

Madu Berefek Protektif Terhadap Infiltrasi Sel Radang dan Perdarahan Ginjal Akibat Induksi Aspirin

Lusiana Flora Ndagu¹, Anak Agung Gde Arjana², I Ketut Berata¹

Lab. Patologi¹, Lab. Farmakologi²,
Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Udayana.
Jl.P.B. Sudirman, Denpasar Bali. Telp. 0361-223791
Email: ndagulusiaflora@yahoo.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian madu terhadap histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi aspirin. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana. Penelitian bersifat eksperimental laboratorik dengan sampel yang digunakan berupa 24 ekor tikus putih jantan dengan berat rata-rata 180- 200 gram, yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan dan 6 kali ulangan. Semua tikus putih diberi perlakuan dimana Kelompok Kontrol (KK) diberi aquades, Kelompok Perlakuan 1 (KP 1) diberi madu dosis 1 cc, Kelompok Perlakuan 2 (KP 2) diberi madu 2 cc, Kelompok Perlakuan 3 (KP 3) diberi madu 3 cc secara peroral selama tujuh hari, pada hari ke enam dan tujuh diberi aspirin pada semua kelompok perlakuan dengan dosis 150 mg/kg BB tikus putih. Pada hari ke delapan tikus putih dikorbankan dengan cara euthanasia dengan menggunakan ether, kemudian organ ginjal diambil untuk selanjutnya dibuat preparat histologi dengan metode perwarnaan Harris Hematoksilin dan Eosin (HE). Gambaran histopatologi ginjal yang diamati dan dinilai berdasarkan kerusakan histologi berupa kongesti, infiltrasi sel radang pendarahan, dan nekrosis. Hasil ditentukan dengan skoring kemudian dilanjutkan dengan analisis statistik non parametrik Kruskal Wallis dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Hasil dari uji Kruskal Wallis menunjukkan pemberian berbagai dosis madu berpengaruh nyata ($P < 0,05$) terhadap infiltrasi sel radang dan perdarahan. Hasil uji Mann-Whitney perbedaan pemberian dosis madu antara KK dengan KP 2, KK dengan KP 3, KP 1 dengan KP 3 berpengaruh sangat nyata ($P < 0,01$) terhadap infiltrasi sel radang dan perdarahan. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa madu terbukti memiliki efek protektif dalam mencegah infiltrasi sel radang dan pendarahan sel ginjal yang diinduksi aspirin.

Kata kunci : Madu, aspirin, histopatologi ginjal.

PENDAHULUAN

Aspirin adalah obat dalam kelompok salisilat dan merupakan salah satu jenis dari *antiinflamasi non steroid (AINS)* yang banyak digunakan pada pengobatan nyeri ringan sampai sedang (Pradhan *et al.*,1993). Aspirin secara umum digunakan untuk mengobati rasa sakit dan nyeri seperti sakit kepala, sakit gigi, nyeri otot, nyeri sendi pada arthritis, dan juga digunakan untuk menurunkan demam (Freedy, 2004). Selain memiliki efek terapi, aspirin juga memiliki beberapa efek samping. Overdosis berefek tinnitus, nyeri abdominal, hipokalemi, hipoglikemi, pireksia, hiperventilasi, distrimia, hipotensi, halusinasi, gagal ginjal, koma, dan berakhir pada kematian (Van Heijst, 2006).

Aspirin saat ini merupakan salah satu obat bebas yang banyak dijual dan mudah didapat, sehingga risiko terjadinya keracunan aspirin menjadi lebih besar (Mark dan Robert, 1999). Selain itu juga obat AINS memiliki spektrum luas dalam klinis, sehingga banyak digunakan sebagai resep (Harder *et al.*, 2003). Keracunan aspirin dapat terjadi secara akut maupun kronik. Keracunan akut terjadi pada penggunaan aspirin dosis tunggal yang berlebihan, sedangkan keracunan kronik pada penggunaan dosis supratherapeutik dalam jangka waktu yang lama (Litovitz, 2001). Insiden tingkat kematian akibat keracunan kronik pada dewasa lebih tinggi dibandingkan keracunan akut, dan tingkat kematian keseluruhan pada keracunan akut mencapai 2%, sedangkan pada keracunan kronik mencapai 25% . Di Amerika Serikat oleh *American Association Of Poison Control Centers (AAPCC)* dilaporkan bahwa tiap tahunnya lebih dari 200.000 penggunaan analgesik dan sekitar 240 diantaranya menyebabkan kematian, dimana 18% diantaranya adalah akibat penggunaan aspirin baik sendiri ataupun kombinasi (Litovitz, 2001). Toksisitas sedang terjadi pada dosis 100- 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 (Van Heijst, 2006).

Gangguan pada ginjal terjadi karena adanya hambatan biosintesis prostaglandin ginjal (PGE_2) yang banyak berperan pada proses fisiologik ginjal (Richard *et al.*, 2001). Menurut Susilowati (2007) gangguan pada ginjal yang terjadi akibat penggunaan aspirin adalah azotemia dengan oliguria yang dapat berkembang secara progresif menjadi sindrom nefrotik, nekrosis papilla, nekrosis tubuler akut, radang jaringan interstisial ginjal, dan gagal ginjal akut.

Penelitian sebelumnya juga dilaporkan adanya efek samping pemakaian AINS secara kronik pada beberapa organ tubuh salah satunya adalah ginjal, namun belum disebutkan sejauh mana hubungan antara keracunan akut aspirin dengan keadaan histopatologi ginjal.

Terapi yang sering digunakan pada kelainan ginjal ada dua cara, yaitu terapi nonfarmakologis dan terapi farmakologis. Untuk terapi non farmakologis dilakukan dengan mengurangi kebiasaan merokok dan meminum minuman beralkohol, mengurangi penggunaan obat-obatan yang tidak sesuai resep dokter, mengkonsumsi air putih yang cukup, serta pola hidup sehat. Untuk terapi farmakologisnya dapat digunakan golongan obat asetazolamid, bumetamid, klorotiazid, hidroklotiazid, klortalidon. Setiap penggunaan terapi farmakologis tentunya memiliki efek samping yang dapat merugikan baik secara langsung, maupun terakumulasi. Oleh karena itu perlu adanya terapi farmakologis dengan menggunakan bahan alami yang aman dan tidak menyebabkan efek samping bagi tubuh. Salah satu bahan tersebut adalah madu.

Madu adalah cairan manis alami yang berasal dari nektar tumbuhan yang diproduksi oleh lebah madu. Madu merupakan salah satu dari sekian banyak bahan alami yang telah lama digunakan sebagai obat. Madu kaya akan vitamin A, betakaroten, vitamin B complex (lengkap), vitamin D, E, dan K. Madu sebagai obat dapat digunakan sebagai antibakteri, diare, meredakan alergi, kosmetika, antikanker (Susanto, 2007).

Dengan besarnya potensi antioksidan yang terkandung dalam madu dan efek proteksi madu terhadap ginjal belum banyak diteliti, maka peneliti ingin mengetahui apakah madu dapat memberikan efek terhadap histopatologi ginjal yang diinduksi aspirin.

Dari latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan permasalahan yaitu apakah pemberian madu dapat mencegah kerusakan ginjal tikus putih akibat pemberian aspirin, apakah terdapat pengaruh perbedaan dosis madu yang diberikan terhadap ginjal tikus putih akibat pemberian aspirin.

Adapun tujuan penelitian yaitu mengetahui pemberian madu dapat mencegah kerusakan ginjal tikus putih akibat pemberian aspirin dan mengetahui ada pengaruh perbedaan dosis madu yang diberikan terhadap ginjal tikus putih akibat pemberian aspirin. Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang madu dalam mencegah kerusakan sel ginjal tikus putih sebagai akibat pemberian Aspirin dan dapat dijadikan bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

Hipotesis berdasarkan kerangka pemikiran diatas adalah pemberian madu dapat mencegah kerusakan ginjal pada tikus putih sebagai akibat pemberian aspirin, dan ada pengaruh perbedaan dosis madu terhadap kerusakan ginjal tikus putih.

METODE PENELITIAN

Materi

Bahan yang digunakan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini, antara lain:

Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan galur wistar, dengan berat 180-220 gram. Bahan utama untuk perlakuan adalah madu dan aspirin. Bahan lain yang digunakan adalah kapas, alkohol, larutan Netral Buffer Formalin 10 % untuk fiksasi, bahan pembuatan preparat histopatologi seperti alkohol, xylol, paraffin, gliserin, dan hematoksilin eosin (HE).

Peralatan yang digunakan

Kandang tikus yang berupa bak plastik bertutup kawat dan diberi alas serbuk gergaji serta dilengkapi dengan tempat makan dan minum. S spuit, ember, timbangan untuk menimbang berat tikus, alat bedah, tempat jaringan, tissue processor, mikroskop cahaya, mikrotom, waterbath, gelas obyek, dan gelas penutup.

Metode

Menyiapkan Madu

Dalam penelitian ini madu yang dipakai adalah madu cair dengan nama dagang Al-Ghuroba yaitu madu alami yang dihasilkan oleh lebah Apis Dorsata, yang merupakan lebah liar yang hidup bebas dalam koloni yang besar di hutan belantara Sumatera. Madu ini terstandar sesuai dengan Standar Nasional Indonesia (SNI). Dosis yang diberikan ditentukan berdasarkan hasil konversi dari manusia ke tikus (Ngatidjan, 1991) yang setara dengan pemberian 1 sendok makan penuh (15 ml), 2 sendok makan penuh (30 ml) dan 3 sendok makan penuh (45 ml) pada orang dewasa dengan berat badan 70 kg. Pada manusia konsumsi madu untuk pencegahan penyakit adalah 1-2 kali/ hari 1 sendok makan (Susanto, 2007). Dosis pemberian madu dibedakan dalam 3 dosis, yaitu 1 cc/200 gr BB tikus putih, 2 cc/ 200 gr BB tikus putih, dan 3 cc/200gr BB tikus putih yang masing- masing diberikan secara per

oral. Madu dosis I diberikan sekali sehari selama 7 hari berturut-turut pada kelompok perlakuan 1 (KP 1). Madu dosis II diberikan sekali sehari selama 7 hari berturut-turut pada kelompok perlakuan 2 (KP 2). Madu dosis III diberikan sekali sehari selama 7 hari berturut-turut pada kelompok perlakuan 3 (KP 3).

Menyiapkan Sampel Penelitian

Subjek penelitian yang akan digunakan adalah 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus Norvegicus*) berumur 2-3 bulan, dengan berat berkisar 180-220 gram, dipelihara dalam kandang khusus dan kondisi kandang yang sama dan diberi pakan standar dan minum *ad libitum*. Tikus putih dibagi menjadi 4 kelompok secara acak, masing-masing setiap kelompoknya terdiri atas 6 ekor tikus. Teknik sampling yang dipakai adalah *amlidental sampling*. Sampling diperoleh dengan mengambil begitu saja subyek penelitian dari populasi yang ada.

Kelompok kontrol(KK) diberi aquades per oral 1cc/200 gr BB tikus putih selama 7 hari berturut-turut, kemudian pada hari ke 6 dan 7 diberi aspirin dengan dosis 150 mg/kg BB tikus putih. Kelompok perlakuan 1(KP 1) diberi madu per oral 1cc/200 gr BB tikus putih selama 7 hari berturut-turut, kemudian pada hari ke 6 dan 7 diberi aspirin dengan dosis 150 mg/kg BB tikus putih. Kelompok perlakuan 2(KP 2) diberi madu per oral 2cc/200 gr BB tikus putih selama 7 hari berturut-turut, kemudian pada hari ke 6 dan 7 diberi aspirin dengan dosis 150 mg/kg BB tikus putih. Kelompok perlakuan 3(KP 3) diberi madu per oral 3 cc/200 gr BB tikus putih selama 7 hari berturut-turut, kemudian pada hari ke 6 dan 7 diberi aspirin dengan dosis 150 mg/kg BB tikus putih.

Pemberian aspirin dilakukan setelah 1 jam pemberian madu, dengan tujuan agar madu dapat terabsorpsi terlebih dahulu. Pada hari ke-8 tikus dikorbankan dengan cara euthanasi dengan ether, selanjutnya ginjal diambil, dibersihkan dan diproses untuk pembuatan preparat histopatologi

Pembuatan Preparat Histopatologi Organ Ginjal

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan tahapan sebagai berikut: organ ginjal difiksasi dengan menggunakan larutan Netral Buffer Formalin 10% selama minimal 24 jam. Kemudian jaringan dipotong-potong dan dimasukkan ke dalam wadah spesimen yang terbuat dari plastik. Selanjutnya dilakukan proses dehidrasi pada konsentrasi alkohol

bertingkat yaitu alkohol 70%, 80%, 90% alkohol absolut I, absolut II masing-masing 2 jam. Lalu dilakukan penjernihan dengan xylol kemudian pencetakan menggunakan parafin sehingga tercetak di dalam blok-blok parafin dan disimpan dalam lemari es. Blok-blok parafin tersebut kemudian di potong tipis 5-6 μm menggunakan mikrotom. Hasil potongan diapungkan dalam air hangat bersuhu 60°C (waterbath) untuk meregangkan agar jaringan tidak berlipat. Sediaan kemudian diangkat dan diletakkan pada gelas objek untuk dilakukan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (HE).

Pada pewarnaan HE, sediaan preparat pada gelas objek direndam dalam xylol 1 dan 2 selama masing-masing dua menit untuk dilakukan deparafinasi kemudian dehidrasi dengan perendaman secara berturut dalam alkohol absolut, alkohol 95%, dan alkohol 80% masing-masing selama dua menit, lalu dicuci dengan air mengalir. Pewarnaan dengan Hematoksilin dilakukan selama 8 menit, selanjutnya dibilas dengan air mengalir, lalu dicuci dengan Lithium karbonat selama 15-30 detik, dibilas dengan air mengalir, serta diwarnai dengan Eosin selama 2-3 menit. Sediaan yang diwarnai eosin dicuci dengan air mengalir lalu dikeringkan. Sediaan dimasukkan kedalam alkohol 95% dan alkohol absolut masing-masing sebanyak 10 kali celupan, lalu ke dalam alkohol absolut 2 selama 2 menit. Selanjutnya ke dalam xylol 1 selama 1 menit dan xylol 2 selama 2 menit. Sediaan kemudian ditetaskan dengan perekat permount dan ditutup dengan gelas penutup dan selanjutnya diperiksa di bawah mikroskop.

Standarisasi Pemeriksaan Preparat Histopatologi Organ Ginjal

Pemeriksaan preparat histopatologi ginjal masing-masing dilakukan 5 lapang pandang mikroskopik, masing-masing pada pembesaran 400x. Perubahan histopatologi yang diamati berupa adanya kongesti, infiltrasi sel radang, perdarahan, dan nekrosis.

Variabel perubahan histopatologi ginjal yang diamati kemudian diskoring sebagai berikut:

Variabel skoring histopatologi untuk kongesti jaringan ginjal

0 : kongesti tidak ada

1 : kongesti setempat (fokal)

2 : kongesti merata (difusa)

Variabel skoring histopatologi untuk perdarahan pada ginjal

0 : perdarahan tidak ada

1 : perdarahan sedikit (ringan)

2 : perdarahan menyebar

Variabel skoring histopatologi untuk infiltrasi sel radang pada jaringan ginjal

0 : infiltrasi sel radang tidak ada

1 : infiltrasi sel radang sedikit(ringan)

2 : infiltrasi sel radang menyebar(multifocal)

Variabel skoring histopatologi untuk nekrosis sel ginjal

0 : nekrosis tidak ada

1 : nekrosis sedikit

2 : nekrosis menyebar

Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Pemberian madu pada tikus putih terdiri dari 3 tingkatan dosis 1 cc; 2 cc, 3 cc yang diberikan setiap hari selama 7 hari.

b. Variabel Tergantung

Variabel tergantung adalah perubahan histopatologi organ ginjal. Variabel yang diamati adalah struktur histopatologi jaringan ginjal kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pengamatan perubahan histopatologi dilakukan dengan cara membandingkan struktur histopatologi kelompok perlakuan dan kontrol berdasarkan adanya kongesti, perdarahan, infiltrasi sel radang, dan nekrosis. Pemeriksaan preparat dilakukan dengan lima lapang pandang mikroskopik.

c. Variabel Kendali

Umur, berat badan, pakan, minum dan jenis kelamin.

d. Variabel Rambang

Tikus dan infeksi subklinis.

Analisis Data

Penelitian ini menggunakan analisis secara statistik dengan SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 17.0 for Windows menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan diantara kelompok perlakuan. Jika terdapat perbedaan yang

signifikan dilanjutkan dengan uji Mann- Whitney untuk mengetahui letak perbedaan di antara kelompok perlakuan.

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana, Denpasar. Penelitian dilakukan pada bulan Juni 2011.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian madu terhadap histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi aspirin, didapatkan hasil pengamatan pada masing- masing kelompok pengaruh pemberian madu terhadap studi histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi aspirin dengan cara skoring terlihat pada 1.

Tabel 1. Hasil Tabulasi Perubahan Mikroskopis dengan Cara Skoring

Perubahan makroskopis	Kelompok			
	kk	kp1	kp2	kp3
Yang diamati	0 + ++	0 + ++	0 + ++	0 + ++
Kongesti	- 3 3	- 4 2	- 4 2	1 3 2
Pendarahan	- - 6	- 2 4	- 4 2	1 5 -
Infiltrasi sel radang	- - 6	- 3 3	- 4 2	4 1 1
Nekrosis	4 2 -	6 - -	6 - -	6 - -

Keterangan :

- 0 = tidak ada
- + = sedikit atau setempat
- ++ = menyebar atau merata

Data yang diperoleh dari pengamatan diuji dengan uji statistik menggunakan program SPSS ver. 17.0. Uji yang digunakan adalah uji Kruskal- Wallis dan uji Mann Whitney. Data hasil uji Kruskal- Wallis terlampir pada tabel 2 berikut ini.

Tabel 2 . Hasil Uji Kruskall-Wallis

	Kongesti	Perdarahan	Infiltrasi sel radang	Nekrosis
Chi-Square .	.820	13.188	11.496	6.273
df	3	3	3	3
Asymp.siq.	.845	.009	.001	.099

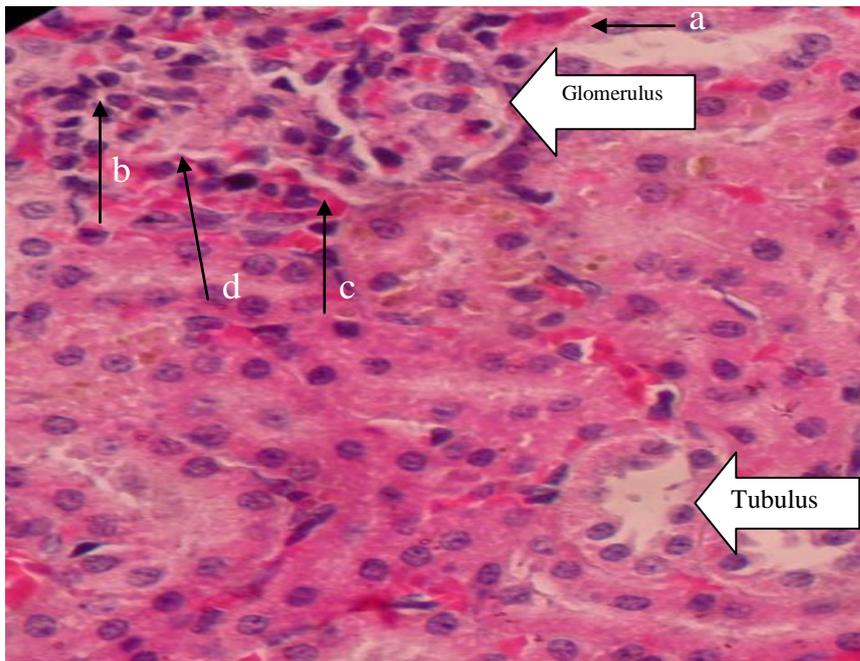
Dari hasil uji Kruskal Wallis (Tabel 2) menunjukkan bahwa diperoleh nilai P untuk kongesti adalah 0.845, ini berarti terdapat perbedaan yang tidak nyata pada rata-rata kongesti pada sel ginjal kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($P > 0,05$). Nilai P untuk perdarahan adalah 0,004 ini berarti terdapat perbedaan yang nyata pada rata-rata perdarahan kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($P < 0,05$). Nilai P untuk infiltrasi sel radang adalah 0,011, nilai ini menunjukkan terdapat perbedaan yang sangat nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($P < 0,01$). Nilai P untuk nekrosis adalah 0,099. Nilai berarti tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan ($P > 0,005$). Karena terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada perdarahan dan infiltrasi sel radang, maka uji dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney.

Tabel 3. Hasil Uji Kruskall-Wallis

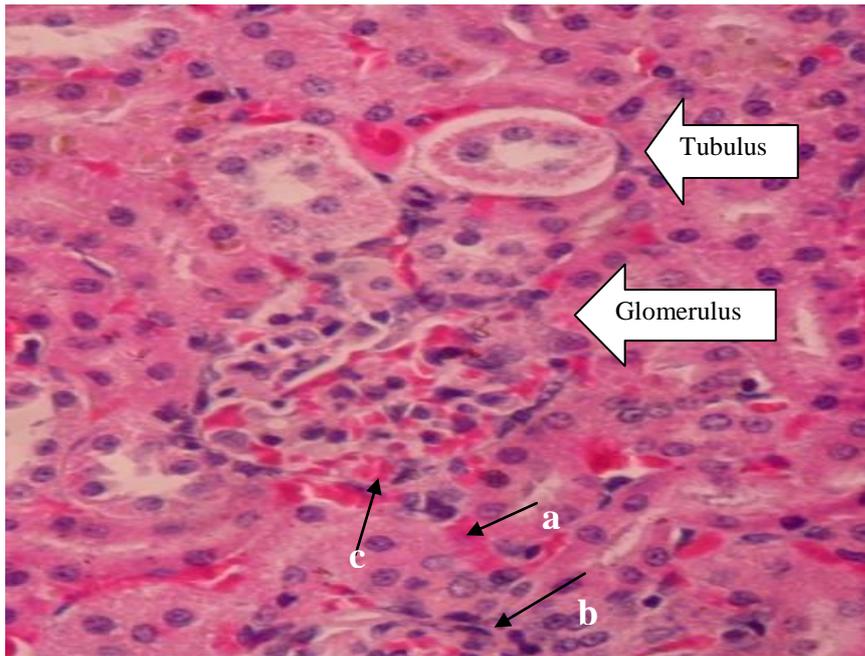
	Kongesti	Perdarahan	Infiltrasi sel radang	Nekrosis
Chi-Square .	.820	13.188	11.496	6.273
df	3	3	3	3
Asymp.siq.	.845	.009	.001	.099

Hasil yang didapat dari uji Mann-Whitney untuk perdarahan antara kelompok kontrol (KK) dengan KP 1 tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$), antara KK dengan KP 2 terdapat perbedaan yang nyata ($P < 0,05$), sedangkan antara KK dengan KP 3 terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$). Pada infiltrasi sel radang antara KK dengan KP 1 tidak terdapat perbedaan yang nyata ($P > 0,05$), antara KK dengan KP 2 terdapat perbedaan

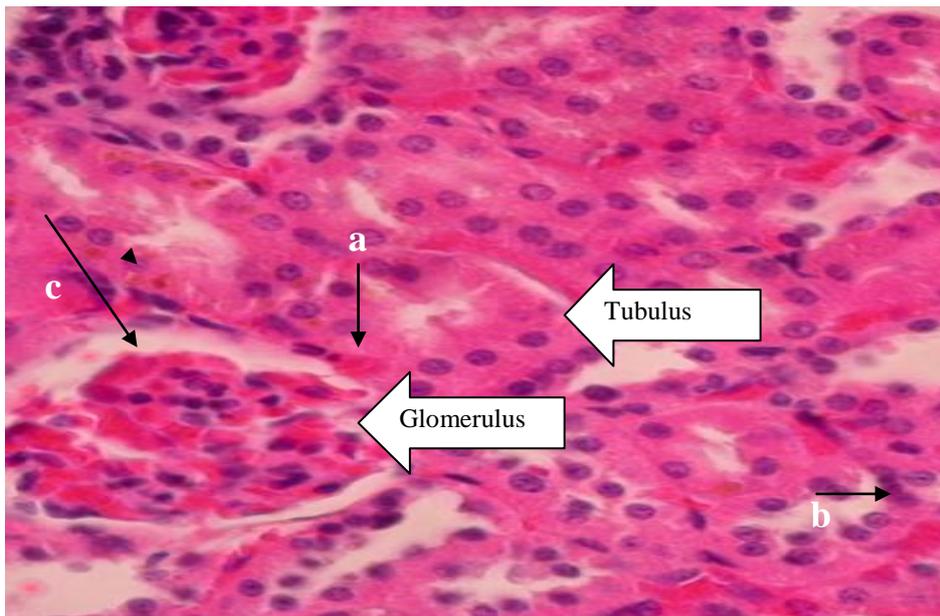
yang nyata ($P < 0,05$), sedangkan antara KK dengan KP 3 terdapat perbedaan yang sangat nyata ($P < 0,01$). Selanjutnya hasil uji Mann-Whitney antar kelompok perlakuan untuk perdarahan antara KP 1 dengan KP 2, KP 2 dengan KP 3 tidak berbeda nyata ($P > 0,05$), sedangkan pada KP 1 dengan KP 3 berbeda nyata ($P < 0,05$). Infiltrasi sel radang pada KP 1 dengan KP 2, KP 2 dengan KP 3 tidak berbeda nyata ($P > 0,05$), sedangkan pada KP 1 dengan KP 3 berbeda nyata ($P > 0,05$). Hasil pengamatan masing-masing perlakuan tentang pengaruh pemberian madu terhadap studi histopatologi ginjal tikus putih yang diinduksi aspirin dicantumkan pada gambar dibawah ini. (Gambar 1,2,3,4).



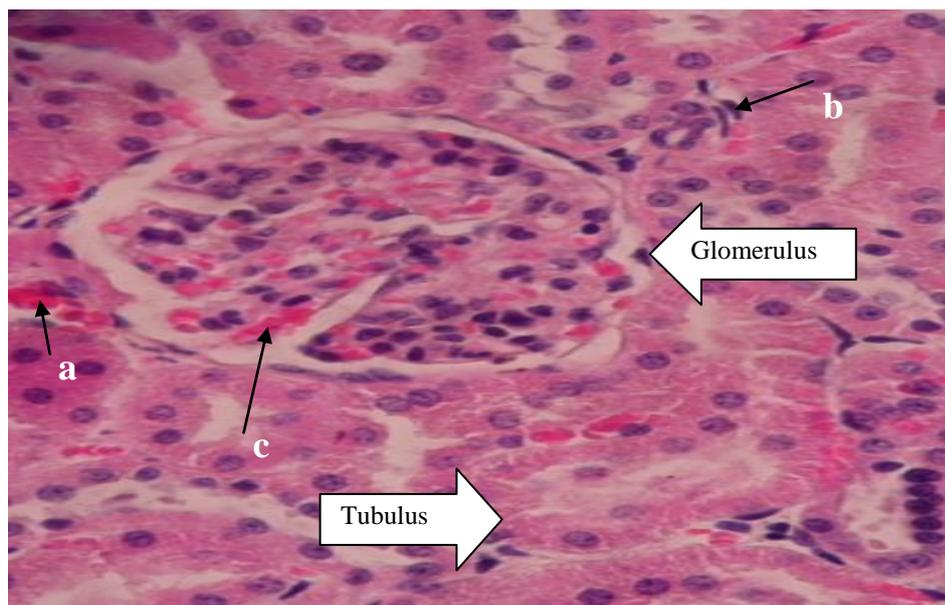
Gambar 1. Gambaran mikroskopis ginjal pada Kelompok Kontrol (pewarnaan HE; 400x) nampak adanya a. kongesti b. peradangan, c. perdarahan, d. nekrosis



Gambar 2. Gambaran mikroskopis ginjal pada Kelompok Perlakuan 1 (pewarnaan HE; 400x) nampak adanya a. kongesti, b. peradangan, c. perdarahan



Gambar 3. Gambaran mikroskopis ginjal pada Kelompok Perlakuan 2 (pewarnaan HE; 400x) tampak adanya a.kongesti b. peradangan c. perdarahan.



Gambar 4. Gambaran mikroskopis ginjal pada Kelompok Perlakuan 3 (pewarnaan HE; 400x) nampak adanya a. kongesti, b. peradangan, c. pendarahan.

SIMPULAN

Madu yang diberikan secara oral dapat mencegah perdarahan dan infiltrasi sel radang ginjal tikus putih yang diinduksi aspirin dengan dosis toksik, madu dengan dosis 2 cc dan 3 cc yang diberikan secara oral lebih efektif dalam mencegah kerusakan ginjal tikus putih dibandingkan dengan madu dosis 1 cc.

DAFTAR PUSTAKA

- Freddy W. (2004). Analgesik, Antipiretik, Anti-Inflamasi Non Steroid, dan Obat Pirai. Dalam : Sulistia G, Rianto S, Frans S, editor. Farmakologi dan Terapi. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Pp. 207-222.
- Harder, A.T. dan An, Y.H. (2003). The Mechanisms of The Inhibitory Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Bone Healing: a Concise Review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. Pp. 807-815.
- Litovitz TL. (2001). Annual Report of the American Association of Poisoncontrol Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg*. Pp: 337-395.
- Mark HB, Robert B. (1999). Factors Affecting Drug Response: Drug Interactions. Merck Research Laboratories, Section 22, Chapter 301. Available at URL: [Http://www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com). Tanggal Akses 02 Mei 2011.
- Pradhan SN, Maickel RP, Dutta SN. (1993). *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*. USA: SP Press International Inc.

Richard H, Mary J. (2001). Farmakologi Ulasan Bergambar. Edisi 2. Terjemahan oleh:dr. Azwar Agoes. Jakarta: EGC.Pp. 406-411.

Susanto. (2007). Terapi Madu. Jakarta : Penebar Swadaya Plus.Hal. 27-28, 30-32.

Susilowati. (2007). Gambaran Histopatologi Tubulus Proksimal Ginjal Tikus Wistar. Skripsi. Semarang: Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro.

Van Heijst ANP. (2006). Acetylsalicylic Acid. <http://www.Inchem.org/ipps/acetylsalicylicaci.html>. Tanggal Akses 2 Juni 2011.