

Potensi Bahan *Antiaging* dari Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) terhadap Perbaikan Histo-Morfologi Hipokampus

Sunarno^{*}, Siti Muflichatun Mardiaty^{*}, Teguh Suprihatin^{*}

Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan, Jurusan Biologi Fakultas Sains dan Matematika Universitas Diponegoro

ABSTRAK

Penuaan kronologis dan penuaan yang dipicu stres oksidatif menjadi faktor utama penyebab percepatan penuaan hipokampus. Penuaan bagian wilayah otak ini ditandai dengan penurunan fungsi neuron yang mempunyai keterkaitan dengan deplesi glutation, perubahan morfologi dan struktur jaringan. Penuaan hipokampus juga mempunyai keterkaitan dengan penurunan kemampuan belajar-mengingat dan perilaku motorik. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan informasi penting tentang mekanisme antipenuaan otak, terutama tentang perbaikan histo-morfologi hipokampus dengan pemberian ekstrak ikan gabus (*C. striata*). Perbaikan wilayah otak ini secara otomatis akan memperbaiki kemampuan belajar-mengingat dan perilaku motorik. Ikan gabus yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari Rawa Pening Kabupaten Semarang. Tikus-tikus percobaan didesain menggunakan rancangan perbandingan populasi melalui 2 tahap penelitian. Hewan uji yang digunakan adalah tikus *Sprague dawley*. Tahap pertama, populasi tikus percobaan yang berumur 4 bulan dengan penuaan fisiologis (tanpa perlakuan stres oksidatif) dibandingkan dengan populasi tikus percobaan yang mendapat perlakuan stres oksidatif setelah dua kelompok populasi tersebut diberi ekstrak ikan gabus. Tahap kedua, perbandingan kedua populasi dilakukan tanpa pemberian ekstrak ikan gabus. Ekstrak ikan gabus yang diberikan dengan dosis 4 ml/200 mg bb/hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus dengan penuaan fisiologis memiliki profil histo-morfologi lebih baik dibanding tikus yang mengalami penuaan akibat stres oksidatif. Pemberian ekstrak ikan gabus terbukti dapat memperbaiki profil histo-morfologi hipokampus tikus pada kedua jenis penuaan dibanding tikus-tikus yang tidak mendapat perlakuan ekstrak ikan gabus. Simpulan penelitian ini adalah bahwa pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) memiliki potensi sebagai antipenuaan dan mampu memperbaiki profil histo-morfologi hipokampus, baik pada penuaan fisiologis atau penuaan akibat stres oksidatif.

Keyword: Channia striata, antiaging, hipokampus, glutation, mitokondria, kemampuan perilaku motorik

PENDAHULUAN

Penuaan otak merupakan salah satu jenis penurunan fungsi organ sebagai dampak peningkatan umur kronologis atau stres oksidatif. Salah satu gejala klinis yang menandai penuaan otak adalah penurunan fungsi hipokampus (Reddy 2009). Hipokampus merupakan wilayah otak yang terletak pada bagian medio-lateral di sebelah ventral serebrum. Wilayah otak ini merupakan salah satu komponen sistem limbik yang berperan dalam regulasi keseimbangan emosi (Feoli *et al.* 2009).

Penurunan fungsi hipokampus ditandai dengan deplesi level glutation sampai di bawah ambang batas normal. Deplesi level glutation hipokampus dapat menimbulkan gangguan histomorfologi dan perubahan struktur mitokondria neuron. Gangguan tersebut ditandai dengan tingginya kematian neuron dan gangguan struktur akson pada neuron. Kedua jenis gangguan ini mempunyai korelasi dengan perubahan struktur mitokondria, terutama neuron-neuron piramida di bagian *cornu ammonis* hipokampus (Sunarno *et al.* 2009; Sunarno *et al.* 2013). Lebih lanjut dilaporkan bahwa beberapa gangguan

tersebut dapat memicu terjadinya penurunan kemampuan belajar-mengingat dan perilaku motorik.

Penuaan otak yang ditandai dengan penurunan fungsi hipokampus telah menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat akhir-akhir ini. Selain dapat menurunkan kinerja, penurunan fungsi hipokampus dapat menurunkan fungsi sistem pertahanan tubuh, gangguan keseimbangan sistem koordinasi dan regulasi, serta meningkatkan kerentanan sistem tubuh lainnya terhadap lingkungan. Penurunan fungsi hipokampus akan selalu terjadi pada manusia dan hewan seiring peningkatan umur kronologis atau karena dipicu stres oksidatif, namun tingkat penurunan fungsi yang terjadi bisa diperlambat. Salah satu cara penanganan penurunan fungsi hipokampus adalah menggunakan bahan *antiaging* eksogen yang dapat menginduksi sintesis glutation dalam tubuh. Glutation adalah metabolit endogen yang memiliki kemampuan antioksidatif sekaligus sebagai *antiaging* (Sunarno *et al.* 2013). Berdasarkan kriteria dan potensi bahan yang dimaksud, penelitian ini akan menggunakan bahan dari daging ikan

gabus (*Channa striata*) yang berasal dari Rawa Pening Kabupaten Semarang.

Ikan gabus di Rawa Pening, selain bersifat endemik dan alami, diduga menyimpan potensi *antiaging* yang belum dieksplorasi secara mendalam. Sebagai bahan pangan sumber protein hewani, daging ikan gabus banyak mengandung glutamin dan asam amino lain yang diduga merupakan prekursor antioksidan glutation. Aplikasi ekstrak ikan gabus dalam diet secara nyata dapat meningkatkan kadar glutamin dalam darah, memperbaiki fungsi hati, dan mempercepat proses penyembuhan luka setelah operasi. Glutamin, sistein, dan glisin mempunyai keterkaitan dengan sintesis glutation. Beberapa penelitian melaporkan bahwa glutamin, sistein, dan glisin berfungsi sebagai prekursor glutation di dalam tubuh (Daren *et al.* 2007; Fernandes *et al.* 2010; Sunarno *et al.* 2013). Glutamin dapat dikonversi menjadi asam glutamat dan bersama-sama dengan sistein dan glisin digunakan untuk sintesis glutation di hipokampus (Sunarno, 2009). Glutamin, sistein, dan glisin mempunyai sifat stabil selama mengalami proses di dalam tubuh, lebih cepat mengalami proses hidrolisis,

mampu melintasi sawar darah otak, dapat dimanfaatkan oleh neuron secara langsung, dan mampu meningkatkan level glutation di hipokampus.

METODE PENELITIAN

Lokasi dan Waktu Penelitian

Ikan gabus yang digunakan untuk penelitian diambil dari Rawa Pening Kabupaten Semarang. Hewan uji yang digunakan adalah tikus *Sprague dawley* jantan berjumlah 20 ekor, masing-masing berumur 4 bulan. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biologi Struktur dan Fungsi Hewan, Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro.

Rancangan Penelitian

Rancangan percobaan yang digunakan adalah perbandingan 2 kelompok perlakuan secara berpasangan (*paired comparison*). Penelitian yang dilakukan dibagi menjadi 2 tahap. Tahap pertama, perbandingan 2 kelompok perlakuan antara tikus yang mengalami penuaan kronologis atau fisiologis (tanpa perlakuan stres oksidatif) dengan tikus yang mendapat perlakuan stres oksidatif dengan pemberian ekstrak daging ikan gabus.

Tahap kedua, perbandingan 2 kelompok perlakuan antara tikus yang mengalami penuaan kronologis atau fisiologis dengan tikus yang mendapat perlakuan stres oksidatif tanpa pemberian ekstrak daging ikan gabus. Parameter yang diukur, meliputi jumlah neuron total, viabilitas neuron, dan mortalitas neuron pada *cornu ammonis* hipokampus (CA1, CA2, dan CA3).

Pembuatan Ekstrak Daging Ikan Gabus

Pembuatan ekstrak dilakukan dengan menggunakan daging ikan gabus. Daging dibersihkan dan dipotong-potong dengan ketebalan 1 cm. Potongan daging kemudian dimasukkan ke dalam alat ekstraksi. Ekstraksi dilakukan pada suhu 70⁰C sampai dihasilkan ekstrak yang berupa tetesan bening. Ekstrak dipasteurisasi, kemudian disimpan dalam lemari es, dan siap digunakan sebagai perlakuan.

Aklisasi Hewan Uji

Penelitian diawali dengan aklimasi tikus jantan strain *Sprague dawley* selama satu minggu. Selama aklimasi, tikus percobaan diberi pakan pelet komersial dan air minum secara *ad libitum*.

Pembuatan hewan model penuaan kronologis dilakukan dengan cara tanpa memperlakukan tikus dengan perlakuan stres oksidatif. Adapun pembuatan hewan model penuaan yang dipicu stres oksidatif dilakukan dengan cara tidak memberi pakan pada tikus selama 7 hari, tikus hanya diberi air minum secara *ad libitum*, dan setiap hari tikus diberi perlakuan aktivitas berenang dalam air di ember tertutup selama 15 menit.

Prosedur Pemberian Ekstrak Daging Ikan Gabus pada Hewan Model Penuaan

Tetes bening hasil ekstraksi daging ikan gabus diberikan secara oral setiap hari selama 2 bulan menggunakan spuit injeksi ujung berkanul (*gavage*) dengan dosis 30 ml/kg bb/hari, baik pada tikus yang mengalami penuaan kronologis atau penuaan yang dipicu stres oksidatif, dan perlakuan kontrol. Stok larutan (tetesan bening) hasil ekstraksi ikan gabus dipersiapkan setiap perlakuan dan disimpan pada suhu 4⁰C dalam lemari es. Pemberian ekstrak daging ikan gabus dilakukan pada hewan model penuaan dengan model perbandingan 2

kelompok perlakuan secara berpasangan (*paired comparison*). Masing-masing kelompok perlakuan terdiri atas 10 tikus percobaan.

Pengukuran Parameter dan Analisis Hipokampus Otak

Di akhir perlakuan tikus-tikus dikorbankan dan dilanjutkan dengan pengambilan sampel hipokampus. Untuk mendapatkan gambaran respons histo-morfologi hipokampus, yang meliputi jumlah neuron total, viabilitas, dan mortalitas neuron, dilakukan pembuatan sediaan histologis dengan metode pewarnaan hematoksilin-eosin (Sunarno *et al.* 2013).

Analisis Data

Beberapa indikator yang berkaitan dengan perbaikan histo-morfologi hipokampus dianalisis dengan menguji selisih dua nilai tengah kedua kelompok perlakuan dilanjutkan dengan uji t. Perbaikan indikator setelah perlakuan ekstrak daging ikan gabus menunjukkan adanya perbaikan fungsi hipokampus atau menunjukkan perbaikan level fungsi otak.

HASIL DAN PEMBAHASAN

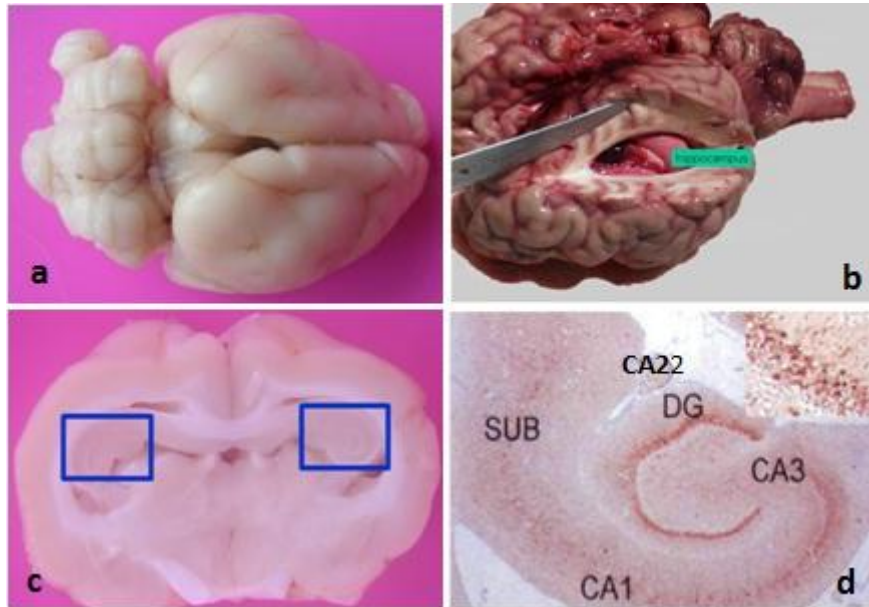
Respons Histo-morfologi Hipokampus dengan Pewarnaan Hematoksilin-Eosin

Hipokampus merupakan bagian otak yang rentan mengalami penurunan fungsi akibat penuaan. Bagian ini mempunyai peran penting dalam proses belajar dan mengingat. Terganggunya fungsi hipokampus dapat berdampak pada penurunan proses tersebut. Penuaan dapat memicu penurunan fungsi hipokampus yang ditandai dengan gangguan respons histo-morfologi. Penelitian ini dilakukan untuk memperbaiki fungsi hipokampus akibat penuaan. Perlakuan yang digunakan adalah ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*) yang diberikan secara oral, baik pada tikus yang mengalami penuaan akibat bertambahnya umur atau karena stres oksidatif.

Hasil pewarnaan hematoksilin-eosin berhasil mewarnai setiap lapisan hipokampus dengan hasil yang baik, meliputi lapisan subikulum, dentat girus, dan *cornu ammonis*. Hematoksilin akan mewarnai komponen neuron yang bersifat basofilik, terutama inti neuron dengan memberi warna

ungu atau biru. Adapun eosin akan mewarna bagian lain dalam neuron yang bersifat asidofilik, seperti sitoplasma dan bagian lain dalam

neuron yang tidak terwarnai hematoxilin dengan memberi warna merah muda.



Gambar 2. Profil histo-morfologi hipokampus tikus pada kondisi penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak daging ikan gabus (a1: penuaan stres oksidatif sebelum perlakuan; a2: penuaan stres oksidatif sesudah perlakuan; b1: penuaan fisiologis sebelum perlakuan; b2: penuaan fisiologis sesudah perlakuan; 1: neuron mati atau mortalitas; 2: neuron hidup atau viabilitas)

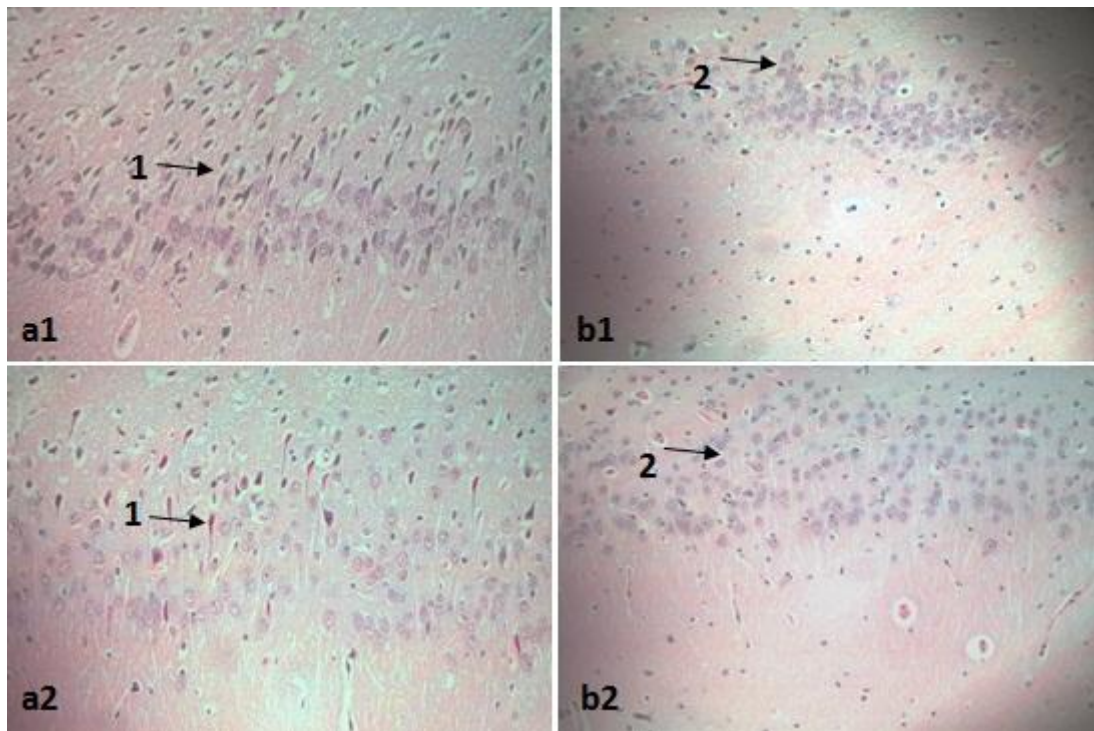
Hasil penghitungan jumlah total neuron, jumlah neuron yang hidup, dan jumlah neuron yang mati pada 3 lapang pandang pada bagian *cornu ammonis* hipokampus (CA1, CA2, dan CA3) digunakan untuk penentuan persentase viabilitas dan mortalitas neuron. Viabilitas neuron ditandai dengan terwarnainya biru atau ungu pada bagian inti neuron dan merah muda pada sitoplasma, sedangkan

neuron yang mati seluruh bagian neuron akan terwarnai biru atau ungu. Viabilitas dan mortalitas neuron pada bagian *cornu ammonis* hipokampus merupakan salah satu parameter yang menggambarkan respons histo-morfologi hipokampus.

Hasil pewarnaan hematoxilin eosin menunjukkan perbedaan nyata antara viabilitas dan mortalitas neuron pada bagian *cornu ammonis* hipokampus antara penuaan

fisiologis dengan penuaan akibat stres oksidatif setelah perlakuan ekstrak daging

ikan gabus (Gambar 2).



Gambar 2. Profil histo-morfologi hipokampus tikus pada kondisi penuaan fisiologis dan penuaan akibat stres oksidatif sebelum dan sesudah perlakuan ekstrak daging ikan gabus (a1: penuaan stres oksidatif sebelum perlakuan; a2: penuaan stres oksidatif sesudah perlakuan; b1: penuaan fisiologis sebelum perlakuan; b2: penuaan fisiologis sesudah perlakuan; 1: neuron mati atau mortalitas; 2: neuron hidup atau viabilitas)

Viabilitas pada kedua jenis penuaan sesudah mendapatkan perlakuan ekstrak daging ikan gabus lebih baik dibanding yang tidak mendapatkan perlakuan. Selain itu, penurunan mortalitas juga tampak lebih nyata pada kedua jenis penuaan sesudah mendapatkan perlakuan. Bukti ini menegaskan bahwa ekstrak daging ikan gabus dengan kandungan asam amino glutamin, sistein, dan glisin dapat

meningkatkan kandungan glutathione hipokampus yang mempunyai peran penting dalam proteksi neuron terhadap radikal bebas, terutama pada bagian *cornu ammonis*, sekaligus memperbaiki kemampuan *learning and memory* hipokampus.

Persentase viabilitas dan mortalitas yang menggambarkan respons histo-morfologi hipokampus pada hewan uji yang

mengalami kedua jenis penuaan setelah perlakuan ekstrak daging ikan gabus ditunjukkan pada Tabel 1. Berdasarkan data pada Tabel 1 terlihat bahwa perlakuan ekstrak daging ikan gabus berpengaruh nyata terhadap perbaikan respons histo-morfologi hipokampus. Perbaikan respons histo-morfologi hipokampus ditandai dengan peningkatan viabilitas dan penurunan mortalitas neuron. Tikus yang mendapatkan perlakuan stres oksidatif terlihat bahwa viabilitas neuron lebih rendah, sedangkan mortalitas neuron hipokampus lebih tinggi dibanding tikus tanpa stres oksidatif. Viabilitas dan mortalitas, neuron pada tikus kontrol dengan penuaan kronologis/fisiologis lebih baik dibanding tikus yang mendapat perlakuan stres oksidatif, berturut-turut sebesar 93,46% dan 3,6%. Adapun tikus dengan penuaan akibat stres oksidatif berturut-turut sebesar 87,5% dan 6,8.

Penurunan respons histo-morfologi hipokampus akibat stres oksidatif terkait dengan penurunan level glutathione hipokampus. Hasil penelitian Sunarno *et al.* (2012) menunjukkan bahwa stres oksidatif berpengaruh nyata pada penurunan level glutathione hipokampus. Penurunan level glutathione hipokampus dapat menurunkan pertahanan seluler pada radikal bebas yang terbentuk selama stres oksidatif pada tikus. Akibatnya, komponen organik sel akan mengalami kerusakan, transpor lintas membran terganggu, terjadi penurunan efisiensi mitokondria, dan penurunan energi seluler yang berdampak pada perubahan nyata pada integritas neuron dan penurunan fungsi neuron. Kondisi ini ditandai dengan penurunan neuron normal, peningkatan neuron yang mengalami penurunan fungsi, dan berkurangnya panjang akson neuron seperti hasil pada penelitian ini.

Tabel 1 Respons histo-morfologi hipokampus pada tikus yang mengalami penuaan kronologis dan akibat stres oksidatif setelah perlakuan ekstrak daging ikan gabus

No	Hewan Model	Respons histo-morfologi hipokampus	
		Viabilitas (%)	Mortalitas (%)
Diberi ekstrak daging ikan gabus (30 ml/kg bb/per hari)			
1	Penuaan kronologis/fisiologis	96.4 ^b ± 2.1	4.8 ^b ± 0.9
2	Penuaan akibat stres oksidatif	89.6 ^a ± 2.6	7.8 ^a ± 2.7
Kontrol (tidak diberi ekstrak daging ikan gabus)			
1	Penuaan kronologis/fisiologis	93.6 ^b ± 4.6	3.6 ^b ± 3.2
2	Penuaan akibat stres oksidatif	85.5 ^a ± 3.1	6.8 ^a ± 2.9

Keterangan: Data yang ditampilkan merupakan nilai rata-rata ± standar deviasi. Huruf *superscript* di belakang nilai rata-rata pada kolom yang sama (P<0.05) berarti berbeda secara signifikan

Pemberian ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*), baik pada penuaan kronologis/fisiologis atau stres oksidatif mampu memperbaiki respons histo-morfologi hipokampus. Data pada Tabel 4 terlihat bahwa pemberian ekstrak daging ikan gabus dosis 30 ml/kgbb/hari memberi perbaikan respons histo-morfologi hipokampus yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan persentase viabilitas dan penurunan mortalitas, baik pada tikus dengan penuaan fisiologis maupun penuaan akibat stres oksidatif.

Perbaikan respons histo-morfologi hipokampus hasil pemberian ekstrak daging ikan gabus mempunyai hubungan dengan peningkatan ketersediaan glutamin, sistein, dan glisin intraseluler. Ketiga asam amino tersebut merupakan prekursor untuk pembentukan glutation. Peningkatan ketiga asam amino ini akan memberi dampak pada peningkatan level glutation di hipokampus. Peningkatan level glutation berdampak pada perbaikan sistem pertahanan seluler pada radikal bebas, baik melalui reaksi non-enzimatik maupun melalui donor elektron yang melibatkan enzim glutation peroksidase. Meningkatnya sistem pertahanan ini merupakan indikasi perbaikan integritas seluler dan respons seluler (Dringen *et al.* 2000; Schulz *et al.* 2000).

Berg *et al.* (2006) juga melaporkan bahwa asam amino glutamin, sistein, dan

glisin secara bertahap akan diambil sebagai prekursor untuk sintesis glutation. Ketersediaan asam-asam amino prekursor glutation juga dapat meningkatkan sintesis protein yang digunakan untuk mendukung regenerasi sel-sel neuron di hipokampus (Andreasen *et al.* 2009; Schade *et al.* 2009; Fernandes *et al.* 2010). Lebih lanjut dilaporkan bahwa glutamin, glisin, dan sistein mempunyai peran penting dalam regenerasi protein, perbaikan, dan pertumbuhan. Secara klinis ketersediaan glutamin, glisin, dan sistein dalam jaringan dapat memperbaiki keseimbangan nitrogen, kemampuan sintesis protein, dan morfologi jaringan, termasuk sintesis glutation di hipokampus. Perbaikan level glutation pada jaringan tubuh, termasuk hipokampus secara umum digunakan untuk pemeliharaan integritas sistem imun, integritas seluler jaringan, dan kesehatan normal jaringan (Kulkarni *et al.* 2005; Lemberg dan Fernandez 2009).

Jun *et al.* (2006) melaporkan bahwa ketersediaan glutamin, glisin, dan sistein dapat meningkatkan aktivitas antioksidan glutation, meningkatkan ATP seluler, memperbaiki penurunan fungsi sel. Lebih lanjut dilaporkan bahwa glutamin, glisin, dan sistein yang bersumber dari ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*) dapat mendukung pemenuhan kebutuhan prekursor intraseluler dalam neuron hipokampus yang digunakan untuk sintesis

glutathione dan asam-asam nukleat yang diperlukan memelihara integritas dan regenerasi neuron. Pemeliharaan integritas dan regenerasi akson melibatkan pengaturan ion kalsium melalui Ca^{2+} -ATPase, pengaktifan cAMP, dan jalur pensinyalan protein kinase intraseluler yang berpengaruh pada ekspresi gen, perubahan protein sitoskeleton, dan molekul-molekul intraseluler (Neumann *et al.* 2011). Molekul-molekul intraseluler terlibat dalam mempertahankan kehidupan neuron melalui mekanisme umum yang melibatkan molekul-molekul perantara intraseluler. Perubahan yang terjadi pada molekul perantara ini berpengaruh pada fosforilasi protein sitoskeleton dan mampu menginduksi pertumbuhan pada akson yang mengalami disfungsi (Horner dan Gage 2000).

Ketersediaan asam amino prekursor glutathione juga dapat meningkatkan sintesis asam nukleat di nukleus (Bjork *et al.* 2006). Peningkatan sintesis senyawa ini secara berurutan dapat meningkatkan ekspresi gen dan protein fungsional atau struktural. Selanjutnya, peningkatan protein fungsional dan struktural dapat mendukung laju sintesis glutathione melalui peningkatan jumlah reseptor membran dan enzim-enzim metabolisme yang terkait glutathione. Selain itu, peningkatan kedua jenis protein ini juga dapat mendukung perbaikan integritas membran sel atau organel, proses metabolisme yang bersifat kompleks,

maupun protein sitoskeleton sehingga secara bertahap dapat menginduksi terjadinya regenerasi pada sel-sel neuron yang mengalami penurunan fungsi akibat stres oksidatif maupun peningkatan umur.

Berdasarkan bukti-bukti penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*) terbukti dapat memperbaiki indikator-indikator fisiologis atau histo-morfologi yang terkait dengan penuaan atau penurunan fungsi pada hipokampus, baik pada kondisi penuaan kronologis (fisiologis) atau penuaan karena stres oksidatif. Berdasarkan hal tersebut, penggunaan ikan gabus sangat disarankan dan penting untuk dikonsumsi dengan tujuan untuk perbaikan jaringan tubuh yang mengalami penurunan fungsi atau penuaan.

KESIMPULAN

Pemberian ekstrak daging ikan gabus (*Channa striata*) dapat mencegah dan memperbaiki histo-morfologi hipokampus, baik pada penuaan kronologis (fisiologis) atau penuaan akibat stres oksidatif, terutama neuron bagian *cornu ammonis* yang mempunyai peran penting dalam proses *learning-memory* dan kontrol aktivitas motorik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi

(Dirjen Dikti) Departemen Pendidikan Nasional yang telah memberi dana penelitian untuk pendanaan Hibah Fundamental melalui Dana Operasional Perguruan Tinggi (BOPTN) Universitas Diponegoro tahun 2014 sehingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat diselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Daren KH, Dhaliwalm R, Andrew DRD, Drover J, Cote H, Wischmeyer P. 2007. Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically III patients: a phase I dose-finding study. *J Parent Ent Nut* 31(2):109-118.
- Feoli AM, Siqueira IR, Almeida L, Tramontina AC, Vanzella C, Sbaraini S, Schweigert ID, Netto CA, Perry ML. 2010. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. *Nutrition* 22:160-165.
- Fernandes V, Rogero MM, Tirapegui J. 2010. Effects of supplementation with free glutamine and the peptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise. *Cell Biochem Funct* 28:24-30.
- Jun C, Dai CL, Zhang X, Cui K, Xu F, Xu YQ. 2006. Alanyl-glutamine dipeptide inhibits hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *World J Gastroent* 12(9): 1373-1378.
- Owen KN, Cunningham DE, Macdonald G, Rubel EW, Raible DW, Pujol R. 2007. Ultrastructural analysis of aminoglycoside-induced hair cell death in the zebrafish lateral line reveals an early mitochondrial response. *J Comp Neurol* 502:522-543.
- Reddy PH. 2009. Amyloid beta, mitochondrial structural, and functional dynamics in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 218:286-292.
- Sunarno. 2009. Peran glutation sebagai antioksidan dalam menghambat neurodegenerasi dan penuaan otak: Tinjauan khusus interaksi metabolik antara astrosit dan neuron dalam pertahanan terhadap reactive oxygen species (ROS). *J. Sains Med* 1(2): 185-210.
- Sunarno, Manalu W, Kusumorini N, Ratih DA. 2012. Pengoptimalan kinerja motorik pada penuaan fisiologis dan penuaan akibat 11omoge oksidatif dengan alanin-glutamin dipeptida dan hubungannya dengan perbaikan fungsi hipokampus. *J. Kedokteran Hewan* 6(1).
- Sunarno, Manalu W, Kusumorini N, Ratih DA. 2013. Perbaikan respons seluler pada penuaan hipokampus yang diperantarai glutation hasil pemberian alanin-glutamin dipeptida. *J. Vet* 14(1): 61-71
- Wang H, Jia G, Huang L, Wu C, Wang K. 2010. Study on the absorption and transport of different glutamine dipeptides in small intestine of weaned piglets. *J Anim Plant Sci* 7(1):751-759.