

Studi Histologi Tubulus Ginjal Tikus Model Hipertensi yang Diterapi Menggunakan *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*

*(HISTOLOGICAL STUDY OF KIDNEY TUBULUS
IN HYPERTENSIVE-MODEL RAT TREATED WITH
BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL)*

**Tiara Widyaputri¹, Erni Sulistiawati², Dondin Sajuthi³,
Anita Esfandiari³, Setyo Widi Nugroho⁴**

¹Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya.
Jl. Puncak Dieng, Kunci, Kalisongo, Kecamatan Dau,
Kabupaten Malang. Jawa Timur, Indonesia 65151.
Email: wydyaputritiara@ub.ac.id. +6281 548 021 265

²Program Diploma, Institut Pertanian Bogor.
Kampus Lodaya Jl. Kumbang Cilibende Bogor

³Divisi Penyakit Dalam,
Departemen Klinik Reproduksi dan Patologi,
Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor.
Kampus Dramaga Jl. Agathis Dramaga
Bogor, Jawa Barat, Indonesia 16680.

⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
Kampus UI Salemba, Paseban, Senen,
Jakarta Pusat, Jakarta, Indonesia 10440

ABSTRACT

Recently, a lot of researchers investigate cell-based therapy as a advanced study in regenerative therapy to protect or repair damage tissue. Bone marrow mesenchymal stem cell (BMMSC) has promising ability in kidney repair. The objective of this experiment was to study whether the induction of hypertension may damage the kidney tubules and the BMMSC could protect or repair the damages. Twelve male wistar rats, 10-12 weeks old with 140-150 mmHg minimum sistolic pressure devided into two groups, control and therapy group. The hypertension was induced by removing of the right kidney, tying of the left carotid communis artery, and administering NaCl 1%, DOCA 2,5mg/100gBB and BAPN 0,12%. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell was injected to the therapy group after 16 weeks of induction. Evaluation of kidney histopathology, blood urea nitrogen/BUN and creatinin level were performed on two weeks after BMMSC injection. Based on the histopathology evaluation, the control group has same damage with the therapy group as well as regeneration. Blood urea nitrogen (BUN) and creatinine level in two grups were on the normal range level. In conclusion, the damage of kidney tubules was not severe, and BMMSC slightly repair but could not protect kidney tubules.

Key words: BMMSC; tubules; hypertension

ABSTRAK

Akhir-akhir ini banyak peneliti yang mempelajari terapi berbasis sel sebagai terapi regeneratif untuk melindungi atau memperbaiki jaringan yang rusak. *Bone marrow mesenchymal stem cell* (BMMSC) memiliki kemampuan yang menjanjikan dalam memperbaiki ginjal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah induksi yang dilakukan dapat menyebabkan kerusakan tubulus ginjal dan BMMSC mampu melindungi atau memperbaiki kerusakan yang terjadi. Penelitian ini menggunakan dua belas tikus jantan umur 10-12 minggu dengan rata-rata tekanan darah sistolik minimum mencapai 140-150 mmHg yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok terapi. Tekanan darah yang tinggi diinduksi

dengan mengangkat ginjal kanan, mengikat arteri karotis komunis kiri, serta memberikan NaCl 1%, DOCA 2,5 mg/100gBB, dan BAPN 0,12%. *Bone marrow mesenchymal stem cell* disuntikkan setelah 16 minggu induksi. Evaluasi histopatologi ginjal yang didukung dengan evaluasi darah dilakukan dua minggu setelah injeksi BMMSC. Berdasarkan evaluasi histopatologi, kerusakan tubulus ginjal pada dua kelompok tidak menunjukkan hasil yang berbeda. Demikian juga regenerasi pada kedua kelompok menunjukkan hasil sama. Kadar *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin pada kedua kelompok berada dalam kisaran kadar normal. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa kerusakan yang terjadi tidak parah dan BMMSC memperbaiki tubulus ginjal akan tetapi belum dapat melindungi tubulus ginjal dari kerusakan.

Kata-kata kunci: BMMSC; tubulus ginjal; hipertensi

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) pada hari kesehatan sedunia tahun 2013 menyampaikan bahwa hipertensi berkontribusi terhadap gangguan jantung, *stroke*, serta gagal ginjal. Hipertensi diderita sekitar 40% populasi dunia pada usia di atas 25 tahun dan diperkirakan menyebabkan kematian 10,4 juta penderita per tahun di seluruh dunia (Garfinkle, 2017). Kemenkes RI (2016) menyatakan bahwa sampai trimester ketiga tahun 2015, kasus urinari menduduki peringkat ketiga kasus terbanyak di Indonesia dengan jumlah pasien total mencapai 3.094.915 orang. Urutan pertama penyebab gagal ginjal pasien berdasarkan data tahun 2014 adalah hipertensi (37%), sehingga perlu ditemukan terapi yang tepat yang dapat mengurangi akibat dari kasus hipertensi yang masih cukup tinggi tersebut.

Mesenchymal stem cell (MSC) yang dikenal sebagai *mesenchymal stromal cell* merupakan sel punca dewasa yang belum terdiferensiasi, memiliki kemampuan memperbaiki diri, bersifat multipoten, yang aslinya berasal dari lapisan mesoderm. *Mesenchymal stem cell* dapat berdiferensiasi secara luas menjadi sel mesenkim maupun non-mesenkim seperti tulang, kartilago, lemak, fibrosa, hati, jantung dan saraf. Secara umum sebagian besar sumber MSC yang digunakan adalah sumsum tulang. *Mesenchymal stem cell* juga dapat diisolasi dari jaringan lain seperti lemak, pulpa gigi, cairan amnion, darah puser, bahkan susu. Penggunaan MSC dalam terapi suatu penyakit didasarkan atas sifat yang dimilikinya seperti multipotensi dan kapasitas proliferasi yang tinggi, serta “invisible” terhadap sistem imun penerima. Telah banyak penelitian yang mengungkap keberhasilan penggunaan *stem cell* dalam mengoreksi kerusakan pembuluh darah dan ginjal (Bronckaers *et al.* 2014; Pavyde *et al.* 2016)

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi efek induksi hipertensi

melalui nefrektomi unilateral, ligasi arteri karotid komunis unilateral, serta pemberian diet garam *deoxycorticosterone acetate* (DOCA) dan *â-aminopropionitrile* (BAPN) pada tubulus ginjal tikus yang masih berfungsi di dalam tubuh. Apabila terjadi kerusakan pada tubulus ginjal yang masih berfungsi, apakah pemberian *bone marrow mesenchymal stem cell* (BMMSC) dapat mengoreksi kerusakan pada tubulus sehingga tidak berlanjut ke tahap kerusakan yang lebih parah dan ginjal tetap dapat berfungsi maksimal.

METODE PENELITIAN

Seluruh prosedur yang dilakukan dalam penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelayakan dari Komisi Pengawasan Kesejahteraan dan Penggunaan Hewan Percobaan, Rumah Sakit Hewan Pendidikan, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor dengan nomor 07-2015 RSHP FKH-IPB.

Induksi Hipertensi pada Tikus

Sebanyak dua belas ekor tikus Wistar jantan berumur 10-12 minggu dengan berat 200-300 g digunakan sebagai hewan coba yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi terapi BMMSC. Sebelum diberi perlakuan, tikus diaklimatisasi selama dua minggu agar beradaptasi dengan lingkungan laboratorium. Metode yang digunakan untuk induksi hipertensi yaitu metode induksi aneurisma serebral menurut Handa *et al.* (1980). Sebelum dilakukan operasi setiap tikus mendapatkan anestesi ketamin 1 mg/kgBB dan xylazine 0,25 mg/kgBB. Operasi yang dilakukan adalah nefrektomi kanan yang dilakukan melalui laparotomi medial dan ligasi arteri karotis komunis kiri yang dilakukan melalui pembedahan pada leher. Satu minggu setelah operasi, DOCA dengan dosis 2,5 mg/100gBB diinjeksikan ke setiap tikus secara

subkutan dua kali dalam seminggu. Air minum yang diberikan ke tikus adalah larutan NaCl 1%. Dua minggu setelah operasi, BAPN dengan konsentrasi 0,12% ditambahkan ke dalam air minum sebagai diet. Diet tersebut diberikan sampai akhir masa penelitian

Tekanan darah diukur seminggu sekali menggunakan metode *tail-cuff auto-pickup* dalam kondisi tikus tanpa anestesi. Secara rutin tikus diperiksa untuk melihat apakah ada tikus yang mati. Induksi hipertensi tikus dikatakan berhasil apabila tekanan darah sitolik rata-rata tikus telah mencapai angka 140-150 mmHg, tekanan darah diastolik lebih dari 100 mmHg atau *mean arterial pressure* lebih dari 120 mmHg.

Penyuntikan BMMSC in Vivo

Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell dengan konsentrasi 5×10^6 sel/3 mL media disuntikkan ke tikus kelompok terapi melalui vena femoralis 16 minggu pascaoperasi.

Preparasi Histopatologi

Eksanguinasi hewan coba dilakukan dua minggu setelah pemberian terapi BMMSC. Tindakan awal eutanasi yang dilakukan adalah pemberian anestesi kombinasi ketamin 90 mg/kg dan xylazin 10 mg/kg secara intraperitoneal. Setelah hewan coba terbius sempurna, bagian abdomen dan thoraks dibuka. Sampel darah diambil sebanyak 3 mL menggunakan *syringe* melalui vena cava posterior. Sampel darah dimasukkan ke dalam tabung tanpa anti-koagulan. Seluruh darah kemudian dikeluarkan dari tubuh tikus melalui pembilasan. Ginjal kiri diisolasi dan dimasukkan ke dalam larutan fiksasi *neutral buffered formalin* (NBF) 10%.

Evaluasi Histopatologi

Ginjal diwarnai menggunakan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Variabel yang diamati pada tubulus antara lain *blebbing*, *swelling*, deskuamasi, dilatasi, dan regenerasi. Mubarak dan Kazi (2012) menyatakan bahwa *blebbing*, *swelling*, deskuamasi merupakan peubah yang menunjukkan adanya kerusakan tubulus, sedangkan dilatasi, dan regenerasi menunjukkan adanya proses kesembuhan. Peubah diamati pada dua preparat dan 10 lapang pandang dari masing-masing kelompok, dengan pembesaran 400 kali. Variabel yang diamati pada tubulus akan dinilai dengan memberikan skor dengan panduan Tabel 1.

Analisis Darah dan Data

Sampel darah berupa serum dianalisis menggunakan fotometer 5010. Variabel yang dianalisis yaitu kadar *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin. Hasil penelitian disajikan menggunakan analisis semi kuantitatif yang ditabulasi dalam bentuk deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

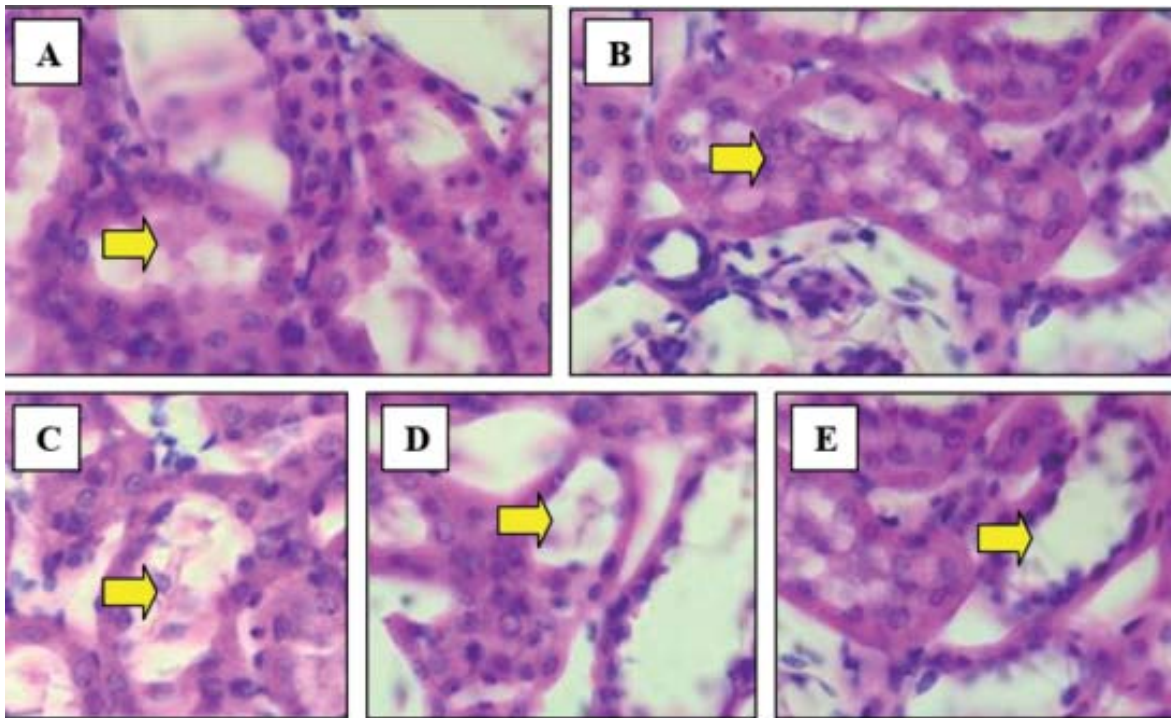
Pasien diabetes, pasien tua, dan pasien penderita hipertensi memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mengalami disfungsi ginjal (Maxson, 2017). Pada pasien diabetik dan non-diabetik, hipertensi merupakan sebuah prediktor perkembangan gagal ginjal kronis dan *end-stage renal disease* (ESRD) (Weir 2014; Sternlicht dan Bakris 2017). Pada penelitian ini induksi hipertensi dengan melakukan nefrektomi unilateral, ligasi arteri karotid komunis unilateral, serta pemberian diet garam DOCA dan BAPN mampu menaikkan tekanan darah tikus. Nugroho (2017) menyatakan bahwa tekanan darah rata-rata tikus pada akhir penelitian ini mencapai $171,93 \pm 7,80$ mmHg (sistolik); $126,90 \pm 7,88$ mmHg (diastolik); dan $141,91 \pm 6,87$ mmHg (*Mean Arterial Pressure* [MAP]). Namun, tingginya tekanan darah tidak menyebabkan adanya kerusakan ginjal yang nyata.

Sesuai dengan penjelasan Mubarak dan Kazi (2012), dalam penelitian ini lima parameter diamati untuk mengetahui adanya perubahan pada tubulus ginjal. *Blebbing*, *swelling* dan deskuamasi mengindikasikan adanya kerusakan dan dua yang lain (dilatasi dan regenerasi) mengindikasikan adanya proses kesembuhan (Gambar 1).

Parameter adanya kerusakan tubulus di dua kelompok tidak menunjukkan hasil yang berbeda berdasarkan hasil skoring. *Blebbing* (+),

Tabel 1. Panduan skoring pengamatan histopatologi tubulus ginjal

Skor	Tubulus (jumlah tubulus yang mengalami kerusakan)
-	0
+	1-5
++	5-10
+++	>10



Gambar 1. Perubahan histopatologi ginjal yang terjadi. A. *Blebbing*. B. *Swelling*. C. Deskuamasi. D. Dilatasi. E. Regenerasi. Pewarnaan HE. Perbesaran 400 kali

swelling (++) , dan deskuamasi (++) memiliki skor yang sama pada kedua kelompok (Tabel 2). Sesuai dengan apa yang disampaikan oleh Shah (2016), kerusakan yang terjadi pada tubulus ginjal menunjukkan bahwa ginjal mengalami nekrosis akut yang merupakan penyebab paling umum terjadinya gagal ginjal akut. Tubular nekrosis yang ditunjukkan oleh adanya kerusakan pada epitel tubulus pada penelitian ini dapat disebabkan oleh adanya iskemia yang terjadi akibat adanya gangguan sirkulasi yang sangat memengaruhi pengantaran nutrisi dan oksigen ke sel epitel tubulus. Gangguan sirkulasi yang terjadi pada tikus penelitian ini adalah tekanan darah yang tinggi dimana pada akhir penelitian rata-rata tekanan sistolik darah tikus mencapai $171,93 \pm 7,80$ mmHg. Jika gangguan terus terjadi menyebabkan kerusakan pada sel epitel. Peristiwa ini sesuai dengan yang ditulis oleh Guyton (2006) serta Zachary dan McGavin (2012). Kerusakan sel epitel tubulus juga dapat diakibatkan oleh tingginya kadar garam dalam darah seperti yang disampaikan oleh Vegad (2007).

Nekrosis tubular akut terbagi menjadi tiga fase yaitu fase inisiasi, fase *maintenance*, dan fase persembuhan. Fase inisiasi ditandai dengan adanya penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) ke angka yang sangat rendah, serta

peningkatan kadar kreatinin serum dan *blood urea nitrogen* (BUN), keduanya terjadi secara tiba-tiba. Fase pemeliharaan dicirikan dengan penurunan GFR secara terus menerus yang akan terjadi selama 1-2 minggu. Kadar BUN dan kreatinin terus meningkat akibat laju filtrasi yang rendah. Fungsi tubulus dipulihkan ketika masa persembuhan. Volume urin meningkat serta kadar BUN dan kreatinin turun secara bertahap ke level sebelum terjadinya kerusakan (Shah 2016).

Berdasarkan keterangan Shah (2016) tersebut, maka kondisi ginjal tikus kelompok

Tabel 2 Hasil pemeriksaan histopatologi tubulus ginjal

Gambaran Patologi	Kelompok	
	kontrol	perlakuan
Kerusakan		
Blebbing	(+) [6/6]	(+) [6/6]
Swelling	(++) [6/6]	(++) [6/6]
Deskuamasi	(++) [6/6]	(++) [6/6]
Perbaikan		
Dilatasi	(+) [6/6]	(+) [6/6]
Regenerasi	(+) [6/6]	(+) [6/6]

kontrol dan kelompok terapi berbeda dalam fase persembuhan karena kadar BUN dan kreatinin berada pada kadar normal. Menurut Guyton (2006), jika tidak ada kerusakan membran basal maka tubulus akan memperbaiki diri dalam waktu 10-20 hari.

Zachary dan McGavin (2007) menyimpulkan bahwa kerusakan yang parah atau bahkan kehilangan membran basal tubulus yang terjadi setelah adanya kerusakan akan menyebabkan nekrosis dan kehilangan segmen tubulus, karena nefron gagal memperbaiki diri atau kehilangan fungsinya sehingga tidak mengalami regenerasi. Gambaran histopatologi yang akan ditemukan berupa fibrosis maupun atropi tubulus. Kompensasi yang dapat dilakukan oleh ginjal adalah dengan adanya hiperplasia tubulus. Pernyataan Zachary dan McGavin (2007) tersebut juga mendukung dugaan bahwa ginjal tikus kelompok hipertensi dan kelompok hipertensi yang diterapi BMMSC tidak mengalami kerusakan yang parah dan berlanjut kronis karena pada hasil pemeriksaan histopatologi tidak ditemukan atropi, fibrosis dan hiperplasia tubulus.

Variabel adanya perbaikan tubulus ginjal (dilatasi dan regenerasi) juga terlihat pada gambaran histologi kelompok kontrol maupun kelompok terapi. Perbaikan yang terjadi pada kedua kelompok tidak berbeda nyata. Dua variabel yang menunjukkan adanya perbaikan pada dua kelompok masih berada dalam rentang skor yang sama yakni dilatasi (+) dan regenerasi (+). Dari hasil diketahui bahwa BMMSC cenderung memperbaiki jaringan ginjal (tubulus) akan tetapi belum dapat melindungi dari kerusakan. Zachary dan McGavin (2012) mengemukakan bahwa tubulus memiliki barier yang paling efektif yaitu *tubular basement membran* yang memiliki kemampuan reepitelisasi yang cepat jika terjadi nekrosis tubulus akibat agen kimia toksik dan sedikit lambat jika nekrosis diakibatkan oleh adanya iskemia. Namun banyak penelitian yang membuktikan beberapa macam MSC mampu melindungi dan memperbaiki tubulus.

Bone marrow mesenchymal stem cell merupakan salah satu produk medis berbasis sel yang digunakan sebagai terapi regeneratif. Berbagai penelitian telah dilakukan dan banyak peneliti memperdebatkan bagaimana mekanisme MSC dalam memperbaiki kerusakan jaringan. Terapi MSC memiliki dua jenis mekanisme yakni repopulasi dan efek parakrin/endokrin

(Pavyde *et al.* 2016). Chou *et al.* (2016) melakukan penelitian pada mencit yang diinduksi *ischemic kidney injury* dan diterapi menggunakan MSC yang telah mendapatkan imunomodulasi. Hasilnya diketahui bahwa pada mencit yang diterapi menggunakan *immunomodulated-MSC* terlihat lebih banyak *homing* MSC pada daerah kapsula dan tubulus. Sebagian besar *homing* MSC berada di dekat sel inflamatori tanpa adanya transdiferensiasi tubular. Kesimpulan yang diambil oleh Chou *et al.* (2016) adalah bahwa HCELL-MSC meringankan kerusakan ginjal dengan meningkatkan polarisasi infiltrasi makrofag. Overath *et al.* (2016) melakukan modifikasi hipoksia pada medium kultur *adipose mesenchymal stem cell* (AMSC) yang menghasilkan efek nyata meningkatkan pelepasan faktor protektif dan meningkatkan efek terapi AMSC pada mencit yang diinduksi *Acute Kidney Injury* (AKI) menggunakan cisplatin.

Penelitian Lin *et al.* (2016) menunjukkan bahwa terapi menggunakan *combined derived-AMSC* berhasil melindungi ginjal dari *ischemic-reperfusion injury*. Namun, penelitian ini hanya dilakukan dalam periode waktu 72 jam jadi belum diketahui bagaimana hasil terapi pada jangka waktu panjang. Belum diketahui pula mekanisme pasti bagaimana Ex-AMSC ini melindungi ginjal dari *acute IR injury*. Pavyde *et al.* (2016) telah membuktikan bahwa *skeletal muscle-derived stem/progenitor cells* (MDSPCs) yang memiliki sifat sama dengan MSC dari *bone marrow*, *adipose*, dan *umbilical cord blood* mampu menggunakan *growth factors* dan efek terapi melalui migrasi dan repopulasi jaringan ginjal yang rusak akibat induksi gentamisin.

SIMPULAN

Berdasarkan evaluasi histopatologi yang didukung dengan evaluasi kimia darah diketahui bahwa hipertensi yang diinduksi menggunakan nefrektomi unilateral, ligasi arteri karotid komunis unilateral, serta pemberian diet garam DOCA 2,5 mg/100 g BB dan BAPN 0,12% BAPN selama 18 minggu penelitian tidak menyebabkan kerusakan parah pada tubulus. *Bone marrow mesenchymal stem cell* cenderung memperbaiki jaringan ginjal (tubulus) akan tetapi belum dapat melindungi dari kerusakan.

SARAN

Perlu dilakukan evaluasi lebih lanjut menggunakan pewarnaan khusus untuk mengetahui lebih detail kerusakan yang terjadi pada ginjal dan mengetahui mekanisme pasti apakah BMMSC melindungi atau memperbaiki jaringan ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menghaturkan terimakasih kepada Dr. dr. Setyo Widi Nugroho, Sp.BS(K) yang telah memperkenalkan kan penulis untuk turut serta dalam penelitian kolaboratif dalam payung penelitian disertasi. Penulis juga menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang tak terhingga kepada Almarhum Prof. drh. Dondin Sajuthi, MST., PhD yang tidak pernah lelah memberikan bimbingan kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Bronckaers A, Hilkens P, Martens W, Gervois P, Ratajczak, Struys T, Lambrichts I. 2014. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis. *Pharmacology & Therapeutics* <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.013> [04 Oktober 2016]
- Chou KJ, Lee PT, Chen CL, Hsu CY, Huang WC, Huang CW, Fang HF. 2016. CD44 fucosylation on mesenchymal stem cell enhances homing and macrophage polarization in ischemic injury. *Experimental Cell Research* <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.11.010> [26 Desember 2016]
- Garfinkle MA. 2017. Salt and essential hypertension: Pathophysiology and implication for treatment. *Journal of the American Society of Hypertension* S1933-1711(17)30105-5.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. *Medical Physiology 11th Edition*. Pennsylvania (USA). Elsevier Saunders.
- Handa H, Hashimoto N, Nagata I, Hazama F. 1980. Experimental inducement of saccular cerebral aneurysms in rats. *No Shinkei Geka* 8(1): 31-4.
- [Kemenkes RI] Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hari ginjal sedunia 2016 : cegah nefropati sejak dini. Kemenkes [Internet]. (Maret 2016 [diunduh 4 Januari 2017]). Tersedia pada : www.depkes.go.id/article/print/16031000001/hari-ginjal-sedunia-2016-cegah-nefropati-sejak-dini.html
- Lin KC, Yip HK, Shao PL, Wu SC, Chen KH, Vhen YT, Yang CC, Sun CK, Kao GS, Chen SY, Chai HT, Cha CL, Chen CH, Lee MS. 2016. Ombination of adipose-derived mesenchymal stem cell (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology* 216: 173-185.
- Maxson R. 2017. Medications in kidne disease. *The Journal of Nurse Practitioners* Volume 13, Issue 10.
- Mubarak M, Kazi JI. *Topics in Renal Biopsy and Pathology*. Croatia. InTech
- Nugroho SW. 2017. Pengaruh *bone marrow mesenchymal stem cells* terhadap pertumbuhan tunika muskularis aneurisma intrakranial: uji eksperimental *in vivo* pada tikus [Disertasi]. Depok Universitas Indonesia.
- Overath JM, Gauer S, Obermuller N, Scubert R, Schaefer R, Geiger H, Baer PC. 2016. Short term preconditioning enhances the therapeutic potential of adipose-derived stromal/stem cell-conditioned medium in cisplatin-induced acute kidney injury. *Experimental Cell Research*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.002> [26 Desember 2016]
- Pavyde Egle, Usas A, Maciulaitis R. 2016. Regenerative pharmacology for the treatment of acute kidney injury: skeletal muscle stem/progenitor cells for renal regeneration. *Pharmacological Research*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.014> [2 Desember 2016]
- Shah NA. 2016. Acute Tubular Necrosis. Medscape [Internet] (Desember 2016 [diunduh 14 Mei 2017]). Tersedia pada <http://emedicine.medscape.com/article/238064-overview>
- Sternlicht H, Bakris GL. 2017. The kidney in hypertension. *Med Clin N Am* 101: 207-217.
- Textor SC. 2009. Current approaches to renovascular hypertension. *Med Clin North Am* 93(3): 717-Contents. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.012.

- Vegad JL. 2007. *A Textbook of veterinary General Pathology (Also Useful for Medical and Dental Students) Second Edition*. Lucknow [IND]. International Book Distributing CO.
- Weir MR. 2014. Hypertension and kidney disease. *Journal of the American Society of Hypertension* 8(11): 855-857.
- [WHO] World Health Organization. 2013. *A Global brief on Hypertension: Silent Killer, Global Public Health Crisis*. Switzerland. WHO Press.
- Zachary JF, McGavin MD. 2012. *Pathologic Basis of Veterinary Disease* Fifth Edition. Missouri. Elsevier.