

Hubungan Konsumsi Makanan Fungsional Sumber Antioksidan dengan Fungsi Kognitif dan Kadar 4-Hydroxynonenal (4-HNE) Plasma Lansia

Widia Rahmawati¹, Nur Indrawati Lipoeto², Yuliarni Syafrita³

Abstrak

Makanan fungsional sumber antioksidan memiliki efek perlindungan terhadap gangguan kognitif. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan hubungan antara fungsional makanan sumber antioksidan dan fungsi kognitif serta kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia. Penelitian ini dilakukan dari Februari sampai Oktober 2014 dengan desain *cross sectional*. Pengambilan sampel secara *systematic random sampling* pada daerah terpilih di kabupaten Limapuluh Kota. Populasi adalah lanjut usia yang berumur ≥ 60 tahun dengan sampel terpilih sebanyak 134 orang. Konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan diperoleh melalui *Food Frequency Questionnaires* dan fungsi kognitif diukur dengan metode MoCA-INA, sedangkan kadar 4-HNE plasma diperiksa di laboratorium Biomedik Universitas Andalas. Uji statistik yang digunakan adalah uji Mann-Whitney, uji korelasi spearman dan uji krusal-wallis dengan tingkat kemaknaan 95% ($p < 0,05$). Konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan berhubungan yang bermakna terhadap gangguan fungsi kognitif pada asupan sayuran, buah, bumbu, minuman teh dan coklat. Konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dengan 4-HNE plasma pada lanjut usia tidak menunjukkan hubungan yang bermakna, demikian juga dengan hubungan gangguan fungsi kognitif dengan kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan konsumsi sayuran, buah, bumbu, minuman teh dan coklat merupakan makanan fungsional sumber antioksidan yang dapat melindungi lanjut usia dari gangguan fungsi kognitif.

Kata Kunci: antioksidan, fungsi kognitif, 4-HNE, lansia

Abstract

The functional foods with antioxidant have the effect that able to prevent from cognitive impairment. The objective of this study was to know the relationship between functional food sources of antioxidant consumption on cognitive function and 4-HNE plasma level in elderly. This research was conduted from February to October 2014 using a croos-sectional design, the research was done in the Limapuluh Kota. The samples were choosen systematically and randomly in the population of elderly aged over 60 years with a sample of 134 peoples. Functional foods sources of antioxidant consumption were obtained by Foos Frequency Questionnaires and cognitive function was measured by Moca-INA method, where as the levels of 4-HNE plasma checked in Biomedic laboratory of Universitas Andalas. Statistical test used Mann-Whitney test, correlation spearman test, and Krusal-Wallis test with 95% significance level ($p < 0,05$). Functional Food sources of antioxidant consumption had a stronger relation with cognitive impairment at intake of vegetables, fruits, herbs, tea and chocolate. The relationship in sources of antioxidant functional foods with 4-HNE plasma showed not significand stasticlly as well as cognitive function with 4-HNE plasma on elderly. Based on the result of the research, the intake of vegetables, fruits, herbs, tea and chocolate are functional food sources of antioxidant which can protect elderly from impairment cognitive function.

Keywords: antioxidant, cognitive function, 4-HNE, elderly

Afiliasi penulis: 1. Program Studi Magister S2 Biomedik FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Ilmu Gizi FK UNAND, 3. Bagian Ilmu Saraf FK UNAND.

Korespondensi: Widia Rahmawati, Email: widia.Rahmawati.rssn@gmail.com, Telp:082387003895

PENDAHULUAN

Keberhasilan pembangunan adalah cita-cita suatu bangsa yang terlihat dari peningkatan taraf hidup dan Umur Harapan Hidup (UHH)/Angka Harapan Hidup (AHH). Laporan Badan Pusat Statistik (BPS) menyatakan terjadi peningkatan UHH pada tahun 2000 di Indonesia adalah 64,5 tahun (dengan persentase populasi lansia adalah 7,18%). Angka ini meningkat menjadi 69,43 tahun pada 2010 (dengan persentase populasi lansia adalah 7,56%) dan pada tahun 2011 menjadi 69,65 tahun (dengan persentase populasi lansia adalah 7,58%).¹

Sekitar 10% orangtua berusia lebih dari 65 tahun dan 50% pada usia lebih dari 85 tahun akan mengalami gangguan kognitif yang ringan sampai terjadinya demensia.²

Diagnosa gangguan kognitif diukur dengan menggunakan *Montreal Cognitive Assesment* (MoCA) yang mampu mendeteksi gangguan kognitif pada tahap awal, dari waktu ke waktu dan lebih sensitif (dari gangguan yang kecil sampai yang sedang) dibandingkan dengan *Mini-Mental State Exam* (MMSE).³

Membran sel adalah bagian yang kaya akan asam lemak tak jenuh (*polyunsaturated fatty acid* / PUFA), karena itu tingginya kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan meningkatnya produksi lipid peroksidasi yang akan memediasi stres oksidatif dengan akibat kematian pada berbagai macam tipe sel. Diantara semua organ yang ada dalam tubuh manusia, otak merupakan organ tubuh yang paling mudah dikenai oleh proses oksidatif, karena otak mengandung kadar asam lemak tak jenuh yang tinggi, otak membutuhkan oksigen yang banyak, tingginya kadar ion metal hasil transisi proses redoks dan rendahnya kadar enzim antioksidan.⁴

Pada lanjut usia lebih mudah terjadi peningkatan 4-HNE dikarenakan stres oksidatif yang juga meningkat seiring pertambahan usia. 4-

HNE adalah suatu α,β aldehid yang tidak jenuh, dengan mudah berikatan dengan residu asam amino seperti histidin, lysine, dan cystein sehingga menimbulkan efek seperti menghambat transport glukosa, glutamat, menghambat Na-K-ATPase, mengaktifkan kinase dan mengganggu regulasi sinyal kalsium yang pada akhirnya merangsang kaskade apoptosis.⁵

Buah dan sayur yang dikonsumsi segar merupakan bentuk sederhana dari suatu makanan fungsional. Rempah-rempah juga merupakan gudang senyawa bioaktif dengan berbagai manfaat bagi kesehatan.⁶ Kandungan antioksidan dari sayur, buah dan teh diyakini memiliki efek perlindungan gangguan kognitif yang disebabkan oleh stres oksidatif.⁷

Antioksidan yang berupa senyawa fenolik yaitu flavonoid, banyak terdapat pada masakan tradisional masyarakat di Sumatera Barat (Minangkabau) yang terkenal dengan bumbu-bumbu berupa rempah-rempah, sayuran dan buah. Masakan tradisional minang ini selalu dikonsumsi masyarakat terus menerus dan secara turun temurun.⁸

Berdasarkan latar belakang diatas, perlu dilakukan penelitian tentang hubungan konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dengan fungsi kognitif dan kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia.

METODE

Jenis penelitian ini adalah *cross sectional* yang dilakukan pada populasi masyarakat di kabupaten Limapuluh Kota Sumatera Barat yang berusia lebih dari 60 tahun. Subjek dalam penelitian dihitung menggunakan rumus Dahl yang didapat jumlah subjek sebanyak 150 orang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu berusia ≥ 60 tahun, dapat menjawab pertanyaan MoCA-INA dan FFQ, bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah mengalami penyakit kronis, stroke, parkinson, epilepsi, riwayat trauma kepala, depresi, keganasan otak, infeksi susunan saraf pusat dan penyakit serebrovaskular. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan aplikasi komputer dengan tingkat kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Total sampel setelah dilakukan proses *cleaning* adalah sebanyak 134 orang. Lansia yang terganggu kognitifnya sebanyak 76 orang (56,7%) dan fungsi kognitif normal sebanyak 58 orang (43,3%). Tingkat konsumsi sayur, buah, bumbu, minuman teh dan coklat responden diukur melalui wawancara menggunakan formulir FFQ disertai bantuan *food model*.

Tabel 1. Rerata konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan

| Antioksidan (gr/org/hr) | Rerata ± SD | Median | Min – Max |
|-------------------------|-------------|--------|-----------|
| Sayur | 184,7±92 | 176,5 | 28 – 465 |
| Buah | 128,8±85 | 119 | 11 – 559 |
| Bumbu | 17,5±10,6 | 15,0 | 2 – 59 |
| Teh | 108 ± 119,4 | 57,1 | 0 – 600 |
| Coklat | 1,3 ± 5,2 | 0 | 0 – 35 |

Tabel 2. Rerata konsumsi senyawa antioksidan

| Antioksidan (mg/org/hr) | Rerata±SD | Median | Min – Max |
|-------------------------|-----------|--------|-----------|
| Flavonoid | 141±101 | 129 | 9 – 823 |
| Katekin | 2,6±3,2 | 2 | 0 – 18 |

Tabel 3. Kadar 4-HNE plasma responden

| 4-HNE (ng/L) | Median | Min – Max |
|--------------|--------|-----------|
| Kadar 4-HNE | 163,72 | 33 – 1447 |

Tabel 4. Hubungan antara konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dan fungsi kognitif

| Antioksidan (gr/org/hr) | Fungsikognitif | | P |
|-------------------------|------------------|-----------------|-------|
| | Terganggu (n=76) | Normal (n=58) | |
| | Rerata± SD | Rerata± SD | |
| Sayuran | 166,19±82,87 | 208,95±98,4 | 0,007 |
| | Median(Min–Max) | Median(Min–Max) | |
| Buah | 100,7(11-480) | 139,5(25-559) | 0,005 |
| Bumbu | 14,28(2-43) | 15,4(4-59) | 0,019 |
| Teh | 28,57(0-600) | 100(0-400) | 0,043 |
| Coklat | 0,0(0-15) | 0,0(0-35) | 0,024 |

Tabel 5. Hubungan konsumsi senyawa antioksidan dan fungsi kognitif

| Konsumsi (mg/org/hr) | Fungsikognitif | | p |
|----------------------|------------------|------------------|-------|
| | Terganggu =76) | Normal (n=58) | |
| | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) | |
| Flavonoid | 114 (9-403) | 141 (12-823) | 0,062 |
| Katekin | 1 (0-13) | 2 (0-18) | 0,137 |

Tabel 6. Hubungan konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dan kadar 4-HNE plasma

| Antioksidan (gr/org/hr) | Kadar 4-HNE plasma (ng/L) | |
|-------------------------|---------------------------|-------|
| | Correlation coefficient | p |
| Sayuran | 0,026 | 0,763 |
| Buah | 0,028 | 0,321 |
| Bumbu | 0,036 | 0,679 |
| Teh | -0,006 | 0,941 |
| Coklat | -0,022 | 0,799 |

Tabel 7. Hubungan konsumsi senyawa antioksidan dan kadar 4-HNE plasma

| antioksidan (mg/org/hr) | Kadar 4- HNE plasma (ng/L) | |
|-------------------------|----------------------------|-------|
| | Correlation coefficient | p |
| Flavonoid | 0,161 | 0,063 |
| Katekin | 0,041 | 0,637 |

Tabel 8. Hubungan fungsi kognitif dan kadar 4-HNE plasma

| Penanda | Fungsi kognitif | | p |
|---------------------------|------------------|------------------|-------|
| | Terganggu (n=76) | Normal (n=58) | |
| | Median(Min-Max) | Median(Min-Max) | |
| Kadar 4-HNE plasma (ng/L) | 139,76 (33-1447) | 220,74 (38-1368) | 0,138 |

PEMBAHASAN

Tabel 1 memperlihatkan hasil rerata konsumsi sayuran 184,7±92 gram/orang/hari, untuk buah 128,82±85 gram/orang/hari, bumbu 17,57±10,6 gram/orang/h, sedangkan menurut FAO rata-rata konsumsi sayur dan buah masyarakat dunia saat ini adalah 200 gram/orang/hari. Konsumsi sayuran masyarakat Indonesia tahun 2011 yaitu 88,52 gram/orang/h, konsumsi buah 56,86 gram/orang/h dan bumbu 7,88 gram/orang/h.⁹ Pada penelitian ini konsumsi sayuran berada diatas rata-rata konsumsi nasional, hal ini dikarenakan lokasi penelitian yang di daerah pedesaan yang konsumsi sayuran dan buah diperoleh dari kebun sendiri. Juga konsumsi bumbu yang tinggi dikarenakan masakan tradisional masyarakat di Sumatera Barat (Minangkabau) yang terkenal dengan bumbu-bumbu berupa rempah - rempah, sayuran dan

buah.⁸ Konsumsi Flavonoid pada responden penelitian sebanyak 141,1±101,4 miligram/orang/h sedangkan setiap orang untuk mempertahankan kesehatan yang potensial diperlukan 50-150 miligram/hari.¹⁰

Hasil penelitian ini didapat faktor umur merupakan faktor yang mempunyai pengaruh terhadap fungsi kognitif dimana responden usia lanjut yang terganggu fungsi kognitif sebanyak 52,1% dan responden usia lanjut tua sebanyak 93,3%, terdapat hubungan yang signifikan ($p=0,002$). Responden lanjut usia tua mempunyai peluang 12,87 kali untuk terkena gangguan fungsi kognitif dibanding responden usia lanjut. Penelitian ini sejalan dengan penelitian di posyandu lansia di wilayah kerja Puskesmas Sleman dari 100 responden sebanyak 41,26% mengalami gangguan kognitif seiring dengan peningkatan usia kejadian gangguan kognitif semakin bertambah.¹¹ Hal ini disebabkan fungsi otak akan menurun sesuai dengan bertambahnya umur dan sel otak akan mengalami atropi penurunan fungsi.¹²

Pada Tabel 4 diperoleh rata-rata konsumsi sayuran, buah, bumbu, minuman teh dan coklat terdapat hubungan yang bermakna secara statistik dengan fungsi kognitif, dimana rata-rata konsumsi sayuran, buah, bumbu, minuman teh dan coklat pada responden gangguan fungsi kognitif lebih rendah daripada responden dengan fungsi kognitif normal. Tabel 5 menunjukkan hubungan senyawa antioksidan dengan fungsi kognitif tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Sembilan penelitian Kohort yang direview oleh Loef *et al* tahun 2012 sejalan dengan penelitian ini yang menyimpulkan peningkatan konsumsi sayuran berkaitan dengan rendahnya resiko demensia dan lebih lambat terjadi penurunan fungsi kognitif pada usia yang lebih tua, hal ini juga berlaku untuk konsumsi buah-buahan yang tinggi. Lansia yang mempunyai kebiasaan mengkonsumsi makanan kaya flavonoid seperti coklat, *wine* dan teh mempunyai *performance* kognitif yang lebih baik, secara tajam efek dosis teh dengan *intake* 200 ml/hari memperbaiki *performance* kognitif.¹⁴ Teh hijau merupakan polyphenols sebagai terapi yang

diklaim memperlambat penuaan otak dan melindungi saraf dan mencegah dari penyakit neurodegeneratif.¹³

Ada pendapat yang berbeda dari Crechton *et al* tahun 2013 menyatakan hubungan antara konsumsi antioksidan dengan fungsi kognitif, pada delapan penelitian *cross sectional* dan 13 penelitian *longitudinal* yang masuk dalam kajian tersebut. Terdapat hasil yang berbeda antara hubungan asupan antioksidan dengan kognitif, resiko demensia dan penyakit Alzheimer. Perbedaan dikarenakan disain penelitian, perbedaan kontrol dan faktor *confounding*, kesulitan mengukur gangguan kognitif, kesulitan melihat hubungan penilaian diet dengan hasil yang tidak selalu tetap. Secara keseluruhan temuan ini tidak konsisten menunjukkan asupan kebiasaan diet antioksidan dengan fungsi kognitif yang lebih baik.⁷

Hasil analisis data menunjukkan hubungan antara konsumsi makanan fungsional antioksidan dan kadar 4-HNE plasma adalah korelasi yang lemah (*correlation coefficient* diantara 0-0,25) pada konsumsi sayuran, buah dan bumbu arah korelasi positif. Konsumsi minuman teh dan coklat menunjukkan arah korelasi negatif yang berarti semakin tinggi konsumsi minuman teh dan coklat semakin rendah kadar 4-HNE plasma. Secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dimana $p>0,05$. Demikian juga dengan hubungan konsumsi senyawa flavonoid dan katekin dengan kadar 4-HNE tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Penelitian yang dilakukan Kutuk *et al* di tahun 2004 melaporkan efek perlindungan polifenol (antioksidan) pada stress oksidatif dan apoptosis yang disebabkan 4-HNE pada Swiss 3T3 fibroblastikus albino. 4-HNE yang merupakan produk aldehid utama dari peroksidasi membran omega 6 (asam lemak tak jenuh ganda) yang dapat menyebabkan stress oksidatif. Perawatan pada 3T3 fibroblasts dari akibat 4-HNE dari kondisi stress oksidatif dengan memonitor oksidasi *Dichlorofluorescein Diacetate*, reaksi pada sel ini dicegah dengan polifenol (antioksidan).¹⁵

Tabel 8 menunjukkan hubungan fungsi kognitif dengan kadar 4-HNE bahwa rerata kadar

4-HNE plasma pada responden yang terganggu fungsi kognitif lebih rendah dibandingkan dengan responden yang mempunyai fungsi kognitif normal. Hasil uji statistik menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar 4-HNE plasma dengan fungsi kognitif ($p=0,138$). Hal ini kemungkinan disebabkan factor usia lanjut dan stress oksidatif yang bersifat kronis sehingga tidak terjadi peningkatan 4-HNE plasma pada responden yang terganggu fungsi kognitif.

Penelitian Yang *et al* menunjukkan bahwa koordinasi GSTs dan RLIP76 adalah faktor penentu utama konsentrasi 4-HNE dalam sel. Selama stress oksidatif, demam, zat kimia dan radiasi UV akan meningkatkan level 4-HNE dalam sel, induksi hGSTs5.8 dan RLIP76 adalah protein yang memegang peran penting dalam regulasi 4-HNE intraseluler.¹⁶

Penelitian dari Lin *et al* menunjukkan bahwa 4-HNE menginduksi apoptosis saraf, akumulasi kalsium intraseluler, aktivasi *caspase 3*, ROS meningkatkan kadar 4-HNE, tetapi ROS yang berlebihan tidak menunjukkan peranan yang besar pada 4-HNE dalam menimbulkan efek merusak karena dilemahkan oleh P 38 MAPK.¹⁷

Keterbatasan penelitian ini adalah penerapan rancang potong lintang (*cross sectional study*) sehingga tidak dapat menentukan arah hubungan sebab akibat antara variabel independen konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dengan variabel dependen fungsi kognitif serta faktor risiko karakteristik (pendidikan, pekerjaan, merokok, diabetes mellitus dan hipertensi).

Kelemahan pada penelitian ini dimana variabel perancu pendidikan responden tidak homogen, namun pada pengolahan data dikontrol secara statistik. Penelitian ini mengukur variabel konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan terhadap fungsi kognitif dengan menggunakan metode *Food Frekuensi Questionnaire* (FFQ). Kemampuan responden untuk memberikan data konsumsi makanan yang benar sangat tergantung pada motivasi, kesadaran akan asupan pangan, ingatan (mengingat pola makan, jenis dan jumlah makanan dimasa lalu), dan kemampuan berkomunikasi. Hasil FFQ ini juga sangat

tergantung pada kemampuan pewawancara dalam menaksir jumlah makanan yang dimakan responden. Pada pengukuran MoCA-INA hasil dipengaruhi oleh kemampuan responden dalam membaca dan menulis, tingkat pendidikan dan usia responden.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi sayur, buah, bumbu, minuman teh dan coklat dengan gangguan fungsi kognitif pada lanjut usia.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi senyawa antioksidan dengan fungsi kognitif pada lanjut usia.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi makanan fungsional sumber antioksidan dengan kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara konsumsi senyawa antioksidan dengan kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia.

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara fungsi kognitif dengan kadar 4-HNE plasma pada lanjut usia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Masyarakat Lanjut Usia Lima Puluh Kota dan staf laboratorium Biomedik FK Unand.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes. Buletin jendela data dan informasi kesehatan 2013; semester I.
2. Yaffe K, Barnas D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky KA. Prospective study of physical Activity and Cognitive Decline in Elderly Women. *Jama Internal medicine*. 2001;161(14).
3. Casta AS, Keich A, Fimm R, Ketteler ST, Schulz JB, Reetz K. Evidence of the sensitivity of the MoCA alternate forms in monitoring cognitive change in early Alzheimers disease. *Jurnal Demantia And Geriatric Cognitive Disorders*. 2014;37(1-2). (diunduh 25 Maret 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.karger.com/article/fulltext 351864>.

4. Kontush A. Lipid peroxidation and Alzheimer disease: Key Role of Amyloid Beta Lipedes vol 13.2006.
5. Gella A, Durany N. Oxidative stress in Alzheimer disease cell adhesion & migration. 2009 (diunduh 5 Mei 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/267515>.
6. Elvira S. Pangan fungsional dari pangan tradisional. Bogor: Dept Ilmu & Teknologi Pangan IPB; 2012 (diunduh 20 Agustus 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://ilmu.pangan.blogspot.com>
7. Crechton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidant cognitive function and dementia a systematic review. *Plant Food Hum Nutr*. 2013. (diunduh 8 Maret 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23881465>.
8. Lipoeto NI. Consumption of herbs and spices and cardiovascular disease. The 12th Asian Symposium on Medicinal Plants, Spices and other Natural Products. Padang 13-18 Nov 2006
9. Musanif J. Konsumsi hortikultura Indonesia di bawah Standar FAO. 2012 (diunduh 9 Juni 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.antara.news.com/berita/326881>
10. Ramussen SE. Flavonoid a biomarker fruit and vegetable intake. Nordic Biomarker Seminar. Nordic Council of Ministers Copenhagen Denmark; 2005.
11. Rinawati. Hubungan asupan antioksidan dan tekanan darah dengan status kognitif pada lanjut usia di posyandu lanjut usia di wilayah kerja Puskesmas Sleman Yogyakarta. Yogyakarta: Program Studi Gizi Kesehatan Fakultas Kedokteran UGM; 2010.
12. Kemenkes. Pedoman rehabilitasi kognitif. Keputusan Kementerian Kesehatan RI No. 2631/menkes/sk/11/2010; 2010.
13. Loeff M, Walach H. Fruit, vegetable and prevention of cognitive decline or dementia a systematic review of cohort studies. *J Nutr Aging*. July 2012 (diunduh 8 Maret 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22836704>.
14. Nurk E, Helga R, Cristian, Grethe ST, Harald AN, Knut E, *et al*. Intake Of flavonoid-rich wine, tea, and chocolate by elderly men and women is associated with better cognitive test performance. 2009. Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.jn.nutrition.org/content/139/1120/org>.
15. Kutuk O, Adli M, Poli G, Basaga H. Resveratrol protects against 4HNE induced oxidative stress and apoptosis in Swiss 3T3 Fibroblasts. 2004 (diunduh 1 April 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
16. Yang Y, Sharma R, Sharma A, Awasthi S, Yogesh. Lipid peroxidation and cell signaling: 4 HNE a KEY Molecule in stress mediated signaling. Departemen of Human Biological Chemistry and Genetics, Universitas of Texas. 2003;50(2).
17. Lin MH, Yen JH, Weng CY, Wang L, Ha CL, Wu Mj. Lipid Peroxidation end product 4 HNE triggers unfolded protein response and heme oxygenase-1 expression in PC12 cells: roles of ROS and MAPK pathways. *Toxicology*. 2014 Jan (diunduh 26 Oktober 2014). Tersedia dari: URL: HYPERLINK <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291486.6:315-24-37>