

Effects of Prenatal Hypoxic-Ischemic On Renal Histopathological image of Rattus

Norvegicus Sprague-dawley Strain

Pengaruh Hipoksia Iskemik Prenatal Terhadap Gambaran histopatologi Ginjal *Rattus*

Norvegicus Galur Sprague-dawley

Mohammad Arief Adiatma¹, dr. Ratna Indriawati, M.Kes²

¹Student of Medical and Health Science Faculty of Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Department of Physiology of Medical and Health Science Faculty of
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRACT

Background: Hypoxia is a condition where body tissue does not get enough oxygen. Prenatal hypoxia is still a major cause of morbidity and mortality in developed and developing countries. Exposure of hypoxia during prenatal has a different impact on fetal development. Fetal hypoxia can impair fetal kidney development. Several studies have examined the effects of prenatal hypoxic-ischemic on kidney, but research of the effects of prenatal hypoxic-ischemic on renal histopathologic is still unclear.

Methods: This study is experimental research with Post-test control group desain. Samples used in this study were the child of *Rattus Norvegicus Sprague-Dawley* strain, that obtained from a pregnant rats who was induced by hypoxic-ischemic at different gestational age with the right uterine artery ligation. Pregnant rats divided into three groups, K is a control group who were not given the induction of hypoxic ischemic, P1 is a group that was given the induction of hypoxic-ischemic at 7 days of gestational age, and P2 is a group that was given the induction of hypoxic-ischemia at 11 days of gestational age. Samples used in this study were 7 rats child per group, which has fulfilled the inclusion and exclusion criteria. After the age of 35 days, all samples is conducted kidney organ harvesting and the kidneys tissue is being process with HE staining and histopathologic examination. The data were analyzed with Kruskal-Wallis and Mann-Whitney with significance level of 5%.

Result: Group P1 has the highest amount kidney cells damage. Kruskal-Wallis test showed a significant difference ($p=0,000$). Post Hoc Mann Whitney test showed a significant differences in K-P1 ($p=0,01$) and K-P2 ($p=0,01$), whereas in P1-P2, have a differences, but not significant ($p=0,122$).

Conclusion: *There is a correlation between kidney histopathological changes of Rattus Norvergicus Sprague-dawley strain with prenatal hypoxic-ischemic induction, the earlier induction is given then the greater the effect of hypoxia on renal toxicity.*

Keywords: *hypoxia, ischemic, prenatal, histopathology, kidney*

INTISARI

Latar Belakang : Hipoksia adalah suatu keadaan di mana jaringan tubuh tidak mendapatkan oksigen yang cukup. Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang. Paparan hipoksia pada masa prenatal memiliki dampak yang berbeda pada perkembangan janin. Hipoksia pada janin dapat mengganggu perkembangan ginjal janin. Beberapa penelitian telah meneliti pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap ginjal, namun penelitian pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap histopatologis ginjal masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap gambaran histopatologi ginjal.

Metode : Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *Post-test control group desain*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang telah diinduksi hipoksia iskemik pada umur kehamilan yang berbeda dengan cara diligasi arteri uterina kanan. Induk tikus dibagi menjadi 3 kelompok, K adalah kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan hipoksia iskemik, P1 diberi induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 7 hari, dan P2 diberi induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 11 hari. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 7 ekor anak tikus tiap kelompok, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah usia 35 hari, semua sampel dilakukan pengambilan organ ginjal dan pemrosesan jaringan dilanjutkan dengan pengecatan HE dan dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dianalisa dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan derajat kemaknaan 5%.

Hasil : Kelompok P1 memiliki jumlah kerusakan sel ginjal tertinggi. Uji *Kruskal-Wallis* didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,000$). Uji *Post Hoc Mann Whitney* didapatkan perbedaan yang bermakna pada K-P1 ($p=0,01$) dan K-P2 ($p=0,01$), sedangkan pada P1-P2 terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna ($p=0,122$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan antara perubahan histopatologis ginjal *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* dengan induksi hipoksia iskemik prenatal, dimana semakin awal induksi diberikan maka semakin besar pula efek toksisitas hipoksia terhadap ginjal.

Kata kunci : hipoksia, iskemik, prenatal, histopatologi, ginjal

Pendahuluan

Oksigen memegang peranan penting dalam semua proses tubuh secara fungsional. Oksigen sangat penting dalam memproduksi molekul Adenosin Trifosfat (ATP) secara normal. ATP adalah sumber bahan bakar untuk sel agar dapat berfungsi secara optimal. ATP memberikan energi yang diperlukan oleh sel untuk melakukan berbagai aktivitas fungsi tubuh. Tidak adanya oksigen akan menyebabkan tubuh mengalami kemunduran atau bahkan dapat menimbulkan kematian. Apabila pemenuhan kebutuhan oksigen dalam tubuh tidak tercukupi, baik akibat defisiensi oksigen atau peningkatan penggunaan oksigen dalam tingkat sel maka dapat terjadi hipoksia (Imelda, 2009).

Pada masa kehamilan sering dijumpai kondisi hipoksia prenatal pada janin. Paparan hipoksia prenatal jangka pendek dan jangka kronis memiliki dampak yang berbeda pada perkembangan janin (Powell *et al.*, 2004). Apabila kondisi ini berkelanjutan maka akan

mengakibatkan hipoksemia, hiperkarbia, dan fetal asidosis (Hansen & Soul, 2012). Hipoksia prenatal masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju dan berkembang (Mach *et al.*, 2012). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), kurang lebih empat sampai sembilan juta bayi lahir dalam keadaan hipoksia setiap tahunnya. Angka kejadian hipoksia lebih tinggi pada negara berkembang, di Cape Town didapatkan 4,6 per 1000 kelahiran hidup dan di Nigeria didapatkan 26 per 1000 kelahiran hidup (Haider & Bhutta, 2006).

Hipoksia prenatal dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti faktor ibu, plasenta dan janin. Hipoksia prenatal dapat menyebabkan gangguan 72% pada sistem saraf pusat, ginjal 42%, jantung serta gastrointestinal 29%, dan paru 26%. (Mach *et al.*, 2012).

Hipoksia akan mengakibatkan kerusakan pada tubulointerstisial ginjal melalui banyak cara. Hipoksia dapat mengaktifasi fibroblas,

perubahan metabolisme matriks ekstrasel pada sel-sel ginjal, dan fibrogenesis. Aktivasi interstisial fibrosis akibat hipoksia dan peningkatan deposit matriks ekstrasel akan mengakibatkan gangguan aliran darah dan asupan oksigen. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia lebih mudah mengalami gangguan fungsi mitokondria dan defisit energi yang menetap. Hipoksia juga menginduksi apoptosis tubulus ginjal dan sel endotel melalui mekanisme mitokondria. Hipoksia pada ginjal menginduksi hilangnya polaritas epitel sepanjang tubulus proksimal dan induksi selektif fragmentasi DNA pada *gen growth-response* (memicu apoptosis) sepanjang *medullary thick limbs* sehingga terjadi apoptosis pada tubulus ginjal dan sel endotel. Kerusakan akibat hipoksia sepanjang tubulus dapat ditentukan dengan lebih mudahnya timbulnya hipoksia pada berbagai segmen nefron (Nangaku, 2006). Melihat besarnya pengaruh hipoksia iskemik prenatal terhadap ginjal, maka peneliti tertarik untuk

mengkaji keterkaitan antara pengaruh hipoksia iskemik prenatal dengan gambaran histopatologi ginjal.

Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan *Post-test control group desain*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang telah diinduksi hipoksia iskemik pada umur kehamilan yang berbeda dengan cara diligasi arteri uterina kanan. Induk tikus dibagi menjadi 3 kelompok, kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberi perlakuan hipoksia iskemik, kelompok perlakuan 1 adalah kelompok yang diberi induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 7 hari, dan kelompok perlakuan 2 adalah kelompok yang diberi induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 11 hari. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 7 ekor anak tikus tiap kelompok, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Setelah usia 35 hari, semua sampel dilakukan pengambilan organ ginjal dan pemrosesan jaringan dilanjutkan dengan pengecatan HE dan dilakukan pemeriksaan histopatologis. Data dianalisa dengan uji beda *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan derajat kemaknaan 5%. Gambaran histopatologi ginjal *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* didapatkan dengan menghitung presentase sel abnormal pada ginjal tikus yang telah dicat *haematoxylin-eosin* (HE), kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400 kali dalam ± 5 lapangan pandang sejumlah 100 sel. Penilaian presentasi sel ginjal abnormal (%) menggunakan kriteria Venient *et al*:

- 1 = lesi kurang dari 25% total lapangan pandang
- 2 = lesi 25-<50% total lapangan pandang
- 3 = lesi 50-<75% total lapangan pandang
- 4 = lesi lebih dari sama dengan 75% total lapangan pandang

Hasil

Subjek penelitian ini adalah anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil pada usia kehamilan 7 dan 11 hari yang telah diinduksi hipoksia iskemik dengan cara di ligasi arteri uterina unilateral. Ditentukan pula anak *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* yang diperoleh dari induk hamil yang sehat tanpa induksi hipoksia iskemik. Hewan uji dipelihara dan diberi makan minum *ad libitum*.

Setelah induk *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* hamil tersebut melahirkan, anak-anaknya ditimbang. Hanya anak yang berat badan lahir <5,50 gram yang dipilih sebagai subjek penelitian. Anak-anak tikus tersebut kemudian dibagi menjadi 3 kelompok, masing-masing kelompok 7 ekor. Anak-anak tikus yang lahir dikelompokkan berdasarkan perlakuan sebagai berikut:

1. Kelompok 1 : Hewan uji yang disebabkan paparan hipoksia yang bersifat nefrotoksik. dijadikan sebagai kelompok kontrol, tidak diinduksi hipoksia iskemik.
2. Kelompok 2 : Hewan uji dijadikan subyek penelitian, dari induk yang diberikan induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 7 hari.
3. Kelompok 3 : Hewan uji dijadikan subyek penelitian, dari induk yang diberikan induksi hipoksia iskemik pada usia kehamilan 11 hari.

Semua anak-anak tikus mendapatkan perlakuan yang sesuai hingga memasuki usia 35 hari. Setelah memasuki usia 35 hari anak-anak tikus diambil organ ginjalnya untuk dibuat sediaan preparat dan dilakukan pengamatan secara penghitungan jumlah sel ginjal yang mengalami perubahan histopatologis dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 400x. Perubahan pada tubulus berupa degenerasi hidropis, apoptosis dan adanya endapan protein di lumen. Perubahan histopatologi ini

Berdasarkan hasil analisis deskriptif semua kelompok kontrol memiliki lesi yang kurang dari 25 % lapangan pandang. Pada perlakuan 1 hari ke-7 sebagian besar sampel memiliki lesi sebesar 50-<75% total lapangan pandang, sedangkan pada perlakuan 2 hari ke-11 sebagian besar sampel memiliki lesi sebesar 25-<50% total lapangan pandang.

Data hasil skoring perubahan histopatologi *Rattus Norvergicus* galur *Sprague-dawley* merupakan data dengan skala pengukuran ordinal, sehingga dapat langsung dilanjutkan dengan uji non parametrik *Kruskal Wallis*. Hasilnya didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), artinya hipotesis kerja diterima dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap perubahan struktur histopatologi ginjal pada tiap-tiap kelompok, maka analisa data dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisa data dengan uji *Mann-Whitney* untuk uji beda antar kelompok

didapatkan bahwa skor nilai derajat perubahan histopatologi ginjal antara kelompok kontrol dengan perlakuan 1 terdapat perbedaan bermakna dimana $p < 0,05$ dengan nilai 0,01. Pada kelompok kontrol dengan perlakuan 2 juga terdapat perbedaan yang bermakna dimana $p > 0,05$ dengan nilai 0,01. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2, terdapat perbedaan tetapi tidak bermakna dimana $p > 0,05$ dengan nilai 0,122.

Tabel 1. Analisis Deskriptif Sel Ginjal Rattus Norvergicus Galur Sprague-dawley

	Kontrol		Perlakuan 1 hari ke-7		Perlakuan 2 hari ke-11	
	Frekuensi	Persen	Frekuensi	Persen	Frekuensi	Persen
Lesi kurang dari 25%	7	100 %	0	0	0	0
Lesi 25- <50%	0	0	2	28,6 %	5	71,4 %
Lesi 50- <75%	0	0	5	71,4 %	2	28,6 %
Lesi lebih dari sama dengan 75%	0	0	0	0	0	0
Total	7	100 %	7	100 %	7	100 %

$p=0.001$. Hal ini menunjukkan bahwa adanya

Diskusi

Pada penelitian ini ditemukan perbedaan gambaran histopatologis ginjal *Rattus Norvergicus* galur *Sprague-dawley* yang bermakna antar kelompok dengan pengaruh dari hipoksia iskemik prenatal terhadap gambaran histopatologis ginjal *Rattus Norvergicus* galur *Sprague-dawley*. Hal ini didukung oleh temuan penelitian dalam analkisis dekriptif yang menyatakan bahwa

pada kelompok perlakuan 1 terjadi kerusakan sel tubulus ginjal yang terberat daripada kelompok perlakuan lain. Sedangkan dalam analisis analitik antara kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2, ditemukan perbedaan pada analisa deskriptif, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dalam analisis inferensial atau analitik.

Hipoksia adalah suatu keadaan di mana jaringan tubuh tidak mendapatkan oksigen yang cukup (James *et al.*, 2008). Hipoksia adalah penyebab paling umum cedera dan kematian seluler (Nakanishi, 2009). Kadar oksigen dalam sel / jaringan dapat dikatakan hipoksia apabila tekanan parsial gas (Pgas) oksigen (PO_2) dalam darah arteri < 100 mmHg karena terdapat $< 20\%$ gas O_2 di dalam udara atmosfer (Sherwood, 2010).

Pada masa kehamilan sering dijumpai kondisi hipoksia prenatal pada janin. Paparan hipoksia prenatal jangka pendek dan jangka kronis memiliki dampak yang berbeda pada perkembangan janin (Powell *et al.*, 2004).

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. Pada penelitian ini, antara kelompok perlakuan 1 dengan perlakuan 2, ditemukan perbedaan pada analisa deskriptif, namun tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dalam analisis inferensial atau analitik. Hal ini berhubungan dengan proses nefrogenesis pada tikus yang bermula pada masa awal kehamilan, dan berakhir pada postnatal hari ke-4 (Larsson *et al.*, 1980). Pada masa awal kehamilan oksigen sangat dibutuhkan untuk membantu proses organogenesis. Jika terjadi hipoksia pada janin maka dapat mengganggu perkembangan ginjal janin dan mempercepat proses penuaan ginjal pada perkembangan postnatal (Xia *et al.*, 2014).

Tubulus proksimal merupakan bagian ginjal yang aktif pada aktifitas absorpsi maupun sekresi dengan panjang sekitar 14 cm dan diameter lumen 60 μm , maka dari itu tubulus proksimal sering mendapatkan paparan tertinggi dari zat toksik. Segmen tubulus sebagian besar mempunyai kapasitas yang terbatas terhadap energi yang bersifat anaerobik sehingga tergantung pada oksigen dalam memelihara reabsorpsi aktif solut transtubulus. Hipoksia akan mengakibatkan kerusakan pada tubulointerstisial ginjal melalui banyak cara. Hipoksia dapat mengaktifasi fibroblas, perubahan metabolisme matriks ekstrasel pada sel-sel ginjal, dan fibrogenesis. Aktifasi interstisial fibrosis akibat hipoksia dan peningkatan deposit matriks ekstrasel akan mengakibatkan gangguan aliran darah dan asupan oksigen. Sel tubulus ginjal yang mengalami hipoksia lebih mudah mengalami gangguan fungsi mitokondria dan defisit energi yang menetap, hal ini kemudian akan menyebabkan apoptosis

tubulus ginjal dan sel endotel. (Nangaku, 2006). Perubahan pada tubulus di penelitian ini berupa degenerasi hidropis, apoptosis dan adanya endapan protein di lumen. Perubahan histopatologi ini disebabkan paparan hipoksia yang bersifat nefrotoksik.

Degenerasi hidropis ginjal diakibatkan oleh induksi hipoksia yang bersifat toksik. Induksi hipoksia ini menyebabkan hilangnya pengaturan volume pada bagian-bagian sel. Agar kestabilan lingkungan internal terjaga, sel harus mengeluarkan energi metabolik untuk memompa ion natrium keluar dari membran dan ion kalium masuk ke dalam membran. Hal yang dapat mengganggu metabolisme energi dalam sel atau sedikit saja melukai membran sel menyebabkan sel tidak mampu memompa natrium dengan baik. Hal ini menyebabkan kenaikan konsentrasi natrium dan influks air ke dalam sel. Mekanisme ini menyebabkan perubahan yang disebut pembengkakan sel. Perubahan ini menjelaskan bahwa sewaktu air terakumulasi dalam sitoplasma, organel

sitoplasma juga menyerapnya sehingga menyebabkan pembengkakan di mitokondria dan pembesaran retikulum endoplasma (Cheville 1999). Menurut Confer dan Panciera (1995), degenerasi hidropis merupakan gambaran utama dari perubahan sel akut dimana sel kehilangan kontrol terhadap air sehingga menyebabkan sel bengkak. Kerusakan akut terjadi akibat gangguan pada epitel tubulus oleh infeksi, efek toksin secara langsung atau iskhemia. Respon kerusakan setelah degenerasi hidropis diikuti oleh nekrosa dan deskuamasi sel epitel tubulus. Degenerasi dalam patologi dapat didefinisikan secara luas sebagai kehilangan struktur dan fungsi normal sel (Spector, 1993) (Confer, 1995). Degenerasi juga dapat diartikan sebagai gangguan mekanisme pemompaan natrium sehingga terjadi penimbunan cairan intraseluler. Degenerasi menunjukkan gangguan biokimiawi sel yang dapat disebabkan oleh iskhemi, metabolisme abnormal, zat kimia.

Kejadian apoptosis juga diikuti dengan adanya endapan protein di lumen tubulus. Keadaan ini kemungkinan disebabkan menurunnya kemampuan absorpsi tubulus atau terlalu banyaknya protein yang harus diserap kembali oleh tubulus. Menurunnya kemampuan absorpsi tubulus dikarenakan epitel tubulus telah mengalami degenerasi hingga apoptosis Menurut Corwin (2001), adanya endapan protein di tubulus disebabkan peningkatan tekanan osmotik koloid cairan interstitium sehingga mengganggu filtrasi glomerulus dan reabsorpsi tubulus. Menurut Carlton dalam McGavine 1995, protein yang lolos dari glomerulus tidak dapat diserap dengan sempurna oleh epitel-epitel tubulus sehingga terjadi penumpukan protein di lumen tubulus.

Pada umumnya paparan rendah hipoksia dapat mengakibatkan perubahan fisiologis dari tubulus proksimal, namun pada paparan tinggi perubahan morfologi juga dapat terjadi. Terdapat dua perubahan morfologi

yang sering terjadi pada ginjal adalah perubahan morfologi yang reversibel dan ireversibel. Perubahan reversibel antara lain adalah degenerasi sel tubulus dan inflamasi sel tubulus, sedangkan perubahan irreversibel dari sel tubulus antara lain adalah atrofi atau dilatasi lumen, fibrosis sel tubulus, dan yang paling berat adalah nekrosis sel tubulus. Perubahan irreversibel biasanya ditandai dengan hilangnya *brush border* dan inti sel memipih.

Kesimpulan

Terdapat perubahan gambaran histopatologis ginjal *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* pada kelompok perlakuan induksi hipoksia iskemik prenatal hari ke 7 dan 11, sedangkan pada kelompok kontrol tidak mengalami perubahan histopatologis yang bermakna.

Terdapat hubungan antara perubahan histopatologis ginjal *Rattus Norvegicus* galur *Sprague-dawley* dengan induksi hipoksia iskemik prenatal, dimana semakin awal

induksi diberikan maka semakin besar pula efek toksisitas hipoksia terhadap ginjal.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh induksi hipoksia prenatal dengan waktu pemberian induksi yang lebih bervariasi dan waktu penelitian yang lebih lama dan berjenjang.
2. Perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan derajat hipoksia.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh induksi hipoksia prenatal dengan masing-masing jenis kelamin.
4. Perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai hipoksia prenatal di masyarakat.

Daftar pustaka

1. Eckardt, K. *et al.*, 2005. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease. *Kidney Int* 2005;68:S46-S51. *Kidney Int*, Volume 68, pp. S46-S51.
2. Efendi, S. H. & Kadir, M. R., 2013. *Efendi, Sjarif Hidayat & Kadir, Minerva Riani. Dampak Jangka Panjang Hipoksia Perinatal.*, Bandung: Universitas Padjadjaran.

3. Haider, B. & Bhutta, Z., 2006. Birth asphyxia in developing countries: current status and public health implications. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, Volume 36, pp. 178-188.
4. Hansen, A. & Soul, J., 2012. Perinatal asphyxia and hypoxic ischemic encephalopathy. *Manual of Neonatal Care*, pp. 721-726.
5. Imelda, F., 2009. *Oksigenasi dan Proses Keperawatan*. [Online] Available at: <http://ocw.usu.ac.id> [Diakses 25 Maret 2015].
6. Mach, M. *et al.*, 2012. Experimental modeling of hypoxia in pregnancy and early postnatal life. *Interdisc Toxicol*, 2(1), pp. 28-32.
7. Moore, K. L. & Agur, A. M., 2002. *Anatomi Klinis Dasar*. 2 penyunt. Jakarta: s.n.
8. Nakanishi, K., 2009. Effects of Hypobaric Hypoxia on Antioxidant Enzymes in Rats. *J Physiol*, pp. 869-876.
9. Nangaku, M., 2006. Mechanism of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol*, Volume 17, pp. 17-25.
10. Priantono, D., Mulyawan, W., Hardiany, N. S. & Wanandi, S. I., 2013. Pengaruh Induksi Hipoksia Hipobarik Intermiten pada Aktivitas Spesifik Manganese Superoxide Dismutase dan Kadar Malondialdehyde Ginjal Tikus. *eJKI*, 1(3).
11. Xia, S. *et al.*, 2015. Prenatal Exposure to Hypoxia Induced Beclin 1 Signaling-Mediated Renal Autophagy and Altered Renal Development in Rat Fetuse. *Reproductive Sciences*, 22(2), pp. 156-164.