



PENGARUH PEMBERIAN SUPLEMEN MELATONIN TERHADAP
JUMLAH SEL BUSA DAN KETEBALAN DINDING AORTA
ABDOMINALIS TIKUS WISTAR YANG DIINDUKSI ATEROSKLEROSIS

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

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

Disusun oleh :

Adimas Okto Nugroho
G2A001004

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2005**

Pengaruh Pemberian Suplemen Melatonin terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta

Abdominalis Tikus Wistar yang Diinduksi Aterosklerosis

Nugroho, Adimas Okto ; ## Hardian

ABSTRAK

Latar Belakang : Penelitian terdahulu telah membuktikan bahwa hormon melatonin yang diproduksi oleh kelenjar pineal memiliki sifat antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas. Radikal bebas merupakan salah satu faktor pemicu terjadinya proses aterosclerosis. Pemberian diet kuning telur *intermittent* dan injeksi inisial adrenalin pada tikus Wistar terbukti dapat menimbulkan proses aterosclerosis. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian suplemen melatonin terhadap jumlah sel busa dan ketebalan dinding aorta

abdominalis.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian aksperimental dengan rancangan *Randomized Post-test Only Control Design*. Penelitian ini menggunakan 16 tikus Wistar jantan, dibagi secara acak menjadi dua kelompok. Kelompok I (perlakuan) diberi injeksi inisial adrenalin bitatras sebanyak 0,006 mg i.v pada hari pertama, dilanjutkan dengan diet *intermitten* kuning telur 10 mg tiap dua hari sekali serta diet standar setiap hari dari hari ke-2 sampai hari ke-29, di hari ke-16 ditambah pemberian suplemen melatonin 0,0054 mg setiap hari sampai hari ke-29. Kelompok II (kontrol) diberi injeksi inisial adrenalin 0,006 mg i.v pada hari pertama, dilanjutkan dengan diet *intermitten* kuning telur 10 mg tiap dua hari sekali serta diet standar setiap hari dari hari ke-2 sampai hari ke-29 tanpa ada pemberian suplemen melatonin. Pada hari ke-30 tikus didekapitasi, diambil aorta abdominalis. Dilakukan pengecatan hematoksin eosin, selanjutnya menghitung jumlah sel busa dan mengukur ketebalan dinding aorta abdominalis. Data dianalisa dengan uji *Mann-Whitney* untuk membedakan antar dua kelompok.

Hasil : Rata-rata jumlah sel busa tikus Wistar kelompok I (perlakuan) yaitu 19,4 sel (SD = 7,17) lebih rendah dibandingkan kelompok II (kontrol) yaitu 28 sel (SD = 7,73). Rata-rata ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar kelompok I (perlakuan) yaitu 141,1 μ (SD = 31,18) lebih rendah dibandingkan kelompok II (kontrol) yaitu 184,7 μ (SD = 20,29). Uji *Mann-Whitney* data jumlah sel busa antar dua kelompok berbeda bermakna ($p=0,05$), sedangkan uji *Mann-Whitney* data ketebalan dinding aorta antar dua kelompoknya berbeda bermakna ($p=0,015$).

Kesimpulan : Pemberian suplemen Melatonin dengan induksi aterosklerosis dapat menurunkan jumlah sel busa secara bermakna serta dapat menurunkan ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar secara bermakna.

Kata Kunci : Melatonin, sel busa, ketebalan aorta abdominalis, induksi aterosklerosis.

The Effect of Melatonin Supplement on Foam Cell Formation and The Abdominal Aortic Wall

Thickness in Wistar with Atherosclerosis Induction

Nugroho, Adimas Okto ; ## Hardian

ABSTRACT

Background : *The prior research has proved that Melatonin which produced by pineal gland contain antioxidant. Free radical is one of the primary causes of atherogenesis process. The intermitten egg yolk dietary and initial adrenalin injection in wistar were proved to increased a risk of atherosclerosis process. The aim of study was to prove the effect of melatonin supplement to the number of foam cell and the thickness of aortic wall.*

Method : *The Randomized Post-test Only Control Design was chosen as a research design. The object of study were 16 wistars, devided into two group. Group I induced atherogenesis with initial injecion by 0,006 mg adrenalin on the first day, followed by standard diet/days and egg yolk dietary/2 days on the 2nd to 29th days, on the 16th to 29th days were given 0,0054 mg/days melatonin supplement. Group II induced atherogenesis with initial injecion by 0,006 mg adrenalin on the first day, followed by standard diet/days and egg yolk dietary/2 days on the 2nd to 29th days without melatonin therapy. On the 30th day they were decapited and their abdominal aortic were processed using hematoxylin eosin stained to examined the foam cell and the abdominal aortic thickness. The data were analyzed by Mann-whitney test to differences between group.*

Result : *The study showed that the mean of foam cell in group I : 19,4 cell (SD = 7,17) were less than group II : 28 cell (SD = 7,73). The mean of abdominal aortic wall thickness in group I : 141,1 μ (SD = 31,18) were less than group II : 184,7 μ (SD = 20,29). Mann-Whitney test of the foam cell between group I and group II showed a significant difference ($p=0,05$). Mann-Whitney test of the abdominal aortic thickness between group I and group II showed a significant difference ($p=0,015$).*

Conclusion : *The atherogenesis induction, followed by Melatonin supplement dietary was significantly*

decreased the number of foam cell and significantly decreased the thickness of aortic wall.

Keywords : *melatonin, foam cell, abdominal aortic thickness, atherosclerosis induction.*

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui oleh dosen pembimbing, artikel ilmiah dari :

Nama : Adimas Okto Nugroho

NIM : G2A001004

Fakultas : Kedokteran umum

Universitas : Diponegoro

Tingkat : Program Pendidikan Sarjana

Judul Artikel Ilmiah : Pengaruh Pemberian Suplemen Melatonin terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar yang Diinduksi Aterosklerosis

Bagian : Ilmu Fisiologi

Pembimbing : dr. Hardian

Semarang, Desember 2005

Dosen Pembimbing

(dr. Hardian)

NIP. 131875466

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner dan stroke menjadi penyakit yang sangat awam di masyarakat karena tingginya insidensi dan frekuensi kejadiannya. Atherosklerosis sering disebut-sebut sebagai biang dari dua penyakit ini. Atherosklerosis, merupakan penyakit sumbatan arteri besar dan sedang, di mana lesi lemak yang disebut plak atheromatosa timbul pada permukaan dalam dinding arteri. ^(1,2)

Penyebab terjadinya atherosklerosis adalah multifaktorial. Faktor yang paling penting adalah konsentrasi kolesterol yang tinggi dalam plasma darah dalam bentuk lipoprotein dengan densitas rendah, atau yang disebut LDL (Low Density Lipoprotein). Faktor lain ialah usia, anomali metabolisme seperti diabetes melitus, dan hipertensi, hipertiroidisme, adanya radikal bebas, serta kebiasaan merokok. ^(1,2)

Radikal-radikal bebas memainkan peranan penting dalam pembentukan plak atheromatosa. Bila LDL teroksidasi oleh radikal bebas, akan lebih mudah baginya untuk menempel pada dinding dalam arteri, dan selanjutnya menjadi plak. Juga dapat melalui mekanisme penghancuran dinding pembuluh oleh radikal bebas, sehingga memudahkan terbentuknya plak. Sehingga cara pencegahan atherosklerosis yang utama ialah dengan mengurangi kolesterol dan mengurangi radikal bebas. ^(1,3)

Melatonin adalah hormon utama yang dihasilkan oleh kelenjar pineal. Sekresinya distimulasi oleh gelap dan dihambat oleh cahaya, sehingga produksi melatonin sebagian besar diatur oleh siklus siang dan malam yang dikenal sebagai irama sirkadian. Didapati secara kimiawi berhubungan dengan hormon serotonin dan dengan pigmen kulit melanin, sehingga diberi nama melatonin. ^(3,4,5)

Melatonin memiliki banyak fungsi dalam tubuh manusia, dengan berbagai cara fungsi ini berkaitan dengan pertahanan keseimbangan. Seperti seorang pemimpin orkestra, melatonin menjaga agar sistem-sistem tubuh yang beragam tetap selaras dan berfungsi sebagai satu kesatuan yang harmonis. Melatonin membantu memperbaiki sistem-sistem tubuh berkomunikasi satu dengan yang lain dan dengan lingkungan luarnya. Antara lain fungsinya adalah membantu menormalkan siklus tidur sehingga mampu mengatasi gangguan sulit tidur (*insomnia*) dan meningkatkan kualitas tidur, membantu meningkatkan daya tahan tubuh, Membantu menjaga keseimbangan hormonal tubuh serta mengatasi gangguan *mood* dan stress, Membantu mengoptimalkan fungsi jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular) serta fungsi otak dan sistem saraf (kognitif), Sebagai antioksidan

untuk menetralkan efek radikal bebas pencetus kanker, tumor ganas dan sejenisnya (anti tumor dan kanker), Menjaga kesehatan kulit, rambut dan sel darah merah, Membantu mencegah dan mempercepat penyembuhan *Premenstrual Syndrome* (PMS), penyakit *alzheimer*, *arteriosclerosis* dan *stroke* ⁽³⁾

Riset mengenai melatonin mengungkapkan cara-cara baru dan praktis untuk memperbaiki kehidupan dan kesehatan kita. Dan kebanyakan dari cara-cara itu sederhana, alami, dan murah. Seiring dengan studi-studi yang mulai bertumpuk, melatonin mempunyai efek yang luas, seperti dalam kelenjar pineal di bawah otak, melatonin berlaku sebagai sebuah “hormon induk” yang merangsang keluarnya berbagai hormon lain. Dalam otak, melatonin menekan aktivitas gelombang otak dan menyiapkan untuk tidur. Pada jantung dan sistem peredaran darah, melatonin mengurangi kemungkinan terbentuknya gumpalan-gumpalan darah yang pada gilirannya membantu melindungi dari serangan jantung dan stroke. Melatonin meningkatkan kemampuan sel-sel darah putih untuk membentuk antibodi. Di seluruh tubuh, melatonin bertindak langsung atas sel-sel sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas, yakni senyawa senyawa kimia yang dapat menimbulkan kanker dan penyakit lain. ⁽³⁾

Karena efek melatonin ini, maka melatonin menjadi pilihan untuk diteliti secara laboratorik berkaitan dengan pencegahan terjadinya aterosklerosis.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *Randomized Post-test Only Control Design*, yang dilakukan dengan Rancangan Acak Lengkap. Dilakukan di laboratorium Biokimia FK UNDIP selama satu bulan. Sampel penelitian berjumlah 16 ekor tikus Wistar jantan. Dengan kriteria inklusi berat badan 180 – 200 gram pada umur 20 minggu serta berkondisi sehat. Sebagai kriteria eksklusi yaitu tikus mengalami sakit atau diare, bobot tikus menurun hingga kurang dari 180 gram, atau tikus mati.

Tikus diaklimatisasi selama satu minggu, kemudian dibagi acak menjadi dua kelompok dan masing-masing terdiri dari delapan ekor tikus. Kelompok I (perlakuan) diberi injeksi inisial adrenalin 0,006 mg i.v pada hari pertama, dilanjutkan dengan diet *intermittent* kuning telur 10 mg tiap dua hari sekali serta diet standar setiap hari selama 30 hari, di hari ke-17 ditambah pemberian suplemen melatonin 0,0054 mg setiap hari

dengan menggunakan sonde lambung sampai hari ke-30. Kelompok II (kontrol) diberi injeksi inisial adrenalin 0,006 mg i.v pada hari pertama, dilanjutkan dengan diet *intermittent* kuning telur 10 mg tiap dua hari sekali serta diet standar setiap hari selama 30 hari tanpa ada pemberian suplemen melatonin.

Pada hari ke-30 tikus didekapitasi, serta diambil aorta abdominalis sepanjang lima sentimeter. Potongan aorta abdominalis difiksasi dengan menggunakan buffer formalin 10 %, dilakukan pemrosesan jaringan dan blok parafin, dibuat dlm bentuk preparat setebal empat mikron, melakukan prosedur pengecatan hematoxilin eosin. Selanjutnya diperiksa dengan mikroskop pembesaran 400 X (okuler 10 X, obyektif 40X), menghitung semua sel busa di tunika intima aorta abdominalis secara membujur. ⁽⁶⁾

Untuk pengukuran ketebalan dinding aorta abdominalis, preparat dilihat dengan menggunakan mikroskop pembesaran 400X (okuler 10 X, obyektif 40X), mengukur ketebalan penampang lintang aorta, dari tunika intima sampai tunika adventitia pada 8 zona (jam 12.00, 13.30, 15.00, 16.30, 18.00, 19.30, 21.00, dan 22.30) , menghitung ketebalan dinding aorta, yaitu : (jumlah skala:pembesaran) X 100 mikron atau jumlah skala X 2,5 mikron, menghitung rata-rata ketebalan dinding penampang lintang aorta abdominalis, dari tunika intima sampai tunika adventitia pada ke-8 zona tersebut. ⁽⁷⁾

Data hasil penelitian yaitu jumlah sel busa, diedit dan dikoding, dilakukan analisis *univariat* dengan menghitung nilai mean dan median, disajikan dalam bentuk tabel dan grafik *box-plot*. Berdasarkan hasil tersebut dilanjutkan dengan uji beda antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan dengan menggunakan uji beda *Mann Whitney*. Sementara data hasil ketebalan dinding aorta abdominalis, setelah diedit dan dicoding, dilanjutkan analisis *univariat* dengan menghitung nilai mean dan median terhadap ketebalan dinding aorta abdominalis tiap kelompok, serta disajikan dalam bentuk tabel. Uji beda antara kelompok kontrol dan perlakuan dilakukan dengan menggunakan uji *Mann Whitney*. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS 13,0 for windows.

HASIL

1. Jumlah Sel Busa Tikus Wistar

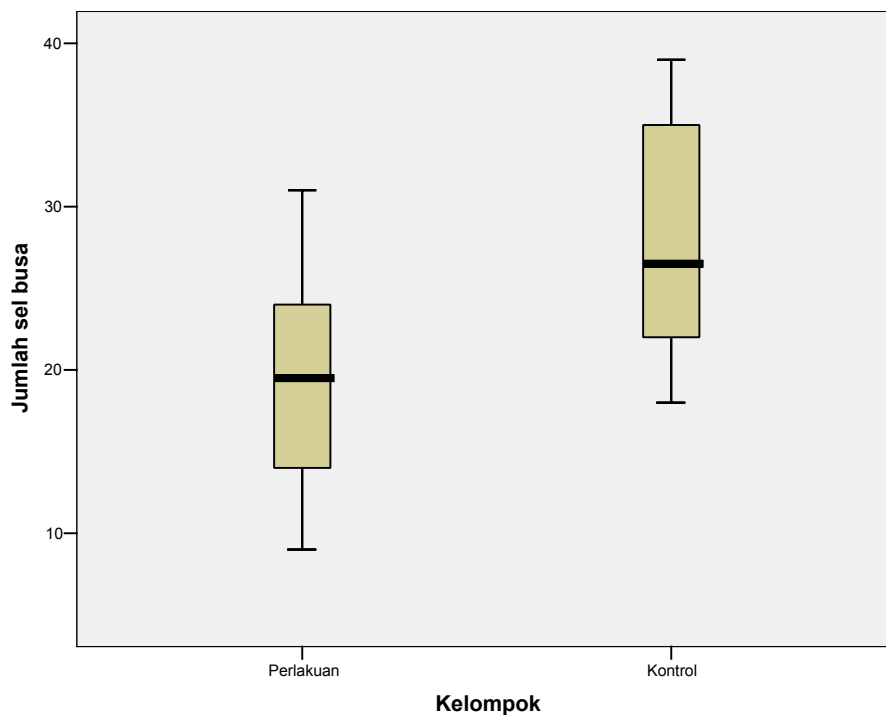
Dari data tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel busa tikus Wistar kelompok I (perlakuan) yaitu 19,4 sel (SD=7,17) lebih rendah dibandingkan kelompok II (kontrol) yaitu 28 sel (SD=7,73)

Tabel 1. Jumlah Sel Busa, mean dan SD (standar deviasi).

Tikus	Kelompok I (Perlakuan)	Kelompok II (Kontrol)
1	15	37
2	13	23
3	22	18
4	9	24
5	17	29
6	25	33
7	31	21
8	23	39
Mean ; (SD)	19,4 ; (SD=7,17)	28 ; (SD=7,73)

Mann-Whitney $p=0,05$ (dimana $p \leq 0,05$ = signifikan).

Tampilan dengan diagram *box-plot* (gambar 1) menunjukkan gambaran perbedaan jumlah sel busa pada kelompok I (perlakuan) dengan kelompok II (kontrol).



Gambar 1. Diagram *box-plot* jumlah sel busa tikus Wistar kelompok kontrol-perlakuan.

2. Ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar

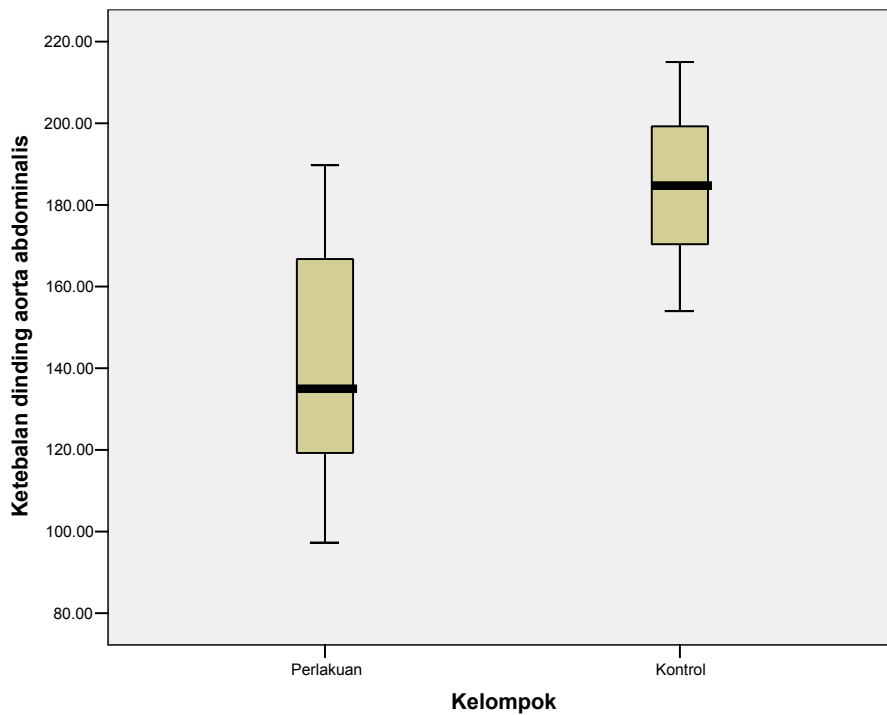
Dari data tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata ketebalan dinding aorta abdominalis tikus Wistar kelompok I (perlakuan) yaitu 141,1 μ (SD=31,18) lebih rendah dibandingkan kelompok II (kontrol) yaitu 184,7 μ (SD=20,29).

Tabel 2. Tebal dinding aorta (dalam mikron = μ), mean dan SD (Standar Deviasi)

Tikus	Kelompok I (Perlakuan)	Kelompok II (Kontrol)
1	134,75	167,25
2	115	187,50
3	97,25	190,50
4	175	154
5	158,5	215
6	123,5	173,50
7	189,75	182
8	135,25	208
Mean ; (SD)	141,1 ; (SD=31,18)	184,7 ; (SD=20,29)

Mann-Whitney $p=0,015$ (dimana $p \leq 0,05$ = signifikan)

Tampilan dengan diagram *box-plot* (gambar 2) menunjukkan gambaran perbedaan Ketebalan dinding Aorta Abdominalis pada kelompok I (perlakuan) dengan kelompok II (kontrol).



Gambar 2. Diagram *box-plot* Ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar kelompok kontrol-perlakuan.

PEMBAHASAN

Aterosklerosis adalah bentuk umum beberapa penyakit yang menyebabkan dinding pembuluh darah menebal dan kurang elastis, ditandai dengan akumulasi lipid ekstrasel, *recruitment* dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi monosit, dan deposit matriks ekstrasel (kolagen, kalsium).⁽⁸⁾ Prasetyo (2002) membuktikan bahwa tikus Wistar jantan yang diinjeksi adrenalin dan dilanjutkan dengan pemberian diet kuning telur intermitten dapat mengalami proses aterosklerosis. Penelitian tersebut juga membuktikan adanya hubungan antara tingginya kadar kolesterol darah dengan terbentuknya aterosklerosis yang diukur melalui ketebalan dinding Aorta Abdominalis. Melatonin sebagai hormon serta antioksidan diharapkan mampu membuktikan efek terhadap penurunan jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar yang diinduksi aterosklerosis, dapat mengetahui pengaruh Melatonin dalam pencegahan progresivitas jumlah sel busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis pada lesi aterosklerotik, dan dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya, sehingga didapatkan suatu inovasi baru dalam pencegahan aterosklerosis.

Melatonin bertindak sebagai antioksidan yang melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan akibat radikal bebas. Kelenjar pineal telah dihubungkan dengan system imun. Imunodepresi dapat diatasi dengan pemberian melatonin. Timus merupakan salah satu target organ utama dari melatonin dan efek peningkatan imunnya

dimediasikan oleh opioid, derivat dari sel T-helper, limfokin dan hormon-hormon pituitari. Limfokin seperti gamma-interferon dan IL-2 seperti juga hormone-hormon timus dapat memodulasi sintesis melatonin di kelenjar pineal. Kelebihan melatonin dibanding antioksidan lain adalah sebagai pemangsa radikal bebas yang efisien, terutama paling efektif terhadap radikal "OH" dan melatonin tidak berefek samping yang merugikan tubuh walaupun dalam dosis tinggi, selain rasa mengantuk. Melatonin tidak seperti antioksidan lain yang secara kimia dapat menjadi tidak stabil jika telah mengikat radikal bebas. ^(1,9)

Kolesterol LDL yang berikatan dengan radikal bebas akan membentuk LDL teroksidasi (LDL-oks). LDL-oks ini bersifat kemoatraktan untuk monosit sehingga terjadi fagositosis dan menimbulkan peningkatan jumlah sel busa. LDL-oks ini juga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, sehingga terjadilah gangguan permeabilitas dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri. Selain itu, LDL-oks ini mampu memacu mitosis dari miosit arteri. Beberapa keadaan tersebut akhirnya akan menyebabkan terjadinya penambahan ketebalan dinding arteri, terutama pada dinding aorta abdominalis. ^(10,11) Dengan adanya antioksidan, mekanisme modifikasi oksidatif kolesterol LDL menjadi LDL-oks itu tidak akan terjadi karena antioksidan akan mengikat radikal bebas, sehingga semua akibat lanjut dari modifikasi oksidatif kolesterol LDL dapat dicegah. ⁽¹²⁾

Dari data hasil penelitian, didapatkan bahwa tikus Wistar yang diberikan suplemen melatonin yang diinduksi aterosklerosis mengalami penurunan jumlah sel busa yang bermakna, karena $p=0,05$ ($p \leq 0,05$ = signifikan), dimana rerata jumlah sel busa kelompok I yaitu 19,4 sel (SD=7,17) lebih rendah daripada kelompok II yaitu 28 sel (SD=7,73). Ketebalan dinding Aorta Abdominalis mengalami penurunan yang bermakna, karena $p=0,015$ ($p \leq 0,05$ = signifikan), dimana rerata ketebalan dinding Aorta Abdominalis kelompok I yaitu 141,1 μ (SD=31,18) lebih rendah daripada kelompok II yaitu 184,7 μ (SD=20,29). Pada awal penelitian telah dihipotesiskan bahwa melatonin dapat mereduksi jumlah sel busa dan menurunkan ketebalan dinding Aorta Abdominalis, hal tersebut terbukti benar karena terdapat penurunan pada keduanya. Namun perlu banyak hal yang diperhatikan mengingat penelitian sebelumnya tidak menyebutkan bahwa melatonin merupakan antioksidan yang cukup kuat yang dapat mengatasi lesi aterosklerosis. Dari data jumlah sel busa menunjukkan bahwa hasilnya bermakna, begitu juga dengan ketebalan dinding Aorta Abdominalis. Walaupun hasilnya cukup bermakna tetapi tentunya penelitian ini tetap memiliki kelemahan, yaitu selain kemungkinan adanya kesalahan teknis dalam pemberian diet lemak dan suplemen melatonin juga tikus dengan bobot 180-200 gram adalah sangat kecil apabila dibandingkan dengan bobot manusia jadi sangat tidak relevan

jika begitu saja diaplikasikan. Walaupun demikian penelitian ini cukup bermanfaat untuk dijadikan sebagai masukan baru atau informasi tambahan bagi penelitian-penelitian berikutnya serta bagi produsen yang menghasilkan produk yang mengandung melatonin.

KESIMPULAN

Pemberian suplemen Melatonin per oral dengan dosis 0,0054 mg setiap harinya selama 14 hari dengan induksi aterosklerosis dapat menurunkan jumlah sel busa secara bermakna serta dapat menurunkan ketebalan dinding Aorta Abdominalis tikus Wistar jantan secara bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplemen Melatonin berpengaruh pada lesi aterosklerosis dan dapat digunakan pada tikus wistar untuk menurunkan progresi pembentukan sel busa dan ketebalan dinding Aorta Abdominalis.

SARAN

Sebaiknya dilakukan penelitian serupa dengan sampel yang lebih banyak dan masa perlakuan diperpanjang untuk mengetahui dimana pengaruh pemberian suplemen melatonin dalam tahap aterogenesis, penyesuaian dosis melatonin perlu dilakukan, serta ketelitian pada berbagai faktor teknis dalam melakukan penelitian.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT atas karunia-Nya. Ucapan terima kasih kepada kedua orang tua yang selalu memberikan support dan doa setiap waktu, dr. Hardian atas bimbingannya, staf laboratorium Biokimia dan Patologi Anatomi FK UNDIP, teman-teman dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guyton AC, Hall JE. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Ed 9. Jakarta : EGC, 1997 : 1088-1091.
2. Luna LG. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. McGraw-Hill Book Co. 3rd ed. 140-1.
3. Bock SJ, Boyette M. Awet Muda Bersama Melatonin. Solo : Dabara Publishers, 1995 : 11-5, 31-8.

4. Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Endocrinology and metabolism. USA : McGraw-Hill Inc, 1995 : 255-6.
5. Greenspan FS, Baxter JD. Endokrinologi Dasar dan Klinik. Ed 4. Jakarta : EGC, 2001 : 92.
6. Sjamsuhidajat R, de Jong W. Buku Ajar Ilmu Bedah. Ed revisi. Jakarta : EGC, 1997 : 615-8.
7. Tjarta A, Kanoko M. Panduan Pemeriksaan Histopatologi dalam Workshop on Multicenter Study on Etiology and Clinicopathology of Skin Cancer. Jakarta. Okt. 1997.
8. Prasetyo A, Udadi S, Ika PM. Profil Lipid dan Ketebalan Dinding Aorta Abdominalis Tikus Wistar pada Injeksi Inisial Adrenalin Bitratras Intravena dan Diet Kuning Telur Intermitten. Penelitian Pendahuluan. Media Medika Indonesia. Vol 35 no.3. 2000. 149-57.
9. Dr Arlene Goldman MB.BCh. M.R.C.P.(UK) M.A.C.P. Melatonin : A review. <http://www.bhj.org/journal/1996/3801jan/reviews127.htm>.
10. Collins, Tucker. Maryon IC. NF-KB : Pivotal Mediator or Innocent Bystander in Atherogenesis. 2001. J. Clin. Invest. 107 : 255-264.
11. Griendling, Kathy K. David G Harrison. Out, Damned Dot : Studies of the NAD(P)H Oxidase in Atherosclerosis. 2001. 108 : 1423-1424.
12. Lisa CW, Nica MB, Murray WH. Antiatherogenic properties of naringenin, a citrus flavonoid. Cardiogenic drugs reviews. 1999; Vol 17 : Number 2. Available at : <http://www.nevapress.com/cdr/full/17/2/160.pdf>.