

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN CENGKEH (*SYZYGIUM AROMATICUM*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK HATI TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) YANG DIINDUKSI MINUMAN BERALKOHOL CAP TIKUS

Ebenhard Ishak Janis¹, Nur Anindhita Kurniawaty Wijaya^{2*}, Carla Felly Kairupan³

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

*Corresponding Author : anindhita wijaya@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Penggunaan obat-obatan kortikosteroid dalam manajemen *Alcoholic liver disease* (ALD) memiliki efek samping yang serius. Daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) mengandung senyawa fenolik dan eugenol yang tinggi yang berpotensi terhadap aktivitas antioksidan dapat melindungi jaringan parenkim hati dari kerusakan oksidatif akibat konsumsi minuman beralkohol. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun cengkih terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus. Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post test only control group design* yang melibatkan subjek 27 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok normal hanya diberi pakan standar AD2 dan *aquadest*, kelompok kontrol negatif diinduksi minuman beralkohol cap tikus 2,16 ml/hari, kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun cengkih 100mg/kgBB kemudian dilanjutkan induksi minuman beralkohol cap tikus 2,16 ml/hari. Setelah itu hewan coba semuanya diterminasi pada hari kelima belas. Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan patologi jaringan parenkim hati berupa pembengkakan sel, steatosis, nekrosis sel, dan infiltrasi sel radang pada tikus-tikus yang diinduksi cap tikus, baik yang diberi maupun yang tidak diberi ekstrak daun cengkih. Gambaran histopatologi hati tikus wistar tampak mirip pada kedua kelompok tersebut dan analisis statistik dengan uji *Post hoc Dunn-Bonferroni* mengindikasikan tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p\text{ value} = 1000$). Sebagai kesimpulan, pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) tidak berpengaruh secara signifikan ($p\text{ value} = 1,000$) terhadap gambaran histopatologi hati tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus.

Kata kunci : cap tikus, daun cengkih, hati, histopatologi

ABSTRACT

The use of corticosteroids on the treatment of *alcoholic liver disease* (ALD) has serious side effects. Clove leaves (*Syzygium aromaticum*) contain phenolic compounds and eugenol with antioxidant properties that may protect liver tissue from alcohol-induced oxidative damage. The aim of this study was to determine the effect of clove leaf extract on the liver histopathology of Wistar rats induced with alcoholic beverage cap tikus. This experimental research used a *post test only control group design* involving 27 male Wistar rats divided into three groups. The normal group received standard AD2 feed and *aquadest*. The negative control group was given 2.16 mL/day of cap tikus, while the treatment group received 100 mg/kg BW of clove leaf extract followed by 2.16 mL/day of cap tikus. After that, all experimental animals were terminated on the fifteenth day. Histopathological analysis revealed liver damage, including cell swelling, steatosis, necrosis, and inflammatory infiltration, in both the negative control and treatment groups. The histopathological features of the Wistar rat livers appeared similar in both groups, and statistical analysis using the *Post hoc Dunn-Bonferroni* test indicated no significant difference ($p\text{ value} = 1.000$). In conclusion, the administration of clove leaf extract (*Syzygium aromaticum*) did not have a significant effect ($p\text{ value} = 1.000$) on the histopathological features of the liver of Wistar rats induced with alcoholic beverage cap tikus.

Keywords : cap tikus, clove leaf, liver, histopathologic

PENDAHULUAN

Hati berperan penting dalam mengatur proses fisiologis dan melakukan berbagai aktivitas vital seperti metabolisme, sekresi, dan penyimpanan. Alkohol menjadi zat yang paling banyak

dimetabolisme di hati, hal ini mengakibatkan hati menjadi organ yang paling rentan mengalami kerusakan akibat efek toksik dari alkohol. Hasil metabolisme alkohol yaitu asetaldehida terbukti berbahaya akibat sifatnya yang reaktif dan toksik bagi jaringan tubuh.(Yildiz & Öztürk, 2020) Penyakit hati menyebabkan lebih dari 2 juta kematian setiap tahun yang setara dengan 4% dari total kematian di seluruh dunia. Alkohol merupakan penyebab utama sirosis secara global dan bertanggung jawab atas hampir 60% kasus sirosis di Eropa, Amerika Utara, dan Amerika Latin.(Devarbhavi et al., 2023) Tahun 2024 *World health organization* (WHO) menerbitkan *Global status report on Alcohol and Health and Treatment of Substance Use Disorders* menunjukkan 42% kematian akibat sirosis hepatik dikaitkan dengan konsumsi alkohol selain itu pasien dengan *Alcohol use disorders* (AUD) memiliki peluang sebesar 35% untuk mengembangkan *Alcoholic liver disease* (ALD).

Alcoholic liver disease (ALD) merupakan penyebab umum morbiditas dan kematian dini di seluruh dunia dan menjadi beban yang signifikan pada sistem perawatan kesehatan. Terapi utama ALD saat ini adalah abstinensi jangka panjang konsumsi alkohol, terapi nutrisi, *alcohol withdrawal therapies*, penggunaan kortikosteroid, dan transplantasi hati. Penggunaan obat-obatan kortikosteroid dalam jangka waktu panjang memiliki efek samping yang serius seperti perforasi lambung, risiko infeksi, risiko osteoporosis, peningkatan tekanan darah, dan insomnia. Karena itu sangat dibutuhkan pilihan pengobatan yang aman dan efektif terutama yang bisa digunakan dalam jangka panjang tanpa menimbulkan risiko yang besar.(Amonker et al., 2023)

Penelitian yang dilakukan oleh Zhao et al, 2021 merangkum penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* mendapati hasil tanaman pangan yang dapat dimakan dan senyawa bioaktif turunannya memberikan efek kuratif pada ALD dengan memodulasi stres redoks, mikrobiota usus, dan anti-inflamasi, meningkatkan metabolisme lipid dan anti-proliferasi, dan mendorong autofagi. Penelitian yang dilakukan oleh Batiha et al, 2020 dengan analisis *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS) mendapati hasil molekul fitokimia yang diisolasi dari *Syzygium aromaticum* seperti karvakrol, eugenol, timol, sinamaldehida merupakan konstituen utama yang diekstrak dari *Clove Essential Oil* (CEO). Secara farmakologis cengkih dan konstituen utamanya memiliki efek antioksidan, antimikroba, antiradang, analgesik, antikanker, dan anestesi.

Penelitian yang dilakukan oleh (Jose et al., 2017) dengan hasil suplementasi *Clovinol* yaitu ekstrak kaya polifenol dari kuncup cengkih memberikan efek yang signifikan seperti peningkatan penanda fungsi hati (SGOT dan SGPT), menurunkan enzim antioksidan *Superoxide dismutase*, *Catalase*, *Glutathione Peroxidase*, *Glutathione* (SOD, CAT, GPx, GSH). Serta meningkatkan hitung *White blood cells* (WBC) dan penanda inflamasi Nitrit, *C-reactive protein*, *Cyclooxygenase-2*, *Interleukin-6*, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (CRP, COX-2, IL-6, dan TNF- α) dan peroksidasi lipid. Komponen fenolik yang terkandung dalam cengkih bermanfaat sebagai antioksidan yang dapat membantu dalam mengatasi stres oksidatif akibat toksisitas *Reactive oxygen species* (ROS). Ekstrak daun Cengkih (*Syzygium aromaticum*) memiliki efek antioksidan yang kuat hal ini didukung penelitian yang dilakukan oleh Afrendi et al, 2023 yang telah menguji aktivitas antioksidan daun Cengkih (*Syzygium aromaticum*) dengan metode *1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl* (DPPH) dan *ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid* (ABTS) dan nilai IC₅₀ yang diperoleh adalah $9,29 \pm 0,78$ dan $29,57 \pm 0,91$ ppm, menandakan bahwa ekstrak daun Cengkih (*Syzygium aromaticum*) memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi.

Biopsi hati memiliki tiga peran utama yaitu untuk diagnosis, penilaian prognosis, serta membantu dalam manajemen terapeutik. Karakteristik perubahan gambaran histopatologik hati pada ALD meliputi akumulasi lemak mikrovessikular dan makrovessikular atau degenerasi lemak, pembengkakan hepatosit atau *hepatocyte ballooning*, badan hialin Mallory, infiltrasi neutrofil, dan fibrosis.(Krishna, 2021) Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun Cengkih (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi minuman beralkohol cap

tikus.

METODE

Penelitian ini merupakan *true experimental in vivo* dengan desain *post test only control group*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dan Laboratorium Pusat Diagnostik Patologi Anatomi Manado dari bulan September 2024 sampai bulan Januari 2025. Subjek penelitian adalah 27 tikus wistar jantan berusia 2–3 bulan dengan berat 150–200 gram. Subjek penelitian ditempatkan di kandang plastik beralaskan sekam kayu. Tikus wistar diaklimatisasi selama 14 hari dengan pakan standar berupa pelet AD2 dan *aquades* dari botol air berpipet. Setelah adaptasi, tikus dibagi secara acak ke dalam kelompok percobaan dan diberikan perlakuan sesuai desain penelitian. Penelitian ini menggunakan minuman beralkohol tradisional cap tikus yang diproduksi oleh PT Jobubu Jarum Minahasa sebagai bahan induksi dengan dosis sebesar 2,16 ml dan kadar alkohol sekitar 45%. Daun cengkih diperoleh langsung dari kebun lokal, diidentifikasi secara taksonomi, lalu diekstraksi menggunakan metode maserasi dan evaporasi di Laboratorium UPT Terpadu Universitas Sam Ratulangi.

Hewan coba dibagi kedalam tiga kelompok yaitu kelompok normal yaitu kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan apa pun hanya diberi pakan standar AD2 dan *aquades* selama 14 hari, kelompok kontrol negatif yaitu kelompok yang diinduksi cap tikus dengan dosis 2,16 ml/hari selama 14 hari dan kelompok perlakuan yaitu kelompok yang diberi ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) dengan dosis 20 mg lalu diinduksi dengan cap tikus dosis 2,16 ml/hari selama 14 hari. Pada hari ke-15, semua tikus diterminasi, organ hati (hepar) diambil dan dibuat preparat kemudian diamati untuk analisis histopatologis. Skor *Mandja roenigk* digunakan untuk menghitung skor derajat kerusakan sel hepar (Tabel 1).

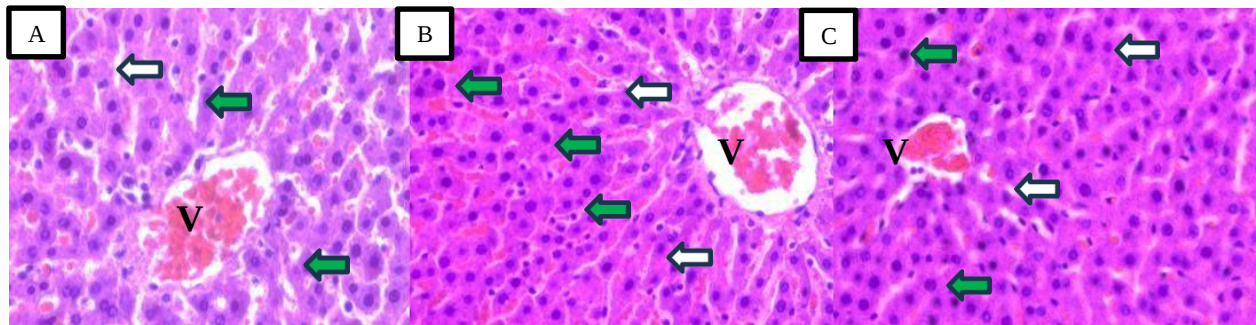
Tabel 1. Sistem Skoring *Mandja Roenigk*

	Tidak Ada	Ringan	Sedang	Berat	Sangat Berat
Degengerasi Seluler	0	1	2	3	4
Kongesti Sinusoid					
Infiltrasi Inflamasi					
Nekrosis Hepatosit					

Data hasil skoring kemudian dianalisis dengan uji statistik menggunakan aplikasi *International Business Machines Statistical Package for The Social Sciences* (IBM SPSS) 23.00. Dilakukan uji Non parametrik *Kruskall-Wallis* untuk melihat perbedaan yang signifikan tiap kelompok ($p\text{ value} < 0,05$). Kemudian dilakukan uji lanjutan yaitu uji *Post hoc Dunn-Bonferroni* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan secara signifikan ($p\text{ value} < 0,05$). Penelitian ini telah mendapatkan izin etik penelitian dari Komisi Etik Hewan Universitas Sam Ratulangi dengan nomor surat kelayakan etik penelitian No.21/KEH-UNSRAT/REC/2024.

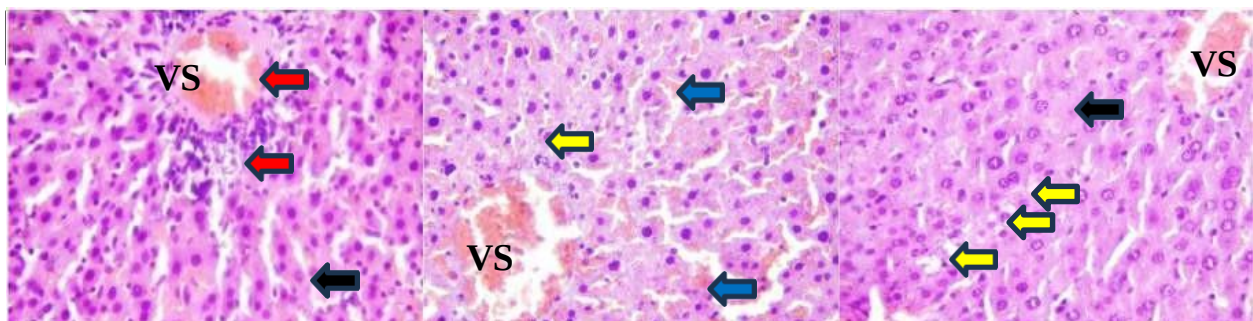
HASIL

Tikus wistar yang tidak diberi perlakuan (Kelompok A) menunjukkan struktur parenkim hati normal (Gambar 1). Tampak letak, susunan dan struktur yang normal dari sel hepatosit, sinusoid, dan vena sentralis.



Gambar 1. Gambaran mikroskopik hati tikus wistar kelompok normal: Vena sentralis (VS), Sel Hepatosit normal (Panah hijau), Sinusoid Normal (Panah putih). Pewarnaan Hematoksilin & Eosin, Pembesaran 400x

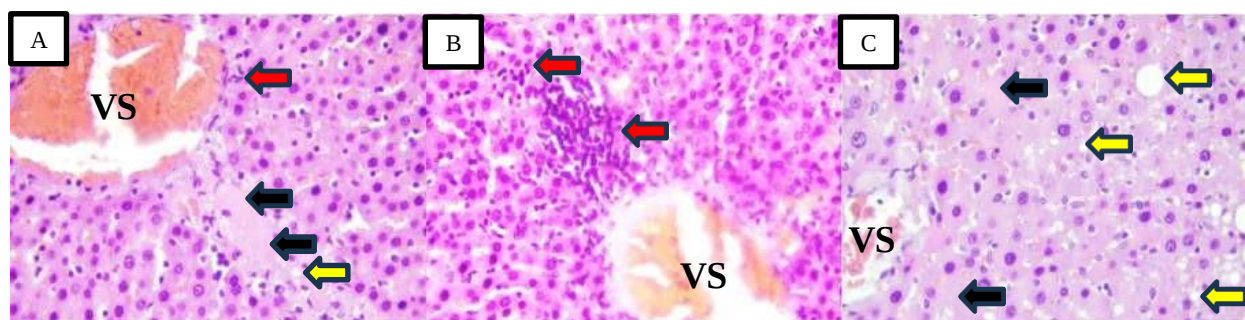
Tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus 2,16mL (Kelompok B) menunjukkan adanya perubahan abnormal dari jaringan parenkim hati (Gambar 2), yaitu degenerasi seluler yang ditandai dengan pembengkakan sel akibat penumpukan cairan intraseluler, serta adanya vakuol lemak yang terbentuk di sitoplasma hepatosit yang mengindikasikan steatosis. Selain itu, sel nekrosis dengan ciri morfologi berupa inti piknosis, karioreksis, dan kariolisis dapat ditemukan. Infiltrasi sel radang di sekitar vena sentralis menunjukkan adanya respons inflamasi.



Gambar 2. Gambaran mikroskopik hati tikus wistar kelompok kontrol negatif: Vena sentralis (VS), Degenerasi seluler (Panah kuning), Kongesti Sinusoid (Panah biru), Infiltrasi inflamasi (Panah merah), Nekrosis sel (Panah hitam). Pewarnaan Hematoksilin & Eosin, Pembesaran 400x.

Tikus wistar pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak daun cengkih (kelompok C) dengan dosis 20 mg pada 2 jam sebelum induksi minuman beralkohol cap tikus dengan dosis 2,16 ml/hari mengalami perubahan abnormal pada gambaran mikroskopis jaringan hati yang mirip dengan yang terlihat pada tikus wistar kelompok kontrol negatif (kelompok B) (Gambar 3). Pada Gambar 3, degenerasi seluler dan kongesti sinusoid masih dapat ditemukan pada hati tikus wistar yang diberi ekstrak daun cengkih walaupun gambarannya tidak jauh berbeda dengan tikus wistar yang hanya diinduksi minuman beralkohol, namun demikian infiltrasi sel-sel inflamasi dan nekrosis hepatosit lebih banyak ditemukan pada tikus wistar yang diberi ekstrak daun cengkih dan induksi minuman beralkohol.

Berdasarkan data perhitungan jumlah rata-rata komponen penilaian gambaran histopatologis hati pada setiap kelompok hewan uji (Tabel 2), diketahui bahwa terdapat perbedaan rata-rata kerusakan jaringan hati hewan uji. Nilai rata-rata tertinggi untuk perubahan histopatologis hati tikus berada pada kelompok B (Kontrol negatif), diikuti oleh tikus wistar kelompok C (Ekstrak daun cengkih + Cap tikus), dan rata-rata nilai paling rendah pada kelompok A (Tanpa intervensi).



Gambar 3. Gambaran mikroskopik hati tikus wistar kelompok perlakuan: Vena sentralis (VS), Degenerasi seluler (Panah Kuning), Infiltrasi inflamasi (Panah merah), Nekrosis hepatosit (Panah hitam). Pewarnaan Hemtoksilin & Eosin, Pembesaran 400x

Tabel 2. Hasil Perhitungan Nilai Rata-Rata Menggunakan Sistem Skoring *Mandja Roenigk*

	Degenerasi seluler	Kongesti sinusoid	Infiltrasi inflamasi	Nekrosis hepatosit	Rata-rata
Kelompok A	0,11	0,31	0,46	0,44	6,66
Kelompok B	1,2	1,22	0,66	0,46	17,77
Kelompok C	0,95	0,42	1,02	0,77	15,88

Hasil uji Non-parametrik *Kruskal-Wallis* (Tabel 3) diperoleh hasil terdapat perbedaan signifikan dalam rata-rata skor kerusakan jaringan parenkim hati di antara ketiga kelompok tikus wistar ($p\text{ value}=0.001$).

Tabel 3. Uji Non-Parametrik Menggunakan Uji *Kruskal-Wallis*

Kelompok	Mean rank	df	Sig.
A	5,83	2	0,001
B	19,33		
C	16,83		

Hasil uji *Post-hoc* menggunakan uji *Dunn-Bonferroni* (tabel 4) menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok normal dan kelompok perlakuan ($p\text{ value}=0,009$) dan kelompok normal dan kelompok kontrol negatif ($p\text{ value}=0,001$). Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan ($p\text{ value}=1,000$).

Tabel 4. Uji *Post Hoc* Menggunakan Uji *Dunn-Bonferroni*

	Kelompok A	Kelompok B	Kelompok C
Kelompok A		0,001*	0,009*
Kelompok B	0,001*		1,000
Kelompok C	0,009*	1,000	

PEMBAHASAN

Gambaran mikroskopik kelompok tikus wistar kelompok normal menunjukkan letak, susunan, serta struktur normal dari sel hepatosit, sinusoid, dan vena sentralis. Berdasarkan analisis deskriptif tikus wistar pada kelompok ini memiliki nilai rata-rata skor paling rendah. Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Lestari dkk, (2021) yaitu gambaran mikroskopis hati tikus wistar kelompok tanpa intervensi menunjukkan tidak ada perubahan abnormal, sel hati tampak poligonal, sitoplasma luas dan homogen serta tidak terjadi peradangan sel pada sinusoid.

Pada tikus wistar kelompok kontrol negatif yang diinduksi cap tikus dengan dosis 2,16 ml tampak perubahan abnormal pada jaringan parenkim hati yaitu degenerasi seluler yang ditandai dengan pembengkakan sel akibat penumpukan cairan intraseluler serta adanya vakuol lemak

yang terbentuk di sitoplasma hepatosit yang mengindikasikan steatosis. Selain itu, sel nekrosis dengan ciri morfologi berupa inti piknosis, karioreksis, dan kariolisis. Infiltrasi inflamasi juga dapat dilihat di sekitar vena sentralis yang menunjukkan respons inflamasi. Penelitian ini selaras dengan penelitian dari Sijid dkk, (2020) yaitu setelah pemberian tuak atau minuman beralkohol tradisional selama 30 hari mengakibatkan perubahan struktur jaringan hati yaitu degenerasi jaringan, peradangan serta nekrosis sel yang selaras dengan penelitian Yanti & Setyawati, 2017. Hati berperan penting dalam metabolisme tubuh, salah satunya adalah alkohol. Minuman beralkohol memiliki kandungan etanol yang beragam, cap tikus minuman beralkohol tradisional dari Sulawesi Utara memiliki kadar alkohol 45%. Etanol yang terkandung didalamnya dapat merusak jaringan parenkim hati dengan mengakibatkan stres oksidatif. Jika dibandingkan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok normal terdapat perbedaan signifikan secara statistik ($p\text{ value}=0,001$).

Pada tikus wistar kelompok perlakuan yang diberi perlakuan ekstrak daun cengkih 100mg/KgBB dan induksi cap tikus 2,16 ml menunjukkan bahwa, pemberian ekstrak daun cengkih dapat mencegah terjadinya kerusakan hati akibat induksi cap tikus. Gambaran mikroskopik hati tikus wistar pada kelompok ini, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif menunjukkan adanya perubahan abnormal yang hampir mirip. Pada Tabel hasil perhitungan nilai rata-rata kerusakan menggunakan sistem skoring *Mandja roenigk* (Tabel 2) menggambarkan degenerasi seluler dan kongesti sinusoid yang lebih sedikit walaupun tidak jauh berbeda, namun ditemukan lebih banyak nekrosis dan infiltrasi inflamasi di sekitar vena sentralis. Secara statistik, gambaran histopatologis hati tikus Wistar pada kelompok yang diberi perlakuan ekstrak daun cengkih memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok tanpa intervensi ($p\text{ value} = 0,009$) namun tidak signifikan terhadap kelompok yang hanya diinduksi cap tikus ($p\text{ value} = 1,000$).

Secara keseluruhan, berdasarkan pengamatan mikroskopik dan analisis statistik hasil penelitian ini menunjukkan bahwa induksi minuman beralkohol mengakibatkan perubahan patologi pada jaringan hati tikus wistar berupa degenerasi seluler, kongesti sinusoid, infiltrasi inflamasi, dan nekrosis hepatosit. Pada kelompok perlakuan ditemukan perubahan histopatologis yang sedikit lebih ringan dibandingkan kelompok kontrol negatif, yaitu ditemukan degenerasi seluler dan kongesti sinusoid yang lebih sedikit namun infiltrasi sel-sel inflamasi dan nekrosis sel terlihat lebih banyak. Hal ini diduga karena efek pemberian ekstrak daun cengkeh yang mengandung senyawa fenolik yang diketahui memiliki efek sebagai antioksidan seperti Eugenol dan Flavonoid. Eugenol memungkinkan donasi atom hidrogen kemudian memperbaiki radikal fenoksil, yang menghasilkan pembentukan molekul stabil yang tidak membentuk atau meningkatkan oksidasi. Flavonoid membantu mengurangi bahkan mencegah terjadinya kerusakan yang diakibatkan oleh radikal bebas dengan berbagai mekanisme, salah satunya dengan mengumpulkan secara langsung radikal bebas. Radikal bebas akan mengoksidasi flavonoid dan menghasilkan radikal yang kurang reaktif dan stabil.

Pada pengamatan mikroskopis ditemukan adanya tanda-tanda regenerasi sel yang menunjukkan adanya respon perbaikan dari kerusakan sel-sel hati yang diakibatkan oleh induksi minuman beralkohol cap tikus. Tetapi sulit untuk membedakan antara respon regenerasi sel hati yang terjadi sebagai efek dari pemberian ekstrak daun cengkih dengan regenerasi sel hati yang mungkin terjadi secara fisiologis karena periode perlakuan yang terlalu panjang. Penelitian oleh Andreas dkk, (2015) pada tikus yang dilakukan hepatektomi parsial, puncak sintesis DNA terjadi 24 jam setelah hilangnya 2/3 massa hati, ketika 35% massa hepatosit memasuki siklus sel. Hal ini selaras dengan penelitian Syahrin dkk, (2016) yaitu sudah ditemukan tanda-tanda regenerasi hati pada tikus yang diberikan CC14 selama 5 hari. Teori oleh Hall pada tahun 2016 menyatakan bahwa regenerasi hati pada tikus berlangsung dengan cepat dan hanya memerlukan waktu sekitar 5 hingga 7 hari untuk kembali pada kondisi dan ukuran yang normal.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ditemukan adanya tanda-tanda regenerasi sel pada kelompok kontrol negatif dan perlakuan yang menunjukkan adanya respon perbaikan dari kerusakan yang diakibatkan oleh induksi minuman beralkohol cap tikus namun secara statistik pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) tidak berpengaruh terhadap gambaran histopatologik hati tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus ($p\text{ value}=1,000$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur Penulis sampaikan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan kesempatan kepada sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan ilmu, waktu, dan tenaga untuk membimbing penulis selama penelitian. Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afrendi, E., Prastya, M. E., Astuti, R. I., Wahyuni, W. T., & Batubara, I. (2023). *Bioactivity of The Ethanol Extract Of Clove (Syzygium Aromaticum) As Antitoxin. International Journal Of Food Science*, 2023, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2023/3245210>
- Amonker, S., Houshmand, A., Hinkson, A., Rowe, I., & Parker, R. (2023). *Prevalence of Alcohol- Associated Liver Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. Hepatology Communications*, 7(5). <https://doi.org/10.1097/Hc9.0000000000000133>
- Andreas, H., Trianto, H. F., & Ilmiawan, M. I. (2015). Gambaran Histologi Regenerasi Hati Pasca Penghentian Paparan Monosodium Glutamat Pada Tikus Wistar. *eJournal Kedokteran Indonesia*, 3(1).
- Astitu, V. E. R., Muktamiroh, H., Harfiani, E., & Selvester, M. (2023). Gambaran Histopatologi Hepar Mencit Yang Diinduksi Alokasin: Perubahan Setelah Pemberian Ekstrak Biji Hijau Kopi Aceh Gayo. *Seminar Nasional Riset Kedokteran (SENSORIK) 2023*.
- Batiha, G. E.-S., Alkazmi, L. M., Wasef, L. G., Beshbishy, A. M., Nadwa, E. H., & Rashwan, E. K. (2020). *Syzygium Aromaticum L. (Myrtaceae): Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, Pharmacological And Toxicological Activities. Molecular Diversity Preservation International Biomolecules*, 10(202), 1–16. <https://doi.org/10.3390/Biom>
- Boby, N., Lee, E.-B., Abbas, M. A., Park, N.-H., Lee, S.-P., Ali, Md. 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. *Molecular Diversity Preservation International*, 10(10), 2381. <https://doi.org/10.3390/Foods10102381>
- Devarbhavi, H., Asrani, S. K., Arab, J. P., Nartey, Y. A., Pose, E., & Kamath, P. S. (2023). Global Burden Of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*, 79(2), 516–537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- Jose, S. P., Ratheesh, M., Asha, S., Krishnakumar, Im., Sandya, S., & Girish, K. B. (2017). *World Health Organization. (2024). Alcohol Consumption, Alcohol-Related Harm and Policy Responses. In Global Status Report on Alcohol and Health and Treatment of Substance Use Disorders (pp. xi-xii). World Health Organization*
- Hall, J. E. (2016). *Guyton And Hall Textbook of Medical Physiology* (13th Ed.). Elsevier.
- Krishna, M. (2021). Histological Grading And Staging Of Chronic Hepatitis. *Clinical Liver Disease*, 17(4), 222–226. <https://doi.org/10.1002/Cld.1014>

- Lestari, S. A., Wardani, D. P. K., & Sudarsono, T. A. (2021). Efek Monosodium Glutamat Terhadap Gambaran Histologi Hepar Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, 12(1), 56. <https://doi.org/10.32382/Mak.V12i1.2000>
- M, L. B., & Wangko, S. (2013). Peran Sel Kupffer Pada Steatohepatitis Alkohol. *Jurnal Biomedik (Jbm)*, 4(2). <https://doi.org/10.35790/Jbm.4.2.2012.755>
- Murti, F. K., Amarwati, S., & Wijayahadi, N. (2016). Pengaruh Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura*) Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar Tikus Wistar Jantan yang Diinduksi Etanol dan Soft Drink. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4).
- Sijid, S. A., Muthiadin, C., Zulkarnain, Z., & Hidayat, Ar. 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>
- Syahrin, S., Kairupan, C., & Loho, L. (2016). Gambaran histopatologik hati tikus Wistar yang diberi ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) setelah diinduksi karbon tetraklorida (CCl_4). *Jurnal e-Biomedik*, 4(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.4.2.2016.13331>
- Xue, Q., Xiang, Z., Wang, S., Cong, Z., Gao, P., & Liu, X. (2022). *Recent Advances In Nutritional Composition, Phytochemistry, Bioactive, And Potential Applications of Syzygium Aromaticum L. (Myrtaceae)*. *Frontiers In Nutrition*, 9, 1002147. <https://doi.org/10.3389/Fnut.2022.1002147>
- Yanti, A. H., & Setyawati, T. R. (2017). Tingkat Kerusakan Hepatosit Mencit Yang Diinduksi Alkohol 40%. *Jurnal Protobiont*, 6(1), 15–19.
- Yildiz, H., & Öztürk, E. (2020). *Histopathological And Biochemical Effects Of Eugenol on Alcohol-Treated Rat Liver*. *Adiyaman University Journal of Science*. <https://doi.org/10.37094/Adyujsci.729426>
- Zhao, L., Mehmood, A., Yuan, D., Usman, M., Murtaza, M. A., Yaqoob, S., & Wang, C. (2021). *Protective Mechanism Of Edible Food Plants Against Alcoholic Liver Disease With Special Mention To Polyphenolic Compounds*. *Nutrients*, 13(5), 1612. <https://doi.org/10.3390/Nu130516>