



**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI GINJAL TIKUS WISTAR**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**Martina Wibowo
G2A 008 183**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2012**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA
KARYA TULIS ILMIAH**

**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS HEPAR TIKUS WISTAR**

**PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT
SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGIS GINJAL TIKUS WISTAR**

Disusun oleh:

**Martina Wibowo
G2A 008 111**

Semarang, 4 Agustus 2012

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Gatot Suharto, Sp.F, M.Kes, S.H
19520220 198603 1 001

Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD
19650525 199303 2 001

Ketua Penguji

Penguji

dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS, PAK(K)
19541211 198103 1 014

dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.KF
19800630 200812 1 002

PENGARUH FORMALIN PERORAL DOSIS BERTINGKAT SELAMA 12 MINGGU TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS GINJAL TIKUS WISTAR

Martina Wibowo¹, Gatot Soeharto², Ani Margawati³

ABSTRACT

Background: Formalin is a chemical compound which widely used in educational and research field mainly for preservative and disinfectant. However nowadays many used formalin as preservative for foods, this issue is a violation against the minister of health regulation. Many researchs have counducted experiment on the effect of inhalance formalin towards kidney, but they are slightly any researchs about the effect of oral formalin towards histopathological image of kidney.

Aim: This research aimed to proof the effect of 12-weeks administered gradual dose of oral formalin to the histopathological image of wistar rat's kidney.

Method: Experimental study with post test only control group design. The samples were 20 wistar rats which have already met and fulfilled inclusion and exclusion criteria were adpated for 7 days. After adaptation wistar rat divided using simple random sampling into 4 groups. K (control group) was not given formalin, P1 was given 50 mg/kgBW/day (0.019-0.025 ml/day) oral formalin; P2 was given 100 mg/kgBW/day (0.038-0.050 ml/day) oral formalin; and P3 was given 200 mg/kgBW/day (0.075-0.100 ml/day) oral formalin. After 12-weeks, all kidney samples were taken to indentified any changes in histopatological image of wistar rat's kidney. Data was described in table, picture, and statiscal analysis using SPSS for Windows 15.0.

Result: P3 showed the highest median of total kidney cells damage. From Kruskal-Wallis test showed a significant difference ($p=0.002$). Mann Whitney test showed significant differences between K-P1 ($p=0.050$), K-P2 ($p=0.005$), K-P3 ($p=0.004$), and P1-P3 ($p=0.014$).

Conclusion: The 12-weeks administered gradual dose of oral formalin gave change in histopatological image of wistar rat's kidney. Changed cells include atrophy and/or dilatation of tubule cells, and degenerated cells.

Keywords: Formalin, formaldehyde, gradual dose, histopathological image of kidney

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK UNDIP

²Staf Pengajar Bagian Ilmu Kedokteran Forensik FK UNDIP Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

³Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Pencegahan FK Undip Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang: Formalin atau metanal adalah suatu senyawa kimia yang biasa digunakan dalam bidang pendidikan dan penelitian sebagai bahan pengawet dan desinfektan. Namun sekarang banyak yang menggunakan formalin sebagai bahan pengawet makanan, hal ini bertentangan dengan peraturan menteri kesehatan. Beberapa penelitian telah meneliti efek formalin secara inhalan terhadap ginjal, namun penelitian pengaruh formalin secara peroral terhadap histopatologis ginjal masih belum jelas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu terhadap perubahan gambaran histopatologis ginjal tikus wistar.

Metode: Penelitian ekperimental laboratorik dengan *post test only control group design*. Sampel sebanyak 20 tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diadaptasi selama 7 hari. Setelah masa adaptasi, tikus wistar dibagi secara *simple random sampling* menjadi 4 kelompok. K merupakan kelompok kontrol tanpa diberi formalin peroral. P1 diberi formalin peroral 50 mg/kgBB/hari (0.019-0.025 ml/hari); P2 diberi formalin peroral 100 mg/kgBB/hari (0.038-0.050 ml/hari); dan P3 diberi formalin peroral 200 mg/kgBB/hari (0.075-0.100 ml/hari). Setelah 12 minggu semua sampel diambil organ ginjal untuk dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dideskripsikan dalam bentuk tabel, gambar, dan analisa statistik dengan SPSS *for Windows* 15.0.

Hasil: Nilai rerata jumlah kerusakan sel ginjal tertinggi pada kelompok P3. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0.002$). Uji *Post Hoc Mann Whitney* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ($p=0.050$), K-P2 ($p=0.005$), K-P3 ($p=0.004$), dan P1-P3 ($p=0.014$).

Kesimpulan: Pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu menyebabkan terjadinya perubahan histopatologis ginjal tikus wistar. Perubahan yang terlihat berupa atrofi dan dilatasi tubulus, dan proses degenerasi sel.

Kata kunci: Formalin, formaldehida, dosis bertingkat, gambaran histopatologis ginjal

PENDAHULUAN

Formalin adalah nama dagang umum untuk formaldehida yang secara umum diketahui oleh awam sebagai pengawet mayat. Namun akhir-akhir ini dapat dilihat baik pada media cetak maupun elektronik bahwa formalin banyak digunakan sebagai pengawet makanan. Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) mengemukakan hasil penelitian pada tahun 2006 bahwa 56% dari 700 sampel makanan yang diambil dari berbagai propinsi di Indonesia mengandung formalin, dan pada tahun 2009 dilakukan penelitian pada jajanan di kantin sekeolah se-Indonesia dikemukakan sebanyak 40% jajanan tersebut mengandung bahan berbahaya dimana salah satu kandungannya adalah formalin.¹ Hal ini bertentangan dengan PERMENKES RI No 1168/MENKES/PER/X/1999 yang melarang penggunaan formalin sebagai bahan tambahan pada makanan², PP No. 28 tahun 2004 tentang keamanan, mutu dan gizi pangan, UU No. 7 tahun 1996 tentang pangan dan UU No. 8 tahun 1999 tentang perlindungan konsumen.^{3,4}

Ginjal atau ren, adalah sepasang organ di regio lumbalis yang memiliki berbagai fungsi, salah satunya adalah berupa fungsi ekskresi produk sisa metabolisme dalam bentuk urin. Salah satu kerusakan dari ginjal dapat dilihat dengan mengamati perubahan struktur histologipatologis dari ginjal yang antara lain adalah kerusakan tubulointerstitial berupa dilatasi, *casts*, inflamasi interstitial, fibrosis, dan nekrosis.⁵⁻¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk menilai melihat perbedaan gambaran histopatologis ginjal tikus wistar terhadap pemberian formalin peroral dosis bertingkat selama 12 minggu.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendokumentasikan efek subakut dari formalin sekaligus menjadi tambahan bukti akan bahaya formalin sebagai bahan tambahan pangan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only control group design* dengan ruang lingkup ilmu meliputi bidang Ilmu Kedokteran Forensik dan Ilmu Patologi Anatomi. Penelitian dilaksanakan pada bulan April hingga Juli 2012 di Laboratorium Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro Semarang.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian formalin peroral dosis bertingkat dengan skala rasio. Sementara variabel tergantungnya adalah gambaran histopatologis hepar tikus wistar dengan skala interval.

Populasi adalah tikus wistar jantan keturunan murni, umur 3 bulan, berat badan 150 – 200 gram, sehat, dan tidak ada abnormalitas anatomi, dan diperoleh dari Laboratorium Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang. Besar sampel ditentukan berdasarkan kriteria WHO dimana setiap kelompok terdiri atas minimal 5 sampel, sehingga dibutuhkan 20 ekor tikus wistar jantan. Pengambilan sampel dilakukan dengan *simple random sampling*.

Sampel dibagi dalam 4 kelompok perlakuan yang berbeda. Kelompok kontrol (K) diberi formalin peroral 0 mg/kgBB/hari, perlakuan 1 (P1) diberi formalin peroral 50 mg/kgBB/hari, perlakuan 2 (P2) diberi formalin peroral 100 mg/kgBB/hari, dan perlakuan 3 (P3) diberi formalin peroral 200 mg/kgBB/hari.

Sebelum perlakuan, tikus wistar diadaptasi selama 7 hari. Formalin peroral diberikan dengan menggunakan sonde selama 12 minggu. Setelah itu, tikus wistar diterminasi dengan cara dislokasi leher. Kemudian organ ginjal diambil dan dilakukan pembuatan preparat histopatologis.

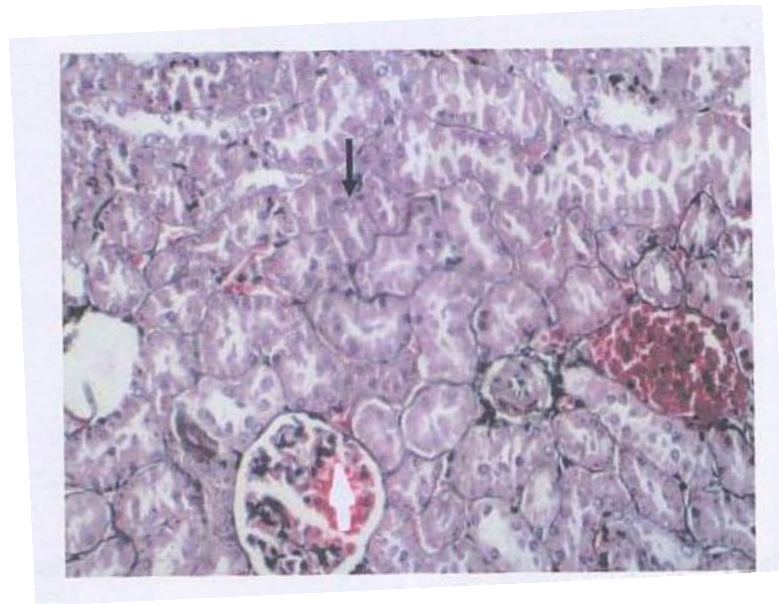
Setiap preparat dibaca 100 sel dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran 400x di bagian tubulus proximal. Sasaran pembacaan preparat adalah sel ginjal yang mengalami perubahan histopatologis reversibel amupun irreversibel. Kemudian hasil pengamatan akan dimasukkan ke dalam tabel skoring menurut *Venient et Al.*

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dengan uji statistik *One Way Anova* atau *Kruskal-Wallis*. Didapatkan perbedaan bermakna jika $p < 0,05$.

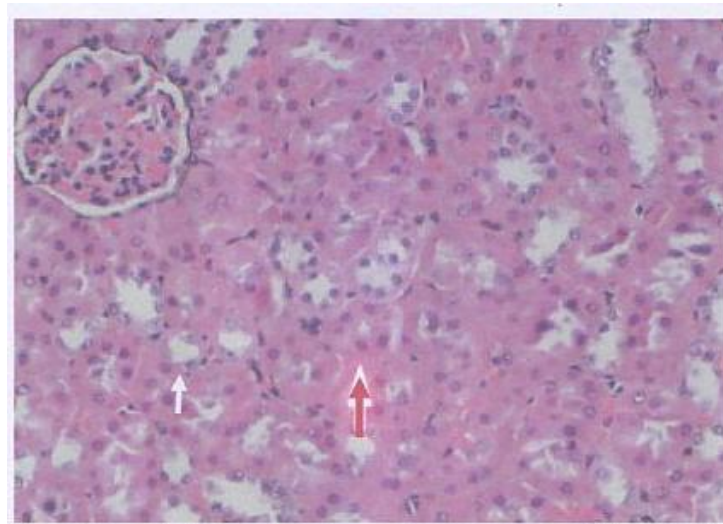
HASIL

Penelitian telah dilakukan menggunakan sampel sebanyak 20 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K, P1, P2, P3. Setelah 12 minggu, semua tikus wistar diterminasi. Kemudian organ ginjal tiap sampel diambil untuk dibuat sediaan preparat histopatologis dan dilakukan pengamatan dengan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Pengamatan dilakukan bersama dengan konsultan patologi anatomi. Untuk menghindari bias, analisis hasil dilakukan dengan teknik *single blind*. Kemudian hasil ditulis dalam tabel untuk dianalisa lebih lanjut dengan program komputer.

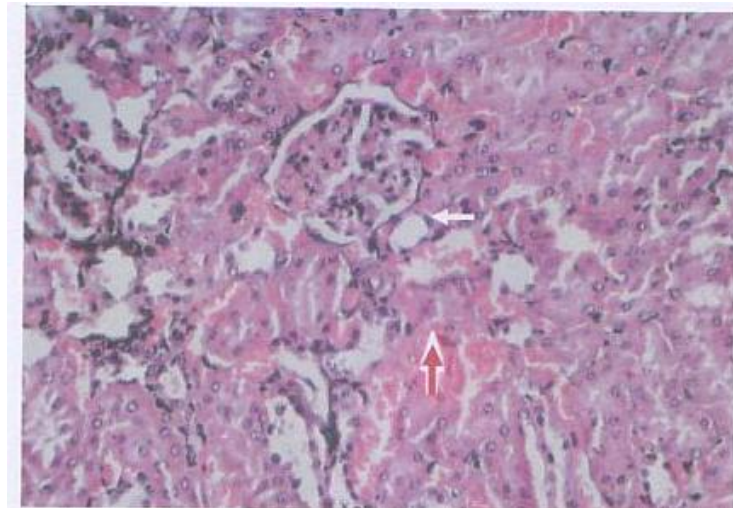
Berikut adalah hasil pengamatan mikroskopis dari ginjal tikus wistar pada kelompok K (Kontrol), P1 (Perlakuan 1), P2 (Perlakuan 2), P3 (Perlakuan 3) :



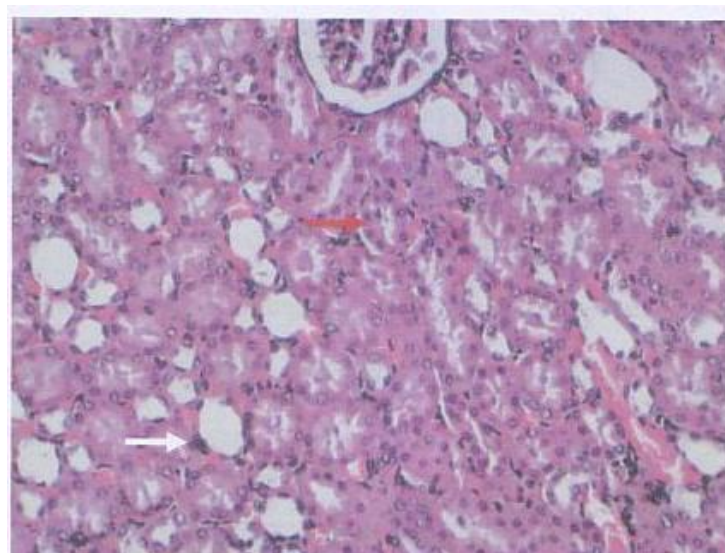
Gambar 1. Gambaran histopatologis ginjal tikus wistar pada kelompok K (400x)



Gambar 2. Gambaran histopatologis ginjal tikus wistar pada kelompok P1 (400x)



Gambar 3. Gambaran histopatologis ginjal tikus wistar pada kelompok P2 (400x)



Gambar 4. Gambaran histopatologis hepar tikus wistar pada kelompok P3(400x)

Keterangan : → Sel tubulus ginjal normal

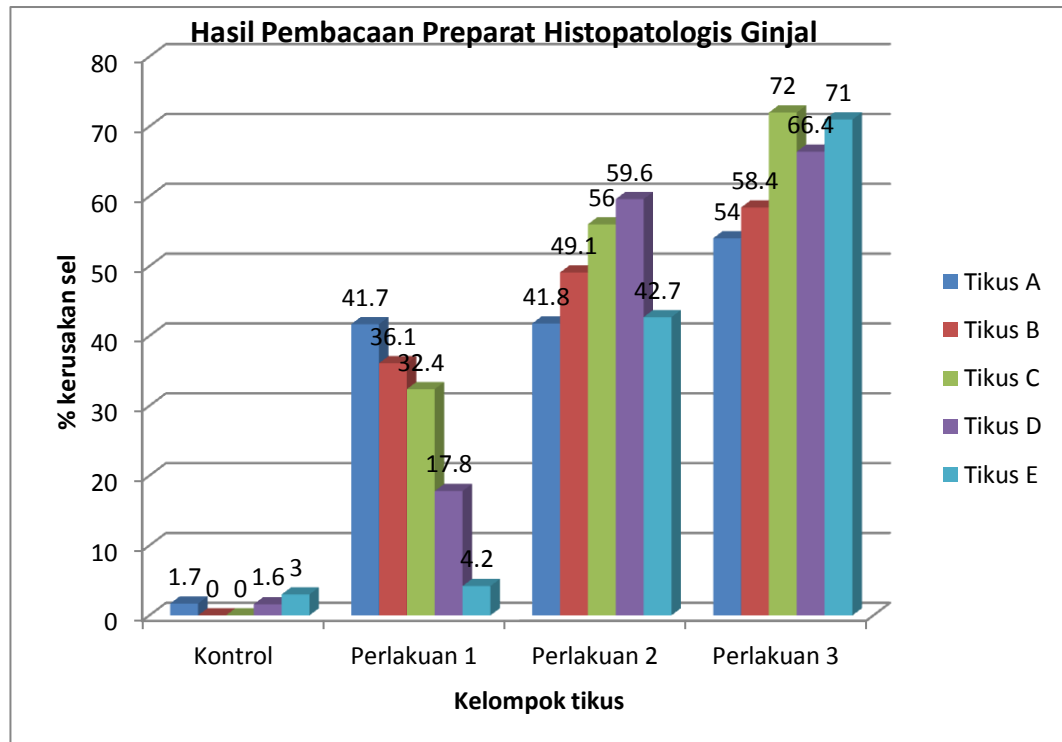
→ Sel tubulus ginjal dilatasi

Tabel 1 menampilkan rerata dan standar deviasi (SD) hasil skoring perubahan histopatologis sel ginjal yang dihitung pada 5 lapangan pandang.

Tabel 1. Rerata hasil skoring histopatologis sel ginjal

Kelompok	Mean	SD	Maksimum	Minimum
Kontrol	1.00	0.000	<25%	<25%
50 mg/kgBB/hari	1.60	0.548	<25%	25 - <50%
100 mg/kgBB/hari	2.40	0.548	25 - <50%	50 - <75%
200 mg/kgBB/hari	2.80	0.477	25 - <50%	50 - <75%

Dengan perbandingan deskriptif seperti pada tabel 2 dalam pembacaan jumlah sel yang rusak dalam preparat histopatologis ginjal tikus wistar



Tabel 2. Hasil Pembacaan Preparat Histopatologis Ginjal

Dilakukan uji normalitas *Saphiro-wilk* pada data hasil skoring *Venient et Al.*; didapatkan distribusi data tidak normal ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan transformasi data, namun tetap didapatkan sebaran data setelah transformasi masih tidak normal maka dilakukan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Hasil uji *Kruskal-Wallis* adalah $p = 0,002$ ($p < 0,05$) yang berarti, paling tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologis ginjal tikus wistar yang bermakna pada dua kelompok. Selanjutnya akan dilakukan uji *Post Hoc* dari metode analitik *Kruskal-Wallis* yaitu *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* untuk melihat perbedaan antar kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Nilai p pada uji *Mann Whitney* tiap kelompok

Variabel	Perlakuan 1	Perlakuan 2	Perlakuan 3
Kontrol	0.050*	0.005*	0.004*
Perlakuan 1	-	0.058	0.014*
Perlakuan 2		-	0.221

*Ada perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$)

Pada uji beda antar kelompok didapatkan bahwa skor nilai derajat perubahan ginjal antar kelompok kontrol dengan seluruh kelompok perlakuan, terdapat perbedaan bermakna dimana $p < 0.05$ dengan nilai 0.050. Pada kelompok P1 dan P2 tidak terdapat perbedaan yang bermakna dimana $p > 0.05$ dengan nilai 0.058, pada kelompok P1 dan P3 terdapat perbedaan yang bermakna dimana $p < 0.05$ dengan nilai 0.014. Sedangkan pada kelompok P2 dan P3, tidak terdapat perbedaan yang bermakna dimana $p > 0.05$ dengan nilai 0.221.

PEMBAHASAN

Formalin adalah suatu bahan kimia yang dalam rentang dosis tertentu berfungsi dengan baik utamanya sebagai desinfektan dan biosida, namun pada dosis yang melebihi batas normal formalin dapat menimbulkan efek toksik di dalam tubuh.¹¹

Formalin endogen akan dipecah menjadi asam format di hepar, asam format ini dapat dieksresi melalui ginjal maupun dioksidasi menjadi karbondioksida dan air yang dieksresi utamanya melewati saluran pernapasan. Pada tingkat sel, asam format menghambat enzim sitokrom oksidase sehingga menyebabkan hipoksia histotoksik dan menyebabkan penumpukkan asam, sehingga banyak penelitian yang mengamati bahwa terjadi asidosis berat pada manusia dan mamalia, namun hal ini sulit terjadi pada tikus wistar dikarenakan proses metabolisme pemecahan asam format menjadi karbondioksida dan air yang relatif lebih cepat.¹²⁻¹⁴

Penelitian mengenai perubahan histopatologis pada sel tubulus ginjal yang telah dilakukan sebelumnya dengan dikemukakan adanya perubahan fisiologi ginjal, penurunan berat badan dan organ, nekrosis hepar dan tubulus ginjal mencit secara fokal.^{15,16}

Pada penelitian ini ditemukan perbedaan gambaran histopatologis ginjal tikus wistar yang bermakna antar kelompok dengan $p=0.002^*$. Hal ini menunjukkan bahwa adanya pengaruh dari pemberian formalin peroral dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologis ginjal tikus wistar. Hal ini didukung oleh temuan penelitian dalam analkisis dekriptif yang menyatakan bahwa pada kelompok perlakuan 3 terjadi kerusakan sel tubulus ginjal yang terberat daripada

kelompok perlakuan lain. Sedangkan dalam analisis analitik antara kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2, dan kelompok perlakuan 2 dengan perlakuan 3, ditemukan perbedaan pada analisa deskriptif, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dalam analisis inferensial atau analitik. Hal ini dapat disebabkan karena proses metabolisme dari asam format di tikus wistar relatif lebih cepat sehingga paparan efek toksik di tubulus proksimal ginjal dapat terminimalisir, selain itu terdapat pula faktor-faktor lain, yaitu rentang dosis yang tidak terlalu besar, waktu penelitian yang singkat, dan faktor stress.

Pada penelitian ini penulis telah meminimalisir bias perhitungan sel dengan cara menggunakan teknik *Single blind* dalam pembacaan preparat histopatologis, namun tidak tertutup kemungkinan bias yang lain antara lain adalah faktor regenerasi sel tubulus. Dalam penelitian selanjutnya hendaknya dilakukan penelitian dengan rentang dosis yang semakin besar dan lebih bervariasi, serta masa perlakuan yang berjenjang untuk mengetahui dan membandingkan efek akut, subakut, dan kronis dari toksisitas formalin terhadap ginjal.

SIMPULAN

Terdapat perubahan gambaran histopatologis ginjal tikus wistar pada kelompok perlakuan pemberian formalin peroral dengan dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari, sedangkan pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan histopatologis.

Terdapat hubungan antara perubahan histopatologis ginjal tikus wistar dengan pemberian formalin peroral dosis bertingkat, dimana semakin tinggi dosis maka semakin besar pula efek toksisitas formalin terhadap ginjal.

SARAN

- a) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin peroral menggunakan dosis yang biasa beredar di masyarakat.
- b) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian formalin dengan dosis yang lebih bervariasi dan waktu penelitian yang lebih lama dan berjenjang.
- c) Perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai keracunan formalin di masyarakat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas selesainya penulisan artikel ini dengan baik. Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1) Rektor Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan meningkatkan ilmu pengetahuan penulis.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis sehingga karya tulis ini dapat diselesaikan dengan baik dan lancar
- 3) dr. Gatot Suharto, Sp.F., M.Kes, S.H. dan Dra. Ani Margawati, M.Kes, PhD selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing penulis selama pelaksanaan karya tulis ilmiah
- 4) dr. Erie B.P.S. Andar, Sp. BS, PAK (K) selaku ketua penguji seminar hasil karya tulis ilmiah
- 5) dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp. KF selaku dosen penguji seminar hasil karya tulis ilmiah

- 6) dr. Ika Pawitra Miranti, M. Kes, Sp. PA.; dr, Arista Hardinisa, Sp.KF.; dan dr. Intarniati Nur Rohmah, Sp.KF yang telah membantu penulis dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah
- 7) Staf Bagian Biologi F-MIPA Universitas Negeri Semarang yang telah membimbing dan membantu penulis dalam melaksanakan penelitian
- 8) Orang tua beserta keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan baik moral maupun material
- 9) Para sahabat dan teman yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini

DAFTAR PUSTAKA

1. BPOM RI. Jajanan Anak Sekolah. Dalam Foodwatch Sistem Keamanan Pangan Terpadu. Vol I, 2007.
2. BPOM RI. Bahan Tambahan Ilegal-Boraks, Formalin, Rhodamin B. Dalam Foodwatch Sistem Keamanan Pangan Terpadu. 2004
3. DetikNews 13 Januari 2006. BPOM : Pernyataan formalin tidak berbahaya jerumuskan masyarakat. Available from: URL: <http://www.detiknews.com/index.php/detik.read/tahun/2006/bulan01/tg113/time/115127/idnews/518011/idkanal/10>
4. Agam G, Devi TH, Kumar M Bapun, Singh TH Bijoy. Fatal Formalin Poisoning : Case Report. International Journal of Medical Toxicology & Legal Medicine 2008; 10(2). Available from: URL: <http://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ijmtlm&volume=10&issue=2&article=004>
5. Peter, Kaluse et Al. Nephrotoxic effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) hydrolysis products on cultured kidney epithelial cells . Available from URL : <http://het.sagepub.com/content/17/6/336>
6. Dorland. Kamus Kedokteran Edisi 30. 2008. Jakarta: EGC p.1887
7. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. *Basic Pathology 8th Edition*. 2007. Jakarta: EGC p.595-97
8. Drake et Al. *Gray's Anatomy for Students 2nd Edition*. 2010. Philadelphia: Elsevier. p. 355-59
9. Penyusun. Patologi Ginjal dan Saluran Kemih. 2008. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro.

10. Til hp, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. *Two year drinking water study of formaldehyde in rats*. Available from: URL: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/formaldehyde130605.pdf
11. Toxicity of ingested formalin and its management. Available from: URL: <http://het.sagepub.com/conect/19/6/360>
12. Henderson, William and Brubacher, Jeffrey. *Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature*. 2002. *CJEM* 2002;4(1):34-40, available from URL : <http://www.cjem-online.ca/v4/n1/p34>
13. K A Black, J T Eells, P E Noker, C A Hawthrey, and T R Tephly. *Role of hepatic tetrahydrofolate in the species difference in methanol toxicity*. 1985. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 June; 82(11): 3854–58. Available from URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC397886/>
14. Kruse, J.A. *Methanol Poisoning*. 1992. *Intensive Care Med* 18:391-7. Michigan. Available from URL : [http://www.thetruthaboutstuff.com/pdf/\(211\)%20Methanol%20Poisoning%20Kruse%20Review%20Treatment.pdf](http://www.thetruthaboutstuff.com/pdf/(211)%20Methanol%20Poisoning%20Kruse%20Review%20Treatment.pdf)
15. Kartikaningsih, Hartati. Pengaruh Paparan Berulang Ikan Berformalin Terhadap Kerusakan Hati dan Ginjal Mencit (*Mus musculus*) Sebagai Media Pembelajaran Keamanan Pangan. 2008. Available from URL : <http://karya-ilmiah.um.ac.id/index.php/disertasi/article/view/995>
16. Wijaya, Arief Dwi. Penelitian Tentang Pengaruh Paparan Berulang Ikan Nila (*Oreochromis niloticus*) Berformalin Secara Oral Selama Tiga Bulan Terhadap Perubahan Fisiologi Mencit (*Mus musculus*). 2011. Available from URL : <http://elibrary.ub.ac.id/handle/123456789/24813?mode=full>