

Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Gambaran Histopatologi Hepar pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague-dawley yang Diinduksi Streptozotocin

Ahmad Aulia Fadly¹, Indri Windarti², Rizki Hanriko²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Histologi dan Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) ialah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi batas normal. DM kronis dapat menyebabkan komplikasi pada hepar berupa inflamasi. Streptozotocin dapat menginduksi tikus menjadi model DM dan dapat pula secara langsung merusak hepar. Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan umbi-umbian yang sering ditemukan di Indonesia. Berbagai senyawa yang terkandung didalamnya memiliki efek antidiabetes dan antioksidan yang sangat berpotensi untuk mencegah terjadinya inflamasi pada hepar. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologi berupa infiltrasi sel limfosit pada traktus portal dan lobular hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin. Metode yang digunakan adalah rancangan acak terkontrol dengan pola pre-klinik Post-test Only Control Group Design. Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus yang terbagi kedalam 4 kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor tikus. Gambaran infiltrasi sel limfosit akan dinilai berdasarkan skoring Omenetti. Rerata skor infiltrasi sel limfosit pada traktus portal yang didapatkan adalah $KN=0.22$, $K+=2.10$, $P1=0.60$, dan $P2=0.56$. Dari analisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji Post Hoc Benferroni didapatkan hasil perbedaan skor yang signifikan antara $K+$ dengan $P1$ dan $P2$. Sedangkan rerata skor infiltrasi sel limfosit pada area lobular yang didapatkan adalah $KN=0.50$, $K+=1.16$, $P1=0.50$, dan $P2=0.33$. Dari analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis tidak didapatkan perbedaan skor yang signifikan diantara semua kelompok. Terdapat pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap infiltrasi sel limfosit pada traktus portal dan tidak didapatkan pengaruh terhadap area lobular hepar pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin.

Kata Kunci: Bawang Putih, diabetes melitus, histopatologi hepar, streptozotocin

The Effect of Garlic Extract (*Allium sativum*) on Histopathological Features of the Liver in White Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague-dawley Strain Induced by Streptozotocin

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease characterized by blood sugar levels that exceed normal limits. Chronic DM can cause liver complications in the form of inflammation. Streptozotocin can induce mice to become a DM model and can also directly damage the liver. Garlic (*Allium sativum*) is a tuber that is often found in Indonesia. The various compounds contained in it have anti-diabetic and antioxidant effects which have the potential to prevent inflammation in the liver. This research was conducted to determine the effect of garlic extract (*Allium sativum*) on histopathological features in the form of lymphocyte cell infiltration in the portal and lobular tracts of the liver in white rats (*Rattus norvegicus*) of the Sprague-dawley strain induced by streptozotocin. The method used was a randomized controlled design with a pre-clinical Post-test Only Control Group Design pattern. This study used 24 mice divided into 4 groups with 6 mice in each group. The appearance of lymphocyte cell infiltration will be assessed based on the Omenetti scoring. The mean scores for lymphocyte cell infiltration in the portal tract obtained were $KN=0.22$, $K+=2.10$, $P1=0.60$, and $P2=0.56$. From the analysis using the *One-Way ANOVA* test followed by the Post Hoc Benferroni test, the results showed a significant difference in scores between $K+$ and $P1$ and $P2$. Meanwhile, the mean scores for lymphocyte cell infiltration in the lobular area obtained were $KN=0.50$, $K+=1.16$, $P1=0.50$, and $P2=0.33$. From the analysis using the Kruskal-Wallis test, no significant differences in scores were found between all groups. There was an effect of garlic extract (*Allium sativum*) on the infiltration of lymphocyte cells in the portal tract and no effect was found on the lobular area of the liver in white rats (*Rattus norvegicus*) of the Sprague-dawley strain which were induced by streptozotocin.

Key Words: Diabetes mellitus, garlic, liver histopathology, streptozotocin

Korespondensi: Ahmad Aulia Fadly, alamat Jl. Kopi selatan IV, Way Halim, Bandar Lampung, HP 082374676667., e-mail ahmadauliafadlykoas@gmail.com

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) ialah penyakit menahun berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan kadar gula darah yang melebihi batas normal. DM memiliki beberapa kategori, diantaranya termasuk DM tipe 1, DM tipe 2, dan DM tipe gestasional.¹ *International Diabetes Federation* (IDF) dalam atlasnya edisi 9 pada tahun 2019 telah memperkirakan sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita DM dengan angka prevalensi DM adalah 9,3%.² Pada tahun 2018, Riset kesehatan dasar (Riskesmas) memperkirakan prevalensi DM di Indonesia ialah 8,5% pada usia di atas 15 tahun.³

Pada kondisi DM, enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa berubah secara signifikan yang mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi glukosa pada hepar, yang mengarah pada kondisi hiperglikemia. Hati adalah organ utama yang terlibat dalam homeostasis glukosa, metabolisme dan proses detoksifikasi. Beberapa penulis telah melaporkan bahwa perubahan metabolisme glukosa berupa hiperglikemia dapat menginduksi stress oksidatif dan gangguan status antioksidan pada jaringan, hal inilah yang merupakan salah satu mekanisme penyebab yang terlibat dalam patogenesis rusaknya hepatoseluler dengan peningkatan secara bersamaan antara aktivitas alanine aminotransferase (ALT); aspartat aminotransferase (AST); dan alkaline phosphatase (ALP) dalam plasma.⁴

Streptozotocin dapat digolongkan sebagai faktor lingkungan berupa zat kimia yang dapat menimbulkan DM, pada penggunaan streptozotocin single dose dengan dosis 60 mg/kgBB secara intra peritoneum telah terbukti dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus.⁵ Selain menyebabkan DM, streptozotocin juga dapat menyebabkan apoptosis dan nekrosis sel yang didahului proses inflamasi pada organ yang memiliki reseptor GLUT-2 seperti pada sel β pankreas dan juga sel hepatosit.⁶

Pengobatan yang dilakukan untuk terapi DM harus dilakukan terus-menerus. Penggunaan secara terus-menerus akan memberikan efek samping terhadap tubuh, dapat mempengaruhi psikologi penderita, sehingga mendorong penderita untuk mencari pengobatan alternatif lain yang murah,

berkhasiat, tanpa efek samping, dan mudah didapat.⁷

Bawang putih (*Allium sativum*) merupakan tumbuhan yang dikenal sebagai bahan makanan ataupun obat. Bawang putih (*Allium sativum*) sudah banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia sebagai salah satu komponen bumbu dalam masakan, bahkan penggunaannya sebagai pengobatan alternatif telah dikenal sejak jaman nenek moyang.⁸ Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) mengandung antioksidan tinggi seperti S-allylcysteine (SAC) dan S-allylmercaptocysteine (SAMC), allyl sulphides dan diallyl polysulphides, serta flavonoid. Flavonoid diduga bersinergi dan meningkatkan aktivitas antioksidan dengan meningkatkan enzim antioksidan seluler seperti superoxide dismutase (SOD), catalase dan glutathione peroxidase.⁸

Pada penelitian yang dilakukan Zhai et al, melaporkan bahwa aktifitas alliin dalam mengurangi DM pada tikus mirip dengan yang ditunjukkan oleh glibenklamid dan insulin. Bahkan bawang putih (*Allium sativum*) memiliki efek antidiabetik yang lebih baik jika dibandingkan dengan pemberian glibenklamid.⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Ziamajidi memberikan hasil bahwa ekstrak bawang putih memiliki sifat hipoglikemik dan antioksidan dengan cara menurunkan ekspresi gen iNOS dan produksi NO sehingga dapat mengurangi kerusakan sel hepatosit pada hepar yang disebabkan oleh DM.¹⁰

Pada penelitian yang dilakukan Souza et al, ditemukan bahwa Sallil cysteine (SAC) yang merupakan derivat dari alliin merupakan senyawa yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, pengatur redoks, serta antiapoptosis, sehingga memiliki manfaat untuk mencegah terjadinya kerusakan sel akibat stress oksidatif.¹¹

Pengamatan efek bawang putih terhadap kerusakan histopatologi hepar dapat diamati melalui gambaran mikroskopis. Kerusakan hepar dapat dimulai dari terjadinya proses inflamasi yang ditandai dengan adanya infiltrasi sel limfosit pada jaringan hepar. Infiltrasi sel limfosit dimulai dari traktus portal hingga ke seluruh daerah parenkim hepar tergantung dari beratnya kerusakan yang terjadi.

Seperti yang diketahui bahwa bawang putih memiliki efek antidiabetes dan antioksidan yang baik, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologi hepar berupa infiltrasi sel limfosit pada traktus portal dan area lobular tikus putih (*Rattus Norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan acak terkontrol dengan pola pre-klinik *Post-test Only Control Group Design* untuk menganalisis pengaruh pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologis hepar berupa infiltrasi sel limfosit di traktus portal dan area lobular pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

Teknik *sampling* penelitian menggunakan metode *probability sampling* yaitu dengan teknik *simple random sampling*. Total sampel adalah 24 tikus yang terbagi ke dalam empat kelompok yaitu kelompok kontrol normal (KN), kontrol positif (K+), perlakuan 1 (P1), dan perlakuan 2 (P2). Setiap kelompok menggunakan 6 tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley dengan jenis kelamin jantan, berumur 2-3 bulan, dengan berat sekitar 200-250 gram.

Dalam penelitian ini, kelompok KN hanya diberikan pakan dan minum secara ad libitum, K+ diberikan induksi berupa pemberian streptozotocin single dose 60mg/kgbb intraperitoneal pada hari pertama, P1 diberikan induksi berupa pemberian streptozotocin single dose 60mg/kgbb intraperitoneal pada hari pertama dilanjutkan dengan pemberian ekstrak bawang putih sonde oral dengan dosis 500mg/kgbb pada hari ke 4 sampai hari ke 24, P2 diberikan induksi berupa pemberian streptozotocin single dose 60mg/kgbb intraperitoneal pada hari pertama dilanjutkan dengan pemberian ekstrak bawang putih sonde oral dengan dosis 750mg/kgbb pada hari ke 4 sampai hari ke 24. Sebelum dilakukan induksi, tikus dipuasakan terlebih dahulu selama 12 jam.

Pengamatan histopatologi hepar dilakukan setelah tikus diterminasi pada hari ke 24 dan dilanjutkan dengan pembuatan

preparat dengan pewarnaan hematoksilin eosin.

Hasil

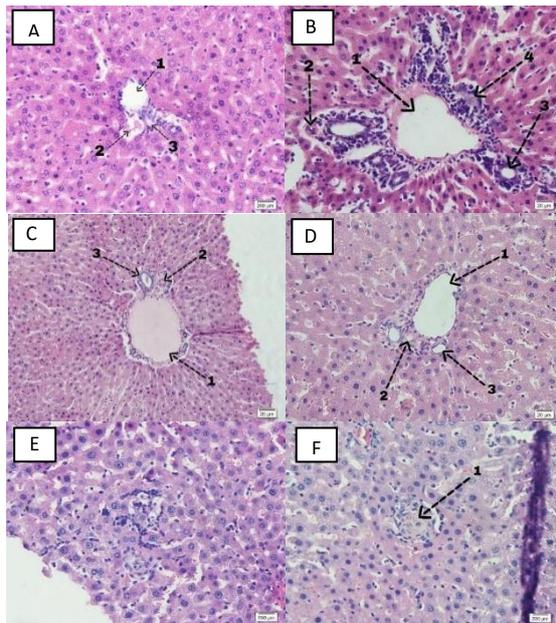
Pada traktus portal didapatkan hasil bahwa nilai rerata kelompok KN, K+, P1, dan P2 secara berurut adalah 0.58, 2.10, 0.60, 0.56. Kemudian data tersebut dilakukan analisis menggunakan SPSS. Dilakukan uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk, didapatkan nilai $p > 0.05$. Dilanjutkan dengan uji homogenitas Levene test, didapatkan nilai $p > 0.05$. Kemudian dilakukan uji hipotesis parametrik menggunakan *One-Way ANOVA* didapatkan nilai $p < 0.05$. Dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan skor infiltrasi sel limfosit pada traktus portal untuk kelompok KN, K+, P1, dan P2 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin.

Untuk melihat kelompok mana saja yang memiliki perbedaan yang signifikan dapat dilihat dari uji Post Hoc Benferroni yang tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Uji post hoc benferroni

Kelompok	KN	K+	P1	P2
KN	-	0.000	1.000	1.000
K+	0.000	-	0.000	0.000
P1	1.000	0.000	-	1.000
P2	1.000	0.000	1.000	-

Pada area lobular didapatkan hasil nilai rerata kelompok KN, K+, P1, dan P2 secara berurut adalah 0.50, 1.16, 0.50, 0.33. Kemudian data tersebut dilakukan analisis menggunakan SPSS. Dilakukan uji normalitas data menggunakan Shapiro- Wilk, didapatkan nilai $p < 0.05$. Maka dilanjutkan dengan uji hipotesis non parametrik menggunakan Kruskal-wallis didapatkan nilai $p > 0.05$. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan skor infiltrasi sel limfosit pada area lobular untuk kelompok KN, K+, P1, dan P2 pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin.



Gambar 1. Gambaran traktus portal dan area lobular dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin (Perbesaran 400x). KN, traktus portal normal (A); K+, traktus portal mengalami perluasan disertai dengan infiltrasi limfosit hingga ke limiting plate dan adanya piecemeal necrosis (B); P1, traktus portal normal dengan sedikit mengalami perluasan (C); P2 traktus portal normal (D); gambaran infiltrat limfosit pada area lobular (E); gambaran granuloma pada area lobular (F).

Pembahasan

Dari hasil pengamatan mikroskopis didapatkan bahwa kelompok KN memiliki rerata skor infiltrasi sel limfosit pada porta 0.22 dan rerata skor infiltrasi sel limfosit pada lobular 0.50, gambaran histopatologi didapatkan traktus portal yang normal dengan sesekali didapatkan adanya traktus yang mengalami infiltrasi limfosit ringan dan area lobular tampak normal dengan sesekali didapatkan infiltrat yang menyebar di sebagian lapang pandang. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Omenetti yang mendapatkan hasil pada kelompok normal menunjukkan gambaran yang normal.¹²

Secara teoritis, pada kelompok KN seharusnya tidak mengalami kerusakan berupa infiltrasi sel limfosit baik pada traktus portal maupun area lobular, namun pada penelitian ini kadang-kadang ditemukan infiltrasi sel limfosit baik pada traktus portal maupun pada area lobular yang terlihat sebagai infiltrat yang menyebar ataupun berkumpul. Hal ini dapat disebabkan karena adanya faktor stress pada tikus. Stress pada tikus dapat menyebabkan

terjadinya hipoksia dan reperfusi sel, aktivasi sel Kupffer dan stress oksidatif yang berlebihan, masuknya norepinefrin pada sel hepar, dan pelepasan hormon stress termasuk kortikosteroid dan katekolamin.¹³

Stress akan menyebabkan turunnya aliran darah hepatic. Hipoksia akan menyebabkan peningkatan ROS pada mitokondria, sehingga terjadilah stress retikulum endoplasma yang menyebabkan terjadinya akumulasi sel limfosit sebagai respon stress tersebut. Aktivasi sel Kupffer juga menyebabkan terjadinya pelepasan sel inflamasi pada hepar seperti IL-1 dan ROS termasuk sel neutrophil yang menyebabkan terjadinya peradangan pada hepar.¹³

Pada kelompok K+ terlihat gambaran berupa perluasan traktus portal disertai dengan infiltrasi sel limfosit hingga meluas ke limiting plate portal bahkan sampai dapat terjadi nekrosis disekitarnya. Begitu juga pada kelompok P1 dan P2, sesekali terlihat gambaran berupa perluasan traktus portal disertai dengan infiltrasi sel limfosit secara ringan namun tidak sampai terjadi nekrosis disekitarnya. Pada area lobular didapatkan adanya fokus-fokus granuloma pada K+ dan beberapa granula yang tersebar maupun berkumpul pada KN, P1, dan P2. Namun untuk gambaran area lobular tidak terdapat adanya perbedaan yang bermakna diantara setiap kelompok. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Masjedi yang mendapatkan gambaran kerusakan sel hepar berupa infiltrasi sel limfosit pada traktus portal hingga ke limiting plate pada kelompok kontrol positif. Pada penelitian Masjedi juga didapatkan bahwa terdapat infiltrasi sel limfosit pada traktus portal hingga ke limiting plate pada kelompok perlakuannya yang diberikan ekstrak bawang putih 1 ml/100gbb selama 3 minggu setelah diinduksi dengan streptozotocin 60mg/kgbb single dose.⁵ Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih tidak dapat secara sepenuhnya menghambat terjadinya kerusakan yang terjadi pada hepar. Perbedaan infiltrasi sel limfosit traktus portal yang terjadi antara kelompok K+ dengan P1 dan P1 sangat signifikan, didapatkan bahwa pada kelompok P1 dan P2 menunjukkan gambaran yang lebih baik dibanding dengan kelompok K+.

Pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terbukti mampu menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap infiltrasi sel limfosit di traktus portal. Hal ini dibuktikan bahwa pada kelompok K+ yang hanya diberikan streptozotocin saja memiliki rerata skor Omenetti yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok P1 dan P2. Uji statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan skor infiltrasi sel limfosit pada traktus portal untuk kelompok KN, K+, P1, dan P2.

Bawang putih (*Allium sativum*) memiliki kandungan senyawa antidiabetes yang tinggi. Dari beberapa penelitian telah didapatkan bahwa asam amino yang mengandung sulfur pada bawang putih dapat secara langsung menyebabkan efek hipoglikemik, meningkatkan sensitifitas insulin, dan meningkatkan sintesis glikogen hepatic pada tikus dan kelinci DM. S-allyl cysteine sulfoxide (SAC) yang merupakan senyawa dari bawang putih dapat menstimulasi sekresi insulin dengan baik. Sehingga dengan efek antidiabetes ini bawang putih dapat menurunkan stress oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia.¹²

Selain memiliki efek antidiabetes, bawang putih (*Allium sativum*) juga memiliki kandungan senyawa antioksidan yang tinggi. Ekstrak bawang putih dapat memfasilitasi aktifitas antioksidan dengan menekan ROS, meningkatkan antioksidan seluler enzim superoksida dismutase, katalase dan glutathion peroksidase, serta meningkatkan glutathion didalam sel.¹² Pada penelitian yang dilakukan Souza et al. ditemukan bahwa SAC yang merupakan derivat dari allin merupakan senyawa yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, pengatur redoks, serta antiapoptosis, sehingga memiliki manfaat untuk mencegah terjadinya inflamasi akibat stress oksidatif. Selain SAC, allicin (allil thiosulfinat) juga memiliki efek antioksidan yang baik. Allin yang merupakan komponen utama dari ekstrak bawang putih juga memiliki efek antioksidan spektrum luas dengan mengontrol produksi ROS dan juga mencegah mitogen-activated protein kinase (MAPK) sehingga dapat mengurangi terjadinya stress oksidatif.¹⁴

Efek antidiabetes dan antioksidan yang dimiliki oleh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dapat mencegah terjadinya infiltrasi

sel limfosit pada traktus portal dengan cara menekan agar tidak terjadi proses stress oksidatif pada hepar.

Ringkasan

Derajat infiltrasi sel limfosit pada traktus portal dan area lobular dinilai berdasarkan skoring Omenetti.¹² Pada gambaran histopatologi didapatkan gambaran normal untuk kelompok KN, sedangkan didapatkan gambaran perluasan traktus portal disertai infiltrasi sel limfosit hingga ke limiting plate dan adanya piecemeal necrosis serta didapatkan granuloma di area lobular pada kelompok K+. Pada kelompok P1 dan P2 ditemukan adanya perbaikan pada traktus portal namun tidak melihat perbaikan pada area lobular.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan skor infiltrasi sel limfosit pada traktus portal untuk kelompok kontrol normal, kontrol positif (STZ), perlakuan 1 (STZ + *Allium sativum* 500mg/kgBB) dan perlakuan 2 (STZ + *Allium sativum* 750mg/kgBB) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin. Namun tidak terdapat perbedaan skor infiltrasi sel limfosit pada area lobular untuk kelompok kontrol normal, kontrol positif (STZ), perlakuan 1 (STZ + *Allium sativum* 500mg/kgBB) dan perlakuan 2 (STZ + *Allium sativum* 750mg/kgBB) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin.

Peneliti lain disarankan melakukan penelitian terhadap organ lain yang memiliki pengaruh terhadap patofisiologi kerusakan hepar tersebut seperti organ pankreas dan jantung untuk lebih mendalami efek dari antioksidan dan antidiabetes dari bawang, serta melakukan uji lanjut mengenai dosis toksik dari ekstrak bawang putih dengan dosis yang lebih tinggi dari 750mg/kgbb.

Daftar Pustaka

1. Pusdatin. Situasi dan analisis diabetes. Jakarta Selatan : Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2020.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas edisi 9. Brussels,Belgium : International Diabetes Federation. 2019.

3. Tim Riskesdas Provinsi Lampung. Laporan Provinsi Lampung Riskesdas 2018. Jakarta : Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019.
4. Kesavanarayanan KS. Herbal formulation, DIA-2 and Rosiglitazone ameliorates hyperglycemia and hepatic steatosis in type 2 diabetic rats. Eur. Rev. Med. Pharm. Sci. 2015; 19:3107-17.
5. Masjedi F, Gol A, Dabiri S. Preventive effect of garlic (*Allium sativum* L.) on serum biochemical factors and histopathology of pancreas and liver in streptozotocin- induced diabetic rats. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2013; 12(3):325-38.
6. Szkudelski T. Streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. Exp Biol Med. 2012; 237(5):481-90.
7. Ismarani. Kajian persepsi konsumen terhadap penggunaan obat herbal (Kasus di Unisma Bekasi). Jurnal Agribisnis & Pengembangan. 2013; 4(2): 53-62.
8. Dewi M, Wijaya I, Wijayahadi N. Ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) dan ekspresi insulin serta derajat insulinitis pankreas tikus Sprague-dawley yang diinduksi streptozotocin. MEDIA MEDIKA INDONESIA. 2011; 45(2):105-112.
9. Zhai B. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (allin) in DIO mice. Sco. Rep. 2018; 8:3527.
10. Ziamajidi N. Ameliorative effects of *allium sativum* extract on iNOS gene expression and NO production in liver of streptozotocin + nicotinamide- induced diabetic rats. Ind J Clin Biochem. 2018; 33(2):147-53.
11. Souza GA. N-acetylcysteine an allium plant compound improves high- sucrose diet-induced obesity and related effect. Evid Based Complement Alterm Med. 2011.
12. Omenetti S, Brogi M, Wendy AG, Croniger CM, Eid S, Huang AY, et al. Dysregulated Intrahepatic CD4+ T- Cell Activation Drives Liver Inflammation In Ieitis-Prone SAMP1/YitFc Mice. CMGH. 2015.
13. Joung JY, Cho JH, Kim YH, Choi SH, Son CG. A literature review for the mechanisms of stress-induce liver injury. Brain Behav. 2019. 9(3): 1-8.
14. Chen Y. Allin attenuated RANKL-induced osteoclastogenesis by scavenging reactive oxygen species through inhibiting Nox1. Int. J. Mol. Sci. 2016. 17:1516.