

PEMBERIAN VIRGIN COCONUT OIL (VCO) BERPOTENSI DALAM MENCEGAH RISIKO KERUSAKAN OTAK PADA TIKUS PUTIH (*RATTUS NOVERGICUS*) DENGAN HIPERLIPIDEMIA

Meyta Minggar Kusumasari 1*, Desak Made Wihandani 2, Ketut Kwartantaya Winaya 3

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik *Anti Aging Medicine*, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

³Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
meytamk1987@gmail.com

ABSTRAK

Hiperlipidemia adalah peningkatan kadar kolesterol total ≥ 200 mg/dL. *Acetylcholinesterase* adalah enzim sistem kolinergik otak yang menghidrolisis *neurotransmitter* asetikolin menjadi kolin dan asetat dicelah sinaptik. Esterase spesifik yang menghidrolisis ester kolin dan ditandai dengan konsentrasi yang rendah pada otak, saraf, dan sel darah. Pada keadaan hiperlipidemia pada otak menyebabkan peningkatan asam lemak tak jenuh sehingga terjadi kerusakan oksidatif yang menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang mengakibatkan sumbatan pada otak sehingga menyebabkan produksi Ach menurun dan AChE meningkat. VCO mengandung MCT dan asam lemak *linoleate* yang berfungsi untuk memelihara fungsi otak dan syaraf, sebagai anti inflamasi, sebagai transport kolesterol. Pada keadaan hiperlipidemia pemberian VCO yang didalamnya terdapat MCT yang terdiri dari asam *linoleate* berfungsi untuk memelihara fungsi otak dan syaraf sebagai anti inflamasi dan transport kolesterol, sehingga mencegah resiko terjadinya aterosklerosis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas VCO terhadap penurunan AChE dan berpotensi mengurangi kongesti otak pada kondisi hiperlipidemia. Penelitian ini merupakan *true experimental post test only control group design*, dengan menggunakan 30 ekor tikus jantan galur wistar sebagai subjek penelitian yang dibagi secara acak menjadi 3 kelompok yaitu K1, K2 dan P. Kelompok K1 diberikan diet tinggi lemak dan aquadest 0,8 ml/hari. K2 diberi diet tinggi lemak dan simvastatin 0,18 mg/hari. P diberikan diet tinggi lemak sehingga kadar kolesterol lebih dari 200 dan VCO 1 ml/hari. Pada hari ke 28 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar kolesterol total dan pengambilan sample otak. Data dianalisis menggunakan uji Anova dan narasi deskriptif dengan SPSS. Penelitian ini menunjukkan hasil AChE pada kelompok P sebesar 5.330 ± 5.769 nmol/mL, pada kelompok K2 sebesar 4.890 ± 5.220 nmol/mL sedangkan nilai kelompok K1 yaitu 6.374 ± 6.703 nmol/mL, dengan nilai $p < 0.050$. Analisis histopatologi pada kelompok P (VCO), K2 (simvastatin) yaitu terdapat kongesti perivaskuler yang minimal dibandingkan dari K1 (Aquadest) yang terdapat kongesti lebih luas, hal ini berdasarkan nilai skoring kongesti pada kelompok P sebesar 1, K2 sebesar 1, K1 sebesar 3. Dapat disimpulkan bahwa pemberian VCO 1 ml/hari / 200 gr BB dapat menurunkan kadar AChE dan dapat berpotensi mengurangi kongesti otak pada tikus putih yang hiperlipidemia.

Kata kunci : Hiperkolesterolemia., VCO., Kongesti otak., AChE

ABSTRACT

Hyperlipidemia is an increase in total cholesterol levels ≥ 200 mg/dL. *Acetylcholinesterase* is an enzyme of the brain's cholinergic system that hydrolyzes the neurotransmitter acetylcholine to choline and acetate in the synaptic cleft. Specific esterases that hydrolyze ester choline and are characterized by low concentrations in the brain, nerves, and blood cells. Hyperlipidemia in the brain causes an increase in unsaturated fatty acids resulting in oxidative damage which causes atherosclerosis which results in blockage in the brain causing decreased Ach production and increased AChE. VCO contains MCT and linoleic fatty acids which function to maintain brain and nerve function, as an anti-inflammatory, as a cholesterol transporter. In hyperlipidemic conditions, administration of VCO which contains MCT which consists of linoleic acid functions to maintain the function of the brain and nerves as an anti-inflammatory and cholesterol transporter, thereby preventing the risk of atherosclerosis. This study aims to determine the effectiveness of VCO in reducing AChE and potentially reducing brain congestion in hyperlipidemic conditions. This study was a true experimental post test only control group design, using 30 male Wistar rats as research subjects which were randomly divided into 3 groups, namely K1, K2 and P1. Group K1 was given a high-fat diet and 0.8 ml of aquadest/day. K2 was given a high-fat diet and simvastatin 0.18

mg/day. P1 was given a high-fat diet so that the cholesterol level was more than 200 and VCO 1 ml/day. On the 28th day, a blood sample was taken to check total cholesterol levels and take a brain sample. Data were analyzed using the Anova test and descriptive narrative with SPSS. This study showed that the results of AChE in group P were $5,330 \pm 5,769$ nmol/mL, in group K2 were $4,890 \pm 5,220$ nmol/mL while those in group K1 were $6,374 \pm 6,703$ nmol/mL, with a p value <0.050 . Histopathological analysis in groups P (VCO), K2 (simvastatin) namely there is minimal perivascular congestion compared to K1 (Aquadest) which has more extensive congestion, this is based on the congestion scoring score in group P of 1, K2 of 1, K1 of 3. It can be concluded that administration of VCO 1 ml/day / 200 gr BW can reduce AChE levels and can potentially reduce brain congestion in hyperlipidemic white rats.

Keywords: Hypercholesterolemia., VCO., Brain congestion., AChE

PENDAHULUAN

Hiperlipidemia (hiperkolesterolemia) didefinisikan sebagai peningkatan kadar lemak darah, salah satunya adalah peningkatan nilai kolesterol total ≥ 200 mg/dL. Makanan dengan lemak jenuh dan kolesterol yang tinggi dapat menyebabkan kondisi ini.¹ Hiperlipidemia merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis serta penyebab gangguan neurodegeneratif. Aterosklerosis merupakan sindrom dengan faktor penyebab antara lain : riwayat infark miokard pada keluarga, serangan angina, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, diabetes, dan merokok.² Lipid memiliki peran yang penting pada otak antara lain morfologi membran, transduksi sinyal, fluiditas membran dan kelangsungan hidup sel. Pada kondisi hiperlipidemia mengakibatkan aktivitas *acetylcholinesterase* (AChE) yang meningkat terutama pada daerah yang korteks dan hippocampus karena kadar kolesterol ditemukan paling banyak pada daerah tersebut.³ Keadaan hiperlipidemia pada otak dapat menyebabkan kerusakan pada *blood brain barrier* sehingga mempengaruhi integritas *blood brain barrier* sehingga menyebabkan peningkatan IgG dan terjadi ekstrasvasi komponen serum ke dalam otak kecil sehingga memicu aktivitas mikroglia perivaskuler pada otak.

Acetylcholinesterase (AChE) adalah enzim system kolinergik otak yang menghidrolisis neurotransmitter asetilkolin menjadi kolin dan asetat di celah sinaptik.⁴ Acetylcholine (ACh) merupakan neurotransmitter utama dari system kolinergik dan memiliki fungsi yang vital dalam pembelajaran, memori, kontrol gerakan dan modulasi aliran darah ke otak. AChE meningkat pada keadaan hiperlipidemia yang dapat menyebabkan penyakit Alzheimer, diabetes militus, hipertensi, dan hiperlipidemia.⁵

Statin sebagai salah satu obat dislipidemia generasi terbaru, mampu menurunkan kolesterol LDL. Cara kerja obat ini adalah dengan membatasi enzim HMG-CoA reduktase. Enzim ini berperan untuk menyintesis kolesterol, khususnya di hati.⁶ Di sisi lain, golongan statin menimbulkan beberapa efek samping. Mialgia merupakan keluhan yang sering sering dijumpai dan umum terjadi ($> 5\%$ dari 2431 orang dewasa yang didiagnosis dengan hiperkolesterolemia yang dapat berkembang menjadi *rhabdomyolysis*).⁷ Oleh sebab itu, pemanfaatan sumber daya alam berupa obat dari bahan alami diperlukan sebagai tindakan preventif hiperkolesterolemia.

Virgin Coconut Oil merupakan salah satu olahan dari daging kelapa tua yang segar kemudian diolah pada suhu rendah ($10-15^{\circ}\text{C}$). Kandungan asam lemak rantai sedang pada minyak ini mudah dicerna oleh tubuh sehingga dapat digunakan sebagai pencegahan penimbunan lemak. Manfaat lainnya yaitu menurunkan kadar lemak dalam tubuh, menurunkan kadar gula

darah, mengendalikan radikal bebas, menurunkan risiko penyakit jantung, dan mengurangi pembentukan gumpalan darah.⁸

Virgin Coconut Oil mengandung *Medium Chain Triglycerides* (MCT) yang merupakan salah satu sumber pembentukan keton dapat digunakan otak meningkatkan kadar *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) dalam otak sehingga dapat mempertahankan struktur syaraf. VCO meningkatkan aktivitas enzim *carnitine palmitoyltransferase I* (CPT I) dan *acyl-CoA oxidase* yang terlibat dalam β -oksidasi di mitokondria, diikuti dengan peningkatan ekspresi mRNA dari PPAR α dan terlibat dalam oksidasi asam lemak yang melibatkan gen target, sehingga VCO meningkatkan laju katabolisme lemak pada tikus. Saat PPAR- α aktif, aktivitas apo C-III menurun, sehingga meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase di hati dan otot rangka sehingga penyisihan trigliserida akan meningkat. Aktivasi PPAR- α juga mendorong ekspresi ATPbinding cassette transporter A1 (ABCA1) dan *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Apo A-I dan apo A-II yang berkaitan dengan HDL adalah target langsung dari PPAR- α . Apo A-I mengaktifkan *lecithincholesterol acyltransferase* (LCAT), Apo A-II meningkatkan aktivitas enzim lipase hati. Peningkatan lipase hati, enzim LCAT dan HDL memainkan peran penting dalam *reverse cholesterol transport*.^{9,10}

BAHAN DAN METODE

Subjek penelitian berupa tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur wistar, sehat, berat badan 150-200 gram sebanyak 30 ekor sesuai dengan perhitungan rumus Federer. VCO didapatkan dari Bali Pure Home Industry, Desa Tejakula, Bali. Diet tinggi lemak dengan komposisi 50 gram kuning telur puyuh dan 50 gram kuning telur bebek yang dicampurkan ke dalam 800 gram pakan standar.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk mengetahui pengaruh dari pemberian *Virgin Coconut Oil* terhadap penurunan AChE dan histopatologi otak pada *Rattus Novergicus* yang hiperlipidemia menggunakan metode *True Experimental Posttest Control Group Design*, menggunakan 30 tikus Wistar jantan yang telah dibagi secara acak dalam 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif yang diberi diet tinggi lemak dan akuades 0,8 ml/hari, kelompok kontrol positif yang diberi diet tinggi lemak dan simvastatin 0,18 mg/hari, dan kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak dan VCO 1 ml/hari. Hewan coba akan diaklimatisasi selama 1 minggu, lalu diberikan diet tinggi lemak selama 2 minggu. Setelah itu dilakukan perlakuan pada masing-masing kelompok selama 2 minggu kemudian dilakukan pemeriksaan AChE dan histopatologi otak. Selanjutnya, data yang dianalisis secara

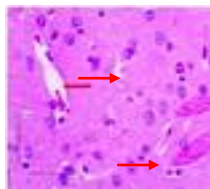
statistik menggunakan SPSS. Kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji *Saphiro -Wilk* dan uji Homogenitas data dengan uji *Lavene test*. Kemudian dilakukan analisis varian satu arah (ANOVA) untuk melihat hubungan antara kelompok perlakuan karena data terdistribusi normal dan homogen, selanjutnya dilakukan uji Beda Nyata Terkecil (BNT) atau LSD (*Least significant diffence*) untuk menentukan apakah rata-rata dua perlakuan berbeda secara statistik atau tidak.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan Departemen Biokimia dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penelitian ini sudah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor surat 3028/UN14.2.2.VII.14/LT/2022.

HASIL

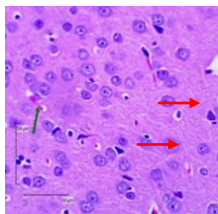
Histopatologi Otak

Hasil analisis deskriptif pada histopatologi otak tikus wistar setelah 14 hari mendapatkan perlakuan pada kelompok aquades terdapat dilatasi perivaskuler secara keseluruhan dan bersifat difus, pada simvastatin tampak perivaskuler serta pada VCO tampak perivaskuler tidak kongesti secara keseluruhan. hal ini sesuai dengan penelitian oleh Bauer dkk yang mengatakan bahwa gold standart untuk menunjukkan edema otak antara lain *myelin* pucat ,kongesti ruang perivaskuler dan periseluler, sehingga pemberian VCO dan simvastatin menunjukan kongesti yang minimal daripada aquadest. Gambaran histopatologi otak dapat kita lihat pada gambar dibawah ini.



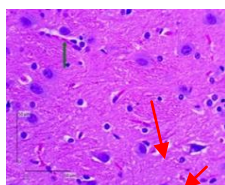
A (Aquadest)

Tampak dilatasi perivaskuler (kongesti) bersifat difus yang ditunjukkan dengan panah merah, mendapatkan skor 3.



B (sim)

Kongesti vaskuler bersifat minimal ditunjukkan dengan panah merah, mendapatkan skor 1.



C (VCO)

Kongesti perivaskuler bersifat minimal ditunjukkan dengan panah merah, mendapatkan skor 1.

Gambar 1. Gambar Histologi otak tikus

Kadar AChE

Hasil pemeriksaan AChE pada serum darah tikus wistar yang hiperlipidemia setelah diberikan perlakuan VCO dan simvastatin selama 14 hari disajikan pada tabel 1.

Berdasarkan *Kolmogrov Smirnov test* nilai $p > 0,050$ dapat disimpulkan data terdistribusi normal dan memenuhi syarat uji anova dan pada *Lavene test*.

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas didapatkan seluruh data terdistribusi normal.

Pada hasil *post test* didapatkan hasil statistik yang signifikan pada penurunan AChE pada tiga perlakuan.

Tabel 1. Hasil Uji Anova Kadar AChE Post-Test

Variabel	Kelompok			Nilai P
	K1	K2	P	
AChE	6,374-6,703	4,890-5,220	5,330-5,769	
Kolmogorov Smirnov				0,345
Levene Test				0,800
Uji One Way Anova				0,000

Setelah dilakukan uji ANOVA, dilanjutkan dengan analisis LSD untuk melihat perbedaan antar kelompok. Tabel 2 menunjukkan hasil uji LSD pada kadar AChE didapatkan terdapat perbedaan yang signifikan pada perlakuan VCO dan simvastatin dengan $p < 0,050$.

Tabel 2. Hasil Uji LSD AChE Post-Test

Kelompok Perlakuan	Perbedaan Mean	Nilai P
Perlakuan kontrol positif	.478100*	0,000
kontrol negatif	-1.060100*	0,000
Perlakuan kontrol positif	-.478100*	0,000
kontrol negatif	-1.538200*	0,000
Perlakuan kontrol negative	1.060100*	0,000
kontrol positif	1.538200*	0,000

PEMBAHASAN

Sesuai dengan penelitian ini, setelah pemberian pakan tinggi kolesterol selama 14 hari didapatkan kadar kolesterol total pada hewan coba memiliki nilai lebih dari 200 mg/dl, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh stevany dan hartady yang melakukan penelitian untuk membuktikan bahwa terjadi hiperlipidemia selama 14 hari dan terbukti kadar kolesterol mengalami peningkatan.¹³ Kemudian diberikan perlakuan selama 14 hari dengan menggunakan VCO 1 ml/ hari dan simvastatin 0,18 mg/ hari. Pada VCO dan simvastatin memiliki cara kerja

yang sama dengan menghambat enzim yang berfungsi dalam sintesis kolesterol, yaitu enzim HMG-CoA.⁶ *Virgin Coconut oil* merupakan minyak yang mengandung MCT, dengan ukuran molekul yang kecil. Hal ini menyebabkan asam lemak rantai menengah ini lebih mudah diserap oleh usus tanpa melalui proses enzimatis. Asam lemak langsung dibawa oleh aliran darah ke hati, kemudian melalui proses metabolisme menghasilkan energi yang cepat dan efisien sehingga tidak terdeposit sebagai lemak dalam jaringan.¹² VCO yang memiliki kandungan asam laurat sebesar 43% yang memiliki fungsi untuk memelihara fungsi otak dan syaraf dengan cara menetralkan radikal bebas sehingga stress oksidatif dapat dicegah. Pada penelitian ini didapatkan data statistik kadar AChE dengan pemberian VCO dan simvastatin serta aquades yaitu (5.769 ± 5.330 vs 5.220 ± 4.890 vs 6.703 ± 6.374) dapat kita simpulkan bahwa pemberian simvastatin dan VCO dapat menurunkan kadar AChE sesuai dengan data statistik, serta pada anova didapatkan $p < 0.050$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada tiga kelompok perlakuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya oleh Rahim dkk tahun 2017 menggambarkan efek VCO dengan vitamin E dengan dosis 150 mg/kg pada aktivitas AChE di otak tikus.¹¹

Pada histologi otak pada perlakuan VCO 1ml dan simvastatin 0,18 mg/dl terdapat kongesti yang tidak luas dengan skor 1 sedangkan pada aquades 0,8 ml memiliki kongesti yang lebih meluas dengan skor 3, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Bauer yang mendapatkan hasil histologis pada keadaan hiperlipidemia otak terdapat edema otak, distensi dan kongesti ruang perivaskuler dan periseluler.¹³ Namun pada penelitian ini hanya terdapat kongesti tanpa adanya edema hal tersebut bisa dikarenakan waktu penelitian hanya selama 14 hari perlakuan yang secara teori hanya meningkatkan kadar kolesterol dalam darah serta mengakibatkan kongesti pada otak tikus yang hiperlipidemia, tetapi belum pada tahap kerusakan pada pembuluh darah otak hal ini juga sesuai dengan penelitian Bauer yang menjelaskan bahwa terjadinya edema otak ini adalah suatu reaksi dengan proses yang lambat dan bertahap serta sampel yang digunakan 34 otak dari wilayah yang berbeda. Pada penelitian ini tikus yang diberikan VCO 1 ml/hari didapatkan hasil bahwa VCO dapat mengurangi kongesti pada otak tikus karena pada VCO terdapat trigliserida rantai sedang dan antioksidan seperti asam laurat, polifenol, flavonoid. Polifenol pada VCO akan menghambat oksidasi LDL dan meningkatkan kemampuan penurunan kadar lemak dengan merubah keadaan antioksidan selular. Polifenol pada VCO mampu meningkatkan sistem perlindungan antioksidan. Polifenol juga menurunkan respon inflamasi pada LDL yang telah teroksidasi.¹⁴ Flavonoid sebagai antioksidan yang berhubungan dengan fungsi endotel, yaitu meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) dan menurunkan oksidasi LDL.¹⁵ Flavonoid menurunkan oksidasi LDL dan mencegah inflamasi pada endotel sehingga kongesti dapat dicegah. Asam laurat pada VCO sebagai penghambat neuroinflamasi, neurotoksisitas, dan disfungsi neuron. Pada Penelitian sebelumnya dimana kongesti dapat disebabkan karena beberapa hal antara lain reaksi peradangan akibat trauma, toksin atau mikroorganisme.¹⁶

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian VCO dapat menurunkan AChE dan dapat mengurangi kongesti pembuluh darah pada otak tikus yang hiperlipidemia.

Peneliti menyarankan perlu dilakukan pre-test dan post-test untuk membandingkan kadar AChE sebelum perlakuan dan setelah perlakuan untuk melihat adanya perbedaan serta menggunakan waktu perlakuan lebih dari 14 hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goodman & Gilman, 2012, Dasar Farmakologi Terapi, Edisi 10, Editor Joel. G. Hardman & Lee E. Limbird, Konsultan Editor Alfred Goodman Gilman, Diterjemahkan oleh Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
2. Hariadini, A.L., Sidharta, B., Ebtavanny, T.G., & Minanga, E.P. 2020. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin Pada Pasien Hiperkolesterolemia di Apotek Kota Malang. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 5(2):91-96.
3. Hariadini, A.L., Sidharta, B., Ebtavanny, T.G., & Minanga, E.P. 2020. Hubungan Tingkat Pengetahuan dan Ketepatan Penggunaan Obat Simvastatin Pada Pasien Hiperkolesterolemia di Apotek Kota Malang. *Pharmaceutical Journal Of Indonesia*. 5(2):91-96.
4. Borah, Burns, A, 2017. Pemberdayaan Kolesterol. Editor Edisi Indonesia, Tanuan Achmad. Yogyakarta: Yayasan Esentria Medica.
5. Das, U.N. (2012) "Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as markers of low-grade systemic inflammation," *Annals of Hepatology*, 11(3), pp. 409–411. Available at: [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)30940-8](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)30940-8).
6. Vauthey C, de Freitas GR, Van MG, Devuyt G, Bogousslavsky J. 'Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels'. *Neurology*. 2000; 23:1944-9
7. Beltowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins- Mechanisms and consequences. *Curr Drug Safety* 2009;4:209-28
8. Suharyanto, Dianto R. Pemanfaatan VCO (Virgin Coconut Oil) Sebagai Bahan Penurunan Kadar Glukosa Pada Nasi Sebagai Makanan Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada* 2019;22-126
9. Arunima S, Rajamohan T. Influence of Virgin Coconut Oil-Enriched Diet on the Transcriptional Regulation of Fatty Acid Synthesis and Oxidation in Rats – A Comparative Study. *Br J Nutr* 2014;111(10):1782-90
10. Arunima S, Rajamohan T. Virgin Coconut Oil Improves Hepatic Lipid Metabolism in Rats Compared with Copra Oil, Olive Oil and Sunflower Oil. *Indian J Exp Biol* 2012;50(11):802-9

11. Rahim Nur, dkk. 2017. Peningkatan Memori Pada Tikus Wistar Oleh Minyak Kelapa Murni Dikaitkan Dengan Peningkatan Aktivitas Antioksidan, Kolinergik, dan Penurunan Stres Oksidatif. Artikel Penelitian : Biologi Farmasi
12. Febrianti, A. 2016. Pengaruh Pemberian Diet Virgin Coconut Oil (VCO) Terhadap Kadar Serum Kolesterol Total Pada Tikus Putih Jantan (*rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemik. Masker Medika 4(2)
13. Stevani, dkk. 1769. Profil lipid tikus putih (*rattus norvegicus* berkenhout, 1769) Galur wistar pada uji toksisitas oral subkronis filtrat buah luwingan (*ficus lispida* l. S). Jogjakarta : Fakultas biologi
14. Lee E-J, Oh H, Kang BG, Kang M-K, Kim DY, Kim Y-H, et al. Lipid-Lowering Effects of Medium-Chain Triglyceride-Enriched Coconut Oil in Combination with Licorice Extracts in Experimental Hyperlipidemic Mice. *J. Agric. Food Chem* 2018;66:10447–10457
15. Salbahaga DP, Supartika IKE, Berata IK. 2012. Distribusi Lesi Negri's Bodies dan Peradangan pada Otak Anjing Penderita Rabies di Bali. *Indonesia Medicus Veterinus* 1(3): 352-360.
16. Melanie Bauer, Nikolaus Deigendesch, Holger Wittig, Eva Scheurer, Claudia Lenz. 2021. Tissue Sample Analysis For Post Mortem Determination Of Brain Edema. *Journal* Homepage: www.elsevier.com/locate/forshing.

