

ORIGINAL ARTICLE

PENGARUH MINYAK IKAN LELE TERHADAP KERUSAKAN SEL SARAF, SEL HEPATOSIT DAN SEL GINJAL TIKUS SPRAGUE DAWLEY

Catfish Oil Intervention Effect on Nerve Cells, Hepatocytes and Kidney Cells Damage of The Sprague Dawley Rats

Hardi Firmansyah¹, Clara M. Kusharto², Katrin Roosita², Ekowati Handharyani³, Risti Rosmiati¹

¹Program Studi Gizi Fakultas Teknik, Universitas Negeri Medan, Indonesia

²Departemen Gizi Masyarakat, Fakultas Ekologi Manusia, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

³Departemen Klinik Reproduksi Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor, Indonesia

Abstrak

Pendahuluan; Minyak ikan lele (*Clarias gariepinus*) mengandung omega 3 dan omega 6 yang dapat menurunkan kadar trigliserida dalam darah dan memberikan efek positif terhadap jaringan hati. **Tujuan;** untuk menganalisis pengaruh pemberian minyak ikan lele terhadap jumlah sel saraf, sel hepatosit dan sel ginjal yang rusak pada tikus galur *Sprague Dawley* yang diberi pakan hiperkolesterolemia. **Bahan dan Metode;** Desain penelitian ini *Randomized Control trial (RCT)* pada hewan coba tikus galur *Sprague Dawley* dengan empat perlakuan yaitu A1 (kontrol), A2 (minyak ikan lele), A3 (minyak ikan lele + omega 3) dan A4 (minyak ikan lele+omega 3+vitamin E). Sel-sel yang mengalami abnormalitas dihitung di bawah mikroskop cahaya (pembesaran 20x40) untuk kemudian dianalisis univariat (rata-rata±standar deviasi) serta analisis bivariat (one-way ANOVA). **Hasil;** Rata-rata jumlah sel yang mengalami kerusakan pada sel saraf di hipokampus pada kelompok tikus kontrol (A1) tidak berbeda signifikan dibandingkan semua kelompok tikus yang diberikan minyak ikan lele (A2, A3, A4) yaitu ($p=0,574$). Hasil serupa juga ditunjukkan pada rata-rata jumlah sel hepatosit ($p=0,369$) dan sel ginjal yang rusak ($p=0,722$). **Kesimpulan;** Pemberian minyak ikan lele dengan komposisi berbeda tidak memberikan perbedaan signifikan pada kerusakan sel saraf, sel hepatosit, dan sel ginjal tikus galur *Sprague Dawley*.

Kata Kunci: Hipokampus, Minyak Ikan Lele, Sel Ginjal, Sel Hati, Sel Saraf

Abstract

Background; Catfish (*Clarias gariepinus*) oil contains omega 3 and omega 6, which can reduce triglyceride levels and positively impact liver tissue. **Objectives;** To analyze catfish oil intervention's effect on the number of nerve, hepatocytes, and kidney cells damaged in *Sprague Dawley* rats fed hypercholesterolemic diets. **Material and Method;** The study design was a randomized controlled trial (RCT) in *Sprague Dawley* rats with four treatments, i.e., A1 (control), A2 (catfish oil), A3 (catfish oil + omega 3), and A4 (catfish oil + Omega 3 + vitamin E). Damaged cells were calculated under a light microscope (magnification 10x40) for univariate analysis (mean±SD) and bivariate analysis (one-way ANOVA). **Results;** The average number of nerve cells damaged in the control group (A1) was not significantly different from all groups of catfish oil treatment (A2, A3, A4) ($p > 0.05$). Similar results were also shown in the average number of hepatocytes and kidney cells damaged. **Conclusion;** Different catfish oil intervention compositions did not affect the nerve cells, hepatocytes, and kidney cells damaged of *Sprague Dawley* rats.

Keywords: Catfish Oil, Hepatocytes, Hippocampus, Kidney Cells, Nerve Cells

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (PA) merupakan salah satu penyakit yang menyerang sistem saraf di otak besar (*cerebrum*). PA umumnya menjangkiti individu yang memiliki usia lanjut (1). Salah satu penyebab PA adalah plak β -amiloid. Akumulasi dari plak β -amiloid akan menyebabkan gangguan pada

fungsi membran mitokondria. Hal ini disebabkan plak β -amiloid akan berinteraksi dengan lipid dan protein yang berada di membran mitokondria sehingga akan mengganggu proses metabolisme dalam mitokondria seperti transpor elektron (2). Apabila hal tersebut terjadi di sel saraf maka individu tersebut akan mengalami masalah fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif adalah salah satu gejala yang dirasakan seseorang yang menderita PA. Bahkan lansia yang memiliki riwayat penyakit beresiko 5 kali lebih tinggi mengalami gangguan fungsi kognitif (3).

Selain usia dan plak β -amiloid, faktor resiko lainnya yang dapat meningkatkan peluang seorang individu terjangkit PA adalah meningkatnya konsumsi makanan berlemak dalam jangka waktu panjang. Seseorang yang memiliki pola konsumsi makanan tinggi lemak selama 30 sampai 40 tahun terakhir lebih beresiko mengalami PA di masa lansia. Konsumsi makanan berlemak diketahui dapat meningkatkan LDL (*Low Density Lipoprotein*) dalam darah dan mengurangi kadar HDL, di mana hal tersebut akan menyebabkan berbagai masalah kesehatan seperti PA (4). Penelitian pada hewan coba ditemukan fakta bahwa terjadi disfungsi saraf pada tikus yang diberikan makanan dengan lemak yang tinggi dan pemberian pakan tinggi kolesterol selama 2 pekan pada tikus dapat mengubah morfologi normal hipokampusnya yang mempengaruhi fungsi normal dari otak (5).

Asam lemak yang memiliki manfaat pada fungsi kognitif salah satunya adalah asam lemak tak jenuh seperti omega 3. Omega 3 seperti asam dokosaheksaenoat (DHA) dan asam eikosapentanoat (EPA) yang berasal dari ikan terbukti bermanfaat bagi kesehatan (6). Omega 3 dapat menurunkan resiko kerusakan sel saraf dan mengurangi resiko penurunan fungsi kognitif, terutama pada lansia (7). Selain itu, omega 3 memiliki efek yang positif pada fungsi memori anak usia sekolah berdasarkan bukti neuropsikologi dan neurobehavioral (8) dan diperkirakan mempunyai sifat protektif di mana dapat melindungi sel saraf dari resiko PA (9). Omega 3 juga memiliki manfaat dalam menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan *High Density Lipoprotein* (HDL) tidak meningkatkan LDL dalam darah (10) dan berperan sebagai anti inflamasi atau peradangan (11).

Salah satu sumber asam lemak tak jenuh adalah minyak ikan. Minyak ikan dapat diperoleh dari ikan air laut dan juga ikan air tawar yang cukup umum dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Minyak ikan air tawar mengandung omega 6 dan omega 3, namun kadar omega 6 lebih tinggi dari omega 3 (12). Ikan lele merupakan salah satu jenis ikan air tawar yang memiliki nilai gizi dan nilai ekonomi. Ikan ini juga cukup banyak dibudidayakan dan dikonsumsi oleh masyarakat di Indonesia, terutama masyarakat yang berdomisili di wilayah dataran tinggi (13).

Minyak ikan lele dihasilkan dari proses pembuatan tepung ikan lele. Minyak ikan lele mengandung 1,31% omega 3 (asam linolenat) dan 12,37% omega 6 (asam linoleat) (14). Penelitian intervensi minyak ikan lele dengan penyesuaian perbandingan omega 3 dan omega 6 sebelumnya menunjukkan bahwa minyak ikan lele tersebut dapat menurunkan kadar trigliserida secara signifikan dan meningkatkan kadar HDL meskipun tidak signifikan. Minyak ikan lele juga memberikan efek positif pada jaringan hati tikus (15) dan cenderung meredam peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida dan LDL pada tikus yang diberi pakan hiperkolesterolemia (16). Hal ini menunjukkan bahwa minyak ikan lele mungkin memiliki fungsi protektif pada sel saraf. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian minyak ikan lele terhadap jumlah sel saraf, sel hepatosit dan sel ginjal yang rusak pada tikus galur *Sprague Dawley* yang diberi pakan hiperkolesterolemia.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan desain *Randomized Control trial* (RCT) pada hewan coba tikus galur *Sprague Dawley* di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) Fakultas Kedokteran, IPB University. Penelitian ini telah mendapatkan izin perlakuan etik dari Komisi Etik Hewan LPPM IPB No 09A-2015 IPB.

Alat, bahan, jumlah dan cara pengambilan sampel serta tahapan penelitian ini mengacu pada metode yang telah dipublikasikan sebelumnya (15) kecuali tahapan perhitungan jumlah sel dan analisis data. Preparat diamati di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 10x40. Mikroskop yang digunakan memiliki kamera guna mengambil gambar tampakan secara aktual. Kemudian setiap gambar tampakan dihitung jumlah sel yang mengalami kerusakan. Parameter yang diamati adalah rata-rata jumlah sel yang rusak pada setiap preparat. Analisis data jumlah sel yang rusak menggunakan analisis

univariat berupa rata-rata dan standar deviasi serta analisis bivariat menggunakan *one way ANOVA*.

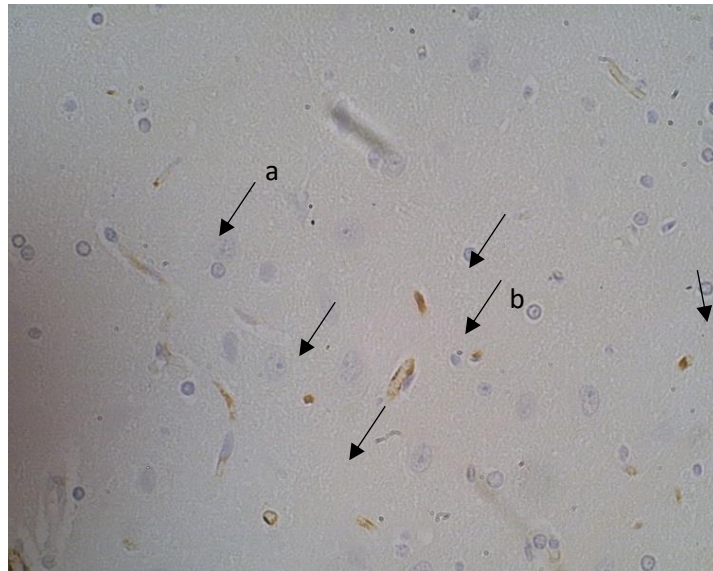
Tikus yang telah diberi pakan hiperkolesterolemia dikelompokkan menjadi empat perlakuan berbeda yang ditampilkan sebagai berikut:

Tabel 1. Pembagian Kelompok Perlakuan

Kelompok	Keterangan perlakuan
A1	Kelompok kontrol
A2	Kelompok intervensi minyak ikan lele murni
A3	Kelompok intervensi minyak ikan lele dengan penambahan konsentrat omega 3
A4	Kelompok intervensi minyak ikan lele dengan penambahan konsentrat omega 3 dan vitamin E

HASIL

Hasil analisis memperlihatkan bahwa pada setiap otak tikus yang diamati memiliki sel-sel saraf yang rusak. Sel-sel saraf rusak ini ditandai dengan warna coklat yang berbeda dengan sel saraf normal. Warna coklat ada yang mewarnai bagian badan sel saraf, yang ditandai dengan bentuk bulat, oval, dan segitiga serta ada yang mewarnai bagian serabut saraf yang ditandai dengan bentuk memanjang (Gambar 1).



Gambar 1. Sel saraf (panah b) dan serabut saraf (panah a) yang rusak

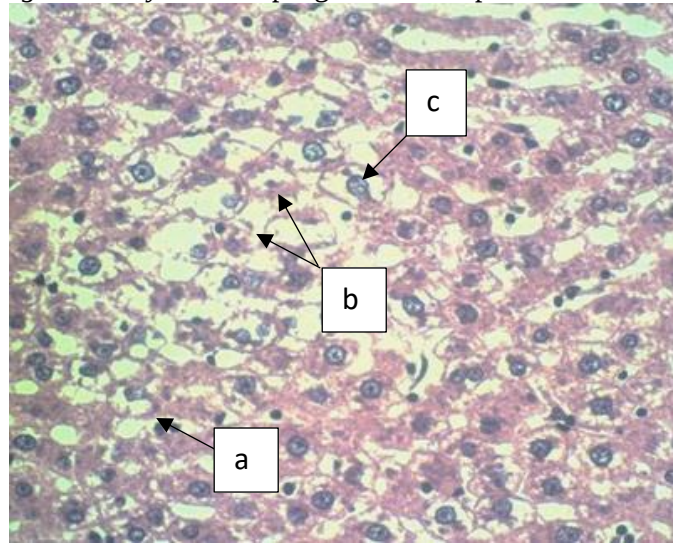
Rata-rata jumlah sel saraf yang rusak di hipokampus pada setiap perlakuan diperlihatkan pada Tabel 2. Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan signifikan rata-rata jumlah sel saraf yang rusak pada setiap perlakuan ($p=0,574$). Hal ini mengindikasikan pemberian minyak ikan lele kepada tikus galur *Sprague Dawley* tidak berpengaruh terhadap kerusakan sel saraf di hipokampus.

Tabel 2. Hasil Analisis Rata-Rata Sel Rusak di Hipokampus

Perlakuan	Rata-rata sel yang rusak	<i>P value</i>
A1	15,00 ± 2,94	0,574
A2	12,75 ± 4,50	
A3	12,50 ± 5,74	
A4	17,25 ± 7,23	

Hasil analisis memperlihatkan bahwa pada setiap hati tikus yang diamati memiliki sel-sel hepatosit yang rusak. Sel-sel saraf rusak ini ditandai dengan inti sel yang hilang atau pecah, sitoplasma hilang, dan membran sel yang rusak. Bentuk-bentuk sel yang rusak pada organ hati dapat dilihat pada Gambar 2.

Rata-rata jumlah sel saraf yang rusak di hati pada setiap perlakuan diperlihatkan pada Tabel 3. Dari tabel tersebut, diperoleh bahwa tidak ditemukan perbedaan signifikan rata-rata jumlah sel saraf yang rusak pada setiap perlakuan ($p=0,369$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian minyak ikan lele kepada tikus galur *Sprague Dawley* tidak berpengaruh terhadap kerusakan sel saraf di hati.

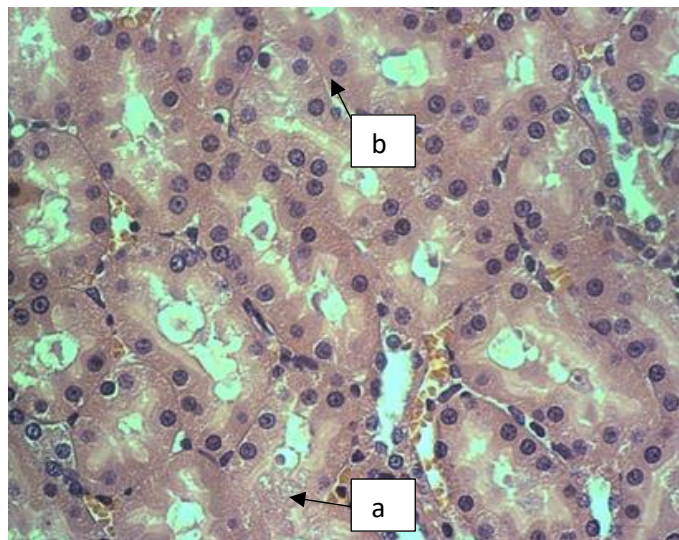


Gambar 2. Sel hati dengan inti sel hilang (a), sitoplasma hilang (b) dan membran sel rusak (c)

Tabel 3. Hasil Analisis Rata-Rata Sel Rusak di Hati

Perlakuan	Rata-rata sel yang rusak	P value
A1	731,33±228,44	0,369
A2	870,00±339,11	
A3	610,67±102,01	
A4	932,33±170,18	

Hasil analisis memperlihatkan bahwa pada setiap ginjal tikus yang diamati memiliki sel-sel yang rusak. Sel-sel saraf rusak ini ditandai dengan inti sel yang hilang atau pecah, sitoplasma hilang, dan membran sel yang rusak. Bentuk-bentuk sel yang rusak pada organ ginjal dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Sel ginjal dengan inti sel hilang (a) sitoplasma rusak (b)

Rata-rata jumlah sel saraf yang rusak di ginjal pada setiap perlakuan diperlihatkan pada Tabel 4. Dari tabel tersebut, diperoleh bahwa tidak ditemukan perbedaan signifikan rata-rata jumlah sel saraf

yang rusak pada setiap perlakuan ($p=0,722$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian minyak ikan lele kepada tikus galur *Sprague Dawley* tidak berpengaruh terhadap kerusakan sel saraf di ginjal.

Tabel 4. Hasil Analisis Rata-Rata Sel Rusak di Ginjal

Perlakuan	Rata-rata sel yang rusak	<i>P value</i>
A1	359,67±133,16	0,722
A2	414,67±74,37	
A3	421,00±7,21	
A4	460,67±149,68	

PEMBAHASAN

Jumlah sel saraf rusak pada hipokampus yang tidak berbeda signifikan antar perlakuan ($p>0,05$) diduga karena kemampuan regenerasi otak tikus perlakuan A1 yang masih baik, sehingga diperkirakan sel-sel saraf telah membaik dari kerusakan sebelum tikus dibedah. Penelitian Boldrini *et al.* yang mengamati morfologi hipokampus manusia berusia 14-79 tahun menemukan bahwa neurogenesis (pembentukan sel saraf) terus berlangsung pada setiap sampel (17). Mekanisme perbaikan sel saraf di hipokampus melalui tahap migrasi mirip neuroblas tipe 3. Sel-sel saraf yang baru lahir, keluar dari siklus sel dan memasuki tahap pematangan, di mana sel-sel ini memperluas dendritnya ke dalam lapisan molekuler dan akson ke area CA3 hipokampus. Sel baru ini melewati periode beberapa minggu, di mana sel-sel ini menunjukkan peningkatan plastisitas sinaptik, sebelum akhirnya tidak bisa dibedakan dari sel granula yang lebih tua (18). Keterbatasan penelitian yang hanya dilakukan selama 4 minggu dapat dijadikan pertimbangan untuk penelitian selanjutnya terkait intervensi serupa. Asupan kolesterol dan asam lemak jenuh selama 8 pekan dapat menyebabkan kerusakan morfologi hipokampus (19) dan pengaruh intervensi diet tinggi omega 3 dan asam lemak tak jenuh akan terlihat apabila penelitian berjalan selama 36-52 pekan (20).

Hasil serupa ditunjukkan juga pada jumlah sel hepatosit rusak yang tidak ditemukan perbedaan signifikan antar perlakuan ($p>0,05$). Hal ini diperkirakan karena kemampuan regenerasi hati tikus perlakuan A1 yang masih baik sehingga menjadi alasan mengapa tidak ditemukan perbedaan tidak signifikan antar perlakuan. Seluruh sel hepatosit setiap perlakuan mengalami kerusakan struktural seperti inti sel yang hilang atau rusak, sitoplasma yang kosong atau berlubang, dan membran sel yang terputus. Hal ini membuktikan bahwa asupan pakan tinggi kolesterol setiap hari akan memberikan efek kepada organ hati tikus. Kerusakan sel pada organ hati akan membuat mekanisme kerja normal hati menjadi terganggu sehingga berefek pada perubahan struktur sel. Asupan pangan yang tinggi lemak jenuh serta kolesterol dapat berakibat terganggunya fungsi organ penting seperti jantung, hati dan pankreas (21). Hati adalah salah satu organ yang memiliki kemampuan memperbaiki diri dengan baik. Regenerasi hati adalah fenomena yang sangat kompleks dan sangat teratur. Proses regenerasi dilakukan dengan partisipasi semua jenis sel hati yang matang. Proses ini terkait dengan kaskade pensinyalan yang melibatkan faktor pertumbuhan, sitokin, pemodelan ulang matriks, dan beberapa umpan balik dari stimulasi dan penghambatan sinyal terkait pertumbuhan. Hati berhasil mengembalikan massa dan sel-sel yang hilang dan menyesuaikan ukurannya dengan organisme, dan pada saat yang sama memberikan dukungan penuh untuk homeostasis tubuh selama seluruh proses regeneratif. Proses ini berlangsung cepat (22).

Pada bagian tubulus yang diamati, preparat ginjal pada kelompok A1 tidak mengalami perbedaan dibandingkan dengan perlakuan A2, A3, dan A4. Hal ini membuktikan bahwa pemberian intervensi tidak memberikan perbedaan rata-rata jumlah sel yang mengalami abnormalitas pada ginjal. Hal ini diperkirakan karena LDL dalam darah tikus pada seluruh perlakuan masih dalam batas normal. Kadar LDL pada perlakuan A1 berjumlah berkisar 9,67±4,07 mg/dl hingga 12,67±7,23 mg/dl sedangkan LDL normal tikus adalah 7-27,2 mg/dl (16). Keterkaitan antara LDL dengan kerusakan sel pada ginjal diungkap penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang dekat antara kadar LDL dalam darah dengan kadar ureum dan kreatinin pada pasien yang terkena ginjal kronik. LDL yang tinggi akan membuat ureum dan kreatinin yang dibuang melalui ginjal akan meningkat (23). Ketika kadar kolesterol dalam darah berada dalam kondisi normal, maka organ ginjal akan mengalami proses regenerasi diri (24).

KESIMPULAN

Pemberian minyak ikan lele secara tunggal atau kombinasi dengan omega 3 dan vitamin E tidak memberikan perbedaan pengaruh yang signifikan terhadap rata-rata jumlah sel saraf yang mengalami kerusakan di hipokampus, hati dan ginjal tikus, begitu juga jika dibandingkan dengan kontrol. Untuk penelitian selanjutnya, disarankan untuk mengamati sel Kupffer di dalam hati untuk mendapatkan gambaran lebih rinci tentang histologi hati sebagai akibat dari pemberian minyak ikan lele.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Kemenristekdikti yang telah mendanai penelitian ini melalui skim Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada laboran Laboratorium Histopatologi Fakultas Kedokteran Hewan yang telah membantu dalam proses pembuatan preparat histologis dan intervensi ke hewan coba tikus.

KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Korolev IO. Alzheimer's disease: a clinical and basic science review. *Med Student Res J*. 2014;4(1):24–33.
2. Susmiarsih TP. Dinamika Mitokondria Pada Penyakit Neurodegenerasi (Alzheimer, Huntington dan Parkinson). *Maj Kesehat Pharmamedika*. 2013;1(2).
3. Hutasuhut AF, Anggraini M, Angnesti R. Analisis fungsi kognitif pada lansia ditinjau dari jenis kelamin, riwayat pendidikan, riwayat penyakit, aktivitas fisik, aktivitas kognitif, dan keterlibatan sosial. *J Psikol Malahayati*. 2020;2(1).
4. Adhayani F, Listyaningrum D, Sjahrir H. Hubungan antara profil lipid dan gangguan memori pada usia paruh baya. *Neurona*. 2013;31(1):1–6.
5. Ledreux A, Wang X, Schultzberg M, Granholm A-C, Freeman LR. Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. *Behav Brain Res*. 2016;312:294–304.
6. Hidayaturrahmah H. Efek ekstrak minyak ikan patin (*Pangasius hypophthalmus*) terhadap peningkatan memori dan fungsi kognitif mencit berdasarkan passive avoidance test. “Efek Ekstrak Minyak Ikan Patin (*Pangasius hypophthalmus*) Terhadap Peningkatan Memori dan Fungsi Kognitif Mencit Berdasarkan Passiv Avoid Test.” 2016;3(2).
7. Zhang X-W, Hou W-S, Li M, Tang Z-Y. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(1):165–6.
8. Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, et al. Neurophysiologic and neurobehavioral evidence of beneficial effects of prenatal omega-3 fatty acid intake on memory function at school age. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(5):1025–37.
9. Diana FM. Omega 3 dan kecerdasan anak. *J Kesehat Masy Andalas*. 2013;7(2):82–8.
10. Sinulingga S, Putri A, Dewi IR, Sari MI, Azhar MB, Suciati T, et al. Efek minyak ikan toman (*Channa micropeltes*) terhadap kadar profil lipid mencit jantan (*Mus musculus*) model dislipidemia. *Maj Kedokt Andalas*. 2019;42(2):70–9.
11. Wei Z, Wang W, Chen J, Yang D, Yan R, Cai Q. A prospective, randomized, controlled study of ω -3 fish oil fat emulsion-based parenteral nutrition for patients following surgical resection of gastric tumors. *Nutr J*. 2014;13(1):25.
12. Shadyeva L, Romanova E, Romanov V, Spirina E, Lyubomirova V, Shlenkina T, et al. Forecast of the nutritional value of catfish (*Clarias gariepinus*) in the spawning period. In: *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. IOP Publishing; 2019. p. 12218.
13. Ferdian F, Maulina I. Analisis Permintaan Ikan Lele Dumbo (*Clarias Gariepinus*) Konsumsi Di Kecamatan Losarang Kabupaten Indramayu. *J Perikan Kelaut*. 2012;3(4).
14. Srimati M, Kusharto CM, Tanziha I, Suseno SH. Effect of different bleaching temperatures on the quality of refined catfish (*Clarias gariepinus*) oil. *Procedia Food Sci*. 2015;3:223–30.

15. Firmansyah H, Roosita K, Kusharto CM, Handharyani E. Pemberian minyak ikan lele (*Clarias gariepinus*) terhadap bobot badan dan perubahan histopatologi hati, ginjal, dan otak tikus galur Sprague dawley yang diberi pakan hiperkolesterolemia. *J Gizi dan Pangan*. 2017;12(2):85–92.
16. Laksitoesmi DR, Kusharto CM, Sinaga T, Sulaeman A. Catfish (*Clarias gariepinus*) oil intervention and its effect on lipid profile and MDA levels of hypercholesterolemic male Sprague dawley rats. *J Biol Agric Healthc*. 2016;6(22):67–73.
17. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*. 2018;22(4):589–99.
18. Kempermann G, Song H, Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: a018812. 2015.
19. Granholm A-C, Bimonte-Nelson HA, Moore AB, Nelson ME, Freeman LR, Sambamurti K. Effects of a saturated fat and high cholesterol diet on memory and hippocampal morphology in the middle-aged rat. *J Alzheimer's Dis*. 2008;14(2):133–45.
20. Arsenault D, Julien C, Chen CT, Bazinet RP, Calon F. Dietary intake of unsaturated fatty acids modulates physiological properties of entorhinal cortex neurons in mice. *J Neurochem*. 2012;122(2):427–43.
21. Freeman LR, Granholm A-CE. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(4):643–53.
22. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *J Hepatol*. 2012;57(3):692–4.
23. Bhagaskara B, Liana P, Santoso B. Hubungan Kadar Lipid dengan Kadar Ureum & Kreatinin Pasien Penyakit Ginjal Kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari-31 Desember 2013. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij*. 2015;2(2):223–30.
24. Wresdiyati T, Hartanta AB, Astawan M. Tepung rumput laut (*Eucheuma cottonii*) menaikkan level superoksida dismutase (SoD) ginjal tikus hiperkolesterolemia. *J Vet*. 2011;12(2):126–35.