

Pengaruh Pemberian Ekstrak Tauge Kacang Hijau (*Vigna Radiata* (L.)) terhadap Ketebalan Tunika Intima-Media Aorta Abdominalis pada Tikus Wistar Jantan yang diberi Stres Fisik

(*The Effect of Mung Bean (Vigna radiata (L.)) Sprout Extract on Tunica Intima-Media Thickness of Aorta Abdominalis of Male Wistar Rats Induced by Physical Stress*)

Galuh Dharanindya Ica Manohara, Rena Normasari, Zahrah Febianti
Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jln. Kalimantan No. 37 Jember 68121
E-mail: galuhica@gmail.com

Abstract

Mung bean (Vigna radiata (L.)) sprout contains antioxidants especially vitamin E that can prevent oxidative stress and maintain cell membranes from lipid peroxidation, so the development of atherosclerosis can be inhibited. This study investigated the effect of mung bean sprout on the aorta abdominalis tunica intima-media thickness of male wistar rats induced by physical stress. It was a true experimental study with Post-test Only Control Group Design. Twenty five male wistar rats aged 2-3 months, divided into 5 groups: K1, K2, P1, P2 and P3. K1 was a normal group without treatment. The other groups were given physical stress such as swimming test for ten days. P1, P2, and P3 group were treated by 25, 50, and 100 mg/200g/day of mung bean sprout extract simultaneously. At the end of treatment, the aorta abdominalis were taken and prepared for histopathology examination. The result showed the average of tunica intima-media thickness in K1 30,25±1,65 µm; K2 32,45±5,02 µm; P1 31,65±2,63 µm; P2 30,35±4,73 µm and P3 30,45±3,21 µm. Data analysis using One Way ANOVA showed a significancy of p=0,839. In conclusion, there was no effect of the mung bean sprout extract on tunica intima-media thickness of male wistar rats induced by physical stress.

Keywords: *Mung bean, physical stress, tunica intima-media*

Abstrak

Tauge kacang hijau (*Vigna radiata* ((L.)) mengandung antioksidan dalam kadar tinggi terutama vitamin E yang dapat mencegah terjadinya stres oksidatif dan melindungi membran sel dari peroksidasi lipid sehingga aterosklerosis dapat dihambat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak tauge kacang hijau terhadap ketebalan tunika intima-media (TIM) aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stres fisik. Penelitian yang dilakukan adalah eksperimen murni dengan *Post-test Only Control Group Design*. Dua puluh lima tikus wistar jantan usia 2-3 bulan, dibagi menjadi lima kelompok yaitu K1, K2, P1, P2, dan P3. K1 normal tanpa perlakuan. Empat kelompok lainnya diberi stres fisik berupa tes berenang selama sepuluh hari. Secara bersamaan P1, P2, dan P3 diberi ekstrak tauge kacang hijau sebesar 25, 50, dan 100 mg/200g/hari. Pada akhir perlakuan diambil aorta abdominalis dan dibuat sediaan histopatologis untuk mengukur ketebalan tunika intima-media. Hasil penelitian rata-rata ketebalan tunika intima-media pada K1 30,25 ± 1,65 µm; K2 32,45 ± 5,02 µm; P1 31,65 ± 2,63 µm; P2 30,35 ± 4,73 µm dan P3 30,45 ± 3,21 µm. Analisis data menggunakan *One Way ANOVA* didapatkan nilai $p=0,839$. Dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak tauge kacang hijau tidak berpengaruh terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stres fisik.

Kata kunci: Tauge kacang hijau, stres fisik, tunika intima-media

Pendahuluan

Dalam kehidupan, manusia menghabiskan sebagian besar waktu sadar mereka (kurang lebih 85-90%) untuk beraktivitas. Aktivitas fisik dibagi menjadi tiga golongan yaitu ringan, sedang, dan berat [1]. Contoh aktivitas fisik berat misalnya olahraga anaerobik seperti renang dan lari jarak pendek [2].

Aktivitas fisik yang berat membutuhkan energi yang lebih banyak. Secara fisiologis, peningkatan kebutuhan energi berhubungan dengan peningkatan kebutuhan oksigen. Konsumsi oksigen pada rantai pernapasan akan mempengaruhi jumlah produksi radikal bebas yang dihasilkan [3]. Ketidakseimbangan jumlah senyawa radikal bebas dan antioksidan yang ada dalam tubuh menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif yang ditimbulkan dapat menyebabkan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang berasal dari metabolisme aerobik sel-sel otot selama aktivitas fisik tersebut [4]. Radikal bebas yang terbentuk dapat menimbulkan cedera endotel. Adanya disfungsi endotel memicu terbentuknya sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan sehingga terjadi proliferasi sel otot polos dan sintesis matriks ekstraseluler dan tampak adanya penebalan pada tunika intima-media dinding arteri [5].

Aterosklerosis disebabkan oleh terjadinya penebalan dari muskuler arteri dan ditandai dengan adanya disfungsi endotel, inflamasi vaskuler, akumulasi dari lipid, kolesterol, kalsium dan debris seluler dalam intima pembuluh darah. Akumulasi tersebut menyebabkan terbentuknya plak, remodeling vaskuler, obstruksi luminal akut dan kronik, abnormalitas aliran darah dan menurunnya suplai oksigen ke organ target [6].

Tauge Kacang Hijau (*Vigna radiata* (L.)) merupakan bentuk kecambah dari kacang hijau. Penggunaan tauge dalam kehidupan sehari-hari masyarakat Indonesia cukup erat seperti pada masakan cah tauge, lontong balap dan rawon. Tauge memiliki kandungan antioksidan yang cukup tinggi diantaranya vitamin E (α Tokoferol), vitamin C, fenol, flavonoid, fitosterol dan beberapa mineral (selenium, mangan, tembaga, zinc dan besi) [7]. Antioksidan berperan melindungi tubuh terhadap radikal bebas dan inflamasi yang terjadi [8]. Antioksidan vitamin E dapat melindungi perkembangan aterosklerosis. Vitamin E telah terbukti menghambat oksidasi

LDL, menghambat proliferasi sel otot polos, menghambat adhesi dan agregasi platelet, menghambat ekspresi dan fungsi molekul adhesi, menipiskan sintesis leukotrien dan mempotensiasi pelepasan prostasiklin melalui ekspresi sitosol fosfolipase A2 dan siklooksigenase [9]. Senyawa ini telah diketahui sebagai antioksidan yang mampu mempertahankan integritas membran sel. Senyawa ini juga dilaporkan bekerja sebagai *scavenger* radikal bebas oksigen, peroksi lipid, dan oksigen singlet [10]. Sebagai antioksidan, vitamin E berfungsi sebagai donor ion hidrogen yang mampu mengubah radikal peroksil menjadi radikal tokoferol yang kurang reaktif, sehingga tidak mampu merusak rantai asam lemak [11].

Tingginya kandungan antioksidan pada tauge diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif dalam pencegahan penebalan tunika intima-media aorta abdominalis yang bermanifestasi pada aterosklerosis.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis eksperimen murni dengan rancangan penelitian *Post-test Only Control Group Design*.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan nomor keterangan persetujuan etik: 598/H25.1.11/KE/2015.

Pemeliharaan dan perlakuan terhadap hewan coba dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember. Sedangkan pembuatan ekstrak tauge kacang hijau dilaksanakan di Laboratorium Biologi Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Sampel yang digunakan sebanyak dua puluh lima tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan, usia 2-3 bulan dengan berat badan ± 200 gram. Dilakukan randomisasi dan tikus dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok K1, K2, P1, P2, dan P3 dan selanjutnya diaklimatisasi selama tujuh hari.

Kemudian tikus diberi perlakuan berdasarkan kelompoknya, dimana K1 normal tanpa perlakuan (kelompok kontrol) dan K2 diberi stres fisik (kontrol negatif). Sedangkan untuk kelompok P1, P2, dan P3 diberi stres fisik dan ekstrak tauge kacang hijau dengan dosis sesuai dengan kelompoknya, yakni P1 25 mg/200 gBB/hari, P2 50 mg/200 g BB/hari, dan P3 100 mg/200 g BB/hari.

Stres fisik diberikan dengan cara *swimming test*, yaitu berupa latihan berenang

yang dipaksakan dan diberi beban seberat 6% berat badan hewan coba menggunakan timbal yang diikatkan pada pangkal ekor. Latihan berenang maksimal dilakukan selama tikus masih kuat menahan gaya gravitasi dan belum keluarnya udara dari nasal sebagai penanda stres yang dialami tikus.

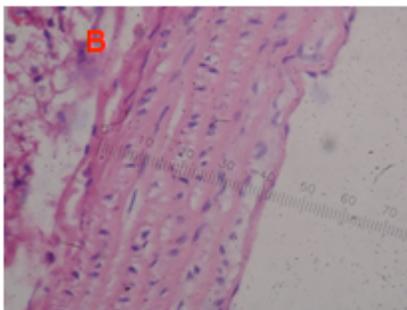
Penelitian dilaksanakan selama 17 hari dengan 7 hari aklimatisasi hewan coba dan 10 hari pemberian perlakuan. Pada akhir penelitian dilakukan pembedahan guna mendapatkan aorta abdominalis hewan coba untuk dibuat sediaan histopatologis dengan pengecatan *Hematoxyllin Eosin* (HE) dan diukur ketebalan tunika intima-media (*post-test*) dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX31 pada arah jam 12.00, 03.00, 06.00, dan 09.00 yang kemudian diambil rata-rata ketebalannya.

Data yang diperoleh kemudian dilakukan analisis statistik untuk menyimpulkan hasil penelitian. Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji normalitas *Saphiro-Wilk* dan uji homogenitas *Lavene Test*. Selanjutnya dilakukan uji perbedaan berbagai dosis ekstrak tauge (*Vigna radiata* (L.)) terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis dianalisis dengan uji *One Way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95% ($\alpha=0,005$). Analisis dilakukan dengan menggunakan program komputer.

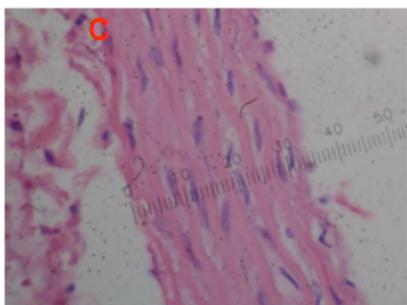
Hasil Penelitian

Dari penelitian yang sudah dilakukan, sediaan histologis diamati dibawah mikroskop cahaya Olympus CX31 dengan perbesaran 400X, didapatkan hasil pada Gambar 1.

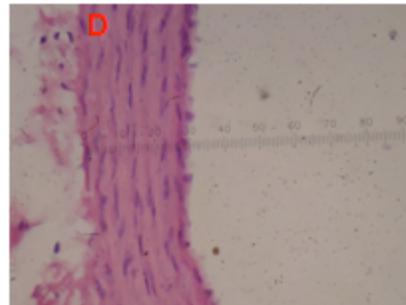
(a)



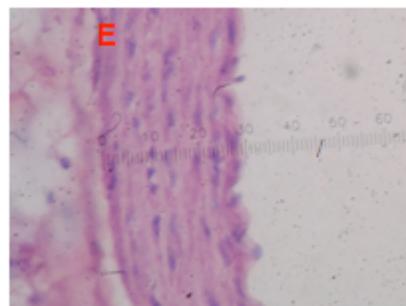
(b)



(c)



(d)



(e)

Gambar 1. Sediaan Histologis hasil penelitian

Keterangan :

K1 : kelompok kontrol

K2 : kelompok kontrol negatif (stres fisik)

P1 : kelompok perlakuan 1 (stres fisik + ekstrak tauge 25 mg/gBB/hari)

P2 : kelompok perlakuan 2 (stres fisik + ekstrak tauge 50 mg/gBB/hari)

P3 : kelompok perlakuan 3 (stres fisik + ekstrak tauge 100 mg/gBB/hari)

Rata-rata ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis setelah perlakuan pada masing-masing kelompok disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Rata-rata ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis.

Kelompok	n	Rata-rata Ketebalan TIM (μm)
K1	5	30,25 \pm 1,65
K2	5	32,45 \pm 5,02
P1	5	31,65 \pm 2,63
P2	5	30,35 \pm 4,73
P3	5	30,45 \pm 3,21

Rata-rata ketebalan tunika intima-media K2 pada Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil yang diperoleh paling tinggi dibandingkan dengan perlakuan lainnya (P1, P2, dan P3) yaitu 32,45 \pm 5,02 μm . Kelompok K1 didapatkan hasil ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis sebesar 30,25 \pm 1,65 μm . Kelompok P1, P2, dan P3 memiliki nilai rata-rata ketebalan tunika intima-media yaitu 31,65 \pm 2,63 μm ; 30,35 \pm 4,73 μm ; dan 30,45 \pm 3,21 μm .

Hasil uji normalitas *Saphiro-Wilk* ($n = <50$) dan uji homogenitas *Lavene Test* menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$) yang berarti data tersebut normal dan homogen.

Sedangkan uji *One-way ANOVA* digunakan untuk menilai seberapa besar pengaruh perbedaan dosis ekstrak tauge terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis. Dari hasil uji *One-Way ANOVA* didapatkan hasil $p = 0,839$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari berbagai dosis ekstrak tauge terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis.

Pembahasan

Perlakuan berupa latihan berenang menyebabkan tikus melakukan aktivitas fisik yang berat sehingga menyebabkan stres fisik. Aktivitas tersebut dapat meningkatkan metabolisme yang menghasilkan senyawa-senyawa radikal, misalnya ROS (*Reactive Oxygen Species*). Peningkatan ROS yang berlebih tanpa diimbangi oleh jumlah antioksidan yang cukup dapat menyebabkan stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif ini yang menimbulkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh. Salah satu kerusakan tersebut adalah disfungsi endotel yang memicu terbentuknya sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan sehingga terjadi proliferasi sel otot polos dan sintesis

matriks ekstraseluler yang terlihat pada penebalan tunika intima-media dinding aorta abdominalis. Selain itu ROS, juga menyebabkan cedera sel melalui jalur peroksidasi lipid.

Aterosklerosis pada dasarnya merupakan suatu kelainan yang terdiri atas pembentukan fibrolipid dalam bentuk plak-plak yang menonjol atau penebalan yang disebut ateroma yang terdapat didalam tunika intima dan pada bagian dalam tunika media. Perkembangan kelainan ini berlangsung lambat dan berlangsung sangat lama. Progresi dan derajat keparahan aterosklerosis berhubungan dengan ada dan luasnya faktor-faktor risiko kardiovaskuler serta menetapnya faktor risiko tersebut dalam waktu yang lama misalnya hiperkolesterolemia dan tekanan darah tinggi [12].

Pemberian ekstrak tauge kacang hijau (*Vigna radiata* (L.)) yang didalamnya terkandung vitamin E (α -tokoferol) diharapkan dapat melindungi perkembangan aterosklerosis. Vitamin E telah terbukti menghambat oksidasi LDL, menghambat proliferasi sel otot polos, menghambat adhesi dan agregasi platelet, menghambat ekspresi dan fungsi molekul adhesi, menipiskan sintesis leukotrien dan mempotensiasi pelepasan prostasiklin melalui ekspresi sitosol fosfolipase A2 dan siklooksigenase [9].

Suplemen vitamin E di alam yang terbanyak adalah dalam bentuk α -tokoferol. Senyawa ini telah diketahui sebagai antioksidan yang mampu mempertahankan integritas membran sel. Senyawa ini juga dilaporkan bekerja sebagai *scavenger* radikal bebas oksigen, peroksi lipid, dan oksigen singlet [10].

Sebagai antioksidan, vitamin E berfungsi sebagai donor ion hidrogen yang mampu mengubah radikal peroksil menjadi radikal tokoferol yang kurang reaktif, sehingga tidak mampu merusak rantai asam lemak [11].

Stabilitas radikal bebas tokoferoksil memicu serangan berantai sehingga memiliki efek pro-oksidan terutama pada konsentrasi tinggi. Hal ini menjelaskan meskipun studi-studi membuktikan keterkaitan vitamin E dalam darah dan penurunan insidensi aterosklerosis, uji klinis dengan vitamin E dosis tinggi belum memberikan hasil yang memuaskan [13].

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak tauge kacang hijau terhadap penurunan penebalan tunika intima-media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stres fisik. Lamanya waktu penelitian yang dilakukan berpengaruh terhadap ketebalan tunika intima-

media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stress fisik. Seperti diketahui, aterosklerosis merupakan suatu proses penyakit yang berjalan lambat namun progresif sehingga untuk mencapai penebalan akibat proses aterosklerosis sendiri memerlukan waktu yang cukup lama. Disamping itu, dalam penelitian ini waktu pemaparan stress fisik pada hewan coba dan pemberian ekstrak tauge kacang hijau (*Vigna radiata (L.)*) dilakukan bersamaan selama sepuluh hari.

Untuk menginduksi terjadinya aterosklerosis dilakukan injeksi inisial adrenalin dan diet kuning telur selama tiga minggu [14]. Injeksi adrenalin menimbulkan respon inflamasi seluler yang menginduksi jejas dan mempengaruhi homeostasis sel endotel, sehingga mengaktivasi dan menimbulkan disfungsi endotel serta menyebabkan perubahan hemodinamik yang juga memicu terjadinya respon inflamasi dan perubahan ekspresi gen endotel yang menginisiasi terjadinya aterosklerosis [15]. Diet kuning telur menimbulkan hiperkolesterolemia berupa peningkatan LDL yang menginisiasi terjadinya disfungsi endotel. Kondisi ketegangan dan stress akan memicu dan meningkatkan sekresi adrenalin. Pada sistem kardiovaskular, adrenalin akan merangsang reseptor β 1 miokardium, meningkatkan denyut dan kekuatan kontraksi jantung, isi sekuncup, metabolisme miokardium sehingga meningkatkan konsumsi oksigen serta memperpendek tekanan sistolik, perubahan hemodinamik ini memicu timbulnya disfungsi endotel [14].

Dengan inisiasi stress melalui injeksi adrenalin saja memerlukan waktu selama tiga minggu hingga terjadinya aterosklerosis, hal ini mengasumsikan bahwa tanpa injeksi adrenalin memerlukan waktu yang lebih panjang untuk menyebabkan terjadinya disfungsi endotel yang bermanifestasi pada penebalan tunika intima-media yang berakhir pada aterosklerosis. Oleh karena itu pada penelitian ini tidak menunjukkan hasil yang signifikan antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif yang diberi stress fisik berupa *swimming test* dapat dikarenakan oleh kurangnya waktu paparan stress fisik.

Stres berenang yang diulang selama 7 hari secara signifikan meningkatkan kerusakan oksidatif biomarker peroksidasi lipid di hati, ginjal, dan daerah otak yang berbeda pada tikus. Peningkatan tingkat peroksidasi lipid adalah bukti yang paling sering dikutip untuk mendukung keterlibatan stress oksidatif dalam

jaringan. Stress berulang setiap hari dapat mengganggu pertahanan antioksidan dalam tubuh yang mengarah ke kerusakan oksidatif dengan mengubah keseimbangan antara faktor oksidan dan antioksidan [16]. Peningkatan tingkat ROS dalam kondisi stress bisa disebabkan oleh peningkatan konsentrasi glukokortikoid. Telah dilaporkan bahwa hormon ini memperburuk ROS dalam tubuh [17]. Stress oksidatif adalah ciri utama dari banyak penyakit dan kerusakan yang disebabkan oleh cedera pada jaringan yang dapat menjadi penyebab gangguan stress berat setelah paparan stress berulang. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa aktivitas fisik yang berat dapat meningkatkan produksi radikal bebas dan menyebabkan kerusakan oksidatif [18].

Perubahan ketebalan tunika-intima media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang merupakan perubahan secara anatomis memerlukan waktu yang lebih lama dari pada perubahan biomarker biokimia. Hal ini dikarenakan metabolisme kimia tubuh berjalan setiap saat, berbeda dengan perubahan anatomi tubuh yang memerlukan waktu yang lebih panjang. Pemberian dosis ekstrak tauge kacang hijau yang kurang dari dosis harian tikus juga memungkinkan tidak signifikannya perubahan pada ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stress fisik.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak tauge kacang hijau (*Vigna radiata (L.)*) terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stress fisik. Berbagai faktor yang mempengaruhi hasil penelitian yaitu lamanya pemberian perlakuan, dosis yang diberikan, perubahan anatomi aorta abdominalis serta proses aterosklerosis yang membutuhkan waktu lama dan progresif.

Simpulan Dan Saran

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ada pengaruh yang signifikan pada pemberian ekstrak tauge kacang hijau (*Vigna radiata (L.)*) terhadap ketebalan tunika intima-media aorta abdominalis tikus wistar jantan yang diberi stress fisik.

Perlu penelitian lebih lanjut tentang aktivitas antioksidan tauge kacang hijau (*Vigna radiata (L.)*) dalam menghambat penebalan tunika intima-media aorta abdominalis dengan rentang waktu pemberian yang lebih lama,

waktu dan dosis pemberian yang berbeda, maupun induktor yang berbeda. Selain itu perlu penelitian lebih lanjut tentang manfaat tauge di bidang kesehatan, terutama untuk uji efektivitas ekstrak tauge yaitu dengan membandingkan dengan obat kombinasi.

Daftar Pustaka

- [1] Gibney MJ, Margetts BM, Kearney JM, Arab L. Gizi Kesehatan Masyarakat. Terjemahan oleh A. Hartono. Jakarta: EGC; 2009.
- [2] Hairrudin, Helianti D. Efek Protektif Propolis dalam Mencegah Stres Oksidatif Akibat Aktifitas Berat (Swimming Stress). 2009; Jurnal Ilmu Dasar. 10 (2): 207-211.
- [3] Purnomo M. Asam Laktat dan Aktivitas SOD Eritrosit pada Fase Pemulihan setelah Latihan Submaksimal. 2011; Jurnal Media Ilmu Keolahragaan Indonesia. Volume 1. Edisi 2. ISSN: 2088-6802.
- [4] Peake JM, Suzuki K, Coombes JS. The Influence of Antioxidant Supplementation on Markers of Inflammation and the Relationship to Oxidative Stress After Exercise. 2007; J Nutr Biochem. 18 (6): 357-71.
- [5] Constantinides P. The Commonest Causes of Anoxic Necrosis. 1994; General Pathobiology. Connecticut, Appleton and Lange: 59-116.
- [6] Muis M, Murtala B. Peranan Ultrasonografi dalam Menilai Kompleks Intima media Arteri Karotis untuk Diagnosis Dini Aterosklerosis. Makassar CDK. 2011; Vol. 38(3): 184.
- [7] Astawan M. 2005. Kacang Hijau: Antioksidan yang Membantu Kesuburan Pria. 2005; available from web.ipb.ac.id/tpg-tntnhlph_kacanghijau.php [28 Februari 2015]
- [8] Rohmatussolihat. 2009. Antioksidan, Penyelamat Sel – Sel Tubuh Manusia. Pusat Penelitian Bioteknologi – LIPI. 2009; BioTrends. 4 (1).
- [9] Chan AC. Vitamin E and Atherosclerosis. 1998; The Journal of Nutrition. 128 (10): 1593-1596.
- [10] Winarsi H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Yogyakarta: Kanisius; 2007.
- [11] Wardlaw GM, Jeffrey SH. Perspective in Nutrition: the Vitamins and Minerals. 7th ed. 2007; New York: Mc Graw Hill.
- [12] Siregar AA, Lubis EN. Penyakit Jantung Koroner pada Anak dan Pencegahannya. 2006; available from http://usupress.usu.ac.id/Bunga_Rimpai_Kardiologi_Normal_bab_1.pdf [28 Maret 2015].
- [13] Murray RK, Granner DK, dan Rodwell VW. Biokimia Harper. Jakarta: EGC; 2009.
- [14] Sampurna. Pengaruh Ekstrak Allium sativum terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar yang Telah diinduksi Adrenalin dan Diet Kuning Telur. Universitas Diponegoro: Tesis Program Magister Ilmu Biomedik; 2003.
- [15] Michael A, Gimbrone JR. Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. 1999; American Journal of Pathology 155: 1-5.
- [16] Nayanatara AK, Nagaraja HS, Anupama BK. The Effect of Repeated Swimming Stress on Organ Weights and Lipid Peroxidation in Rats. 2005; The J. Phys Sci: ISSN 0857 – 5754. 18: 3-9.
- [17] Bejma J, Ji LL. Aging and Acute Exercise Enhance Free Radical Generation in Rats Skeletal Muscle. 1999; J Appl Physiol. 87 (1): 465-70.