PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN CENGKIH (*SYZYGIUM AROMATICUM*) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIK LAMBUNG TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI MINUMAN BERALKOHOL CAP TIKUS

Alexsandro Marco Agung Mawira[1], Maria Kristanti Sambuaga[2*], Meilany Feronika Durry[3]
Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi[1,2,3]
**Corresponding Author :* mksambuaga@unsrat.ac.id

ABSTRAK
Kebiasaan mengonsumsi cap tikus yang berlebihan dan dalam jangka waktu yang panjang dapat mengakibatkan kerusakan pada lambung. Daun cengkih memiliki senyawa bioaktif yang berfungsi sebagai anti-ulkus dan agen gastroprotektif terhadap kondisi gastritis. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus. Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan *post test only control group* yang menggunakan hewan uji berupa 27 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok uji. Kelompok normal tidak diberikan perlakuan. Kelompok kontrol negatif diberikan induksi cap tikus 2,16 ml. Kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun cengkih 100 mg/kgBB, kemudian setelah 2 jam diberikan induksi cap tikus 2,16 ml. Perlakuan pada tikus wistar dilakukan selama 14 hari dan pada hari ke-15, dilakukan terminasi pada semua kelompok uji. Analisis data menggunakan uji statistik *Kruskal-Wallis* kemudian dilakukan uji *post hoc Dunn-Bonferroni*. Hasil yang diperoleh pada kelompok normal dan kelompok perlakuan terdapat gambaran epitel mukosa yang tersusun normal dan gambaran deskuamasi. Kelompok kontrol negatif menunjukkan gambaran deskuamasi hingga ulserasi. Dari hasil uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$) pada semua kelompok uji. Pada uji *Dunn-Bonferroni* didapatkan perbedaan signifikan ($p = 0,021$) pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Kesimpulan yang didapatkan bahwa pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) berpengaruh secara signifikan ($p = 0,021$) terhadap gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus.

Kata kunci : cap tikus, daun cengkih, gastritis, histopatologik, lambung

ABSTRACT
The habit of consuming cap tikus excessively and for a long term period can cause damage to the stomach. Clove leaves contain bioactive compounds that have bioactivity as anti-ulcer and gastroprotective agents against gastritis conditions. This study aims to determine the effect of administrating clove leaf extract (Syzygium aromaticum) on the histopathological features of the stomach of wistar rats induced by alcoholic beverage cap tikus. This study is an experimental study with a post test only control group design that used 27 male wistar rats divided into 3 groups. The normal group received no treatment. The negative control group induced by 2,16 ml cap tikus. The treatment group was given 100 mg/kgBW of clove leaf extract, then after 2 hours will be induced by 2,16 ml cap tikus. The treatment on wistar rats was administered for 14 days and on the 15th day, all groups were terminated. Data was analyzed by Kruskal-Wallis statistical test followed by Dunn-Bonferroni post hoc test. The results observed in normal group and treatment group were showed normal mucosal epithelial surface and several desquamations. In negative control group, desquamation to ulceration was observed. The Kruskal-Wallis test results showed significant differences ($p < 0,001$) in all groups. The Dunn-Bonferroni test showed significant difference ($p = 0,021$) in negative control group and treatment group. The conclusion is that the administration of clove leaf (Syzygium aromaticum) extract significantly affected ($p = 0,021$) the histopathological features of the stomach of wistar rats induced by alcoholic beverage cap tikus.

Keywords *: cap tikus, clove leaf, gastritis, histopathology, stomach*

PENDAHULUAN

Konsumsi minuman beralkohol menjadi salah satu faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap masalah kesehatan secara global. Lemahnya pengawasan pemerintah terhadap perdagangan minuman beralkohol, menyebabkan mudahnya akses bagi semua kalangan masyarakat untuk mendapatkan minuman beralkohol. Hal ini menyebabkan peningkatan penyalahgunaan minuman beralkohol, yang apabila dikonsumsi secara berlebihan dapat memberikan dampak negatif bagi berbagai organ tubuh bahkan dapat menyebabkan kematian.(Nebraska et al., 2024; Palguna et al., 2020) Pada tahun 2024, *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan data *Global Status Report on Alcohol and Health and Treatment of Substance Use Disorders* yang mencatat ada sekitar 2,6 juta kematian di dunia disebabkan oleh konsumsi alkohol, dengan total konsumsi alkohol di seluruh dunia setara dengan 5,5 liter per penduduk berusia ≥ 15 tahun.(*World Health Organization*, 2024)

Di Indonesia, menurut hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi konsumsi minuman beralkohol pada penduduk umur ≥ 10 tahun sebesar 2,2%, dengan prevalensi tertinggi diraih oleh Nusa Tenggara Timur 15,2%, diikuti oleh Sulawesi Utara 11,4%, dan Bali 9,3%. Sulawesi Utara bukan hanya menjadi penyumbang terbesar kedua prevalensi konsumsi minuman beralkohol di Indonesia, tetapi juga menempati peringkat pertama persentase tertinggi konsumsi minuman beralkohol tradisional bening sebesar 65,9%, dengan minuman beralkohol tradisional khasnya yang terkenal yaitu cap tikus.(Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, 2023) Kebiasaan mengonsumsi cap tikus secara berlebihan dan dalam jangka waktu yang panjang dapat merusak organ lambung yang merupakan organ penting dalam sistem pencernaaan.(Lumalente et al., 2024) Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kololu, dkk (2014) pada hewan uji tikus wistar jantan yang diberikan perlakuan minuman beralkohol bir, anggur, *whisky*, dan cap tikus, didapatkan hasil gambaran histopatologik lambung gastritis akut pada pemberiaan bir, anggur, *whisky* dan gambaran gastritis akut erosif disertai nekrosis pada pemberian cap tikus dengan kadar 70%. Gastritis ini terjadi akibat iritasi pada permukaan mukosa lambung oleh sifat korosif alkohol yang menyebabkan terganggunya sekresi mukus dan merusak sel epitel lambung.(Nebraska et al., 2024)

Penggunaan obat-obatan herbal dapat menjadi pilihan alternatif yang efektif dan relatif aman untuk mengobati serta mencegah berbagai penyakit.(Lau et al., 2019) Sebagai negara dengan keanekaragaman hayatinya yang terbesar kedua setelah Brazil, Indonesia menjadi tempat tumbuhnya sekitar 80% tanaman herbal yang ada di dunia salah satunya yaitu tanaman cengkih (*Syzygium aromaticum*) yang merupakan tanaman primadona di kalangan rempah-rempah nusantara.(Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian, 2023; Simon et al., 2022; Sugiarti, 2019) Cengkih termasuk dalam komoditas sektor perkebunan yang banyak dihasilkan dan dimanfaatkan oleh masyarakat daerah Sulawesi Utara sebagai bahan baku pembuatan rokok, penyedap makanan, dan obat tradisional yang memiliki khasiat dalam mengatasi berbagai masalah penyakit, seperti penyakit rematik, batuk, asam urat, masuk angin, sakit gigi, nyeri dada dan perut, serta gangguan lambung.(Mustapa, 2020; Simon et al., 2022)

Dalam penelitian Suhendar dan Sogandi (2019), dilakukan skrining fitokimia dan analisis *Gas Chromatography Mass Spectrometry* (GCMS) terhadap ekstrak metanol daun cengkih. Hasilnya menunjukkan bahwa kandungan senyawa yang terdapat dalam daun cengkih berupa senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, glikosida, tanin, triterpenoid, fenolik, dan eugenol. Kandungan senyawa-senyawa ini yang terkandung dalam tanaman memiliki bioaktivitas sebagai anti-ulkus dan agen gastroprotektif terhadap kondisi gastritis, lewat peran mekanismenya sebagai antioksidan, antiinflamasi, analgesik, dan antibakteri.(Nabilah et al., 2024; Wahyulianingsih et al., 2016) Berdasarkan data-data di atas dan penelitian yang pernah dilakukan mengenai kandungan senyawa pada daun cengkih dan efek gastroprotektifnya,

peneliti menjadi tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian ekstrak daun cengkih terhadap gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus.

Adapun tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) terhadap gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian eksperimental dengan rancangan *post test only control group* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi, Manado pada September 2024-Januari 2025. Penelitian ini menggunakan subjek penelitian berupa hewan uji tikus wistar jantan sebanyak 27 ekor yang berusia 2-3 bulan dengan berat 150-200 gram. Subjek penelitian dibagi dalam 3 kelompok menggunakan metode *simple random sampling*, sehingga setiap kelompok terdiri dari 9 ekor tikus wistar. Sebelum penelitian dilakukan, tikus wistar ditempatkan dalam kandang untuk dilakukan adaptasi dengan lingkungan selama 14 hari dan diberikan pakan standar berupa pelet AD2 serta diberikan minum *aquadest* dari botol air yang dipasang pipet. Selanjutnya, tikus wistar dibagi berdasarkan kelompok uji yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, dan kelompok perlakuan, kemudian diberikan perlakuan yang sesuai berdasarkan kelompok uji.

Penelitian ini menggunakan cap tikus yang diproduksi oleh PT Jobubu Jarum Minahasa yang dibeli di supermarket dengan kadar 45%. Daun cengkih yang digunakan dalam penelitian ini dipetik langsung dari kebun di Desa Lelema, Kecamatan Tumpaan, Kabupaten Minahasa Selatan, Provinsi Sulawesi Utara. Daun cengkih kemudian dilakukan ekstraksi di Laboratorium Unit Pelaksana Teknis (UPT) Terpadu Universitas Sam Ratulangi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96%. Perlakuan pada tikus wistar dilakukan selama 14 hari dan sebelum mendapatkan perlakuan, tikus wistar dipuasakan selama 18 jam. Kelompok normal hanya diberikan pakan standar AD2 dan minuman *aquadest*, kelompok kontrol negatif diberikan induksi cap tikus dengan dosis 2,16 ml, dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun cengkih dengan dosis 100 mg/kgBB, kemudian setelah 2 jam diberikan induksi cap tikus dengan dosis 2,16 ml. Pada hari ke-15 dilakukan terminasi pada semua kelompok uji.

Tikus wistar yang diterminasi kemudian diambil organ lambung dan disimpan dalam wadah berisi formalin *buffer* 10%. Selanjutnya organ lambung yang diambil dilakukan pembuatan preparat sediaan histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin dan eosin. Preparat sediaan yang sudah selesai dibuat kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dan dilakukan penilaian gambaran histopatologik menggunakan sistem skoring modifikasi *Barthel Manja* berdasarkan parameter derajat kerusakan integritas epitel mukosa lambung yang dinilai pada 5 lapang pandang secara acak menggunakan pembesaran 400 kali.

Tabel 1. Sistem Skoring Modifikasi *Barthel Manja*

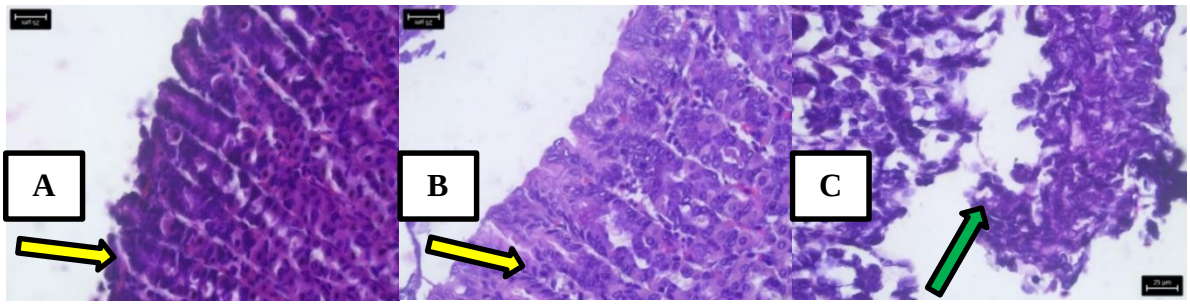
Skor	Integritas Epitel Mukosa
0	Tidak ada perubahan patologis
1	Deskuamasi epitel mukosa
2	Erosi epitel mukosa (gap 1-10 sel epitel/lesi)
3	Ulserasi epitel mukosa (gap > 10 sel epitel/lesi)

Data nilai skor yang diperoleh kemudian dianalisis menggunakan *software International Business Machines Statistical Package for The Social Sciences* (IBM SPSS) versi 30. Data dilakukan analisis dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*, apabila terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) akan dilanjutkan dengan uji *post hoc Dunn-Bonferroni* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Penelitian ini telah mendapatkan izin etik penelitian dari Komisi Etik Hewan Universitas Sam Ratulangi dengan nomor surat kelaikan etik penelitian No.18/KEH-UNSRAT/REC/2024.

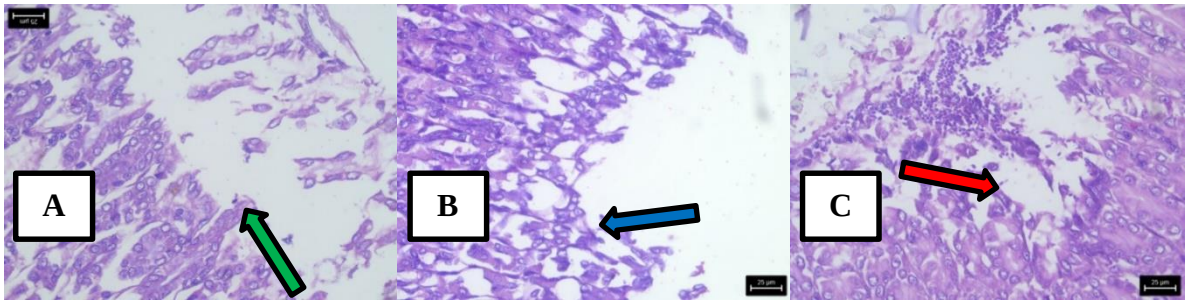
HASIL

Pada hasil pengamatan gambaran histopatologik lambung tikus wistar, didapatkan pada kelompok normal (KN) gambaran mikroskopik lambung berupa struktur epitel mukosa lambung yang normal dan terdapat beberapa gambaran terjadinya deskuamasi epitel mukosa (gambar 1).



Gambar 1. Gambaran Mikroskopik Lambung Kelompok normal
Keterangan: gambaran normal (panah kuning, skor 0) dan deskuamasi (panah hijau, skor 1). Pewarnaan: hematoksilin dan eosin. Pembesaran 400x

Pada kelompok kontrol negatif (K-), didapatkan gambaran mikroskopik lambung berupa adanya deskuamasi epitel, erosi epitel yang tidak terlalu dalam, hingga ulserasi epitel mukosa (gambar 2).



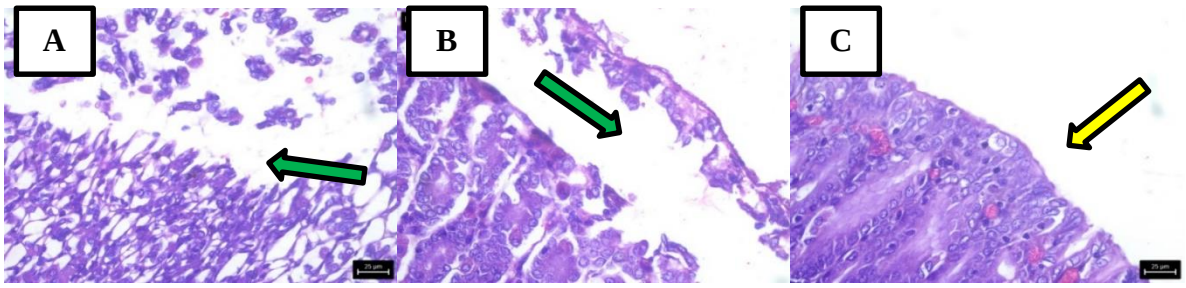
Gambar 2. Gambaran Mikroskopik Lambung Kelompok Kontrol Negatif
Keterangan: gambaran deskuamasi (panah hijau, skor 1), erosi (panah biru, skor 2), dan ulserasi (panah merah, skor 3). Pewarnaan hematoksilin dan eosin. Pembesaran 400x

Pada kelompok perlakuan (KP), menunjukkan gambaran mikroskopik lambung adanya deskuamasi epitel mukosa dan beberapa gambaran struktur normal epitel mukosa lambung (gambar 3).

Data nilai skor kerusakan integritas epitel mukosa lambung pada masing-masing kelompok uji disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Analisis Deskriptif Hasil Skoring Modifikasi *Barthel Manja*

Kelompok	N	Minumum	Maximum	Mean	Std. Deviation
KN	9	0	0,4	0,13	0,17
K-	9	1,2	2,4	1,73	0,33
KP	9	0,2	1	0,66	0,37



Gambar 3. Gambaran Mikroskopik Lambung Kelompok Perlakuan

Keterangan: gambaran normal (panah kuning, skor 0) dan deskuamasi (panah hijau, skor 1). Pewarnaan hematoksilin dan eosin. Pembesaran 400x

Pada tabel 2, data nilai skor dilakukan analisis dengan uji non-parametrik yaitu uji *Kruskal-Wallis* untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan dari kerusakan integritas epitel mukosa lambung pada ketiga kelompok uji yang dilihat dari nilai $p < 0,05$.

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

Kelompok	Mean Rank	df	Sig.
KN	6	2	< 0,001
K-	23		
KP	13		

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$) antara ketiga kelompok uji. Selanjutnya untuk mengetahui pasangan kelompok mana yang memiliki perbedaan secara signifikan akan dilakukan uji lanjutan yaitu uji *post hoc Dunn-Bonferroni* yang terlihat pada tabel 4, dikatakan terdapat perbedaan secara signifikan yang dilihat dari nilai $p < 0,05$.

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

Kelompok	KN	K-	KP
KN		0,000	0,177
K-	0,000		0,021
KP	0,177	0,021	

Tabel 4 menunjukkan bahwa adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok normal dan kelompok kontrol negatif ($p = 0,000$), begitu juga antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan ($p = 0,021$). Sedangkan pada kelompok normal dan kelompok perlakuan tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p = 0,177$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologik pada lambung tikus wistar yang dinilai berdasarkan analisis parameter kerusakan integritas epitel mukosa lambung. Berdasarkan rata-rata hasil skor, didapatkan kerusakan tertinggi pada kelompok kontrol negatif yaitu sebesar 1,73, kemudian diikuti oleh kelompok perlakuan dengan skor rata-rata 0,66, dan kelompok normal mendapatkan skor rata-rata paling rendah yaitu 0,13. Pada hasil uji statistik *Dunn-Bonferroni*, didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p = 0,000$) antara kelompok normal dan kelompok kontrol negatif. Perbedaan yang signifikan ini disebabkan oleh adanya kandungan etanol dalam minuman cap tikus yang bersifat iritatif terhadap mukosa lambung. Etanol menyebabkan sawar mukosa lambung menjadi terganggu melalui mekanisme meningkatkan produksi asam lambung oleh sel parietal dan produksi enzim pepsin oleh *chief cell*.(Sherwood, 2016; Usman, 2016) Selain itu, etanol juga mampu menghambat produksi dari PGE2 sehingga menyebabkan terjadi penurunan

sekresi mukus serta HCO_3^- oleh sel epitel permukaan dan *mucous neck cell*.(Jin et al., 2016; Zhou et al., 2020)

Etanol mampu menyebabkan kerusakan tingkat seluler pada sel epitel mukosa lambung dengan cara meningkatkan produksi dari radikal bebas ROS, sehingga sel mukosa lambung akan mengalami stress oksidatif karena ketidakmampuan mitokondria dalam memetabolisme etanol. Akibat adanya peningkatan ROS dan disfungsi mitokondria, maka sel epitel mukosa lambung dapat mengalami kematian sel, baik itu apoptosis maupun nekrosis.(Kumar et al., 2021; Avalos & Molina, 2010) Sawar mukosa lambung yang terganggu akibat induksi minuman cap tikus menyebabkan perubahan patologis pada gambaran mikroskopik lambung, Temuan ini selaras dengan penelitian Keba, dkk (2019), dimana pemberian minuman sejenis cap tikus yaitu sopi 53% dengan dosis 8 ml/kgBB pada tikus wistar menyebabkan erosi epitel mukosa lambung. Penelitian yang sesuai juga dilakukan oleh Permatasari, dkk (2020), ditemukan gambaran deskuamasi hingga erosi yang hampir mengenai seluruh permukaan mukosa lambung tikus wistar jantan yang diinduksi oleh etanol 40% dengan dosis 1,8 ml/200 grBB.

Perbedaan yang signifikan (p = 0,021) juga ditemukan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Hal ini disebabkan oleh adanya ekstrak daun cengkih yang berperan sebagai agen gastroprotektif. Temuan ini sejalan dengan penelitian Studiawan, dkk (2023) dimana pemberian kombinasi ekstrak daun cengkih dan ekstrak daun jeruk dengan dosis 1,4 g/kgBB yang diberikan secara bersamaan dengan alkohol absolut pada tikus mencit, secara signifikan (p < 0,005) menurunkan indeks ulkus, edema, perdarahan, dan kerusakan sel epitel mukosa lambung. Daun cengkih memiliki kemampuan antioksidan untuk menangkal dan menghambat ROS, hal ini dikarenakan adanya senyawa fenolik seperti eugenol, flavonoid, dan tanin yang terkandung dalam daun cengkih. Senyawa-senyawa ini bekerja sebagai antioksidan dengan cara mendonorkan elektron atau atom hidrogennya, mereduksi ion-ion logam transisi (Fe^{2+}, Cu^{2+}), menghambat enzim oksidase (NOX, XO, KPC), meningkatkan kemampuan antioksidan seluler (SOD, GSH, GPx, CAT), dan mencegah proses peroksidasi membran lipid.(Chen et al., 2023; Xue et al., 2022) Hal ini dibuktikan oleh penelitian Issac, dkk (2015), dimana pemberian ekstrak kaya polifenol dari kuncup cengkih (clovinol) pada tikus wistar dengan dosis 100 mg/kgBB yang diberikan secara bersama-sama dengan induksi etanol 80%, secara signifikan (p < 0,05) menurunkan kadar MDA yang merupakan hasil peroksidasi lipid, serta meningkatkan kadar enzim antioksidan SOD, CAT, GPx, dan GSH.

Selain memiliki kemampuan sebagai antioksidan, eugenol juga mampu meningkatkan produksi dari PGE2 yang menyebabkan peningkatan sekresi mukus dan HCO_3^- oleh sel epitel permukaan dan *mucous neck cell*.(Studiawan et al., 2023) Hal ini didukung oleh penelitian Jin, dkk (2016) mengenai pemberian ekstrak air cengkih dengan dosis 250 ml/kgBB yang diberikan secara bersamaan dengan etanol absolut pada tikus *Sprague-Dawley specific pathogen free* jantan, secara signifikan (p < 0,01) mampu menurunkan kadar MDA, meningkatkan aktivitas antioksidan GSH dan CAT, serta meningkatkan produksi PGE2. Pada penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan yang tidak signifikan (p = 0,177) antara kelompok normal dan kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan efektivitas dari pemberian ekstrak daun cengkih sebagai agen gastroprotektif pada kelompok perlakuan, sehingga mampu mengurangi kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh etanol di dalam cap tikus yang terlihat melalui gambaran mikroskopik antara kedua kelompok yang terlihat mirip.

Gambaran deskuamasi pada kelompok perlakuan terlihat lebih banyak dari kelompok normal, hal ini disebabkan karena deskuamasi yang terjadi pada kelompok perlakuan merupakan respon awal pertahanan mukosa lambung terhadap etanol untuk mencegah kerusakan yang lebih lanjut.(Rifzian, 2021) Sedangkan pada kelompok normal merupakan hasil dari proses regenerasi sel epitel mukosa lambung yang terus-menerus membelah menggantikan sel-sel yang rusak maupun mati akibat proses fisiologis.(Sherwood, 2016)

Temuan ini selaras dengan penelitian Windari (2017), dimana pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan *aquadest* 2 ml/200 grBB, terdapat gambaran deskuamasi pada mukosa lambung tikus wistar jantan. Penelitian yang sesuai juga dilakukan oleh Permatasari, dkk (2020), ditemukan gambaran mikroskopik berupa deskuamasi mukosa lambung tikus wistar jantan pada kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan *aquadest* 1,8 ml/200 grBB. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi memberikan manfaat serta pengetahuan yang baru bagi masyarakat dan terhadap penelitian selanjutnya mengenai ekstrak daun cengkih dan efeknya terhadap kerusakan lambung yang diinduksi oleh minuman beralkohol cap tikus.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak daun cengkih (*Syzygium aromaticum*) berpengaruh secara signifikan (p = 0,021) terhadap gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diinduksi minuman beralkohol cap tikus.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis berterimakasih kepada Tuhan Yesus Kristus yang karena kasih karunia dan penyertaan-Nya yang begitu besar bagi penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada keluarga untuk bantuan, dukungan, doa serta kasih sayang bagi penulis sampai saat ini, dan kepada dosen pembimbing yang selalu memberikan ilmu, masukan, saran, serta perhatian selama tahapan penyusunan karya tulis ilmiah ini, serta seluruh dosen pengajar dan staf bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi.

DAFTAR PUSTAKA

Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. (2023). Pengetahuan dan Perilaku Kesehatan. In *Survei Kesehatan Indonesia 2023* (pp. 497-499). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Barthel, M., Hapfelmeier, S., Martínez, Q, L., Kremer, M., Rohde, M., Hogardt, M., Pfeffer, K., Rüssmann, H., & Hardt, W. D. (2003). *Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host*. *American Society for Microbiology*, *71*(5), 2839–2858. https://doi.org/10.1128/IAI.71.5.2839-2858.2003

Chen, S., Wang, X., Cheng, Y., Gao, H., & Chen, X. (2023). *A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids*. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, *28*(13), 1–27. https://doi.org/10.3390/molecules28134982

Fatmawati, & Perwitasari, A. D. (2023). *The Effect of High Dosage of Iron Supplementation (Fe) Against Histopathology of Gastric Mucosa in Pregnant Strain Wistar White Rats (Rattus norvegicus*). *Journal of Indonesian Social Science*, *4*(4), 328–333. https://doi.org/10.59141/jiss.v4i04.804

Issac, A., Gopakumar, Kuttan, R., Maliakel, B., & Krishnakumar. (2015). *Safety and Anti-Ulcerogenic Activity of a Novel Polyphenol-Rich Extract of Clove Buds (Syzygium aromaticum L*). *Food & Function*, *6*(3), 842–852. https://doi.org/10.1039/C4FO00711E

Jin, S., Lee, M., Shin, I., Jeon, W., & Ha, H. (2016). *Syzygium Aromaticum Water Extract Attenuates Ethanol-Induced Gastric Injury through Antioxidant Effects in Rats. Molecular Medicine Reports*, *14*(1), 361–366. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5269

Keba, D., Sasputra, I., & Amat, A. (2019). Efek Pemberian Minuman Sopi Dibandingkan Alkohol Jenis Lainnya Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster Tikus Putih (Rattus Norvegicus) Galur Sprague Dawley. *Cendana Medical Journal*, *16*(1), 112–117. https://doi.org/10.35508/cmj.v7i1.1494

Kololu, D., Lintong, P., & Loho, L. (2014). Gambaran Histopatologis Lambung Tikus Wistar (Rattus Norvegicus) Yang Diberikan Alkohol. *Jurnal E-Biomedik, 2*(2), 442–451. https://doi.org/10.35790/ebm.2.2.2014.4997

Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2021). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th ed.). Elsevier.

Lau, S., Herman, H., & Rahmat. (2019). Studi Perbandingan Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Obat Herbal Dan Obat Sintetik Di Campagayya Kelurahan Panaikang Kota Makassar. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*, *5*(1), 33–37. https://doi.org/10.36060/jfs.v5i1.38

Lumalente, J., Anis, F., & Mamangkey, R. (2024). Tinjauan Yuridis Tentang Larangan Penjualan Minuman Beralkohol (Cap Tikus) pada Anak Dibawah Umur yang Bisa Menciptakan Perilaku Negatif Anak di Kota Manado. *Lex Privatum*, *13*(4).

Avalos, M. S., & Molina, S. A. (2010). Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *7*(12), 4281–4304. https://doi.org/10.3390/ijerph7124281

Mustapa, M. A. (2020). Tanaman Cengkeh. In *Penelusuran Senyawa Tumbuhan Cengkeh* (pp. 67–70). Media Madani

Nabilah, A., Handharyani, E., Sutardi, L., & Mustika, A. (2024). Aktivitas Gastroprotektif Infusa Serai Wangi terhadap Gastritis Akut pada Tikus Sprague dawley. *Acta Veterinaria Indonesiana*, *12*(1), 17–24. https://doi.org/10.29244/avi.12.1.17-24

Nebraska, M., Wulan, A., Jausal, A., & Rudiyanto, W. (2024). Kerusakan Lambung Akibat Konsumsi Alkohol: Dampak dan Penanganannya. *Medical Profession Journal of Lampung*, *14*(3), 482–487. https://doi.org/10.53089/medula.v14i3.984

Palguna, I., Kamayani, M., & Suindrayasa, I. (2020). Hubungan Perilaku Konsumsi Minuman Beralkohol Dengan Gejala Gastritis Pada Sekaa Teruna Teruni (Stt) Di Desa Pangsan, Kecamatan Petang, Kabupaten Badung. *Community of Publishing in Nursing*, *8*(4), 425–431. https://doi.org/10.24843/coping.2020.v08.i04.p11

Permatasari, D. A., Kartikadewi, A., Rohmani, A., & Yazid, N. (2020). Kersen Leaf (Muntingia Calabura L.) Extract Prevents Gastric Damage of Wistar Rats Exposed to 40% Ethanol. *Jurnal Saintika Medika*, *16*(2), 159–167. https://doi.org/10.22219/sm.Vol16.SMUMM2.11368

Pusat Data dan Sistem Informasi Pertanian. (2023). Kesimpulan. In *Buku Outlook Komoditas Perkebunan Cengkeh* (pp. 53-54). Sekretariat Jenderal Kementerian Pertanian.

Rifzian, M. (2021). Efek Protektif Ekstrak Daun Alpukat (Persea Americana Mill.) Terhadap Gastritis Yang Diinduksi Oleh Aspirin. *Jurnal Medika Hutama*, *3*(1), 1480–1487.

Sherwood, L. (2016). The Digestive System. In *Human Physiology From Cells to Systems* (9th ed., pp. 625–635). Cengage Learning.

Simon, F., Porong, J., & Ogie, T. (2022). Kajian Teknik Budidaya Tanaman Cengkeh (Syzygium aromaticum L.) Di Kabupaten Kepulauan Sangihe. *Jurnal Agroekoteknologi Terapan*, *3*(2), 153–166. https://doi.org/10.35791/jat.v3i2.38269

Studiawan, H., Sukardiman, Lazulfa, I., & Handayani, R. (2023). Anti-Gastritis Activity Of Cloves (Eugenia Caryophyllata Thunberg) And Lime (Citrus Aurantifolia) Leaf Extracts Combination In Absolute Alcohol Induced-Gastric Injury Mice. *Pharmacognosy Journal*, *15*(3), 378–384. https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.88

Sugiarti, H. (2019). Gambaran Pengetahuan Masyarakat Tentang Penggunaan Obat Tradisional Sebagai Swamedikasi Nyeri Di Desa Sidakaton Kabupaten Tegal. *Program Studi Diii Farmasi Politeknik Harapan Bersama Tegal*, *09*, 1–6.

Suhendar, U., & Sogandi, S. (2019). Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Cengkeh (Syzygium aromaticum) Sebagai Inhibitor Streptococcus mutans. *Al-Kauniyah: Jurnal Biologi*, *12*(2), 229–239. https://doi.org/10.15408/kauniyah.v12i2.12251

Usman, S. (2016). Tingkat Kerusakan Mukosa Lambung pada Tikus Model yang Dinduksi Etanol. *Mutiara Medika Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, *16*(1), 33–40. https://doi.org/10.18196/mmjkk.v16i1.5402

Wahyulianingsih, Handayani, S., & Malik, A. (2016). Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Daun Cengkeh (Syzygium aromaticum (L.) Merr & Perry). *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, *3*(2), 188–193. https://doi.org/10.33096/jffi.v3i2.221

Windari, T. (2017). Peranan Ekstrak Bawang Dayak (Eleutherine palmifolia) Sebagai Agen Anti Tukak Lambung (Peptic Ulcer) Pada Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Jantan Yang Diinduksi Etanol. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, *5*(1), 61–70.

World Health Organization. (2024). *Alcohol Consumption, Alcohol-Related Harm and Policy Responses. In Global Status Report on Alcohol and Health and Treatment of Substances Use Disorders* (pp. xi-xii). *World Health Organization*.

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*, 1–25. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1002147

Zhou, D., Yang, Q., Tian, T., Chang, Y., Li, Y., Duan, L.-R., Li, H., & Wang, S.-W. (2020). *Gastroprotective Effect of Gallic Acid Against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats: Involvement of The Nrf2/HO-1 Signaling and Anti-Apoptosis Role*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *126*. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110075