

POTENSI RENOPROTEKTIF EKSTRAK ETANOL BUNGA CENKIH (*SYZYGIUM AROMATICUM*) PADA TIKUS YANG DIINDUKSI OBAT ANTITUBERKULOSIS DITINJAU DARI GAMBARAN HISTOPATOLOGI

Dwina Hotdiva Debataraja¹, Ni Made Linawati², I G Kamasan Nyoman Arijana², I Wayan Sugiritama²

¹. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar

². Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar

e-mail: dwinahotdiva@gmail.com

corresponding author: md_linawati@unud.ac.id

ABSTRAK

Ginjal sebagai organ yang berperan dalam filtrasi darah dapat mengalami kerusakan akibat penggunaan obat jangka panjang, contohnya obat antituberkulosis (OAT). Tingginya kasus Tuberkulosis di Indonesia menjadi salah satu risiko kerusakan ginjal yang berhubungan dengan reaksi inflamasi dan stres oksidatif dari OAT. Eugenol dan flavonoid yang dikandung bunga cengkih (*Syzygium aromaticum*) dapat berperan sebagai renoprotektor. Aktivitas renoprotektif dari ekstrak etanol bunga cengkih dibuktikan dengan pengamatan dan skoring histopatologi kerusakan ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi. Menguji potensi renoprotektif ekstrak etanol bunga cengkih pada tikus yang diinduksi OAT adalah tujuan dari penelitian ini. Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan 30 ekor tikus wistar yang dibagi ke dalam 5 kelompok sebagai sampel penelitian selama 21 hari. Pada kelompok perlakuan diberi OAT dengan dosis 350 mg/kgBB, ekstrak etanol bunga cengkih dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB. Kemudian dilakukan terminasi, pengamatan preparat, skoring histopatologi kerusakan ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi. Didapatkan rata-rata skor kerusakan ginjal pada kelima kelompok penelitian. Hasil uji komparasi *Kruskal-Wallis* didapatkan adanya signifikansi dengan nilai $p = 0,001$. Hasil uji *Post-Hoc Mann-Whitney* didapatkan adanya perbedaan bermakna pada kelompok perlakuan G1 dan G2, G1 dan G3, G1 dan G4, G2 dan G3, G2 dan G4, G3 dan G4. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol bunga cengkih dengan dosis 400 mg/kgBB dapat memberikan efek protektif terhadap ginjal tikus yang diinduksi OAT dilihat dari skoring histopatologi kerusakan ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi.

Kata kunci: renoprotektif, ekstrak etanol bunga cengkih, *Syzygium aromaticum*, obat antituberkulosis.

ABSTRACT

The kidneys, an important blood filtering organ, can be damaged by long-term drug usage, including anti-tuberculosis drugs. One of the risks of kidney damage is Indonesia's high tuberculosis prevalence associated with inflammatory reactions and oxidative stress from antituberculosis drugs. Eugenol and flavonoids contained in clove flowers (*Syzygium aromaticum*) can act as renoprotectors which was proven by histopathological observation and scoring of kidney damage in the form of congestion, bleeding, inflammation and degeneration. To determine the renoprotective potential of clove flower ethanol extract in rats induced by antituberculosis drugs was the aim of this study. This research is an experimental analytical study with a sample of 30 wistar rats divided into 5 groups for 21 days. The intervention group was given 350mg/kgBW antituberculosis drugs, clove flower ethanol extract at doses of 200mg/kgBW, 400mg/kgBW, and 800mg/kgBW. Then termination, preparations observation, kidney damage-histopathological scoring of congestion, bleeding, inflammation, and degeneration were carried out. In this study, the average kidney damage score was obtained in the five groups. The *Kruskal-Wallis* test showed a significance with p value = 0.001. The *Post-Hoc Mann-Whitney* test showed significant differences in the intervention groups between G1 and G2, G1 and G3, G1 and G4, G2 and G3, G2 and G4, G3 and G4. It can be concluded from this study that a dose of 400mg/kgBW of clove flower ethanol extract can provide a renoprotective effect on rats induced by antituberculosis drugs seen from histopathological scoring of kidney damage in the form of congestion, bleeding, inflammation, and degeneration.

Keywords: renoprotective, clove flower ethanol extract, *Syzygium aromaticum*, antituberculosis drug.

PENDAHULUAN

Ginjal merupakan organ penting bagi manusia yang berfungsi untuk mengatur keseimbangan asam basa dan elektrolit, mempertahankan homeostasis cairan, serta berperan sebagai organ endokrin dan organ ekskresi. Selain mengeliminasi zat-zat sisa metabolisme tubuh seperti urea, kreatinin, dan asam urat, ginjal juga mengekskresi bahan tambahan makanan, pestisida, toksin, dan obat-obatan.^{1,2} Ginjal merupakan organ kedua tersering yang mengalami kerusakan oleh zat-zat kimia setelah organ hati, terutama akibat penggunaan obat jangka panjang.³ Pada tahun 2020, Indonesia menduduki peringkat ke-3 di dunia yang memiliki angka kasus penyakit Tuberkulosis terbanyak,⁴ yang merupakan salah satu penyakit dengan waktu pengobatan yang cukup panjang. Obat ini merupakan terapi kombinasi dari Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid, dan Etambutol yang dikonsumsi selama dua bulan fase intensif, lalu dilanjutkan dengan Isoniazid dan Rifampisin selama empat bulan fase lanjutan. Efek samping yang mungkin muncul, seperti mual, nyeri sendi, urin kemerahan, ruam kulit, ikterik, oliguria, dan gagal ginjal akut.⁵

Efek toksik dari obat antituberkulosis (OAT) dapat menginduksi radikal bebas, memicu peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), stres oksidatif, respon inflamasi pada nefron ginjal, dan kematian pada sel-sel ginjal.⁶ Kerusakan ginjal dapat dinilai dari uji laboratorium berupa urinalisis, uji serum kreatinin, BUN atau urea, estimasi *glomerular filtration rate*, dan lain-lain untuk mengetahui kondisi fungsi ginjal.⁷ Selain itu, kerusakan pada ginjal juga dapat dinilai secara histologis melalui pengamatan perubahan struktur ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi.⁸ Efek toksik dari obat-obatan dapat dicegah dengan memanfaatkan bahan-bahan alami yang membutuhkan biaya lebih rendah dan memiliki efek samping yang lebih rendah. Aktivitas renoprotektif dapat ditemukan pada tanaman herbal yang mengandung senyawa antioksidan, seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, saponin, eugenol, dan lain-lain.⁹ Senyawa antioksidan diharapkan dapat mengikat radikal bebas berlebihan yang dapat merusak ginjal dengan cara mendonorkan elektronnya dan membentuk produk yang stabil dari radikal bebas.¹⁰

Cengkih (*Syzygium aromaticum*) merupakan salah satu tanaman rempah asli Indonesia yang banyak dimanfaatkan dan mengandung banyak senyawa yang bermanfaat bagi kesehatan, seperti minyak atsiri, eugenol, flavonoid, *hydroxyphenyl propens*, asam hidroksibenzoat, asam hidroksinamat, asam galat, *hydrolysable tannins*, asam kafeat, asam ferulat, asam elagik, asam salisilat, β -kariofilen, eugenol asetat, α -humulene, dan lain-lain. Cengkih merupakan antioksidan eksogen yang poten, sehingga kandungan eugenol dan flavonoidnya diharapkan dapat dimanfaatkan efek renoprotektifnya dengan mencegah pembentukan dan menangkap radikal bebas, serta

memperbaiki molekul dari sel yang teroksidasi akibat aktivitas dari radikal bebas.^{11,12} Tujuan penelitian ini untuk mengetahui potensi renoprotektif yang dilihat berdasarkan skoring histopatologi kerusakan ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi dari ekstrak etanol bunga cengkih terhadap tikus yang diinduksi OAT.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini adalah penelitian analitik eksperimental dengan metode *randomized posttest-only control group* yang dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Terpadu divisi Histologi dan Biologi Sel, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana berlangsung pada bulan September hingga Oktober 2022. Penelitian ini mendapat izin kelayakan etik dengan nomor 966/UN14.2.2.VII.14/LT/2022 dari unit Komisi Etik Penelitian FK Unud. Sampel penelitian ini adalah 30 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria inklusi aktif secara fisik, berat badan 150–200 gram, dan berusia 3–4 bulan. Variabel bebas berupa pemberian OAT dan ekstrak etanol bunga cengkih dengan dosis berbeda. Variabel terikat berupa gambaran struktur histologi ginjal. Variabel kontrol berupa makanan, minuman, berat badan, usia, jenis kelamin, jenis tikus, dan lingkungan kandang.

Persiapan Tikus Wistar Jantan

Sebanyak 30 ekor tikus wistar jantan dipilih sebagai sampel, kemudian dibagi menjadi 5 kelompok yang terdiri dari 6 ekor tikus wistar jantan tiap kelompoknya. Grup kontrol (G0) tidak diberikan perlakuan apapun. Grup eksperimen 1 (G1) diberikan OAT dengan dosis 350 mg/kgBB. Grup eksperimen 2 (G2) diberikan OAT dengan dosis 350 mg/kgBB, serta ekstrak etanol bunga cengkih 200 mg/kgBB. Grup eksperimen 3 (G3) diberikan OAT dengan dosis 350 mg/kgBB, serta ekstrak etanol bunga cengkih 400 mg/kgBB. Grup eksperimen 4 (G4) diberikan OAT dengan dosis 350 mg/kgBB, serta ekstrak etanol bunga cengkih 800 mg/kgBB. Pemberian OAT dan ekstrak etanol bunga cengkih dilakukan menggunakan sonde. Pada sampel penelitian dilakukan adaptasi selama 7 hari dan perlakuan selama 21 hari. Pada akhir perlakuan dilakukan terminasi, pembedahan dan pengambilan organ ginjal, dan pembuatan preparat.

Persiapan Ekstrak Etanol Bunga Cengkih

Bunga cengkih kering sebanyak 5 kg dihancurkan menggunakan mortar hingga halus. Setelah halus, bunga cengkih kering dimasukkan ke dalam *soxhlet apparatus* dengan suhu 60–70 °C selama 6 jam menggunakan pelarut etanol 50% dan dilanjutkan dengan pengeringan pada tekanan rendah. Kemudian bahan ditangguhkan menggunakan air suling dalam 1% gum akasia sebagai *suspending agent*. Proses ekstraksi bunga cengkih kering

sebanyak 5 kg menghasilkan ekstrak sebanyak 90 mg, yang kemudian dikemas dalam vial steril dan kedap udara. Kemudian dilakukan uji kandungan flavonoid pada hasil ekstraksi bunga cengkih. Hasil ekstraksi bunga cengkih dengan pelarut etanol 50% yang telah jadi disimpan dalam suhu rendah. Ekstrak etanol bunga cengkih diberikan pada tikus wistar jantan sesuai grup eksperimennya sebanyak 1 ml setiap hari.

Persiapan dan Pembacaan Preparat Ginjal

Setelah terminasi sampel, dilakukan pembedahan untuk mengambil organ ginjal yang kemudian difiksasi dengan larutan PBS-formalin 10% untuk dibuat menjadi preparat histologi. Preparat ginjal diwarnai dengan pengecatan HE (hematoksilin dan eosin) dan dilihat dibawah mikroskop cahaya dengan perbesaran 100 kali pada 3 lapang pandang. Struktur histologi ginjal yang diamati dan diberi skoring adalah kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi. Pengambilan gambar pada setiap lapang pandang preparat dilakukan dengan aplikasi *OptiLab* dan *Image Raster*. Pada preparat histologi ginjal dilakukan pengamatan terhadap variabel kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi yang kemudian diberikan skoring tiap variabelnya berdasarkan kategori lesi sebagai berikut:

Skor 0: tidak terdapat lesi.

Skor 1: lesi bersifat fokal.

Skor 2: lesi bersifat multifokal.

Skor 3: lesi bersifat difusa.

Analisis Data

Hasil skoring histopatologi kerusakan ginjal ditabulasi berdasarkan rata-rata skor. Kemudian dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* untuk menganalisis distribusi data. Uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* yang dilanjutkan dengan uji *Post-Hoc Mann-Whitney* apabila nilai $p < 0,05$ dilakukan karena data tidak berdistribusi normal.

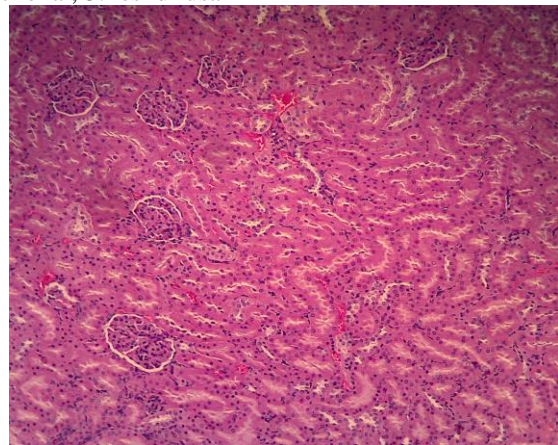
HASIL

Berdasarkan hasil rata-rata skoring histopatologi kerusakan ginjal, didapatkan total rata-rata skor tertinggi pada grup eksperimen 1 (G1) yaitu sebesar 5,67 dan total rata-rata skor terendah pada grup eksperimen 3 (G3) yaitu sebesar 1,94. **Tabel 1** menyajikan data total rata-rata skoring kerusakan ginjal selengkapnya dan **Gambar 1** menyajikan gambaran histopatologi ginjal pada masing-masing grup eksperimen.

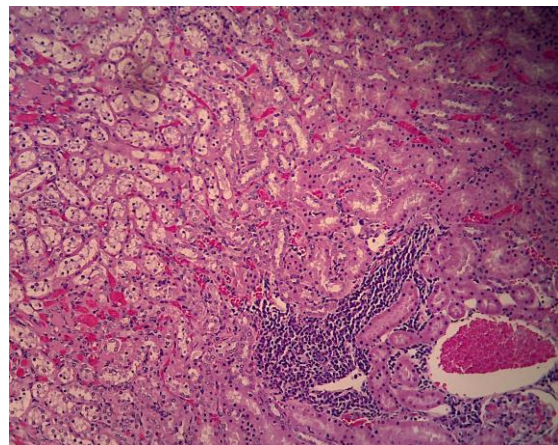
Tabel 1. Hasil total rata-rata skoring kerusakan ginjal

Grup	Rata-rata				Total
	Kongesti	Perdarahan	Peradangan	Degenerasi	
Kontrol (G0)	0,33	0,17	0,17	0,17	0,83
Eksperimen 1 (G1)	1,56	1,33	1,33	1,44	5,67
Eksperimen 2 (G2)	1,17	0,94	1,17	1,11	4,39
Eksperimen 3 (G3)	0,50	0,44	0,50	0,50	1,94
Eksperimen 4 (G4)	0,78	0,83	0,72	0,83	3,17

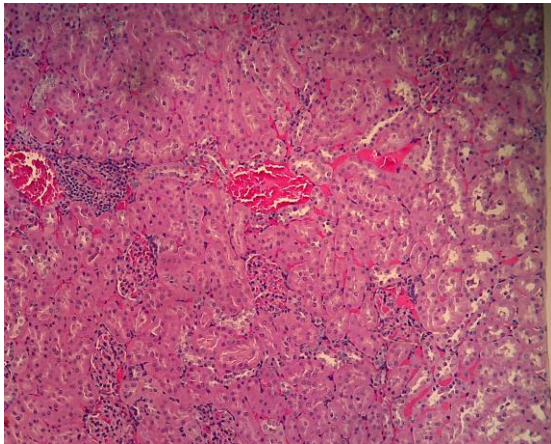
Catatan: skor rata-rata 0: tidak ada lesi, 1: lesi fokal, 2: lesi multifokal, 3: lesi difusa



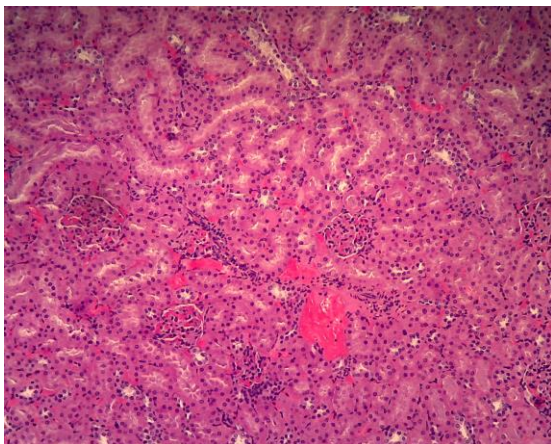
Gambar 1A. Gambaran histopatologi ginjal pada grup kontrol (G0)



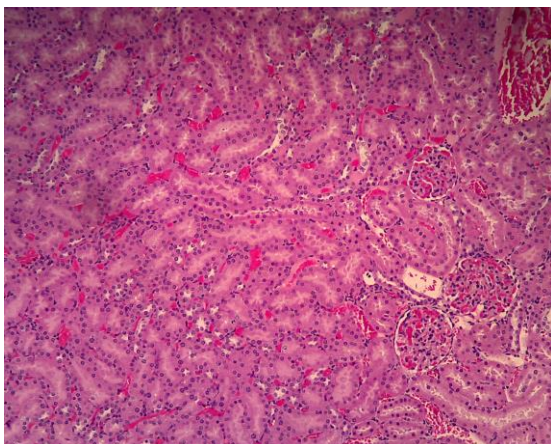
Gambar 1B. Gambaran histopatologi ginjal pada grup eksperimen 1 (G1)



Gambar 1C. Gambaran histopatologi ginjal pada grup eksperimen 2 (G2)



Gambar 1D. Gambaran histopatologi ginjal pada grup eksperimen 3 (G3)



Gambar 1E. Gambaran histopatologi ginjal pada grup eksperimen 4 (G4)

Berdasarkan uji normalitas data (*Shapiro-Wilk*) pada data rata-rata skoring kerusakan ginjal, didapatkan data tidak berdistribusi normal dengan $p < 0,05$. Kemudian dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* pada data

rata-rata skoring kerusakan ginjal, didapatkan perbedaan signifikan rata-rata skoring kerusakan ginjal pada grup eksperimen dengan nilai $p < 0,05$. **Tabel 2** menyajikan hasil analisis uji *Kruskal-Wallis*.

Tabel 2. Hasil analisis uji *Kruskal-Wallis*

Grup	N	Mean Rank	df	p
Kontrol (G0)	4	2,50	4	0,001
Eksperimen 1 (G1)	4	18,50		
Eksperimen 2 (G2)	4	14,50		
Eksperimen 3 (G3)	4	6,50		
Eksperimen 4 (G4)	4	10,50		

Uji *Post-Hoc Mann-Whitney* dilakukan pada data rata-rata skoring kerusakan ginjal untuk melihat perbedaan signifikan antargrup eksperimen. Didapatkan perbedaan signifikan secara statistik antargrup eksperimen pada seluruh grup eksperimen yaitu G0 vs. G1, G0 vs. G2, G0 vs. G3, G0 vs. G4, G1 vs. G2, G1 vs. G3, G1 vs. G4, G2 vs. G3, G2 vs. G4, dan G3 vs. G4.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini ditemukan bahwa ekstrak etanol bunga cengkih terbukti memiliki efek renoprotektif pada tikus wistar yang diinduksi obat antituberkulosis (OAT). Hal ini diperoleh dari hasil pengamatan preparat, perhitungan skoring histopatologi kerusakan ginjal, dan analisis data statistik dengan hasil data berdistribusi normal dan memiliki perbedaan yang signifikan. Secara umum, seluruh grup eksperimen yang diberikan perlakuan memiliki rata-rata skoring histopatologi kerusakan ginjal yang lebih tinggi apabila dibandingkan grup kontrol yang tidak mendapatkan perlakuan apapun. Skor kerusakan ginjal tertinggi terdapat pada grup eksperimen 1 (G1) yang hanya diberikan OAT dengan dosis 350 mg/kgBB. Hasil ini didukung penelitian oleh Oktaria dkk.⁶ yaitu induksi OAT berhubungan dengan produksi *reactive oxygen species* (ROS), peningkatan stres oksidatif, penumpukan kompleks imun pada pembuluh darah, reaksi inflamasi, penurunan antioksidan alami di dalam tubuh, dan kematian sel-sel ginjal yang menyebabkan kerusakan pada ginjal.

Kerusakan pada ginjal secara histologi dapat diamati dari perubahan struktur ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi. Kongesti merupakan kondisi peningkatan volume darah dalam jaringan yang disebabkan oleh terjadinya gangguan pada aliran balik vena renalis yang dapat berujung pada pecahnya kapiler yang membentuk perdarahan bersifat fokal. Perdarahan merupakan kebocoran darah dari pembuluh darah kapiler ke jaringan sekitarnya, yang juga dapat terjadi sebagai akibat dari kongesti kronis, peradangan, nekrosis, cedera pembuluh darah. Peradangan pada ginjal didefinisikan sebagai respon pertahanan terhadap cedera atau kerusakan jaringan, juga dapat menjadi indikator kerusakan ginjal ketika terjadi secara berlebihan

dan berkepanjangan dengan mengamati infiltrasi sel mononuklear pada ruang interstisial ginjal.^{13,14} Degenerasi pada ginjal merupakan suatu kelainan berupa vakuolisasi pada sitoplasma yang terjadi sebagai hasil dari gangguan fungsi sel yang sifatnya reversibel dan seringkali dianggap sebagai indikator awal dari terjadinya nekrosis.¹⁵

Untuk menguji potensi efek renoprotektif ekstrak etanol bunga cengkih terhadap reaksi inflamasi dan stres oksidatif dari induksi OAT, kandungan yang diharapkan berperan dari bunga cengkih adalah flavonoid dan eugenol. Analisis kandungan flavonoid pada ekstrak etanol bunga cengkih juga dilakukan pada penelitian ini dengan hasil 8325,60 mg flavonoid per 100 gr ekstrak. Ekstrak etanol bunga cengkih berperan sebagai sumber antioksidan eksogen yang bekerja mencegah pembentukan dan menangkap radikal bebas, serta memperbaiki sel akibat aktivitas radikal bebas. Pemberian OAT yang mengandung bahan kimia akan memicu pembentukan radikal bebas dan mengakibatkan stres oksidatif yang akan menginduksi tubuh untuk memberikan respon inflamasi, dapat diketahui bahwa respon inflamasi juga akan menghasilkan radikal bebas dalam tubuh.¹⁰ Antioksidan dapat mendonorkan elektronnya dan menetralkan radikal bebas dengan membentuk suatu produk yang stabil, sehingga reaksi radikal bebas yang berpotensi merusak tubuh akan terputus. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Bencheikh dkk.¹⁶ bahwa flavonoid terbukti dapat mengurangi terjadinya nefrotoksitas melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan, penurunan peroksidasi lipid, menangkap radikal bebas, dan memperbaiki jaringan ginjal.

Uji analisis secara statistik pada penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan signifikan rata-rata skoring kerusakan ginjal antargrup eksperimen. Didapatkan bahwa grup eksperimen yang hanya diinduksi OAT (G1) memiliki skor kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi tertinggi dibandingkan grup eksperimen lain yang diberikan perlakuan (G2, G3, G4). Sedangkan grup eksperimen yang diberikan perlakuan OAT dan ekstrak etanol bunga cengkih 400 mg/kgBB (G3) memiliki skor kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi terendah dibandingkan grup eksperimen perlakuan ekstrak etanol bunga cengkih lainnya (G2 dan G4). Dapat disimpulkan bahwa grup eksperimen yang diinduksi OAT dan ekstrak etanol bunga cengkih 200 mg/kgBB (G2) belum mampu mengurangi kerusakan ginjal atau belum mampu memberikan proteksi terhadap ginjal. Sedangkan grup eksperimen yang diinduksi OAT dan ekstrak etanol bunga cengkih 800 mg/kgBB (G4) akan memperberat kerja ginjal, mengganggu fungsi sel, dan menambah potensi kerusakan pada ginjal. Potensi renoprotektif ekstrak etanol bunga cengkih (*Syzygium aromaticum*) yang paling baik didapatkan pada dosis 400 mg/kgBB dilihat pada tikus yang diinduksi OAT selama 21 hari.

SIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak etanol bunga cengkih terbukti memiliki efek renoprotektif pada tikus wistar yang diinduksi obat antituberkulosis (OAT) yang dilihat dari perubahan struktur histologi ginjal dan perbedaan signifikan skoring histopatologi kerusakan ginjal berupa kongesti, perdarahan, peradangan, dan degenerasi. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol 50% bunga cengkih dengan dosis 400 mg/kgBB memberikan efek protektif terhadap ginjal pada tikus wistar yang diinduksi OAT.

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengamati perubahan struktur histologi ginjal pada variabel kerusakan ginjal lainnya, serta untuk meneliti dosis optimal ekstrak bunga cengkih dengan jangka waktu penelitian yang lebih panjang untuk menilai efek protektif atau efek samping yang mungkin dapat ditimbulkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anatomy & Physiology. Pearson Education. 2015. 983–1001 p.
2. Dicki Alamsyah AP, Normalisa. Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Ginjal Menggunakan Metode Forward Chaining Berbasis Android. *Int J Artif Intell*. 2019;6(1):53–74.
3. Almunawati, Budiman H, Aliza D. Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. *J Ilm Mhs Vet*. 2017;1(3):424–31.
4. Tempo.co. Hari Tuberkulosis Sedunia, Indonesia Urutan ke-3 Kasus TBC di Dunia [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 12]. Available from: <https://nasional.tempo.co/read/1445477/hari-tuberkulosis-sedunia-indonesia-urutan-ke-3-kasus-tbc-di-dunia>
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis. 2020;28–37.
6. Oktaria R, Susianti, Sari RDP. Efek Protektif Thymoquinone Terhadap Gambaran Histopatologi Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague dawley yang Diinduksi Rifampisin. *J Agromedicine*. 2019;6(1):79–82.
7. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests [Internet]. StatPearls Publishing. 2018 [cited 2022 Dec 8]. Available from: https://europepmc.org/article/nbk/nbk507821?utm_source=summari&client=bot
8. Kusuma PW, Sudira IW, Berata IK, Merdana IM. Perubahan Histopatologi Hati Tikus Putih yang diberikan Ekstrak Etanol Sarang Semut dan Gentamisin. *Bul Vet Udayana*. 2020;9(3):1–9.

9. Gaikwad K, Dagle P, Choughule P, Joshi YM, Kadam V. A Review on Some Nephroprotective Medicinal Plants. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2012;3(8):2451–4. Available from: www.ijpsr.com
10. Loyal K. Peran Nrf2 dalam Patogenesis Stres Oksidatif dan Inflamasi pada Penyakit Ginjal Kronik. *Syifa' Med J Kedokt dan Kesehatan*. 2016;7(1):16–24.
11. Nasri P, Hooshyar N, Yalameha B, Savari MA, Khosravifarsani M, Mardani S, et al. Ameliorative Impact of Hydroalcoholic Extract of Clove Buds (*Syzygium aromaticum*) on Contrast-induced Acute Kidney Injury; An Experimental Histopathological Study. *J Nephropathol*. 2016;3(December):10.
12. Cortés-Rojas DF, de Souza CRF, Oliveira WP. Clove (*Syzygium aromaticum*): A precious spice. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2014;4(2):90–6.
13. Kumar F, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. Pennsylvania: Elsevier; 2018. 1–910 p.
14. Frazier KS, Seely JC, Hard GC, Betton G, Burnett R, Nakatsuji S, et al. *Proliferative and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Urinary System*. Vol. 40, *Toxicologic Pathology*. 2012. 14S-86S p.
15. National Toxicology Program. *Kidney, Renal Tubule - Degeneration - Nonneoplastic Lesion Atlas* [Internet]. National Institute of Environmental Health Sciences. U.S. Department of Health and Human Services. 2014 [cited 2022 Nov 27]. Available from: <https://ntp.niehs.nih.gov/nnl/urinary/kidney/rtdegen/index.htm>
16. Bencheikh N, Ouahhoud S, Cordero MAW, Alotaibi A, Fakchich J, Ouassou H, et al. Nephroprotective and Antioxidant Effects of Flavonoid-Rich Extract of *Thymelaea microphylla* Coss. et Dur Aerial Part. *Appl Sci*. 2022;12(9272):1–16.

