Pengaruh Pemberian Aspirin terhadap Gambaran Histopatologi Mukosa Gaster Mencit

Moammar Rizky Farhan[1], Meta Zulyati Oktora[2*], Dita Hasni[3]
[1] Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang
e-mail: 1710070100035@student.unbrah.ac.id
[2]Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang, Indonesia
[*]Email korespondensi: metazulyantioktora@fk.unbrah.ac.id
[3] Bagian farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang, Indonesia
e-mail: ditahasni@fk.unbrah.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: December, 11, 2022

Revised: December, 20, 2022

Available online: December, 31, 2022

KEYWORDS/KATA KUNCI

Aspirin, Histopathologic, Gastric, Mice (Mus musculus)

CORRESPONDENCE

E-mail:

metazulyantioktora@fk.unbrah.ac.id

A B S T R A C T

Aspirin is a group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that are widely used by the public to treat rheumatic diseases. Apart from its anti-inflammatory role, aspirin is also an anti-thrombotic agent used in coronary heart disease (CHD) to prevent platelet aggregation. Aspirin is also a potent anipyretic. To determine the gastric mucosal histopathology of mice after being induced by apirin. The scope of the research is Medical Pathology, Anatomy and Pharmacology. The research was conducted at the Pharmacology Laboratory of the Faculty of Pharmacy, Andalas University and for reading the results at the Anatomical Pathology Laboratory, Faculty of Medicine, Baiturrahmah University. This research was conducted in March 2020 - January 2021. This research is a laboratory experimental. The samples used in this study were mice (Mus Musculus) aged 4-6 weeks with a body weight ranging from 18-20 grams. A sample of 18 mice was divided into 2 treatment groups, namely, positive and negative control samples. Aspirin was administered orally using a sonde for 3 consecutive weeks in positive control samples, and negative control samples were not treated. On the 27th day the termination was performed, the stomach was taken and histopathological preparations were made. The results of this study of 9 samples found 22.2% (2 samples) experienced desquamation, 44.4% (4 samples) experienced erosion, 33.3% (3 samples) experienced ulceration. Desquamation characteristics can be seen from the peeling of the uppermost layer of the gastric mucosa. And erosion can be seen from the loss of some areas of the gastric mucosa. Then for ulceration where the entire thickness of the mucosa is lost. There was a change in the picture in the gastric mucosa histopathology of mice (Mus musculus) after being induced by aspirin.

INTRODUCTION

Gaster adalah organ berongga besar yang serupa dengan kantung yang terletak intraperitoneal di epigastrium kiri di celah lobus hepatis sinistra dan limpa. Gaster berfungsi mensekresi asam gaster dan juga mukus gaster.[1,2] Gaster dapat terganggu oleh beberapa faktor sehingga mengakibatkan penyakit klinis seperti gastritis akut, gastritis kronik, ulkus peptik sampai karsinoma gaster. Gastritis akut merupakan aktifitas meradangnya daerah mukosa yang sifatnya akut dikarenakan konsumsi obat antiinflmasi non-streoid (NSAID), di mana yang paling umum yaitu aspirin dengan dosis tinggi, mengkonsumsi alkohol yang berlebih,

perokok aktif, perawatan kemoterapi antikanker dan penyebab lainnya.[3,4] World Health Organization (WHO) mengadakan tinjauan terhadap beberapa negara dunia dan dari angka kejadian gastritis di dunia, Inggris (22%), Cina (31%), Jepang (14%), Kanada (35%), dan Perancis (29,5%). Di dunia insiden penyakit gastritis sekitar 1,8 – 2,1 juta dari jumlah penduduk setiap tahun. Insiden terjadinya gastrtis di Asia Tenggara sekitar 583.635 dari jumlah penduduk setiap tahunnya. Berdasarkan profil penyakit di Indonesia tahun 2011, gastritis menjadi salah satu penyakit pada pasien rawat inap di rumah sakit di Indonesia dengan total 33.580 kasus di tahun 2010. Berdasarkan penelitian dan pengamatan yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan RI, angka kejadian gastritis tahun 2012 – 2013 di beberapa kota di Indonesia ada yang tingginya mencapai 91,6% yaitu kota Medan, Surabaya (31,4%), Denpasar (46%), Jakarta (50%), Bandung (30,5%), Palembang (35,5%), Pontianak (31,5%), di mana hal tersebut disebabkan oleh pola makan yang kurang sehat. Presentase dari angka kejadian penyakit gastritis di Indonesia menurut WHO tahun 2014 adalah 45,9%. Angka kejadian gastritis pada beberapa daerah di Indonesia cukup tinggi dengan prevalensi 274.396 kasus dari 238.452.952 jiwa penduduk. Gastritis turut menjelma menjadi satu dari 10 penyakit yang cukup mendominasi pada pasien rawat jalan di rumah sakit di Indonesia dengan total 45,154 (5,6%) kasus pada tahun 2014.4,5 Salah satu penyebab gastritis adalah penggunaan obat antiinflamasi non – steroid yaitu aspirin.[6] Aspirin termasuk kelompok obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang banyak digunakan masyarakat untuk mengobati penyakit rematik.[7-9] Disamping perannya menjadi anti-inflamasi, aspirin ialah agen anti-trombotik umum yang digunakan pada penyakit jantung koroner (PJK) untuk mencegah agregasi pada trombosit.[10] Pemakaian aspirin sangat erat digunakan untuk mengatasi rasa nyeri, walaupun aspirin juga merupakan antipiretik yang ampuh. Food Drugs Administration (FDA) menyepakati pemakaian aspirin dosis 325 mg/hari untuk preventing utama pada infark miokard dan dianjurkan supaya pemakaian obat digunakan dengan cermat. Obat ini sangat baik dikonsumsi apabila telah mendapat persetujuan dokter, kemudian dipakai sebagai pelengkap dalam meminimalisir kemungkinan terjadinya vaskuler sekunder semisal infark miokard akut (IMA).[10] Pengaruh dosis aspirin mampu menimbulkan kelainan pada gaster. Rerata takaran sebagai anti inflamasi 3,2-4 g setiap hari, dibandingkan untuk anak berkisar 50-75 mg/kg BB/hari. Gangguan gaster yang mungkin diakibatkan aspirin yaitu gastritis dan gastropati.[11] Pembelajaran riset dan epidemiologik terbukti menyatakan didapati kenaikan kasus ulkus gaster dengan penggunaan aspirin dosis besar. Gastritis dampak aspirin ditimbulkan karena terkikisnya mukosa gaster oleh tablet aspirin yang gagal melebur sempurna, peresapan kembali oleh gaster, atau adanya kendala pada pembentukan prostaglandin.[11]

Berdasarkan farmakodinamikanya aspirin mempunyai dampak analgesik, antipiretik, antiinflamasi, anti platelet, dan efek urikosurik. Efek analgesik didapat dari bagian sistem syaraf pusat, di hipotalamus. Pada tingkat toksik aspirin mengakibatkan keluhan sakit kepala. Untuk analgesik bermacam - macam 300-1000 mg dalam 3-4 kali pemberian/hari. Dampak antipiretik mampu merendahkab suhu tubuh pada orang dengan demam melalui kinerja obat di termoreseptor hipotalamus dan pusat pengatur suhu. Turunnya suhu tubuh pada kasus dikarenakan dampak sekunder vasodilatasi oleh aspirin terutama di daerah kulit dan meningkatkan produksi keringat.[11] Dampak anti-inflamasi berupa zat hambat

non-selektif kedua isoform cyclo-oxygenase (COX). Salisilat minim pengaruhnya menahan kedua isoform bila menimbang kelompok COX lainnya. Salisilat takaran besar (5-8 g/hari) dipakai dalam mengatasi keluhan reumatik dan inflamasi lainnya. Pertambahan permeabilitas kapiler sewaktu radang atau inflamasi mengalami penurunan karena salisilat menangkal terbentuknya udem, eksudasi seluler, dan nyeri. Kinerja dalam menahan respon imun seluler tampaknya menunjang dampak terapeutiknya. Dampak anti-agregasi trombosit aspirin digunakan guna pencegahan terjadinya trombosis. Mengkonsumsi aspirin 80 mg sehari menyebabkan terjadinya lama durasi waktu perdarahan dan dampaknya berubah berlipatlipat hebat apabila penggunaan diteruskan dalam 7 hari ke depan. Kejadian tersebut dapat terjadi dikarenakan akibat penghambatan trombosit oleh COX bersifat ireversible. Maka dari pada itu efek antitrombotik dari aspirin berlangsung 8-10 hari (sesuai usia trombosit).[11] Penggunaan aspirin menyebabkan rasa kurang nyaman pada epigastrium seperti mual dan muntah karena adanya peradangan pada gaster (gastritis akut). Gastritis akut mampu meningkat ke gastritis erosif, ulserasi yang dilengkapi pendarahan, hematemesis, atau melena pada kasus yang berat. Gastritis yang disebabkan oleh obat-obatan disebut gastritis diinduksi obat (chemical gastritis, chemical/reactive gastrophaty). Gastritis yang lama oleh obat-obatan anti inflamasi menjadi pencetus terjadinya gastritis hemoragik.[11]

METHOD

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang untuk pembacaan hasil. Untuk perawatan mencit keseluruhan dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Andalas sampai diambil gasternya lalu pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang. Penelitian dari bulan Maret 2020 – Januari 2021. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik. Perlakuan yang diberikan adalah pemberian Aspirin 0,26 cc menggunakan Mencit (mus musculus). Populasi terjangkau penelitian ini adalah Mencit (mus musculus) jantan, dengan usia 4-6 minggu berat badan 18-20 gram, sehat, dan tidak ada kelainan anatomi.

RESULT AND DISCUSSION

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah Padang untuk pembacaan hasil. Untuk perawatan mencit keseluruhan dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Andalas sampai diambil gasternya lalu pembuatan preparat histopatologi dilakukan di Laboratorium Rumah Sakit Islam Siti Rahmah Padang. Penelitian dari bulan Maret 2020 – Januari 2021. Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorik. Perlakuan yang diberikan adalah pemberian Aspirin 0,26 cc menggunakan Mencit (mus musculus). Populasi terjangkau penelitian ini adalah Mencit (mus musculus) jantan, dengan usia 4-6 minggu berat badan 18-20 gram, sehat, dan tidak ada kelainan anatomi.

Pada penelitian ini menggunakan 18 ekor mencit yang dibagi menjadi 9 sampel kontrol negatif dan 9 sampel perlakuan positif. Sampel perlakuan positif diinduksi aspirin sedangkan sampel kontrol negatif tidak diberikan aspirin. Gambaran histologi gaster dari 18 sampel mencit tersebut diketahui bahwa 9 sampel kontrol negatif menunjukkan kondisi normal. Pada sampel perlakuan positif menunjukkan adanya kerusakan dengan derajat yang berbeda dalam 1 lapangan pandang. Ada yang mengalami deskuamasi, di mana dapat dilihat dari adanya pengelupasan pada lapisan paling atas dari mukosa gaster. Kemudian erosi, terlihat dari hilangnya

sebagian daerah mukosa gaster. Lalu terakhir ulserasi di mana hilangnya seluruh tebal mukosa.[12]

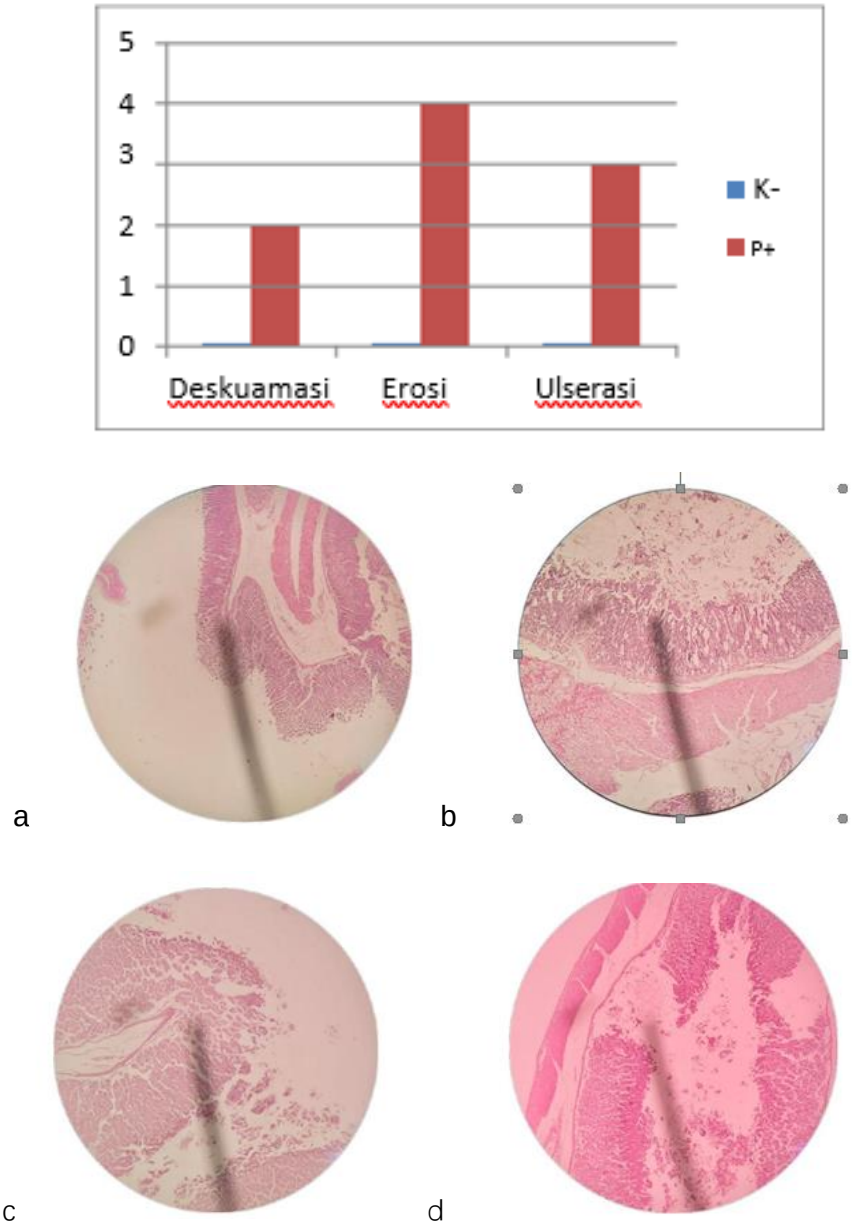
Hasil pengamatan pada sampel kontrol negatif dimana keadaan mukosa lambung normal disebabkan karena kelompok ini hanya diberi makan dan akuades. Vaskularisasi dan sawar lambung dalam keadaan normal sehingga mampu memproteksi lambung. Vaskularisasi yang baik dapat membuat regenerasi sel menjadi baik karena terpenuhinya nutrisi dan oksigen dengan baik. Sawar lambung pada kondisi normal juga memproteksi lambung dari HCl dan difusi balik H^{+}. Mencit yang tidak mendapat perlakuan juga memiliki gambaran histologi lambung yang sesuai dengan ciri lambung normal yaitu terdiri dari lapisan mukosa, submukosa, muskularis, dan serosa dan hasil ini juga sesuai dengan penelitian Shafira, Kairupan, Durry (2016).[13]

Tabel 1. Perbandingan Sampel Kontrol Negatif dan Perlakuan Positif

	Berat Badan (gr)	Dosis (cc)	Klasifikasi Kerusakan	Derajat Kerusakan
Sampel K-	25	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	29	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	30	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	31	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	28	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	29	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	28	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	28	Tidak diberi	Normal	Tidak ada
	23	Tidak diberi	Normal	Tidak ada

	Berat Badan (gr)	Dosis (cc)	Klasifikasi Kerusakan	Derajat Kerusakan
Sampel P+	35	0,46	Ulserasi	3
	27	0,35	Erosi	2
	29	0,38	Erosi	2
	30	0,39	Deskuamasi	1
	28	0,36	Erosi	2
	28	0,36	Ulserasi	3
	28	0,36	Deskuamasi	1
	33	0,43	Ulserasi	3
	33	0,43	Erosi	2

Grafik 1. Perbandingan Sampel Kontrol Negatif dan Perlakuan Positif



Gambar 1. Gambaran mikroskopik gaster mencit (a) Kontrol negatif (HE, 40x). Epitel mukosa gaster terlihat utuh. (b) Perlakuan positif (HE, 40x). Epitel mukosa gaster terlihat deskuamasi (skor 1). (c) Epitel mukosa gaster terlihat erosi (skor 2). (d) Epitel mukosa gaster terlihat ulserasi (skor 3).

Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami proses absorpsi, metabolisme, distribusi, dan ekskresi. Bila kita mengkonsumsi obat yang tidak sesuai aturan apalagi dengan dosis yang berlebih atau menumpuk, maka hal yang didapat bukan lah efek terapi melainkan efek toksik yang dapat merugikan tubuh. Berbeda hal nya dengan efek samping di mana efek samping merupakan efek yang tidak diinginkan terjadi ketika kita mengkonsumsi obat dengan dosis tertentu. Berdasarkan penelitian ini yaitu gaster setelah diinduksi aspirin. Peradangan gaster pada sampel kontrol positif terjadi akibat induksi aspirin. Di mana aspirin menghambat sintesis

prostaglandin yang menyebabkan peningkatan keasaman lambung dan penurunan sekresi mukus (sebagai pelindung mukosa lambung). Kerusakan gaster oleh aspirin melalui 2 mekanisme yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal karena aspirin bersifat asam lipofilik sehingga mempermudah terperangkapnya ion hidrogen masuk ke mukosa dan menimbulkan kerusakan. Pada penelitian ini paparan aspirin pada sampel kelompok positif dilihat dengan adanya gambaran deskuamasi dengan bentuk seperti terkelupas, kemudian erosi hilangnya sebagian daerah mukosa, dan ulserasi hilangnya semua ketebalan mukosa gaster. Semua dilihat melalui mikroskop.[13]

Mekanisme kerusakan yang ditimbulkan oleh Aspirin terhadap mukosa gaster kemungkinan diakibatkan oleh sekresi asam lambung yang berlebih. Fase lambung berperan pada peningkatan sekresi lambung saat ada rangsangan seperti protein, peregangan kafein dan alkohol bagi orang yang mengkonsumsi zat berkafein dan alkohol, melalui jalur eferen yang tumpang tindih. Protein di gaster merangsang kemoreseptor yang mengaktifkan pleksus saraf simpatik yang selanjutnya merangsang sel sekretorik. Protein menyebabkan pengaktifan serat vagus ekstrinsik ke gaster. Aktivitas vagus semakin meningkatkan saraf instrinsik pada sel sekretorik dan memicu pelepasan gastrin. Protein juga secara langsung merangsang pengeluarn gastrin. Gastrin adalah perangsang kuat bagi sekresi HCl dan pepsinogen lebih lanjut serta menyebabkan pengeluaran histamin yang semakin meningkatkan sekresi HCl. Melalui jalur-jalur yang sinergistik dan tumpang tindih ini, protein menginduksi getah lambung yang sangat asam dan kaya pepsin, melanjutkan pencernaan protein yang memicu proses ini. Ketika Aspirin teregang oleh makanan kaya protein yang perlu dicerna, respons-respons sekretorik ini merupakan hal yang sesuai. Kafein dan alkohol juga merangsang sekresi getah lambung yang sangat asam, meskipun tidak terdapat dalam makanan. Asam yang tidak dibutuhkan ini dapat mengiritasi lapisan dalam gaster. Iritasi yang ditimbulkan berupa deskuamasi, erosi, dan ulserasi yang mempengaruhi ketebalan mukosa gaster.[14]

Efek sinergis peningkatan produksi asam lambung akibat konsumsi aspirin mengakibatkan pajanan asam lambung dengan jumlah yang berlebihan. Pajanan suatu zat toksik yang bersifat kronis atau dengan dosis yang tinggi dapat menginduksi terjadinya suatu proses inflamasi yang bersifat kronik. Sel limfosit T dan B dapat termobilisasi ke jaringan cedera melalui mekanisme yang diperantarai non-imun. Limfosit T memiliki hubungan timbal balik terhadap makrofag pada inflamasi kronik. Limfosit T pada mulanya teraktivasi oleh mediator inflamasi seperti metabolit-metabolit asam arakidonat, oksigen toksik, dan nitrit oksida yang dilepaskan akibat cedera jaringan. Limfosit teraktivasi kemudian menghasilkan mediator, termasuk interferon gamma (IFN-γ), yaitu suatu sitokin perangsang utama. untuk mengaktivasi monosit dan makrofag. Makrofag teraktivasi selanjutnya melepaskan sitokin, yaitu interleukin-1 beta (IL-1β) dan faktor nekrosis tumor (TNF), yang lebih jauh mengaktivasi limfosit dan jenis sel lainnya. Hasil akhirnya adalah adanya fokus radang, yaitu tempat makrofag dan sel T secara presisten dapat saling merangsang satu sama lain sampai cedera jaringan hilang. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Watanabe *et al* (2001) menunjukkan bahwa induksi peningkatan asam lambung mengakibatkan peningkatan kadar IL-1β secara bermakna yang selanjutnya menginduksi terjadinya inflamasi dan ulserasi pada mukosa gaster mencit.[15-16]

Proses peradangan akut memiliki 2 komponen utama yaitu perubahan vaskular dan emigrasi leukosit dan mikrosirkulasi. Perubahan vaskular pada inflamasi akut ditandai dengan peningkatan aliran darah kapiler akibat dilatasi kapiler dan arteriol. Pada penelitian didapatkan adanya dilatasi pembuluh darah sesuai dengan teori mengenai perubahan vaskular akut. Perubahan - perubahan vaskluar tersebut menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular menghasilkan suatu eksudat cairan ekstravaskular yang kaya protein sehingga terbentuk akumulasi cairan yang disebut edema, seperti yang terlihat pada gambaran histopatologik gaster mencit.[17]

Penelitian yang telah diuji menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada sampel kontrol negatif dan sampel perlakuan positif. Hal ini membuktikan aspirin sebagai faktor agresif lambung yang menyebabkan adanya perubahan pada gambaran histopatologi gaster mencit setelah diinduksi aspirin serta menyebabkan vasokonstriksi karena menghambat siklooksigenase, di mana aspirin juga menghambat terbentuknya prostasiklin PGI2 yang dapat memproteksi lambung. Aspirin meningkatkan keasaman lambung yang tidak langsung merupakan efek dari penurunan sintesis prostaglandin.[18]

KESIMPULAN

Pemberian Aspirin dengan dosis 0,26 cc selama 21 hari berturut – turut memiliki pengaruh terhadap gambaran histologi gaster mencit. Dengan hasil penelitian ini dari 9 sampel didapatkan 22,2 % (2 sampel) mengalami deskuamasi, 44,4 % (4 sampel) mengalami erosi, 33,3 % (3 sampel) mengalami ulserasi. Diperlukan penelitian lebih lanjut apakah peningkatan dosis bertahap dapat meningkatkan kerusakan gaster mencit yang lebih parah. Untuk penelitian jangka lama penggunaan propolis sangat menunjang untuk mengurangi perubahan histopatologi gaster mencit. Untuk daya tahan yang lebih baik dan perlakuan/eksperimen yang lebih berat penggunaan hewan tikus bisa menjadi rekomendasi.[19]

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada laboratorium farmasi UNAND, laboratorium Patologi Anatomi FK Unbrah Padang serta semua pihak yang sudah membantu penelitian ini.

REFERENCES

1. Paulsen F. & J. Waschke. 2013. Sobotta Atlas Anatomi Manusia : Anatomi Umum dan Muskuloskeletal. Penerjemah : Brahm U. Penerbit. Jakarta : EGC.
2. Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 12. Jakarta : EGC, 1022.
3. Abbas, A.K., Aster, JC., dan Kumar, V. 2015. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 9. Singapura: Elsevier Saunders.
4. Sundalangi, C. F., Loho, L., & Kairupan, C. F. (2016). Gambaran histopatologik lambung tikus wistar yang diberikan ekstrak daun sirsak (Annona muricata L.) setelah induksi aspirin. Jurnal E-Biomedik, 4(1). https://doi.org/10.35790/ebm.4.1.2016.12223
5. Depkes RI. Profil Data Kesehatan Indonesia Tahun 2014. Agustus 2015. [cited 6 Februari 2018]. Available from: http//www.depkes.go.id/ Downloads.PROFIL_DATA_KESEHATAN_IN DONESIA_TAHUN_2014.pdf.
6. Amrulloh, F. M., & Utami, N. (2016). Hubungan Konsumsi OAINS terhadap Gastritis. Jurnal Majority, 5(5), 18–21. http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majo rity/article/view/917
7. Furst DE, Ulrich RW. Obat-obat antireumatik pemodifikasi-penyakit, analgesik nonopioid dan obat-obat untuk pirai. In: nirmala WK, Yesdelita N, Susanto D, Dany F, editors. Farmakologi

Dasar dan Klinik [Diterjemahkan dari: Katzung BG, editor. Basic & Clinical Pharmacology (Tenth Edition)]. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2007; p. 589-609.
8. Syamsudin. Buku Ajar Farmakologi Efek Samping Obat. Salemba Medika. Jakarta. 2011.
9. Abdullah, M., dan Gunawan, J. 2012. Dispepsia. CDK-197/volume 39 nomor 9 tahun 2012.
10. Guyton AC, Hall JE. Hemostasis dan pembekuan darah. Dalam: Hardjanto T, Tanzil A, editor. Guyton dan hall nuku ajar fisiologi kedokteran. Edisi 12 singapura: elsevier; 2014.
11. Lintong, P. M., & Loho, L. L. (n.d.). Setelah Diinduksi Dengan Aspirin. 38–45.
12. Shehab AA, Mahdy AA. Effects of oral administration of formaldehyde on albino rat stomach; light and scanning electron microscopic study. Egypt J Histol. 2011; 34(4):662-73
13. Shafira, A. N., Kairupan, C. F., & Durry, M. F. (2016). Gambaran histopatologik lambung tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi asam mefenamat dan diberi susu kental manis. Jurnal E-Biomedik, 4(2). https://doi.org/10.35790/ebm.4.2.2016.14687
14. Lauree S. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. 6 ed. Jakarta: EGC; 2011.
15. Katerina S, Suharto G, Margawati A. Pengaruh formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap gambaran histopatologis gaster tikus wistar. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2012.
16. Boeniger MF. Formate in urin as a biological indicator of formaldehyde exposure: a review. Am Ind Hyg Assoc J. 2010;48(11):900-8.
17. Kumar, Cotran, Robbins. Inflamasi Akut dan Kronik. Dalam: Hartanto H, Darmaniah N, Asroruddin M, editor. Buku Ajar Patologi. Edisi ke-7. Jakarta: Penerbit Kedokteran EGC, 2007; h. 35-56.
18. Wilmana F, Gan S. Analgesik-Antipiretik, Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya. Dalam: Gunawan SG, Nafrialdi RS, Elysabeth, editors. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2012. H. 230-46.
19. Hewan, D., Pb, J., & Denpasar, S. (2017). Studi Histopatologis Lambung Tikus Putih yang diberi ParasetamoldanSuplementasiPropolis (HISTOPATHOLOGICAL STUDY ON WHITE RATS' GASTRIC GIVEN PARACETAMOL AND PROPOLIS SUPPLEMENTATION). Buletin Veteriner Udayana, 9(1), 94–99. https://doi.org/10.21531/bulvet.2017.9.1.94