit berpengaruh signifikan pada rata-rata jumlah hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa dan nekrosis setelah perlakuan TAA. Hasil uji DMRT menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif menunjukkan perbedaan yang nyata. Kelompok kontrol positif menunjukkan nilai rata-rata jumlah denegerasi parenkimatososa dan nekrosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Hal tersebut diduga karena efek pemberian TAA pada organ hepar. TAA yang bersifat toksik (racun) ketika masuk





ke dalam tubuh akan mengalami proses metabolisme di dalam hepar. Metabolisme yang terjadi pada hepar dibantu oleh enzim CYP2E1 (enzim sitokrom P-450) yang mengubah TAA menjadi TAA S-Oksida (TASO) (Hajovsky *et al.*, 2012), yang dapat menyebabkan stress oksidatif (Wang *et al.*, 2012).

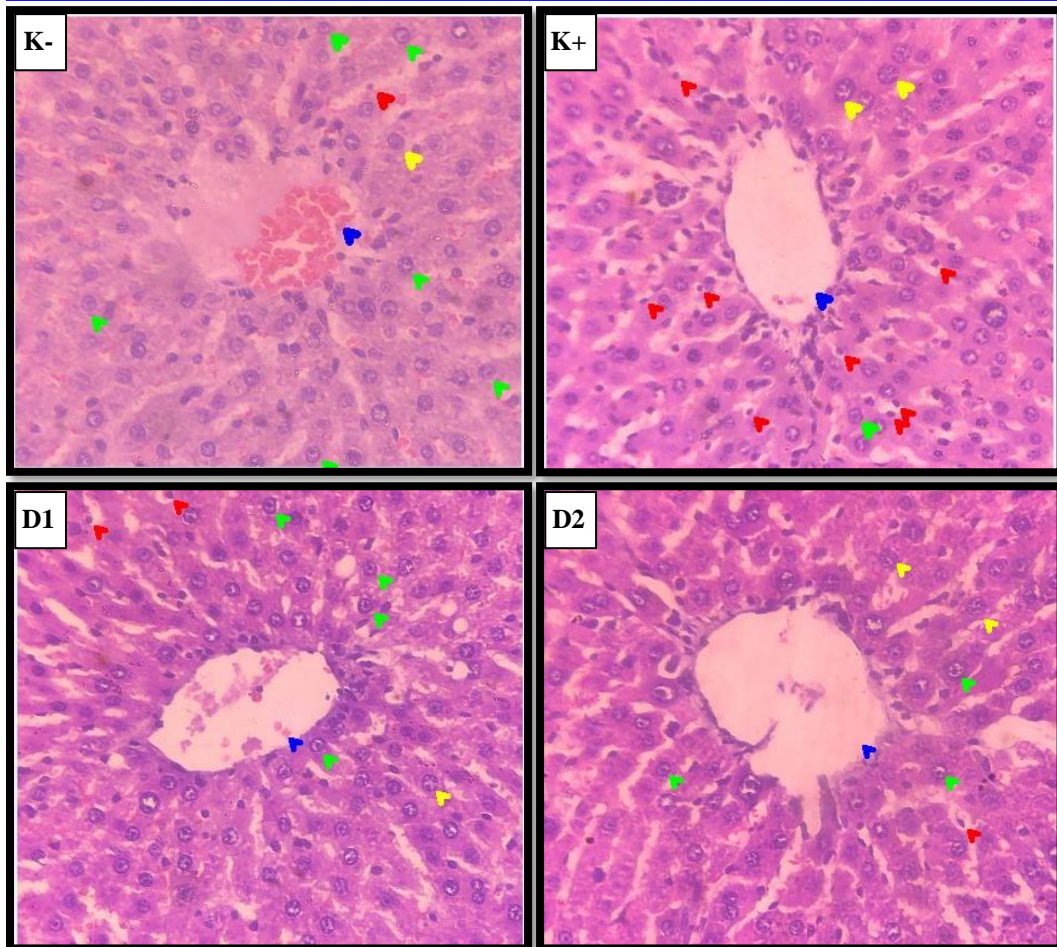
Senyawa TASO merupakan radikal bebas yang dapat berikatan kovalen dengan molekul intraseluler seperti lipid dan protein (Wang *et al.*, 2012). Radikal bebas dapat meningkatkan ROS kemudian bereaksi dengan asam lemak tidak jenuh sehingga menghasilkan lipid peroksida pada membran sel (Ra *et al.*, 2019). Asam lemak tidak jenuh rantai panjang (*Poly Unsaturated Fatty Acid/* PUFA) merupakan komponen penting penyusun membran sel (Parwata, 2015; Ananto *et al.*, 2017). Terjadinya peroksidasi lipid menyebabkan perubahan interaksi lipid, fluiditas, dan permeabilitas membran sel (Gaschler & Stockwell, 2018).

Kerusakan hepatosit yang diakibatkan oleh paparan zat yang bersifat toksik, diawali dengan degenerasi parenkimatososa yang bersifat *reversible*, kemudian menuju nekrosis yang bersifat *irreversible*. Zat toksik akan mengakibatkan rusaknya membran sel, dan selanjutnya merusak bagian inti. Degenerasi parenkimatososa merupakan bentuk degenerasi awal yang ringan dan bersifat *reversible*, sehingga jika zat penyebab kerusakan hepar dapat dihambat induksinya, maka hepatosit dapat kembali normal (Agverianti *et al.*, 2017). Hepatosit yang terpapar TAA semakin lama akan mengalami kerusakan, sebagai akibat meningkatnya stress oksidatif dan respon inflamasi (Kyung *et al.*, 2018). Kerusakan hepatosit yang diamati berupa nekrosis yang ditandai dengan nukleus menghitam, ukuran hepatosit mengecil dan bentuk tidak teratur (Malini *et al.*, 2015).

Berdasarkan hasil uji DMRT, rata-rata jumlah hepatosit degenerasi parenkimatososa kelompok K+ tidak berbeda nyata dengan kelompok D1 (TAA 200 mg/kg BB + ekstrak rimpang kunyit 200 mg/kg BB) dan kelompok D2 (perlakuan TAA 200 mg/kg BB + ekstrak rimpang kunyit 400 mg/kg BB). Meskipun secara statistik nilai rata-rata kerusakan hepatosit antara K+, D1, dan D2 tidak berbeda nyata, namun perlakuan D1 dan D2 cenderung menunjukkan rata-rata jumlah degenerasi parenkimatososa yang lebih rendah. Sedangkan hasil uji DMRT pada rata-rata jumlah hepatosit yang mengalami nekrosis, menunjukkan bahwa kelompok D1 dan D2 mempunyai nilai yang lebih rendah dan berbeda nyata dengan kelompok K+.

Penurunan rata-rata jumlah hepatosit degenerasi parenkimatososa dan nekrosis pada kelompok D1 dan D2 diduga karena kurkumin yang terkandung dalam ekstrak rimpang kunyit memiliki aktivitas antioksidan. Senyawa antioksidan tersebut mampu menstabilkan radikal bebas dengan mendonorkan ion hidrogen pada reaksi oksidasi. Hal tersebut menyebabkan senyawa oksigen reaktif menjadi stabil dan kerusakan pada hepatosit dapat dihambat. Struktur histologi hepar tikus setelah perlakuan pemberian TAA dan pemberian ekstrak rimpang kunyit dapat dilihat pada Gambar 1.





**Keterangan:** Panah Biru Tua = Vena Sentralis; Hijau = Hepatosit Normal; Kuning = Degenerasi Parenkimatososa; dan Merah = Nekrosis. K- (Tanpa Perlakuan), K+ (Induksi TAA 200 mg/kg BB), D1 (Induksi TAA 200 mg/kg BB + Ekstrak Rimpang Kunyit dengan Dosis 200 mg/kg BB), D2 (Induksi TAA 200 mg/kg BB + Ekstrak Rimpang Kunyit dengan Dosis 400 mg/kg BB).

**Gambar 1. Histologi Hepar Tikus (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi TAA dan Pemberian Ekstrak Rimpang Kunyit dengan Pewarnaan HE dan Perbesaran 400x.**

Menurut Retno *et al.* (2012), peroksidasi lipid yang disebabkan oleh radikal bebas yang dapat membentuk reaksi berantai, dapat dihambat oleh antioksidan. Lebih lanjut disebutkan bahwa menurunnya kandungan antioksidan di dalam tubuh akan mengakibatkan degenerasi terus berlanjut dan kemudian dapat menyebabkan nekrosis pada hepatosit (Sijid *et al.*, 2020). Kerusakan sel tersebut dapat dikurangi dengan memberikan antioksidan dari luar tubuh yang mampu menangkap radikal bebas, sehingga reaksi yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif dapat dihentikan (Parwata, 2015).

Kurkumin berperan sebagai antioksidan dari luar tubuh yang dapat diperoleh dari hasil ekstraksi bahan alami, salah satunya pada rimpang kunyit (Kusbiantoro & Purwaningrum, 2018; Simanjutak, 2012). Kandungan bahan aktif



rimpang kunyit antara lain adalah kurkuminoid, yang di dalamnya terkandung kurkumin, desmetoksikumin, dan bisdesmetoksikurkumin (Kusbiantoro & Purwaningrum, 2018). Kurkumin dapat berfungsi sebagai antioksidan karena berperan sebagai penyumbang ion hidrogen pada senyawa oksigen reaktif seperti superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidroksil ( $OH^-$ ), sehingga dapat menetralkan radikal bebas penyebab kerusakan sel (Suparmajid *et al.*, 2017).

Menurut Popuri & Pagala (2013), kurkumin termasuk dalam kelompok senyawa polifenol yang memiliki aktivitas antioksidan. Antioksidan dapat menghambat reaksi ikatan dengan oksida lipid serta molekul lainnya, dengan cara memberikan satu elektron sehingga menjadi senyawa yang lebih stabil dan menyebabkan tidak terjadi stress oksidatif pada sel. Kurkumin juga dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TGF- $\beta$  karena kurkumin juga memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi (Parwata, 2015). Menurut Marinda (2014), senyawa antioksidan kurkumin ini dapat digunakan sebagai hepatoprotektor pada pasien dengan kerusakan hepar seperti hepatitis kronis.

## SIMPULAN

Pemberian ekstrak rimpang kunyit dosis 200 mg/kg BB dan 400 mg/kg BB pada tikus yang diinduksi TAA, cenderung dapat menurunkan jumlah kerusakan hepatosit degenerasi parenkimatososa. Ekstrak rimpang kunyit dosis 400 mg/kg BB cenderung lebih efektif dibanding dosis 200 mg/kg BB dalam menurunkan degenerasi parenkimatososa dan nekrosis.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut berupa analisis kadar enzim AST ALT, superoksida dismutase (SOD), uji Malondialdehida (MDA), serta perlakuan pemberian ekstrak rimpang kunyit dengan dosis yang lebih tinggi dengan lama perlakuan yang bervariasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LP2M) Universitas Jember yang telah memberikan dana penelitian Hibah *Reworking* Skripsi/Thesis tahun 2022, dengan surat perjanjian Nomor: 6396/UN25.3.1/LT/2022 tanggal 11 Oktober 2022.

## DAFTAR RUJUKAN

- Agverianti, T., Muhartono, M., dan Berawi, K.N. (2017). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Rimpang Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) yang Diinduksi Monosodium Glutamate. *JIMKI*, 7(2), 7-13.
- Akhtar, T., and Sheikh, N. (2013). An Overview of Thioacetamide-Induced Hepatotoxicity. *Toxin Reviews*, 32(3), 43-46.
- Ananto, A.S., Wulan, A.J., dan Oktafany. (2018). Pengaruh Pemberian Minyak Jelantah terhadap Perbedaan Rerata Kerusakan Gambaran Histologi





- Jaringan Usus Halus Tikus Jantan (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley. *Jurnal Medula*, 7(5), 187-193.
- Anggoro, D., Rezki, R.S., dan Siswarni, M.Z. (2015). Ekstraksi Multi Tahap Kurkumin dari Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) Menggunakan Pelarut Etanol. *Jurnal Teknik Kimia USU*, 4(2), 39-45.
- Butler, D.C., Lewin, D.N., and Batalis, N.I. (2018). Differential Diagnosis of Hepatic Necrosis Encountered at Autopsy. *Acad Forensic Pathol*, 8(2), 256-295.
- Hajovsky, H., Hu, G., Koen, Y., Sarma, D., Cui, W., Moore, D.S., Staudinger, J.L., and Hanzlik, R.P. (2012). Metabolism dan Toxicity of Thioacetamide dan Thioacetamide S-Oxide in Rat Hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 25(9), 1955-1963.
- Istikhomah, dan Lisdiana. (2016). Efek Hepatoprotektor Ekstrak Buah Pedada (*Sonneratia caseolaris*) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Life Science*, 4(1), 52-58.
- Kaban, K., dan Sunarti. (2019). Ekstrak Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Menurunkan Penyakit Perlemakan Hati Non-Alkoholik. *Jurnal Biologi Lingkungan Industri Kesehatan*, 5(2), 123-130.
- Kusbiantoro, D., dan Purwaningrum, Y. (2018). Pemanfaatan Kandungan Metabolit Sekunder pada Tanaman Kunyit dalam Mendukung Peningkatan Pendapatan Masyarakat. *Jurnal Kultivasi*, 17(1), 544-549.
- Kyung, E.J., Kim, H.B., Hwang, E.S., Lee, S., Choi, B.K., Kim, J.W., and Woo, E.J. (2018). Evaluation of Hepatoprotective Effect of Curcumin on Liver Cirrhosis using a Combination of Biochemical Analysis and Magnetic Resonance-Based Electrical Conductivity Imaging. *Mediators of Inflammation*, 8(1), 1-9.
- Malini, D.M., Madihah, dan Julaeha, E. (2015). Histological Structure of Mice (*Mus musculus* L.) Liver After Administration of Ethanol Extract and Spinasterol from Senggugu (*Clerodendron serratum* L.) Laeves. In *Proceeding of 5<sup>th</sup> International Seminar on New Paradigma and Innovation on Natural Sciences and Its Application (5<sup>th</sup> INSPINSA)* (pp. 55-58). Semarang, Indonesia: Universitas Diponegoro.
- Marinda, F.D. (2014). Hepatoprotective Effect of Curcumin in Chronic Hepatitis. *J. Majority*, 3(7), 52-56.
- Mousa, A.A., El-Gansh, H.A.I., Abd Eldaim, M.A., Mohamed, M.A.E.G., Morsi, A.H., and El Sabagh, H.S. (2019). Protective Effect of *Moringa oleifera* Leaves Ethanolic Extract against Thioacetamide-Induced Hepatotoxicity in Rats via Modulation of Cellular Antioxidant, Apoptotic and Inflammatory Markers. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(31), 32488-32504.
- Nugraha, A.P., Isdadiyanto, S., dan Tana, S. (2018). Histopatologi Hepar Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Jantan setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 100% dengan Waktu Fermentasi yang Berbeda. *Buletin Anatomi dan Fisiologi (Bulletin of Anatomy and Physiology)*, 3(1), 71-78.







- Parwata, I.M.O.A. (2015). *Antioksidan: Uji Bioaktivitas*. Badung: Program Pascasarjana, Universitas Udayana.
- Popuri, A.K., and Pagala, B. (2013). Extraction of Curcumin from Turmeric Roots. *International Journal of Innovative Research and Studies*, 2(5), 289-299.
- Pramesti, N.K.T., Wiratmini, N.I., dan Astiti, A.N.P. (2017). Struktur Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus* L.) setelah Pemberian Ekstrak Daun Ekor Naga (*Rhapidhophora pinnata* Schott). *Simbiosis*, 5(2), 43-46.
- Puspitasari, M.L., Wulansari, T.V., Widyaningsih, T.D., Maligan, J.M., dan Nugrahini, N.I.P. (2016). Aktivitas Antioksidan Suplemen Herbal Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.). *Jurnal Pangan dan Agroindustri*, 4(1), 283-290.
- Ra, S.H., Ri-Hwa, S., Hak-Chol, R., Jang-Hui, R., Hui-Chol, R., and Ae-Jung, R. (2019). Effect of Lesimarin Against Thioacetamide-Induced Liver Chirrhosis in Rat. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(1), 1-9.
- Retno, T., Widyastuti, dan Suarsana, N. (2012). Pengaruh Pemberian Isoflavon terhadap Peroksidasi Lipid pada Hati Tikus Normal. *Indonesia Medicus Veterinus*, 1(4), 483-491.
- Sijid, S.A., Muthiadin, C., Zulkarnain, Hidayat, A.S., dan Amelia, R.R. (2020). Pengaruh Pemberian Tuak terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (*Mus musculus*) ICR Jantan. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*, 11(2), 193-205.
- Simanjutak, K. (2012). Peran Antioksidan Flavonoid dalam Meningkatkan Kesehatan. *Bina Widya*, 23(3), 135-140.
- Suparmajid, A.H., Sabang, S.M., dan Ratman, R. (2017). Pengaruh Lama Penyimpanan Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Vahl) terhadap Daya Hambat Antioksidan. *Jurnal Akademika Kimia*, 5(1), 1-7.
- Treuting, P.M., Dintzis, S.M., and Montine, K.S. (2012). *Comparative Anatomy and Histology a Mouse, Rat and Human Atlas*. 2<sup>nd</sup> ed. Massachusetts: Academic Press.
- Trujillo, J., Chirino, Y.I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A.C., Tapia, E., and Pedraza-Chaverri, J. (2013). Renoprotective Effect of the Antioxidant Curcumin: Recent Findings. *Redox Biology*, 1(1), 448-456.
- Tyastirin, E., dan Hidayati, I. (2017). *Statistik Parameter untuk Penelitian Kesehatan*. Surabaya: Universitas Islam Negeri Sunan Ampel.
- Wang, M.E., Chen, Y.C., Chen, I.S., Hsieh, S.C., Chen, S.S., and Chiu, C.H. (2012). Curcumin Protects Against Thioacetamide-Induced Hepatic Fibrosis by Attenuating the Inflammatory Response and Inducing Apoptosis of Damaged Hepatocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(10), 1352-1366.
- Zargar, S., Wani, T.A., Alamro, A.A., and Ganaie, M.A. (2017). Amelioration of Thioacetamide-Induced Liver Toxicity in Wistar Rats by Rutin. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30(3), 207-214.

