

DAFTAR PUSTAKA

- AgroMedia, R., 2008. *Buku Pintar Tanaman Obat*. PT Agromedia Pustaka, Jakarta Selatan.
- Mescher, A.L 2011. *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. Edisi 12. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Apaydin, F.G., Baş, H., Kalender, S., Kalender, Y., 2017. Bendiocarb induced histopathological and biochemical alterations in rat liver and preventive role of vitamins C and E. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 49, 148–155.
- Arthur C, Guyton, J.E., 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 12. ed. Elsevier Ltd, Jakarta.
- Ayu, S., Harso, W., Jannah, M., 2020. Profil Toksikologis Ekstrak Daun Tumbuhan Baka-Baka (*Hyptis capitata* Jacq.) Pada Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Biocelebes* 14, 10–21.
- Bezerra, D.P., Militão, G.C.G., De Moraes, M.C., De Sousa, D.P., 2017. The dual antioxidant/prooxidant effect of eugenol and its action in cancer development and treatment. *Nutrients* 9, 1–15.
- BPOM, 2014. Peraturan Kepala Badan Pengawasan Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2014 Tentang pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo 2.
- Brian P. Baker, Jennifer A. Grant, R.M.K., 2018. Cloves & Clove Oil Profile 1–15.
- Candra, A.A., Irwani, N., 2016. Uji Toksisitas Akut Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) Kajian Histopatologis Hati. Prosiding Seminar Nasional Pengembangan Teknologi Pertanian V Polinela. 214–218.
- Cansian, R.L., Vanin, A.B., Orlando, T., Piazza, S.P., Puton, B.M.S., Cardoso, R.I., Gonçalves, I.L., Honaiser, T.C., Paroul, N., Oliveira, D., 2017. Toxicity of clove essential oil and its ester eugenyl acetate against *Artemia salina* | Toxicidade do óleo essencial de cravo e seu éster acetato de eugenila contra artemia salina. *Brazilian J. Biol.* 77, 155–161.
- Muhamad Firdaus, M., 2017. Diabetes dan Rumput Laut Cokelat. UB Press, Malang.

- EI-Hadary, A.E., & Hassanien, M.F.R, 2016. Hepatoprotective effect of cold-pressed Syzygium aromaticum oil against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats. *Pharm. Biol.* 54(8), 1364–1372. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1078381>
- Evelyn C. Pearce, 2009. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Paramedis*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Fitmawati, Titrawani, & Safitri, W., 2018. Struktur Histopatologi Hati Tikus Putih (*Rattus norvegicus* Berkenhout 1769) Dengan Pemberian Ramuan Tradisional Masyarakat Melayu Lingga, Kepulauan Riau. *Ekotonia J. Penelit. Biol. Bot. Zool. dan Mikrobiol.* 03(1), 11–19. <https://doi.org/10.33019/ekotonia.v3i1.753>
- Hadi, S., 2013. Pengambilan Minyak Atsiri Bunga Cengkeh (Clove Oil) Menggunakan Pelarut n-Heksan dan Benzena. *J. Bahan Alam Terbarukan* 1, 25–30.
- Harada T, Enomoto A, Boorman GA, M.R., 1999. Liver and GallbladderIn: Pathology of The MouseReference and Atlas Edisi 1. Cache River Press.
- Prianto, H., Retnowati, R., & Juswono, U.P., 2013. Isolasi dan Karakterisasi dari Minyak Bunga Cengkeh. *Kim. Student J. Univ. Brawijaya* Vol. 1(2), 269–275.
- Insani, A., Suri, S., Berata, I., 2015. Gambaran Histopatologi Hati Tikus Putih Yang Diberikan Deksametason Dan Vitamin E. *Indones. Med. Veterinus* 4, 228–237.
- Iswan A. Nusi, Muhammad Miftahussurur, Amie Vidyani, R.I.A., 2019. Buku Ajar Diet Hati. Penerbit Airlangga University Press, Jawa Timur.
- Jabbar, A., Wahyuni, W., Yusuf, M.I., Helmia, W.O.N., Sahidin, I., 2019. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Etanol Buah Wualae (*Etlingera elatior* (Jack) R. M. Smith) Terhadap Gambaran Histopatologi Organ Jantung Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmauhu J. Farm. Sains, dan Kesehat.* 5.
- Karepu, M.G., Suryanto, E., Momuat, L.I., 2020. Komposisi Kimia Dan Aktivitas Antioksidan Dari Paring Kelapa (*Cocos Nucifera*). *Chem. Prog.* 13.
- Kumar, Abbas, A., 2013. Buku Ajar Patologi Robbins Edisi Kesembilan, Elsevier Saunders. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hidayatullah, L.S., Adi, A.A.A.M., & Kadena, I.M., 2019. Ekstrak Etanol Kulit Manggis Meringankan Lesi Histopatologis Usus Halus Mencit yang diberi Monosodium Glutamate. *Indones. Med. Veterinus* 8(5), 606–614.

- Gartner, & L.H., Hiat, J.L., 2012. Atlas Berwarna Histologi. Ed. 5. Binarapura Aksara, Tangerang Selatan.
- Makiyah, A., & Khumaisah, L.L., 2018. Studi Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih Strain Wistar yang Diinduksi Aspirin Pasca Pemberian Ekstrak Etanol Umbi Iles-iles (*Amorphophallus variabilis* Bl.) Selama 7 Hari. Maj. Kedokt. Bandung 50, 93–101.
- Baradero, M., Dayrit, M.W., Siswandi, Y., 2008. Klien Gangguan Hati : Seri Asuhan Keperawatan. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Musta, R., & Nurliana, L., 2019. Studi Kinetika Efektifitas Minyak Daun Cengkeh (*Syzygium aromaticum*) Sebagai Antifungi Candida albicans. *Indo. J. Chem. Res.* 6(2), 107–114. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2019.6-rus>
- Mustapa, M.A., 2018. Uji Toksisitas Akut Yang Diukur Dengan Penentuan LD₅₀ Ekstrak Etanol Bunga Cengkeh (*Syzygium Aromaticum* L.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus*) Menggunakan Metode Thompson-Weil. *Front. J. Sains Dan Teknol.* 1, 105–117.
- Noni, Zakiah, Yanuarman, Frengki, M., 2017. Aktifitas Hepatoprotektif Ekstrak Etanol Daun Ssirsak (*Annona Muricata* L.) Terhadap Kerusakan Hati Tikus Yang Diinduksi Dengan Parasetamol. *J. Action Aceh Nutr.* J. 2.
- Nurwahida, 2019. Pengaruh Pemberian Minyak Cengkeh (*Oleum caryophylli*) Terhadap Perubahan Histologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Isoniazid-Rifampisin. Universitas Hasanuddin.
- OECD, 2001. The Organization of Economic Co-operation and Development Guidelines Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4. Oecd 1–14.
- Oktarian, A., Budiman, H., & Aliza, D., 2017. Histopatologi Hati Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinjeksi Formalin. *Jimvet* 01, 316–323.
- Prasetyo, Y.E., Merdana, I.M., Kardena, I.M., Sudira, I.W., 2019. Perubahan Histopatologi Hati Mencit yang diberikan Ekstrak Etanol Tanaman Sarang Semut. *Bul. Vet. Udayana* 44.
- Pratiwi Soesilawati, 2020. Histologi Kedokteran Dasar. Airlangga University Press, Jawa Timur.
- Shalaby, S.E.M., El-Din, M.M., Abo-Donia, S.A., Mettwally, M., Attia, Z.A., 2011. Toxicological affects of essential oils from eucalyptus eucalyptus globules and clove eugenia caryophyllus on albino rats. *Polish J. Environ. Stud.* 20, 429–434.

- Sherwood, L., 2012. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem Edisi 8. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sloane, E., 2003. Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Sudira, W., Merdana, M., Winaya, I.B.O., Parnayasa, I.K., 2019. Perubahan Histopatologi Ginjal Tikus Putih yang diberikan Ekstrak Sarang Semut diinduksi Parasetamol Dosis Toksik. Bul. Vet. Udayana 136.
- Suwarto , Yuke Octavianty, S.H., 2014. Top 15 Tanaman Perkebunan. Penerbit Swadaya, Jakarta.
- Taher, Y.A., Samud, A.M., El-Taher, F.E., ben-Hussin, G., Elmezogi, J.S., Al-Mehdawi, B.F., Salem, H.A., 2015. Experimental evaluation of anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic activities of clove oil in mice. Libyan J. Med. 10, 1–7.
- Eroschenko, V.P., 2008. Atlas Histologi di Fiore dengan Korelasi Fungsional Ed. 11. Penerbit Airlangga University Press, Jakarta.
- Vijayasteltar, L., Nair, G.G., Maliakel, B., Kuttan, R., Krishnakumar, I.M., 2016. Safety assessment of a standardized polyphenolic extract of clove buds: Subchronic toxicity and mutagenicity studies. Toxicol. Reports 3, 439–449.
- Waristha, A., Kingkaew, W., Kumthorn, T., 2011. Acute toxicity of clove oil and effects on histopathological changes in gill of siamese fighting Fish betta splendens. Res. J. Chem. Environ. 15, 139–144.
- Winarsih, W., Wientarsih, I., Sulistyawati, N.P., Wahyudina, I., 2012. Uji Toksisitas Akut Ekstrak Rimpang Kunyit pada Mencit: Kajian Histopatologis Lambung, Hati dan Ginjal. J. Vet. Vol. 13, 402–409.
- Yaspin, Y.N., Widodo, D.W., Sulaksono, J., Informatika, T., Teknik, F., Nusantara, U., Kediri, P., 2020. Klasifikasi Kualitas Bunga Cengkeh untuk Meningkatkan Mutu Dengan Pemanfaatan Ciri Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) 149–154.
- Yusuf, M.I., Wulaisfan, R., Haswika, H., Wahyuni, W., 2018. Uji Toksisitas Akut dan Gambaran Histopatologi Hepar Mencit yang Diberi Ekstrak Terpurifikasi Daun Galing (*Cayratia trifolia* L. Domin). Pharmauh J. Farm. Sains, dan Kesehat. 4, 12–15.

LAMPIRAN 1

Rekomendasi Persetujuan Etik

| | | | |
|--|---|--|---------------------------|
| | KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu JL PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,M.Med,PhD, Sp.CK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431 | | |
| <u>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</u> Nomor : 31/UN4.6.4.5.31/PP36/2021 | | | |
| Tanggal: 26 Januari 2021 | | | |
| Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik : | | | |
| No Protokol | UH20120705 | | No Sponsor Protokol |
| Peneliti Utama | Shabrina Zahra Annisa | | Sponsor |
| Judul Peneliti | UJI TOKSISITAS AKUT MINYAK CENGKEH(Oleum caryophylli)TERHADAP STRUKTUR JARINGANHATI TIKUS (Rattus norvegicus) | | |
| No Versi Protokol | 2 | Tanggal Versi | 12 Januari 2021 |
| No Versi PSP | | Tanggal Versi | |
| Tempat Penelitian | Laboratorium Fakultas Farmasi dan Pusat Kegiatan Penelitian Universitas Hasanuddin Makassar | | |
| Jenis Review | <input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal | Masa Berlaku 26 Januari 2021 sampai 26 Januari 2022 | Frekuensi review lanjutan |
| Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH | Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K) | | Tanda tangan |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH | Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K) | | Tanda tangan |
| Kewajiban Peneliti Utama: <ul style="list-style-type: none"> Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Lapor SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation) Mematuhi semua peraturan yang ditentukan | | | |

LAMPIRAN 2

Sertifikat Analisis Minyak cengkeh



Importer of Essential Oils, Absolutes, and Carrier Oils
Jakarta, Indonesia Customessentialoil@gmail.com Phone 081295037988

Certificate of Analysis

Product Name : CLOVE BUD OIL
 Botanical Name : *Syzygium aromaticum*
 Product Code : 150026
 Batch Number : 200224/177110
 Appearance : Mobile Liquid
 Color : Yellow to light brown
 Odor : Sweet, spicy, eugenol, aromatic, clove, woody
 Production Date : February 24, 2020
 Shelf Life : 24 Months in fully sealed containers
 Quantity of Purchased : 1 Kg
 Packaging : 1 Bottle @1 Kg

Technical Analysis:

| Test Item | Specification | Result |
|------------------------------|---|---------------------|
| Density (@20°C) | 1.0588 – 1.0892 | 1.0740 |
| Specific Gravity (@20°C) | 1.0607 – 1.0911 | 1.0759 |
| Refractive Index (@20°C) | 1.5011 – 1.5315 | 1.5163 |
| Optical Rotation (°) | (-1.5) – (0) | (-0.85) |
| Eugenol Content (GC) | Min 80% | 82.54% |
| Eugenol Acetate Content (GC) | Min 7% | 7.41% |
| Solubility | Soluble in alcohol and oils, Insoluble in Water | Conform to standard |
| Fatty Oil | Negative | Passed |
| Mineral Oil | Negative | Passed |

Storage Condition : Store unopened containers with temperature between 10°C to 25°C

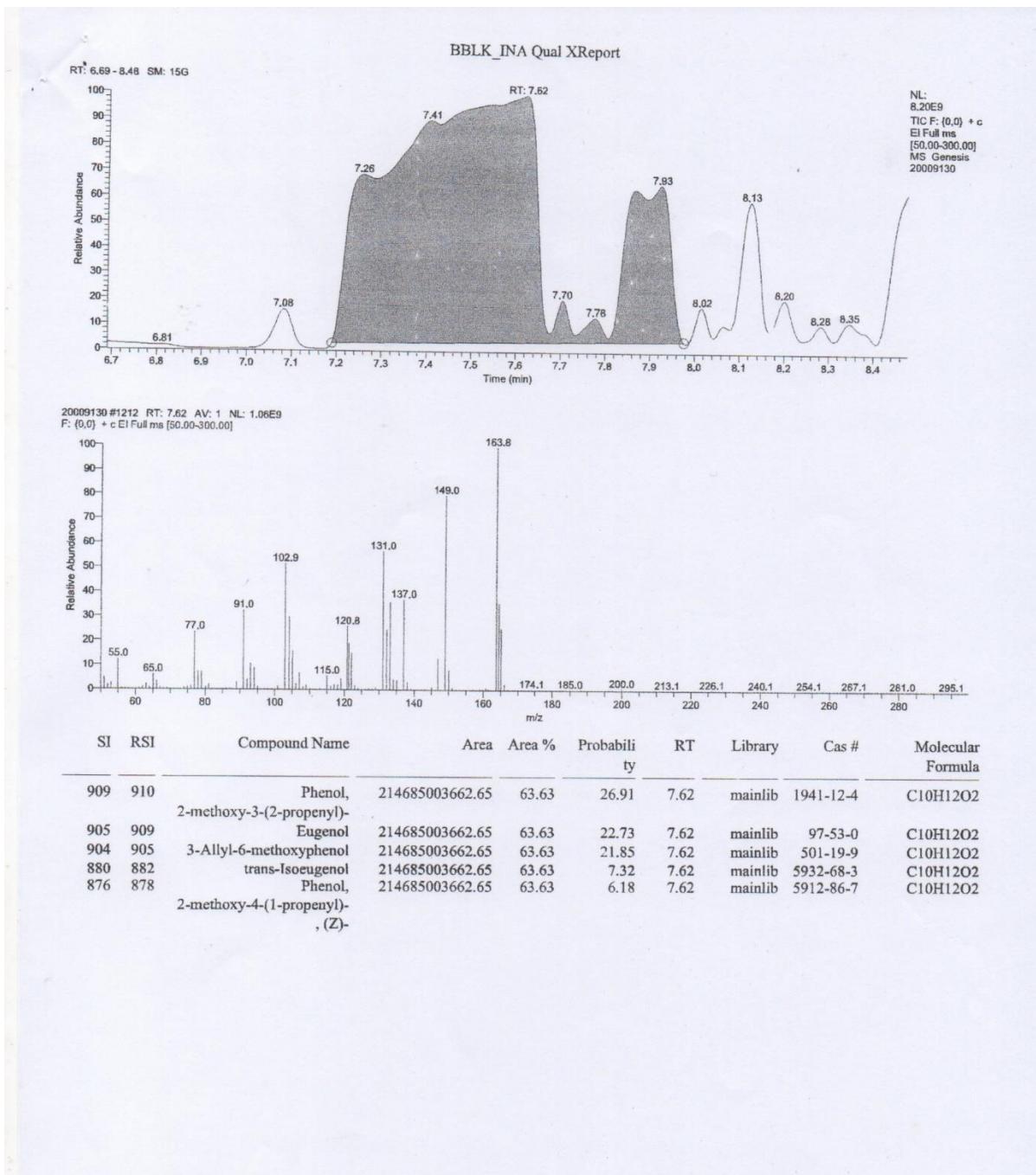
This document has been electronically produced and does not require any signature

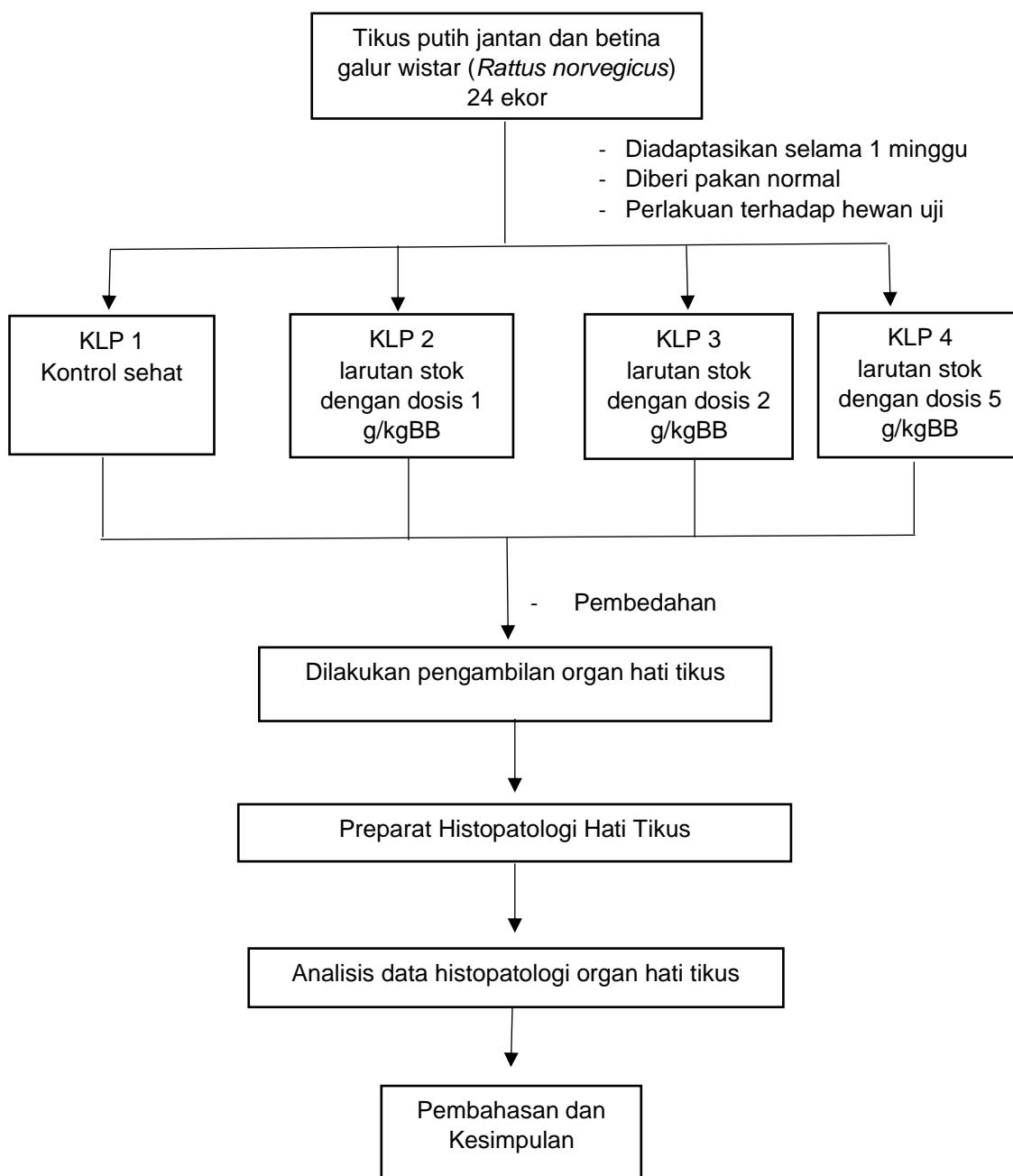
DISCLAIMER:

The information contained in this Certificate of Analysis is obtained from current and reliable sources. The information is correct at the time of testing, and the results may vary depending on batch and time of testing. Happy Green shall not be liable for any errors or delays in the content, or for any actions taken in reliance thereon. The information remains property of Happy Green and should not be propagate or used for any other purpose.

LAMPIRAN 3

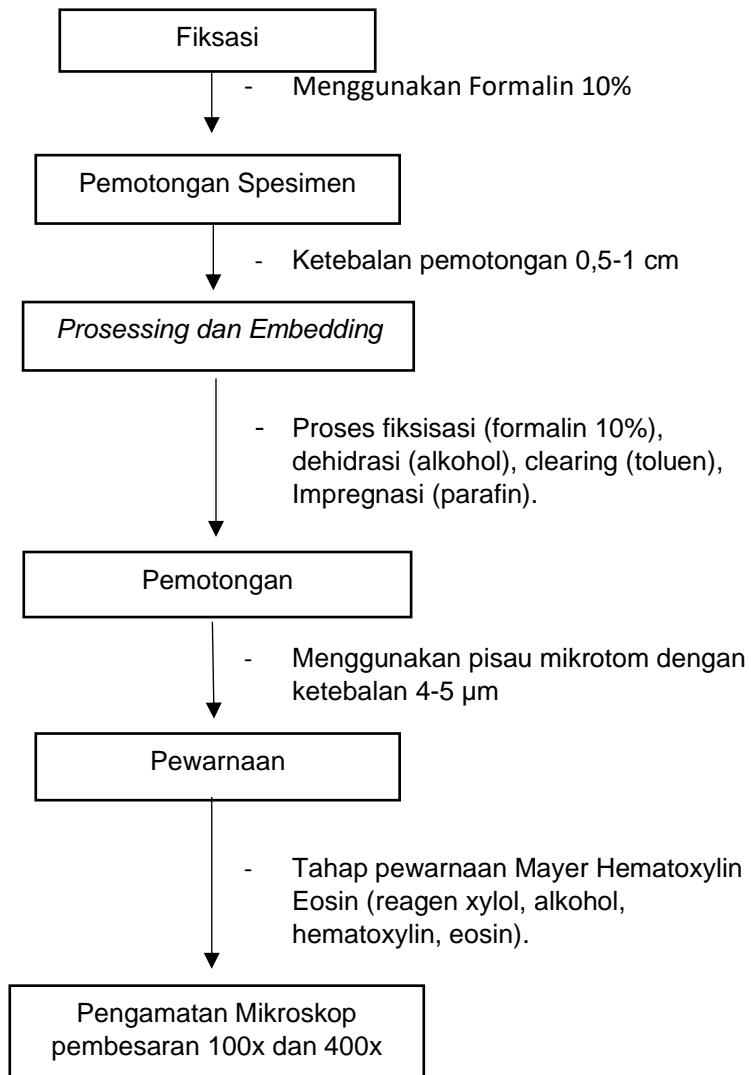
Hasil Analisis Eugenol



LAMPIRAN 4**Skema Kerja**

LAMPIRAN 5

Skema Pembuatan Preparat Histopatologi



LAMPIRAN 6

Perhitungan

1. Perhitungan Minyak Cengkeh 1 g/kgBB

- BJ minyak cengkeh yaitu 1,06 g/ml artinya 1 g hampir setara dengan 1 ml minyak cengkeh.
- Pada dosis 1 g/kgBB dibuat larutan stok 10% v/v minyak cengkeh dalam minyak jagung .
- Larutan stok 30 ml dibuat dengan perhitungan :

3 ml minyak cengkeh + 27 ml minyak jagung = 30 ml larutan stok.

Jadi, untuk larutan stok 10% dibuat dengan melarutkan minyak cengkeh sebanyak 3 ml dalam 27 ml minyak jagung.

Untuk memperoleh dosis 1 g/kg, tikus diberi 1 ml/100 g.

2. Perhitungan Minyak Cengkeh 2 g/kgBB

- Pada dosis 2 g/kgBB dibuat larutan stok 20% v/v minyak cengkeh dalam minyak jagung.
- Larutan stok 50 ml dibuat dengan perhitungan sebagai berikut:

10 minyak cengkeh + 40 ml minyak jagung = 50 ml larutan stok

Jadi, untuk larutan stok 20% dibuat dengan melarutkan minyak cengkeh sebanyak 10 ml dalam 40 ml minyak jagung.

Untuk memperoleh dosis 2 g/kg, tikus diberi 1 ml/100 g.

3. Perhitungan Minyak Cengkeh 5 g/kgBB

- Pada dosis 5 g/kgBB dibuat larutan stok 50% v/v minyak cengkeh dalam minyak jagung.
- Larutan stok 40 ml dibuat dengan perhitungan :
$$20 \text{ ml minyak cengkeh} + 20 \text{ ml minyak jagung} = 40 \text{ ml larutan stok.}$$

Jadi, untuk larutan stok 50% dibuat dengan melarutkan minyak cengkeh sebanyak 20 ml dalam 20 ml minyak jagung hingga 40 ml.

Untuk memperoleh dosis 5 g/kg, tikus diberi 1 ml/100 g.

LAMPIRAN 7**Dokumentasi Penelitian**

Gambar 8. Proses pemberian pakan pada tikus



Gambar 9. Minyak cengkeh (sampel)



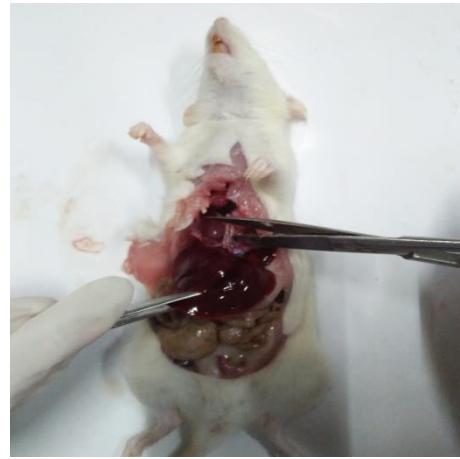
Gambar 10. Minyak jagung (pembawa)



Gambar 11. Pemberian larutan stok minyak cengkeh



Gambar 12. Pengukuran berat badan tikus



Gambar 13. Proses pembedahan tikus putih