



**PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN DOSIS TOKSIK PER
ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
GASTER, DUODENUM, DAN JEJUNUM TIKUS WISTAR**

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

**Disusun oleh :
Dindarti Nuraeni
G2A 003 058**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

HALAMAN PENGESAHAN

Nama : DINDARTI NURAENI
NIM : G2A003058
Fakultas : Kedokteran
Universitas : Diponegoro
Tingkat : Program Pendidikan Sarjana
Bidang Keilmuan : Ilmu Kedokteran Forensik
Judul : Pengaruh Pemberian Aspirin Dosis Toksik Per
Oral Terhadap Gambaran Histopatologi Gaster,
Duodenum, dan Jejunum Tikus Wistar
Pembimbing : dr. Gatot Suharto, SpF, MKes.DFM, SH
Diajukan : 7 Agustus 2007

Karya tulis Ilmiah ini telah diuji dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 28 Juli 2007 dan telah diperbaiki sesuai saran-saran yang diberikan.

TIM PENGUJI
Ketua Penguji,

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, Ph.D
NIP. 132 149 104

Penguji,

Pembimbing,

dr. Arif Rahman Sadad, Mmed.Si, SpF
NIP. 140 370 013

dr. Gatot Suharto, SpF, MKes.DFM, SH
NIP. 131 610 341

THE EFFECT OF TOXIC DOSAGE OF ASPIRIN TO HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE OF WISTAR'S STOMACH, DUODENUM, AND JEJUNUM

Dindarti Nuraeni¹, Gatot Suharto²

Abstract

Background: Aspirin (acetylsalicylic acid) is known as non-steroidal anti-inflammatory drugs or NSAIDs and used in the treatment of mild to moderate pain. Aspirin is widely spread and sold over the counter for self medicating purposes, so that the probability of aspirin poisoning will be greater. Aspirin causes desquamation of surface epithelial cells and decreases the mucous secretion by particular mechanism of action: suppress the synthesis of prostaglandin and thromboxane. Side effects of aspirin especially perform at gastrointestinal tract. In common dosage the most serious effect is gaster's disorder by irritating the gaster's mucosa.

Objective: Observing the histopathological appearance of Wistar's gaster, duodenum, and jejunum after administered aspirin with toxic dosage.

Method: This research was an experimental study with post test only with control group design. The samples were 12 Wistar male rats which were divided into two groups. The control group (K): with no treatment, treatment group (P): were given 3,15 mg/g BW. The significant differences between control group and treatment group were tested by using Independent t-test or Mann-Whitney test. Meanwhile the significant differences among the assessment of treatment group were tested by using Kruskal-Wallis test and then continued by Mann-Whitney test.

Result: Independent t-test between group K and P with assessment at gaster and duodenum show significant difference ($p = 0,000$). In Mann-Whitney test between group K and P with assessment at jejunum also show significant difference ($p = 0,019$). In Kruskal-Wallis test between assessment of treatment group also show significant difference ($p = 0,024$), so it continues with Mann-Whitney test which only show significant difference between gaster and duodenum ($p = 0,004$).

Conclusion: There were effects between administrating 3,15 mg/g BW aspirin to histopathological appearance of Wistar's gaster, duodenum, and jejunum, and the worst damage was found in duodenum. The histopathological level changes were in the form of mucosal epithelial integrity.

Keywords: Aspirin, mucosal epithelial integrity, Gaster, Duodenum, Jejunum.

¹ Medical student of Diponegoro University

² Forensic lecturer of Medical Faculty of Diponegoro University

PENGARUH PEMBERIAN ASPIRIN DOSIS TOKSIK PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI GASTER, DUODENUM, DAN JEJUNUM TIKUS WISTAR

Dindarti Nuraeni¹, Gatot Suharto²

ABSTRAK

Latar Belakang: Aspirin (*acetyl salicylic acid*) merupakan salah satu jenis *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* or NSAIDs yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang. Aspirin dijual secara bebas dan tersebar luas di masyarakat untuk pengobatan sendiri, maka kemungkinan untuk terjadi keracunan aspirin akan lebih besar. Aspirin menyebabkan pengelupasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus dengan mekanisme kerja utama menekan produksi prostaglandin dan tromboksan. Efek samping penggunaan aspirin terutama nampak pada traktus gastrointestinal. Pada dosis biasa, efek aspirin yang paling berbahaya adalah gangguan gaster oleh adanya iritasi mukosa gaster.

Tujuan: Menilai gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar setelah pemberian aspirin dosis toksik peroral.

Metode: penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only with control group*. Sampel penelitian adalah 12 ekor tikus Wistar jantan yang terbagi dalam 2 kelompok. Kelompok Kontrol (K): tidak diberi perlakuan; kelompok Perlakuan (P): diberi Aspirin 3,15 mg/g BB. Uji beda antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menggunakan uji t tidak berpasangan atau uji *Mann-Whitney*. Sedangkan uji beda antar penilaian pada kelompok perlakuan menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

Hasil: Uji t tidak berpasangan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan penilaian pada gaster dan duodenum menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,000$). Pada uji *Mann-Whitney* antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan penilaian pada jejunum juga menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,019$). Demikian halnya pada uji *Kruskal-Wallis* pada uji beda antar penilaian pada kelompok perlakuan yang menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,024$), sehingga dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney* yang hanya menunjukkan perbedaan yang bermakna pada uji beda antara penilaian gaster dengan duodenum kelompok perlakuan ($p = 0,004$).

Kesimpulan: Terdapat pengaruh antara pemberian aspirin dosis 3,15 mg/g BB terhadap gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar, dan kerusakan terberat dijumpai pada duodenum. Derajat perubahan struktur histopatologis ini berupa perubahan integritas epitel mukosa.

Kata kunci: Aspirin, integritas epitel mukosa, Gaster, Duodenum, Jejunum.

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Aspirin atau *acetyl salicylic acid* yang termasuk dalam golongan salisilat merupakan salah satu jenis *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* atau NSAIDs yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang.¹ Efek farmakologi aspirin antara lain analgesik (melawan sakit dan nyeri), antipiretik (menurunkan demam), anti inflamasi serta anti koagulan.²

Aspirin juga merupakan salah satu obat yang paling sering digunakan di dunia. Diperkirakan penggunaan aspirin di Amerika mencapai 30 milyar tablet aspirin (40 ton per hari).^{1,3} Karena aspirin dijual secara bebas dan tersebar luas di masyarakat untuk pengobatan sendiri, maka kemungkinan untuk terjadi keracunan aspirin akan lebih besar. Overdosis aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Tingkat kematian pada overdosis akut mencapai 2% dan pada overdosis kronik mencapai 25% , akan lebih berat dampaknya pada anak-anak.⁴ Toksisitas sedang terjadi pada dosis >300 mg/kg BB dan toksisitas berat terjadi pada dosis 300 – 500 mg/kg BB. Sedangkan dosis lethal apabila digunakan pada dosis >500 mg/kg BB.⁵ Overdosis aspirin berefek tinnitus, nyeri abdominal, hipokalemi, hipoglikemi, pireksia, hiperventilasi, disritmia, hipotensi, halusinasi, gagal ginjal, kejang, koma, dan kematian.⁴

Aspirin menyebabkan pengelupasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barier protektif terhadap serangan asam.² Mekanisme kerja aspirin terutama menekan produksi prostaglandin dan tromboksan.⁶ Terdapat 3 mekanisme iritasi aspirin pada mukosa gaster.⁷ Yang pertama adalah menghambat sintesa prostaglandin dengan asetilasi enzim

siklooksigenase yang membantu pembentukan prostaglandin.^{7,8} Mekanisme yang kedua adalah iritasi asam.^{9,10} Sedangkan mekanisme yang terakhir adalah dengan adanya tablet aspirin yang tidak terionisasi yang lebih mudah diabsorpsi.¹⁰

Pada pemberian oral aspirin akan diabsorpsi dengan cepat dalam bentuk utuh di gaster, tetapi sebagian besar di usus halus bagian atas. Setelah diabsorpsi, aspirin akan segera menyebar ke seluruh jaringan tubuh dan cairan transelular. Biotransformasi aspirin terjadi di banyak jaringan, tetapi terutama di mikrosom dan mitokondria hepar. Aspirin diekskresi dalam bentuk metabolitnya (asam salisilat bebas, asam salisilurik, fenol salisilat, asilglukoronida, dan asam gentisidat) terutama melalui ginjal, sebagian kecil melalui keringat dan empedu.^{8,11} Efek samping penggunaan aspirin terutama nampak pada traktus gastrointestinal.⁴ Pada dosis biasa, efek aspirin yang paling berbahaya adalah gangguan gaster oleh adanya iritasi mukosa gaster.^{1,7,8,12} Banyak penelitian yang meneliti tentang efek aspirin terhadap gaster, akan tetapi peneliti belum pernah menemukan penelitian mengenai efek aspirin terhadap traktus gastrointestinal lainnya terutama usus halus yaitu duodenum, dan jejunum yang juga merupakan tempat diabsorpsinya sebagian besar aspirin, secara khusus pada tingkat hewan coba.

Dari latar belakang di atas maka dapat dilihat adanya suatu masalah yaitu Bagaimanakah gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar yang diberi aspirin dosis toksik per oral dan apakah terdapat perbedaan diantara ketiganya.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian aspirin dosis toksik peroral terhadap gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi pada peneliti lain mengenai pengaruh pemberian aspirin terhadap gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum dan juga diharapkan dapat melengkapi penelitian efek pemberian aspirin pada tingkat hewan coba.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *the post test only with control group*, menggunakan tikus Wistar sebagai subjek penelitian. Besar sampel penelitian ditentukan berdasarkan ketentuan WHO yaitu 6 ekor tikus Wistar pada masing-masing kelompok, sehingga pada penelitian ini digunakan 12 ekor tikus Wistar yang terbagi dalam 2 kelompok.

Tikus Wistar yang digunakan adalah tikus Wistar jantan dengan umur 4,5-6 bulan, berat badan 300-350 gram, dan sehat, diadaptasi selama 1 minggu, dan diberi pakan standar serta minum *ad libitum*. Sampel dibagi dalam 2 kelompok secara acak dengan 2 ekor tikus sebagai cadangan pada tiap kelompok. Kelompok Kontrol (K): tidak diberi perlakuan; kelompok Perlakuan (P): diberi Aspirin 3,15 mg/g BB.

Seluruh pemberian aspirin dilakukan melalui saluran cerna dengan menggunakan sonde, kemudian ditunggu setelah tiga jam tikus diterminasi dengan

cara dislokasi cervix. Kemudian gaster, duodenum, dan jejunum diambil dan diolah mengikuti metode baku histologis dengan perwarnaan HE. Setiap organ dibuat preparat yang terdiri dari berbagai sisi potongan, kemudian masing-masing preparat diamati di bawah mikroskop dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x. Sasaran yang dibaca adalah integritas epitel mukosa gaster, duodenum, dan jejunum dengan penilaian berdasarkan kriteria Barthel Manja.¹³

Tabel 1. Skor Integritas Epitel Mukosa

| No. | Skor | Integritas epitel mukosa |
|-----|------|---|
| 1. | 0 | Tidak ada perubahan patologis |
| 2. | 1 | Deskuamasi epitel |
| 3. | 2 | Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi) |
| 4. | 3 | Ulserasi epitel (gap >10 sel epitel/lesi) |

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer hasil penelitian gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar. Variabel bebas berskala nominal berupa kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Variabel tergantung berskala rasio berupa derajat integritas epitel mukosa gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar.

Data hasil penelitian diolah dengan menggunakan program SPSS 15.0 dan diuji normalitas distribusi datanya menggunakan Saphiro Wilk. Uji beda antara kelompok kontrol dan perlakuan gaster dan duodenum menggunakan uji t-tidak berpasangan karena sebara datanya normal, sedangkan jejunum menggunakan uji Mann-Whitney karena sebaran datanya tidak normal. Pada uji

beda antar kelompok perlakuan digunakan uji Kruskal-Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney. Dikatakan bermakna apabila nilai variabel yang dianalisis $< 0,05$.¹⁴

HASIL

Penelitian ini menggunakan 12 ekor tikus Wistar yang terbagi dalam 2 kelompok. Dari penelitian ini ditemukan adanya derajat perubahan integritas epitel mukosa gaster, duodenum, maupun jejunum. Rerata dan simpang baku variabel kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P) pada penelitian ini dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata integritas epitel mukosa sampel penelitian (n = 12)

| Variabel | | Rerata | SB |
|-----------------|---------------|--------|------|
| Kontrol (K) : | Gaster (K1) | 0,4 | 0,20 |
| | Duodenum (K2) | 0,4 | 0,20 |
| | Jejunum (K3) | 0,7 | 0,23 |
| Perlakuan (P) : | Gaster (P1) | 2,0 | 0,34 |
| | Duodenum (P2) | 2,8 | 0,21 |
| | Jejunum (P3) | 2,5 | 0,59 |

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat adanya kerusakan pada mukosa gaster, duodenum, dan jejunum. Rerata skor integritas epitel mukosa kelompok kontrol adalah 0,4 (SB= $\pm 0,20$) untuk gaster, 0,4 (SB= $\pm 0,20$) untuk duodenum, dan 0,7 (SB= $\pm 0,23$) untuk jejunum dengan skor terbaik 0 dan terburuk 1. setelah

pemberian aspirin, terjadi kerusakan mukosa yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan rerata skor integritas epitel mukosa pada kelompok perlakuan, yaitu 2,0 (SB= 0,34) pada gaster, 2,8 (SB= 0,21) pada duodenum, dan 2,5 (SB= 0,59) pada jejunum.

Tabel 3. Hasil uji statistik perbandingan antar kelompok

| Kelompok | P1 | P2 | P3 | Uji |
|----------|--------|--------|--------|---------------------|
| K1 | 0,000* | - | - | t tidak berpasangan |
| K2 | - | 0,000* | - | t tidak berpasangan |
| K3 | - | - | 0,019* | Mann-Whitney |
| P1 | - | 0,004* | 0,105 | Mann-Whitney |
| P2 | 0,105 | - | 0,612 | Mann-Whitney |
| P3 | | 0,612 | - | Mann-Whitney |

Hasil bermakna jika $p \leq 0,05$ (*)

Kemudian data diuji normalitasnya menggunakan uji *Saphiro Wilk*. Selanjutnya antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diuji beda dengan menggunakan uji t tidak berpasangan jika sebaran datanya normal, atau menggunakan uji *Mann-Whitney* jika sebaran datanya tidak normal. Dari hasil uji beda ketiganya dijumpai perbedaaan yang bermakna ($p \leq 0,05$).

Selain itu juga dilakukan uji beda antara ketiga penilaian pada kelompok perlakuan (gaster, duodenum, dan jejunum). Karena varians data yang tidak homogen maka digunakan uji *Kruskal-Wallis*. Pada uji *Kruskal-Wallis* ini didapatkan perbedaan hasil yang bermakna ($p \leq 0,05$) sehingga dilanjutkan dengan

uji Mann-Whitney, dan dari uji Mann-Whitney ini diketahui bahwa perbedaan yang bermakna hanya terdapat pada uji anatara gaster (P1) dan duodenum (P2).

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian ini didapatkan hasil bahwa pada pemberian aspirin dengan dosis 3,15 mg/g BB menyebabkan kerusakan epitel mukosa yang ditunjukkan dengan meningkatnya rerata skor integritas epitel mukosa pada kelompok perlakuan (P) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil uji statistik pu menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol (K) dengan kelompok perlakuan (P).

Hasil penelitian tersebut di atas membuktikan bahwa pemberian aspirin dengan dosis 3,15 mg/g BB pada kelompok perlakuan dapat menyebabkan kerusakan mukosa gastrointestinal. Hasil penelitian ini juga mendukung hasil penelitian terdahulu mengenai efek iritasi aspirin terhadap mukosa gaster oleh Douthwaite dan Lintott.³

Iritasi mukosa ini terjadi karena aspirin menyebabkan pengelupasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang merupakan barrier protektif terhadap serangan asam.^{5,15} Ini terutama karena adanya iritasi asam oleh aspirin yang tidak larut yang berdifusi kembali ke dalam mukosa gaster sehingga barrier mukosa rusak.^{9,10} Penyebab lainnya adalah karena adanya hambatan pada sintesa prostaglandin. Efek prostaglandin pada traktus gastrointestinalis meliputi (1) meningkatkan motilitas; (2) penghambatan sekresi asam hidroklorida gaster; (3) mencegah ulserasi yang disebabkan *prostagladin synthetase inhibitor*; (4)

sitoproteksi. Hambatan aspirin ini adalah dengan asetilasi enzim siklooksigenase yang membantu pembentukan prostaglandin sehingga kerjanya akan terhambat secara irreversibel, sehingga proteksi mukosa pun akan menurun.⁷ Mekanisme yang terakhir adalah dengan adanya tablet aspirin yang tidak terionisasi. Aspirin yang tidak terionisasi ini akan lebih mudah larut, sehingga absorpsinya pun akan meningkat dan akan lebih mengiritasi mukosa.¹⁰

Pada tabel 2 ditunjukkan bahwa tingkat iritasi pada setiap tempat berbeda-beda, dan kerusakan yang terberat terjadi pada duodenum. Sedangkan pada tabel 3 ditunjukkan bahwa pada uji beda antar penilaian pada kelompok perlakuan (gaster, duodenum, dan jejunum) hanya didapatkan perbedaan yang bermakna pada uji beda antara penilaian gaster dengan duodenum. Hal ini disebabkan oleh adanya sekresi empedu (garam empedu) ke dalam duodenum yang bersifat merusak mukosa.^{16,17,18} Sehingga garam ini memperburuk kerusakan mukosa yang telah ditimbulkan oleh aspirin yang bercampur asam klorida yang berasal dari lambung. Pada jejunum pengaruh asam ini belum dapat dinetralkan karena produksi mukus dari duodenum (produsen mukus terbanyak) terhambat oleh aspirin melalui hambatan sintesa prostaglandin seperti yang telah dijelaskan di atas. Padahal jejunum hanya sedikit memproduksi mukus, sehingga otomatis proses penetralan asam ini tidak dapat berlangsung dengan efektif.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh antara pemberian aspirin dosis 3,15 mg/g BB terhadap gambaran histopatologi gaster, duodenum, dan jejunum tikus Wistar, dan kerusakan mukosa yang terberat dijumpai pada duodenum. Derajat perubahan struktur histopatologis ini berupa perubahan integritas epitel mukosa.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh pemberian aspirin terhadap perubahan integritas epitel mukosa usus halus yang merupakan tempat absorpsi utama dari aspirin berkaitan dengan bahan-bahan lain baik yang bersifat destruktif maupun protektif terhadap mukosa yang disekresi ke dalam lumen usus halus.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT atas segala rahmat dan kemudahan yang telah diberikanNya. Kemudian penghargaan yang besar dan ucapan terima kasih yang tulus penulis tujukan kepada Yang terhormat, dr. Kasno, SpPA(K) selaku konsultan dalam pembacaan preparat, dr. Noor Wijayahadi M.Kes, Ph.D dan Dra. Henna Rya Sunoko, Dipl. Env., M.E.S., Apt, selaku konsultan farmakologi dan farmasi.

Kemudian rasa terima kasih juga penulis tujukan kepada kedua orang tua, seluruh dosen dan staf laboratorium Forensik, Patologi Anatomi, Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, staf laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang yang telah membantu dalam kelancaran pelaksanaan penelitian ini.

Tidak lupa pula teman sekelompok saya, sahabat saya Anna Shinta, teman-teman lain serta semua pihak atas bantuan dan dukungannya hingga terselesaikannya tugas ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pradhan SN, Maickel RP, Dutta SN. Pharmacology in medicine: principles and practice. USA: SP Press International Inc, 1993: 224.
2. Koester MC. An overview of the physiology and pharmacology of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs [online]. 1993 [cited 2007 June 10]. Available from: **URL:<http://www.pubmedcentral.nih.gov.html>**

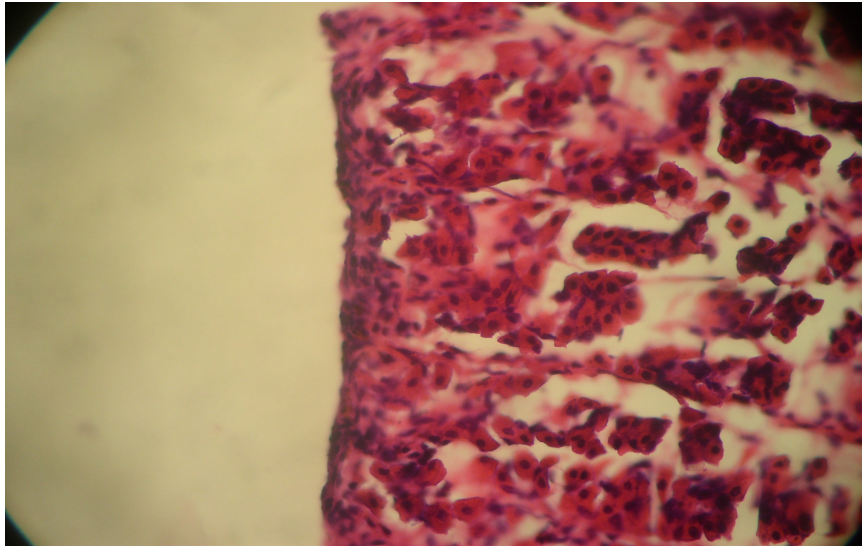
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs [online]. 1999 [cited 2007 July 6]. Available from: URL:<http://www.nejm.org.html>
4. Wikipedia Encyclopedia. Aspirin [online]. 2004 [cited 2006 August 21]. Available from: URL:<http://en.wikipedia.org/wiki/Aspirin.html>
5. Van Heijst ANP, Van Dijk A. Acetylsalicylic acid [online]. 2000 [cited 2006 August 21]. Available from: URL:<http://www.inchem.org/ipps/acetylsalicylicacid.html>
6. Underwood JCE. Patologi umum dan sistemik. Volume 2, Edisi 2. Terjemahan oleh: Prof.Dr.Sarjadi, dr.SpPA. Jakarta: EGC, 1999: 432.
7. Smith CM, Reynard AM. Textbook of pharmacology. Philadelphia: W.B.Saunders Company. 1992: 424.
8. Gilman AG. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: The Mc Graw Hill co, 2001: 700.
9. Robbins SL, Kumar V. Buku ajar patologi II. Edisi 4. Staf Pengajar Laboratorium Patologik Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Jakarta: EGC, 1995: 242.
10. Bidel S, Mustonen H, Khalighi-Sikaroudi G, Lehtonen E, Puolakkainen P, Kiviluoto T, et al. Effect of the ulcerogenic agents ethanol, acetylsalicylic acid and taurocholate on actin cytoskeleton and cell motility in cultured rat gastric mucosal cells. 2005 [cited 2007 June 10]. Available from URL:<http://wjg.com/arj/content/full.html>
11. Ganiswara SG. Farmakologi dan terapi. Edisi 4. Jakarta: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2004: 210-13.
12. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit. Buku pertama, Edisi 4. Terjemahan oleh: dr. Peter Anugerah. Jakarta: EGC, 1995: 378.

13. Barthel M, Hapfelmeier S, Quintanilla-Martinez L, Kremer M, Rohde M, Hogardt M, et al. Pretreatment of mice with streptomycin provides a *Salmonella enterica serovar typhimurium* colitis model that allows analysis of both pathogen and host [online]. 1997 [cited 2006 August 21]. Available from: URL:<http://iai.asm.org/cgi/content/full/71/5/2839.html>
14. M. Sopiudin Dahlan. Seri statistik: statistika untuk kedokteran dan kesehatan. Jakarta : PT Arkans, 2004:74.
15. Kasno, Prasetyo A. Patologi rongga mulut dan traktus gastrointestinalis. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro. 2005: 66-67.
16. Di Piro, Joseph T. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. New York: Elsevier Science Publishing Co, Inc. 1989: 419-22.
17. Snell RS. Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran. Buku 2, Edisi 3. Terjemahan oleh: Drs. Med. Adji Dharma. Jakarta: EGC, 1997: 231-38.
18. Sinnatamby CS. Last's anatomy regional and applied. 10th ed. Edinburgh: Churcill Livingstone, 1999: 243-49.

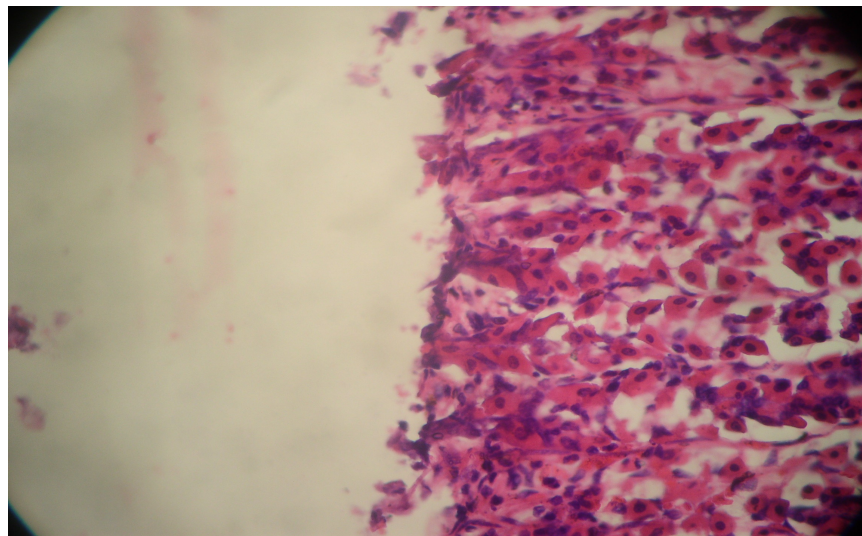
LAMPIRAN

FOTO PREPARAT HISTOLOGI MUKOSA GASTER, DUODENUM, DAN JEJUNUM TIKUS WISTAR

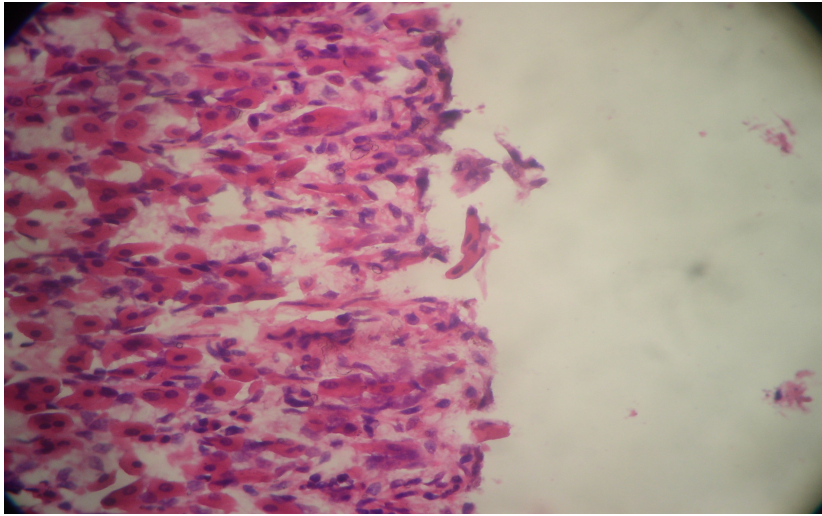
1. GASTER



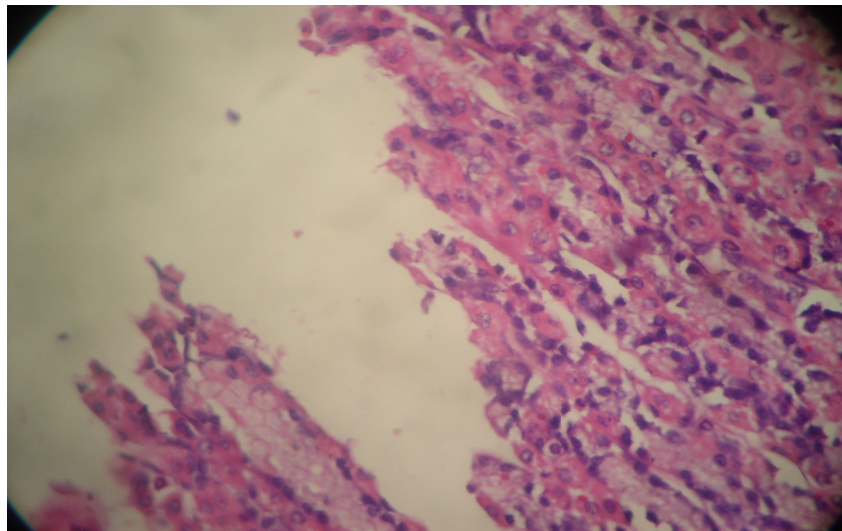
Gambar 1. Skor 0 (tidak ada perubahan patologis)



Gambar 2. Skor 1 (deskuamasi epitel)

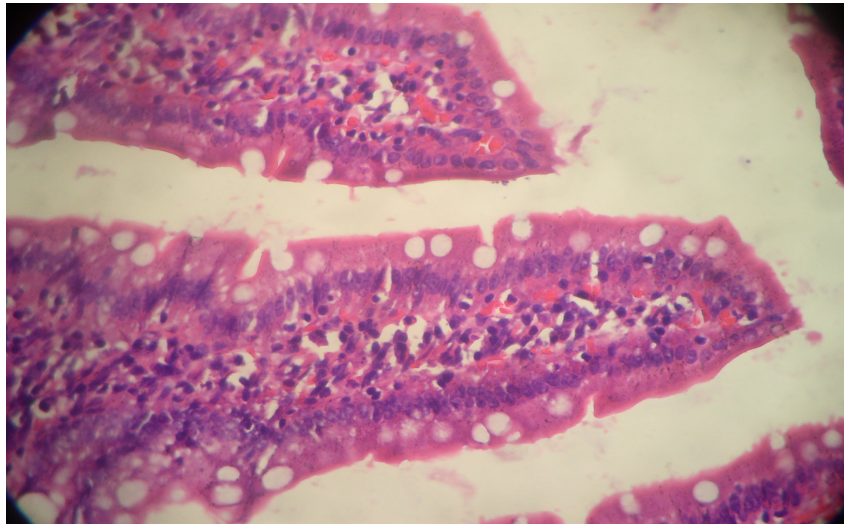


Gambar 3. Skor 2 [erosi permukaan epitel (gap 1-10 epitel lesi)]

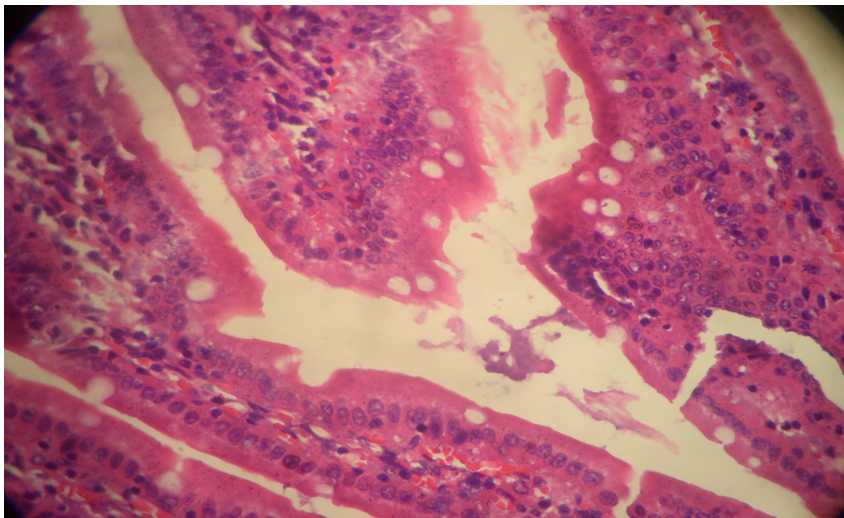


Gambar 4. Skor 3 [ulserasi (gap >10 epitel/lesi)]

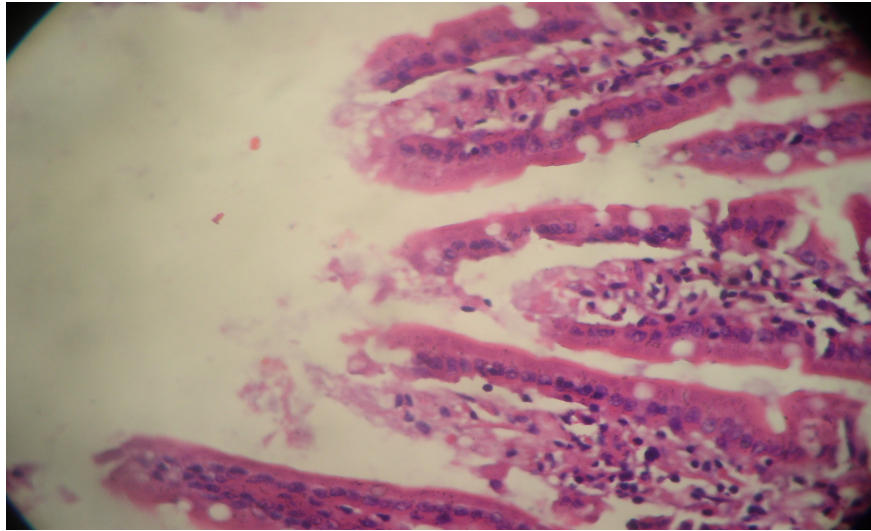
2. DUODENUM



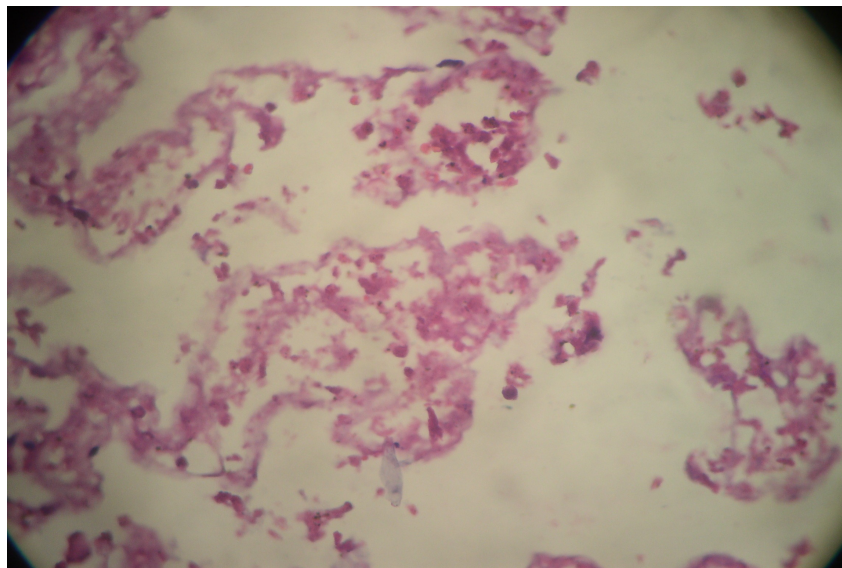
Gambar 5. Skor 0 (tidak ada perubahan patologis)



Gambar 6. Skor 1 (deskuamasi epitel)

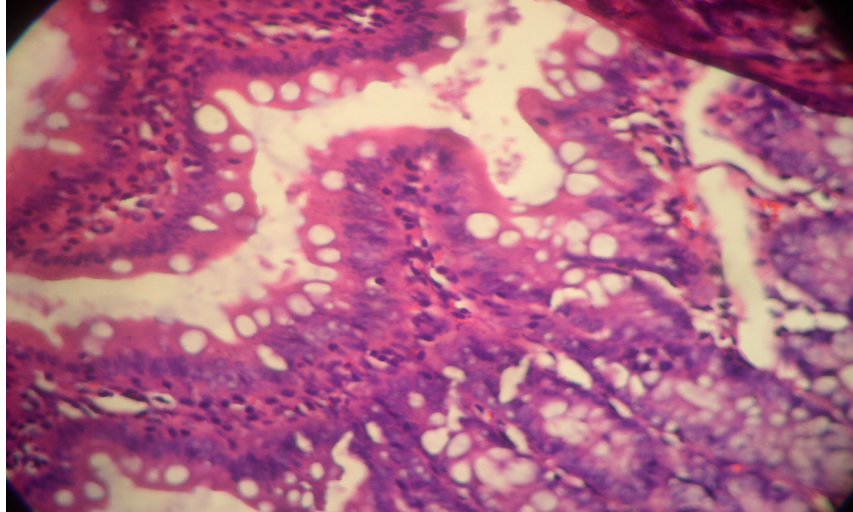


Gambar 7. Skor 2 [erosi permukaan epitel (gap 1-10 epitel lesi)]

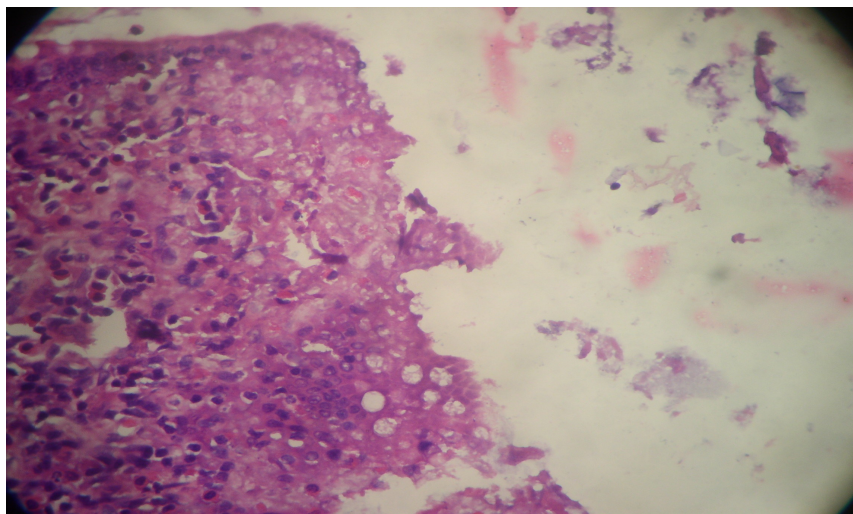


Gambar 8. Skor 3 [ulserasi (gap >10 epitel/lesi)]

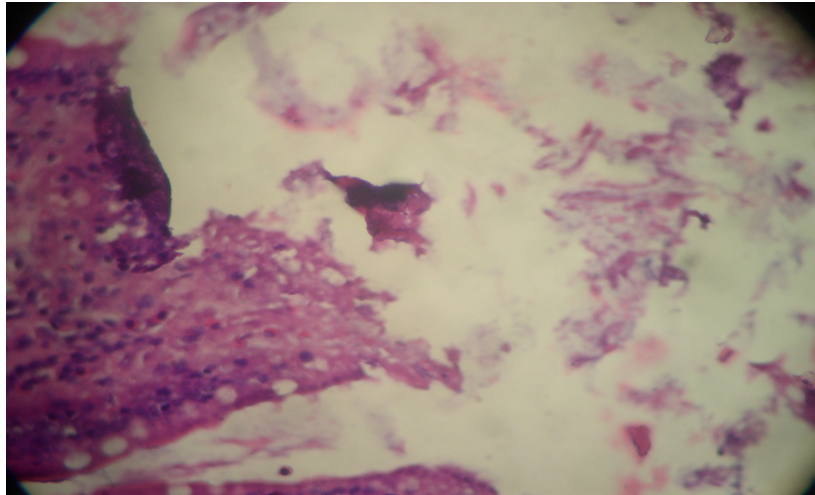
3. JEJUNUM



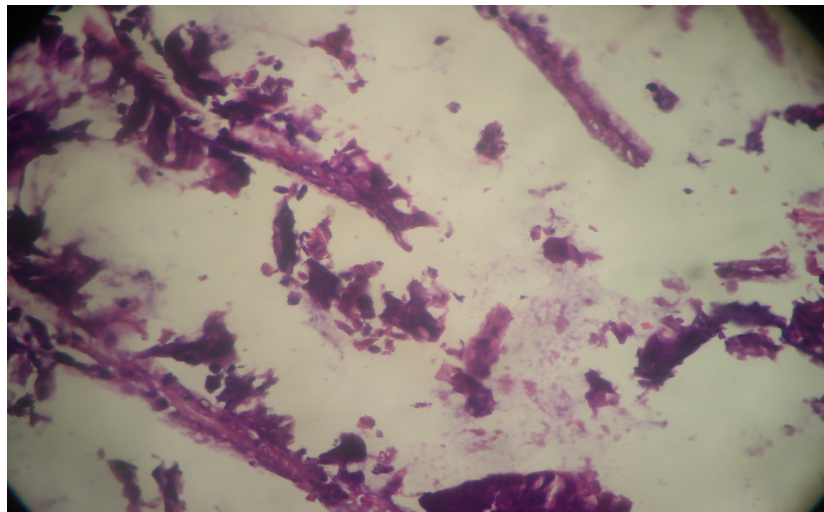
Gambar 9. Skor 0 (tidak ada perubahan patologis)



Gambar 10. Skor 1 (deskuamasi epitel)



Gambar 11. Skor 2 [erosi permukaan epitel (gap 1-10 epitel lesi)]



Gambar 12. Skor 3 [ulserasi (gap >10 epitel/lesi)]