

**PENGARUH KEFIR SUSU SAPI TERHADAP BERAT BADAN BAYI
BARU LAHIR (BBL) PADA TIKUS (*Rattus novergicus*) BUNTING
YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



Oleh:

Winda Resmitha

NIM: 145070601111046

**PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

**PENGARUH KEFIR SUSU SAPI TERHADAP BERAT BADAN BAYI
BARU LAHIR (BBL) PADA TIKUS (*Rattus novergicus*) BUNTING
YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



Oleh:

Winda Resmitha

NIM: 145070601111046

**PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH KEFIR SUSU SAPI TERHADAP BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR (BBL) PADA TIKUS (*Rattus novergicus*) BUNTING YANG DIPAPAR ASAP ROKOK

Oleh:

Winda Resmitha

NIM 145070601111046

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 11 April 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I,

dr. Ariani, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 197607232008122001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,

Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes
NIP. 195210271981032001

dr. Ni Luh Putu H. M. Sp.A, M. Biomed
NIK. 2013037502282001

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Kebidanan

Linda Ratna Wati, SST, M.Kes
NIP. 198409132014042001



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Winda Resmitha

NIM : 145070601111046

Program Studi: S1 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 Maret 2018

Yang membuat pernyataan,

(Winda Resmitha)

NIM. 145070601111046

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas segala kekuatan dan kemudahan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penyusunan Tugas Akhir yang berjudul “Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir pada Tikus (*Rattus novergicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok”

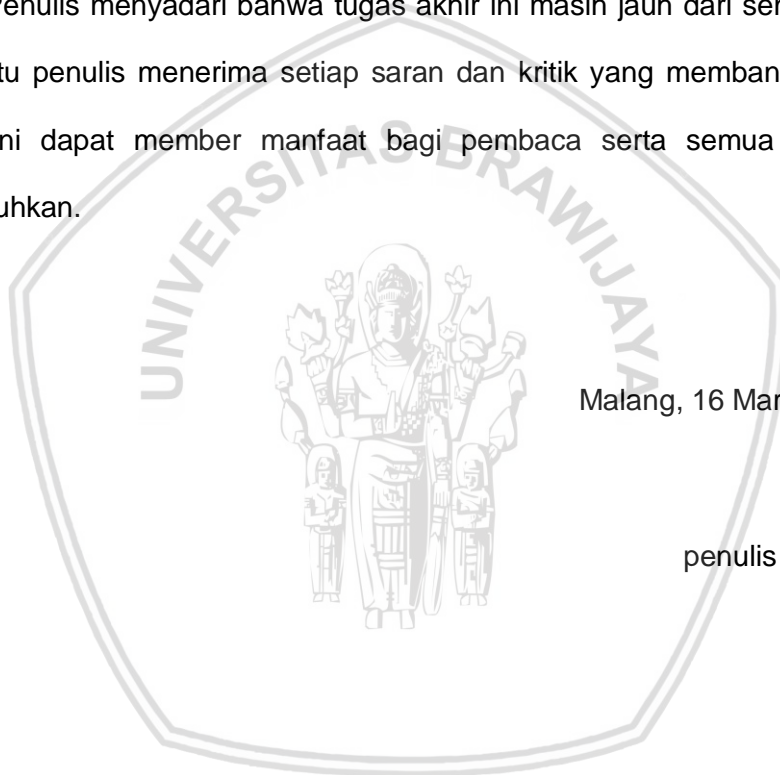
Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh masih tingginya jumlah perokok baik perokok aktif maupun perokok pasif, dimana asap rokok dapat mengakibatkan berbagai macam efek yang merugikan, salah satunya yaitu terjadinya Berat Badan Lahir Rendah yang memiliki berbagai dampak negatif terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi serta memicu meningkatnya Angka Kematian Bayi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa kefir susu sapi sebagai antioksidan dapat menurunkan aktivitas radikal bebas sehingga dapat mencegah terjadinya Berat Badan Lahir Rendah.

Dengan selesainya tugas akhir ini, penulis menyampaikan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Setyawati Soeharto, M. Kes, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, masukan dan saran sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.
2. dr. Ni Luh Putu Herli Mastuti, Sp.A, M.Biomed selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, masukan dan saran sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.
3. dr. Ariani, Sp.A(K), M.Kes, selaku dosen penguji I yang telah memberikan bimbingan, masukan dan saran sehingga tulisan ini dapat diselesaikan.

4. Linda Ratna Wati, SST., M.Kes selaku Ketua Program Studi S1 Kebidanan yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi S1 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
5. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Penulis menyadari bahwa tugas akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis menerima setiap saran dan kritik yang membangun. Semoga tulisan ini dapat member manfaat bagi pembaca serta semua pihak yang membutuhkan.



Malang, 16 Maret 2018

penulis

ABSTRAK

Resmitha, Winda. 2018. *Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir (BBL) pada Tikus (*Rattus novergicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok* Tugas Akhir, Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr.dr. Setyawati Soeharto, M.Kes, (2) dr. Ni Luh Putu Herli Mastuti, Sp.A, M.Biomed.

Asap rokok mengandung radikal bebas dan zat berbahaya seperti nikotin dan karbon monoksida yang dapat menyebabkan penurunan berat badan lahir bayi. Kefir susu sapi mengandung vitamin, minyak esensial, asam amino serta antioksidan yang diindikasikan lebih tinggi dibandingkan vitamin E. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kefir susu sapi terhadap berat badan bayi baru lahir pada tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus bunting, dibagi menjadi 5 kelompok; kontrol (-), kontrol (+), perlakuan (1), perlakuan (2), perlakuan (3) dengan dosis kefir susu sapi masing-masing (P(1): 2,5; P(2): 5; P(3): 10 ml/KgBB/hari). Kefir susu sapi dan pemaparan asap rokok diberikan pada hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan. Tikus kemudian dibedah pada hari ke-19 kebuntingan, lalu bayi tikus ditimbang dan dihitung rata-rata berat badannya. Dengan menggunakan SPSS 23.0 didapatkan rata-rata berat badan K(-): 2,922 gram; K(+): 1,264 gram; P(1): 2,032 gram; P(2): 3,048 gram; P(3): 4,09 gram. Hasil analisis uji *one way ANOVA* menunjukkan hasil kelompok perlakuan (1,2, dan 3) berbeda secara signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Kelompok K(+) lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok K(-). Kelompok P(2) dan P(3) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok K(+). Kelompok P(3) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok P(1). Kelompok K(-) memiliki perbedaan namun tidak signifikan dibandingkan kelompok P(1), P(2), dan P(3). Dibandingkan dengan kelompok K(+), pemberian kefir susu sapi dengan dosis 5 ml/KgBB/hari dan 10 ml/KgBB/hari mampu secara signifikan mencegah terjadinya penurunan berat badan bayi baru lahir pada tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok.

Kata kunci: kefir susu sapi, asap rokok, berat badan lahir rendah, tikus (*Rattus novergicus*), tikus bunting

ABSTRACT

Resmitha, Winda. 2018. *Effect of Cow Milk Kefir on Newborn's Weight in Pregnant Rat (Rattus novergicus) Exposed by Cigarette Smoke.* Final Assignment, Midwifery Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr.dr. Setyawati Soeharto, M.Kes, (2) dr. Ni Luh Putu Herli Mastuti, Sp.A, M.Biomed

Cigarette smoke contains free radicals and harmful substances such as nicotine and carbon monoxide that can cause baby's weight loss. Cow milk kefir contains vitamins, essential oils, amino acids and antioxidants that are indicated higher than vitamin E. This study aims to determine the effect of cow milk kefir on newborns weight in pregnant mice (*Rattus novergicus*) exposed to cigarette smoke. This study used 25 pregnant mice, divided into 5 groups; control(-), control(+), treatment(P1), treatment(P2), treatment(P3) with dose of cow milk kefir(P(1): 2,5; P(2): 5; P(3): 10 ml/KgBB/day). Cow milk kefir and cigarette smoke exposure are given on the 5th day until the 18th day of pregnancy. Mice were then dissected on the 19th day of pregnancy, the mice infant was weighed and calculated on average. Using SPSS 23.0 found that average weight of K(-): 2,922 grams; K(+): 1,264 grams; P(1): 2.032 grams; P(2): 3.048 grams; P(3): 4.09 grams. The result of one way ANOVA test showed that treatment group result (1,2, and 3) differed significantly with $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Group K(+) was significantly lower than in group K(-). Groups P(2) and P(3) were significantly higher than in the K(+) group. Group P(3) was significantly higher than group P(1). Group K(-) has differences but is not significant compared to groups P(1), P(2), and P(3). Compared with the K(+) group, the administration of cow milk kefir with a dose of 5 ml/KgBB/day and 10 ml KgBB/day significantly prevent low birth weight in pregnant mice (*Rattus novergicus*) exposed to cigarette smoke.

Keywords: cow milk kefir, cigarette smoke, low birth weight, rat (*Rattus novergicus*), pregnant rat

DAFTAR ISI

Halaman

Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak (Bahasa Indonesia).....	vi
Abstrak (Bahasa Inggris)	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan	xiv

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Akademik	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Radikal Bebas akibat Paparan Asap Rokok	6
2.2 Asap Rokok dalam Kehamilan	9
2.3 Plasenta.....	11
2.3.1 Fungsi Plasenta	12
2.4 Kerusakan Plasenta akibat Paparan Asap Rokok	14
2.5 Berat Badan Lahir Rendah.....	15
2.5.1 Faktor Penyebab BBLR	17
2.5.2 Mekanisme BBLR akibat Paparan Asap Rokok.....	19
2.6 Antioksidan	20
2.7 Susu Kefir	22
2.7.1 Bibit Kefir	23
2.7.2 Kandungan Nutrisi Kefir	26
2.7.3 Antioksidan pada Susu Kefir	28
2.8 Tikus.....	30



BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep	33
3.2 Hipotesis Penelitian	36

BAB 4. METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian.....	37
4.2 Populasi dan Subyek Penelitian.....	38
4.2.1 Besar Sampel	38
4.2.2 Subyek Penelitian	39
4.2.3 Kriteria Inklusi	39
4.2.4 Kriteria Eksklusi	39
4.3 Variabel Penelitian.....	40
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
4.5 Bahan dan Alat Penelitian.....	40
4.5.1 Bahan Pemeliharaan Hewan Coba.....	40
4.5.2 Bahan Perlakuan Hewan Coba	40
4.5.3 Alat Penelitian.....	41
4.6 Definisi Operasional.....	42
4.7 Prosedur Penelitian.....	43
4.7.1 Cara Kerja.....	43
4.7.1.1 Penentuan Dosis.....	44
4.7.1.2 Aklimatisasi Hewan Coba.....	44
4.7.1.3 Pembagian Kelompok Hewan Coba.....	45
4.7.1.4 Prosedur Pembuntingan Hewan Coba	45
4.7.1.5 Prosedur Pemeliharaan Hewan Coba	46
4.7.1.6 Prosedur Pemaparan Asap Rokok	46
4.7.1.7 Prosedur Pemberian Kefir Susu Sapi.....	47
4.7.1.8 Prosedur Pembedahan dan Pengambilan Bayi Tikus ...	47
4.7.1.9 Prosedur Penimbangan Berat Badan Bayi Tikus	47
4.7.1.10 Alur Penelitian.....	48
4.8 Teknik Analisis Data	49

BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian	51
5.2 Analisis Data.....	54

BAB 6. PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan.....	57
---------------------	----

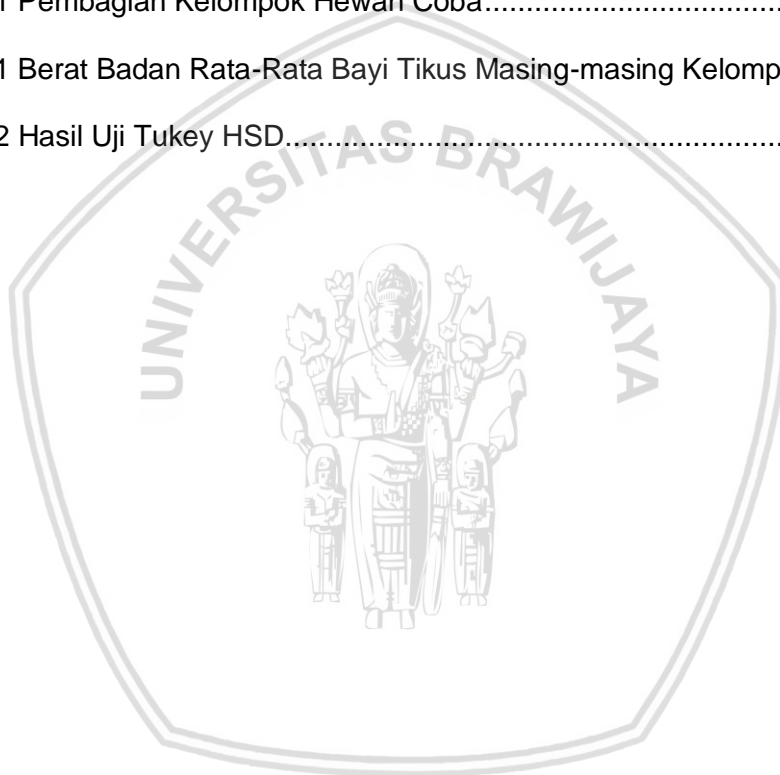
BAB 7. PENUTUP

7.1 Kesimpulan.....	65
7.2 Saran.....	65
Daftar Pustaka	66



DAFTAR TABEL

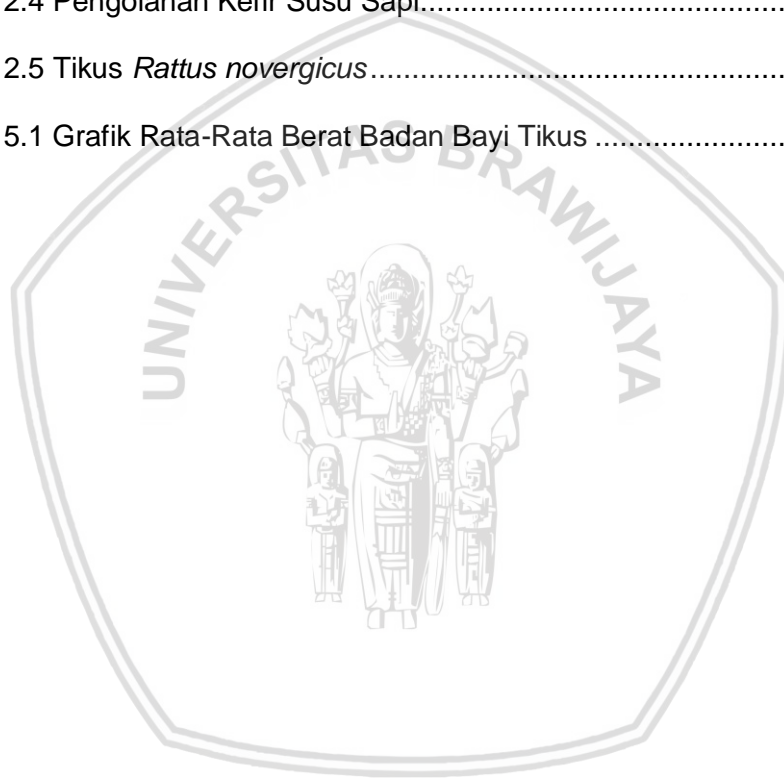
	Halaman
Tabel 2.1 Pembagian Kelompok Berat Badan Bayi Baru Lahir	17
Tabel 2.2 Kandungan Mikroflora pada Bibit Kefir	25
Tabel 2.3 Kandungan Kefir Susu Sapi	28
Tabel 3.1 Pembagian Kelompok Hewan Coba.....	38
Tabel 5.1 Berat Badan Rata-Rata Bayi Tikus Masing-masing Kelompok	52
Tabel 5.2 Hasil Uji Tukey HSD.....	55



DAFTAR GAMBAR

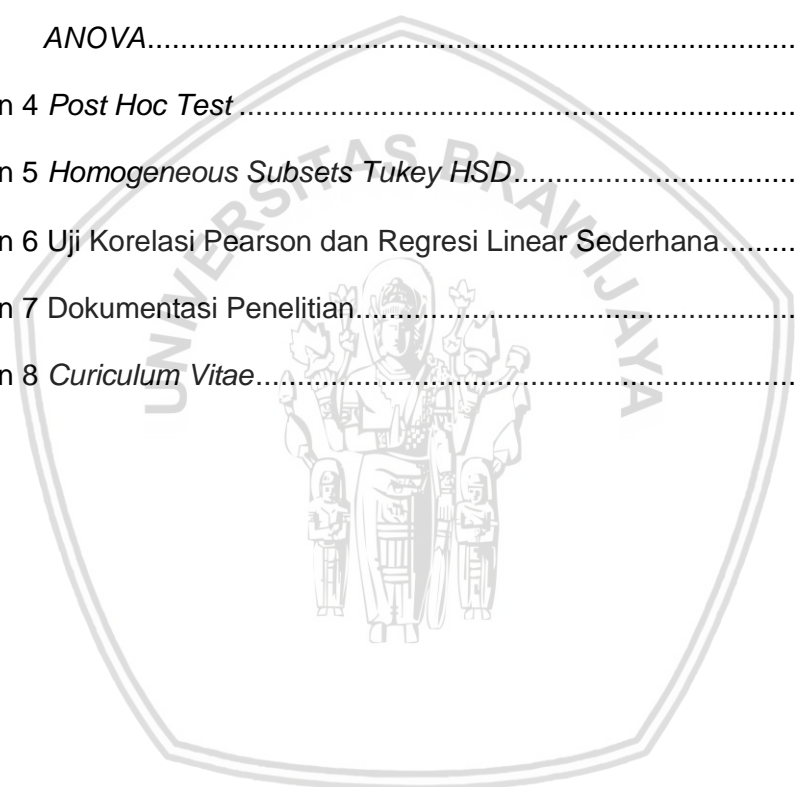
Halaman

Gambar 2.1 Struktur Plasenta.....	14
Gambar 2.2 Kurva <i>Lubchenco</i> Bayi Perempuan (A) dan Bayi Laki-laki (B)	16
Gambar 2.3 Bibit Kefir.....	24
Gambar 2.4 Pengolahan Kefir Susu Sapi.....	26
Gambar 2.5 Tikus <i>Rattus novergicus</i>	32
Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Berat Badan Bayi Tikus	53



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 <i>Ethical Clearance</i>	73
Lampiran 2 Tabel Rata-Rata Berat Badan Baru Bayi Tikus Baru Lahir	74
Lampiran 3 Uji Normalitas Data, Uji Homogenitas Varian dan Uji <i>One Way ANOVA</i>	77
Lampiran 4 <i>Post Hoc Test</i>	78
Lampiran 5 <i>Homogeneous Subsets Tukey HSD</i>	79
Lampiran 6 Uji Korelasi Pearson dan Regresi Linear Sederhana.....	80
Lampiran 7 Dokumentasi Penelitian.....	81
Lampiran 8 <i>Curriculum Vitae</i>	84



DAFTAR SINGKATAN

ADHD	: <i>Attention Deficit Hyperactive Disosder</i>
AKB	: Angka Kematian Bayi
AKI	: Angka Kematian Ibu
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BBL	: Bayi Baru Lahir
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
CCl ₄	: <i>Carbon Tetrachloride</i>
Cd ²⁺	: <i>Cadmium</i>
CO	: <i>Carbonmonoxida</i>
CO ₂	: <i>Carbondioxide</i>
DNA	: <i>Deoxybibonucleic Acid</i>
DPPH	: 1,1 – diphenyl – 2 – picryhydrazil
EPSs	: <i>Exopolysaccarhide</i>
ETS	: <i>Enviromental Tobacco Smoke</i>
GATS	: <i>Global Adult Tobacco Survey</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
HbCO	: <i>Carboxyhemoglobin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Kemendes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
MDA	: Malondialdehida
NADP	: <i>Nocotamide Adenine dinucleotide Phospate</i>
NSAIDs	: <i>Non Steroidal Anti Inflammatory Drug</i>

P1	: Perlakuan 1
P2	: Perlakuan 2
P3	: Perlakuan 3
Riskesmas	: Riset Kesehatan Dasar
RNA	: <i>Ribonucleidc Acid</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SDKI	: Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Science</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
UNICEF	: <i>United NationsInternational Children's Emergency Fund</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PENGARUH KEFIR SUSU SAPI TERHADAP BERAT BADAN BAYI BARU LAHIR (BBL) PADA TIKUS (*Rattus novergicus*) BUNTING YANG DIPAPAR ASAP ROKOK

Oleh:

Winda Resmitha
NIM 145070601111046

Telah diuji pada
Hari : Rabu
Tanggal : 11 April 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I,

dr. Ariani, Sp.A(K), M.Kes
NIP. 197607232008122001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes
NIP. 195210271981032001

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Ni Luh Putu H. M. Sp.A, M. Biomed
NIK. 2013037502282001

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Kebidanan



Linda Ratna Wati, SST, M.Kes
NIP. 196409132014042001



ABSTRAK

Resmitha, Winda. 2018. *Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir (BBL) pada Tikus (*Rattus novergicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok* Tugas Akhir, Program Studi Kebidanan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr.dr. Setyawati Soeharto, M.Kes, (2) dr. Ni Luh Putu Herli Mastuti, Sp.A, M.Biomed.

Asap rokok mengandung radikal bebas dan zat berbahaya seperti nikotin dan karbon monoksida yang dapat menyebabkan penurunan berat badan lahir bayi. Kefir susu sapi mengandung vitamin, minyak esensial, asam amino serta antioksidan yang diindikasikan lebih tinggi dibandingkan vitamin E. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kefir susu sapi terhadap berat badan bayi baru lahir pada tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus bunting, dibagi menjadi 5 kelompok; kontrol (-), kontrol (+), perlakuan (1), perlakuan (2), perlakuan (3) dengan dosis kefir susu sapi masing-masing (P(1): 2,5; P(2): 5; P(3): 10 ml/KgBB/hari). Kefir susu sapi dan pemaparan asap rokok diberikan pada hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan. Tikus kemudian dibedah pada hari ke-19 kebuntingan, lalu bayi tikus ditimbang dan dihitung rata-rata berat badannya. Dengan menggunakan SPSS 23.0 didapatkan rata-rata berat badan K(-): 2,922 gram; K(+): 1,264 gram; P(1): 2,032 gram; P(2): 3,048 gram; P(3): 4,09 gram. Hasil analisis uji *one way ANOVA* menunjukkan hasil kelompok perlakuan (1,2, dan 3) berbeda secara signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Kelompok K(+) lebih rendah secara signifikan dibanding kelompok K(-). Kelompok P(2) dan P(3) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok K(+). Kelompok P(3) lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok P(1). Kelompok K(-) memiliki perbedaan namun tidak signifikan dibandingkan kelompok P(1), P(2), dan P(3). Dibandingkan dengan kelompok K(+), pemberian kefir susu sapi dengan dosis 5 ml/KgBB/hari dan 10 ml/KgBB/hari mampu secara signifikan mencegah terjadinya penurunan berat badan bayi baru lahir pada tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok.

Kata kunci: kefir susu sapi, asap rokok, berat badan lahir rendah, tikus (*Rattus novergicus*), tikus bunting

ABSTRACT

Resmitha, Winda. 2018. *Effect of Cow Milk Kefir on Newborn's Weight in Pregnant Rat (Rattus novergicus) Exposed by Cigarette Smoke.* Final Assignment, Midwifery Program, Faculty of Medicine Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr.dr. Setyawati Soeharto, M.Kes, (2) dr. Ni Luh Putu Herli Mastuti, Sp.A, M.Biomed

Cigarette smoke contains free radicals and harmful substances such as nicotine and carbon monoxide which can cause decreasing in newborn's weight. Cow milk kefir contains vitamins, essential oils, amino acids and antioxidants that are indicated higher more than vitamin E. This study aims to determine the effect of cow milk kefir on newborns weight in pregnant rat (*Rattus novergicus*) exposed to cigarette smoke. This study used 25 pregnant rat, divided into 5 groups; control(-), control(+), treatment(P1), treatment(P2), treatment(P3) with dose of cow milk kefir(P(1): 2,5; P(2): 5; P(3): 10 ml/KgBB/day). Cow milk kefir and cigarette smoke exposure are given on the 5th day until the 18th day of pregnancy. Rat were then dissected on the 19th day of pregnancy, the rat infant was weighed and calculated on average. Using SPSS 23.0 found that average weight of K(-): 2,922 grams; K(+): 1,264 grams; P(1): 2.032 grams; P(2): 3.048 grams; P(3): 4.09 grams. The result of one way ANOVA test showed that treatment group result (1,2, and 3) differed significantly with $p=0,000$ ($p<0,05$). Group K(+) was significantly lower than in group K(-). Groups P(2) and P(3) were significantly higher than in the K(+) group. Group P(3) was significantly higher than group P(1). Group K(-) has differences but is not significant compared to groups P(1), P(2), and P(3). Compared with the K(+) group, the administration of cow milk kefir with a dose of 5 ml/KgBB/day and 10 ml KgBB/day significantly prevent low birth weight in pregnant rat (*Rattus novergicus*) exposed to cigarette smoke.

Keywords: cow milk kefir, cigarette smoke, low birth weight, rat (*Rattus novergicus*), pregnant rat

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Angka Kematian Ibu (AKI) dan Angka Kematian Bayi (AKB) hingga saat ini masih menjadi isu penting yang terus diupayakan untuk diturunkan. Dalam setiap tiga menit, terdapat satu balita yang meninggal dunia, dimanapun di Indonesia. Sedangkan setiap satu jam, terdapat satu perempuan yang meninggal dunia, baik itu ketika melahirkan ataupun dikarenakan sebab-sebab yang berhubungan dengan kehamilan (UNICEF, 2012). Namun, meskipun telah dilakukan upaya-upaya guna menurunkan AKI dan AKB, berdasarkan Survey Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, didapatkan bahwa AKI di Indonesia masih cukup tinggi, yaitu sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Sedangkan berdasarkan SDKI tahun 2012 pula, didapatkan data bahwa AKB di Indonesia yaitu sebesar 32 dari 1000 kelahiran hidup, dimana salah satu dari indikator penyumbang tingginya AKB ini merupakan prevalensi terjadinya Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, persentase angka kejadian BBLR pada balita (0-59 bulan) di Indonesia yaitu sebesar 10,2% (Kemenkes RI, 2015).

Berdasarkan penelitian Magee *et al* (2004), didapatkan bahwa seorang ibu yang merokok berperan dalam terjadinya BBLR (Magee *et al.*, 2004). Selain itu, seorang ibu yang merupakan perokok pasif juga memiliki jumlah substansi toksik yang sama dengan ibu perokok aktif, dan hal ini diperkirakan memiliki efek yang sama juga pada janin (Khattar *et al.*, 2013). Seorang ayah yang merokok

juga diduga merupakan faktor risiko yang penting atas terjadinya BBLR pada anaknya. Meskipun efek dari seorang ayah perokok terhadap BBLR masih belum begitu jelas, namun berdasarkan penelitian Ward *et al* (2007) yang menunjukkan perbandingan berat badan bayi baru lahir antara bayi yang terpapar asap rokok dan tidak terpapar asap rokok, dimana bayi yang terpapar asap rokok ini memiliki berat badan yang lebih rendah dibandingkan bayi yang tidak terpapar asap rokok dari lingkungannya, sebesar 36 gram (Ward *et al.*, 2007). Penelitian lainnya oleh Su *et al* (2007) juga mengungkapkan bahwa paparan rokok seperti *Enviromental Tobacco Smoke* (ETS) selama dan setelah kehamilan juga berdampak negatif pada neonatus seperti BBLR, persalinan prematur dan bayi kecil masa kehamilan (Su *et al.*, 2007). Dejmek *et al* (2002) dalam penelitiannya juga mengungkapkan bahwa paparan ETS pada ibu yang tidak merokok dapat mengurangi berat lahir bayi dan meningkatkan insiden dari BBLR, dimana hal ini tidak hanya terjadi pada ibu yang tidak merokok tapi juga pada ibu perokok (Dejmek *et al.*, 2002).

Hal ini diduga berhubungan dengan tingginya jumlah perokok di dunia yang tentunya juga berdampak pada jumlah perokok pasif, dimana berdasarkan data dari *Global Adult Tobacco Survey* (GATS) didapatkan bahwa terdapat 51,3% atau sekitar 14,6 juta orang yang terpapar asap rokok di tempat kerjanya, dan 42,4% diantaranya adalah wanita. Prevalensi wanita yang terpapar asap rokok di rumah yaitu sebesar 78,4%, terpapar asap rokok di restoran sebesar 76,2%, terpapar asap rokok di angkutan umum sebesar 62,4%, terpapar asap rokok pada gedung-gedung pemerintah atau kantor sebesar 55,4% dan pada fasilitas kesehatan yaitu sebesar 16,5% (WHO, 2011).

Asap rokok mengandung banyak komponen berbahaya, salah satunya yaitu radikal bebas dan komponen oksidasi lainnya yang mungkin dapat menstimulasi produksi radikal bebas (Dasgupta dan Kimberly, 2014). Radikal bebas merupakan molekul atau bagian dari molekul yang tidak utuh lagi karena telah pecah atau melepaskan diri yang kemudian akan melekat pada molekul lain dan dapat menyebabkan kerusakan atau mengubah struktur atau fungsi molekul yang bersangkutan (Tamboyang, 2000). Radikal bebas akibat paparan asap rokok pada ibu hamil sendiri dapat mempengaruhi perkembangan janin di dalam kandungan karena nikotin dan karbon monoksida yang terkandung di dalam rokok dapat menghambat distribusi nutrisi dari ibu ke janin. Hal ini akan berdampak pada perkembangan janin, kondisi dan berat badan lahir bayi pada waktu persalinan (Proverawati, 2012).

Bayi dengan BBLR akan memiliki permasalahan berupa kecenderungan terjadinya peningkatan infeksi dan mudah terserang komplikasi, sering terdapat permasalahan pada gangguan pada sistem pernafasan, susunan saraf pusat, kardiovaskular, hematologi, gastrointestinal dan termoregulasi, yang tentunya dapat meningkatkan AKB (Kemenkes RI, 2015).

Antioksidan sendiri dapat berasal dari dalam tubuh maupun luar tubuh. Terdapat berbagai macam antioksidan yang berasal dari luar tubuh (eksogen), salah satunya yaitu kefir. Kefir merupakan minuman fermentasi yang diproduksi melalui kegiatan dari bakteri asam laktat, ragi, dan bakteri asam asetat dalam susu (Farnworth, 2003). Kefir mengandung banyak vitamin, asam amino, karbondioksida, aseton, alkohol, dan minyak esensial yang bermanfaat untuk kesehatan. Penelitian Guven dan Gulmez (2003) menyebutkan bahwa kefir diindikasikan memiliki antioksidan yang lebih efektif jika dibandingkan dengan

vitamin E dalam mencegah kerusakan oksidatif, mencegah terjadinya produksi radikal bebas oksigen dan mengurangi peroksidasi lipid (Guyen dan Gulmez, 2003).

Maka dari itu, kefir diduga dapat dijadikan salah satu alternatif antioksidan untuk menurunkan radikal bebas akibat paparan asap rokok. Namun, sejauh ini masih belum terdapat penelitian terkait efek pemberian kefir susu sapi untuk mencegah terjadinya BBLR pada bayi tikus bunting yang terpapar asap rokok, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang bertujuan untuk meneliti “Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir (BBL) Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kefir susu sapi dapat mencegah terjadinya Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh kefir susu sapi terhadap berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) pada tikus putih (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) tikus yang dipapar asap rokok tanpa diberi kefir susu sapi

2. Mengukur berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) tikus yang dipapar asap rokok dan diberikan kefir susu sapi
3. Mengukur perbedaan dari berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) tikus yang dipapar asap rokok tanpa diberi kefir susu sapi dengan berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) tikus yang dipapar asap rokok dan diberi kefir susu sapi dengan tiga dosis yang berbeda
4. Mengukur dosis efektif dari pemberian kefir susu sapi terhadap berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) tikus yang diberi paparan asap rokok dan diberi kefir susu sapi dengan tiga dosis yang berbeda.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah ilmu serta menjadi data awal untuk penelitian lanjutan terkait kefir susu sapi sebagai salah satu pilihan alternatif maupun nutrisi bagi ibu hamil.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat dan menambah pengalaman serta wawasan peneliti tentang pengaruh pemberian kefir susu sapi sebagai antioksidan terhadap berat badan Bayi Baru Lahir (BBL) pada tikus bunting yang dipapar asap rokok untuk memenuhi persyaratan memperoleh gelar sarjana kebidanan
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah kepustakaan ilmu untuk asuhan kebidanan khususnya tentang pilihan diet serta nutrisi bagi ibu hamil.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Radikal Bebas akibat Paparan Asap Rokok

Radikal bebas didefinisikan sebagai molekul yang mengandung elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Molekul organik normalnya memiliki sejumlah elektron molekul dengan setiap orbitol yang diduduki oleh dua elektron yang memiliki magnetik yang berlawanan (Olinescu dan Terrance, 2002). Bagian yang telah pecah atau melepaskan diri ini akan melekat pada molekul lain dan dapat menyebabkan kerusakan atau mengubah struktur atau fungsi molekul yang bersangkutan (Tamboyang, 2000). Radikal bebas mempunyai potensi yang berbahaya, karena cenderung mengisi orbit eksterna yang tunggal dengan elektron lain. Ketika radikal bebas dekat dengan target molekul yang memiliki elektron satu atau lebih, maka radikal bebas akan segera menarik keluar elektron dari target molekul tersebut (lorio, 2007). Suatu radikal bebas dapat menyerang dan mendegradasi asam nukleat serta berbagai molekul membran dan menginisiasi reaksi katalitik dan nantinya molekul yang bereaksi dengan radikal bebas juga akan diubah menjadi radikal bebas sehingga semakin memperpanjang rantai kerusakan (Kumar *et al.*, 2007).

Radikal bebas merupakan unit dasar atau kuantum dari stres oksidatif. Berbagai sumber dari radikal bebas telah banyak ditemukan, dimana dapat dikelompokkan menjadi radikal bebas yang bersumber dari endogen dan eksogen (Bansal dan Naveen, 2014). Sumber endogen radikal bebas berasal dari produksi selama proses metabolisme normal pada tubuh bersamaan dengan

toksin dan bahan-bahan sisa. Radikal bebas endogen dihasilkan selama oksidasi karbohidrat, lemak dan protein baik melalui proses aerob maupun anaerob. Proses metabolisme yang dapat menghasilkan terbentuknya radikal bebas dapat terjadi di mitokondria, peroksisom, retikulum endoplasma, sel fagosit, dan lain-lain. Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat menimbulkan cedera pada jaringan. Molekul lemak jenuh pada membran sel biasanya rentan terkena radikal bebas. Selain itu, molekul biologis lainnya termasuk *Ribonucleic Acid* (RNA), *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan enzim protein yang juga rentan terkena kerusakan oksidatif (Neeraj *et al.*, 2013). Sedangkan untuk sumber radikal bebas eksogen sendiri yaitu bersumber dari radiasi ultraviolet, konsumsi alkohol, perokok, polusi, radiasi, penggunaan NSAIDs dan makanan (seperti asam lemak trans) yang berpotensi untuk meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Sancho dan Josepa, 2017).

Radikal bebas baik ROS atau *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang diproduksi oleh metabolisme normal terlibat dalam berbagai kondisi fisiologis dan patologis. Ketika terdapat ketidakseimbangan pada oksidan dan antioksidan, radikal bebas yang terkumpul menyebabkan kerusakan makromolekul yang kuat seperti pada protein (Droge, 2002). Hal ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan pada berbagai kondisi penyakit, seperti diabetes melitus, penyakit neurogeneratif, kanker, penyakit kardiovaskular, katarak, radang sendi, asma, dan lain-lain, dan mempercepat perkembangan penyakit dengan sangat cepat (Phaniendra *et al.*, 2015).

Salah satu sumber radikal bebas eksogen yaitu berasal dari asap rokok. Asap rokok mengandung radikal fase tar dan fase gas dalam jumlah yang besar serta oksidan lain yang mampu meningkatkan stres oksidatif (Lykkesfeldt, 2007).

Partikulat asap rokok mengandung campuran kompleks dari berbagai karsinogen dan ROS dengan waktu hidup yang panjang, dimana ROS ini dapat merusak jaringan yang menghasilkan transformasi progresif pada sel menjadi ganas, yang menyebabkan peningkatan dari frekuensi mutasi oleh kerusakan oksidatif pada DNA. Jumlah kandungan radikal bebas dalam asap rokok juga banyak yang mungkin dapat menjadi kunci yang mengatur turunnya kadar antioksidan eksogen dan endogen seperti vitamin C, karoten, *Glutathione Peroxidase* (GPx), *Superoxide Dismutase* (SOD) dan dapat mengawali disfungsi dari monosit dan sel otot polos vaskular. Selain itu, asap rokok juga merupakan faktor yang dapat meningkatkan produksi radikal bebas (Phaniendra *et al.*, 2015). Pada pengukuran antioksidan sebagai biomarker dari stres oksidatif, telah dikonfirmasi secara konsisten bahwa stres oksidatif pada seorang perokok lebih meningkat dibandingkan dengan pada bukan perokok (Lykkesfeldt, 2007). *Environmental Tobacco Smoke* (ETS) pada tempat kerja juga menghasilkan peningkatan terhadap stres oksidatif, yang dilakukan dengan mengukur peningkatan kadar enzim antioksidan dan penanda dari kerusakan DNA oksidatif, ETS sendiri tidak hanya mengandung radikal pada fase gas, tapi juga kuinon, aldehid, keton, hidrokarbon aromatik yang mampu menghasilkan ROS selama metabolisme. Selain itu, ibu hamil yang terpapar ETS juga berhubungan dengan hasil janin yang merugikan (Fayol *et al.*, 2005).

Radikal bebas juga dapat memberikan berbagai dampak merugikan pada molekul biologis seperti asam nukleat, lemak dan protein, dimana dengan demikian dapat mengubah status normal redoks yang mengawali dari peningkatan stres oksidatif (Phaniendra *et al.*, 2013). Radikal bebas juga dapat menyebabkan peroksidasi yang dapat memacu proses autokatalisis. Selain itu,

akibat seluler dari terbentuknya radikal bebas melalui peroksidasi lipid ini juga dapat menyebabkan kerusakan lipid membran, dimana salah satu dari produk lipid membran tersebut adalah Malondialdehid (MDA). Sehingga, kadar MDA dalam plasma sering digunakan sebagai parameter peroksidasi lipid, yang merupakan penyebab dari degeneratif organ atau jaringan (Prasetyastuti, 2008).

2.2 Asap Rokok dalam Kehamilan

Rokok dan asap rokok mengandung sekitar 7000 komponen dimana hanya terdapat 4000 komponen yang dapat diidentifikasi dan setidaknya terdapat 69 komponen yang diketahui sebagai bahan karsinogenik pada mamalia dan terdapat 11 komponen yang diketahui karsinogenik pada manusia. Beberapa komponen yang terdapat pada asap tembakau, mengandung bahan-bahan berbahaya termasuk formaldehid, asetilaldehid, benzena, karbon monoksida, aseton, isopren, arsenik, tolen, aseton, stiren, amoniak, hidrogen sianida dan vinil klorida (Steinmetz dan Edward, 2016). Namun, komponen toksik utama dari asap rokok yaitu *Carbonmonoxida* (CO), nikotin ($C_{10}H_{14}N_2$) dan tar (Bell *et al.*, 2007). Hampir semua dari komponen yang terkandung di dalam tembakau teridentifikasi, termasuk sejumlah isotop radioaktif dan radikal bebas. Pada saat dihirup, setidaknya terdapat 8% kandungan yang ikut terhirup, dan setidaknya terdapat 10^9 dari 10^{10} partikel/cm³ pada asap tembakau, dengan 50-90% tertinggal di paru-paru setelah ekspirasi. Asap rokok juga mengandung tar dalam level tinggi, amoniak, nitrosa-nimes, dan nitrogen oksida (Steinmetz dan Edward, 2016).

Asap yang dikeluarkan dari rokok adalah asap aerosol tebal yang terdiri dari tetesan mikroskopik, yang dikenal dengan fase partikulat, dimana uapnya

tersebar di udara, dan gas-gas lainnya berasal dari pembakaran tembakau. Fase partikulat dari asap rokok secara keseluruhan bertindak sebagai agen pengurang, yang kemungkinan memainkan peran penting dalam toksisitas. Terdapat sekitar $10^9 - 10^{10}$ partikel per sentimeter kubik pada asap rokok utama yang baru dan ukuran diameter partikel yang bervariasi dari 0,1 hingga 1,0 μm (Steinmetz dan Edward, 2016). Setiap isapan rokok mengandung 10^{14} radikal bebas dan 10^{16} oksidan, dimana nantinya semuanya akan terhisap masuk ke dalam paru (Gutteridge dan Barry, 2000).

Merokok dapat menyebabkan berbagai macam masalah kesehatan, baik itu untuk perokoknya sendiri maupun untuk orang lain yang terpapar asap rokok. Asap rokok dapat dibedakan menjadi dua, dimana asap rokok yang dihisap kedalam paru-paru dari perokoknya disebut dengan asap rokok utama (*mainstream smoke*) atau disebut perokok aktif, sedangkan asap rokok yang berasal dari ujung rokok yang dibakar disebut asap rokok sampingan (*side stream smoke*) atau disebut perokok pasif. Namun ternyata, asap rokok sampingan berdampak 3 kali lebih berbahaya dibandingkan asap rokok utama yang dihisap oleh perokok aktif (Depkes, 2011).

Seorang ibu perokok aktif selama kehamilan dapat menyebabkan penurunan berat lahir dan secara signifikan meningkatkan risiko dari terjadinya BBLR. Penurunan berat lahir rupanya berkorelasi dengan lamanya durasi ibu merokok selama kehamilan. Selain itu, seorang ayah perokok juga merupakan faktor risiko yang penting atas terjadinya BBLR pada keturunannya. Meskipun efek dari seorang ayah perokok terhadap BBLR masih samar-samar, namun Jung Ko *et al* (2014) menyebutkan telah terdapat banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan pada berat lahir pada

keturunannya, yaitu antara 30-113 gram. Penelitian lainnya juga mengungkapkan tentang paparan rokok seperti ETS termasuk asap rokok pada tempat kerja dan adanya anggota keluarganya yang merokok juga berdampak negatif pada neonatus (Jung Ko *et al.*, 2014). Dejmek *et al* (2002), mengungkapkan bahwa paparan ETS dapat meningkatkan insiden dari BBLR, terutama paparan ETS pada ibu perokok, didapatkan pula bahwa diantara bayi yang ibunya merokok, terjadi penurunan berat lahir yang lebih terlihat jelas pada kelompok yang terpapar dibandingkan dengan kelompok yang tidak terpapar (Dejmek *et al.*, 2002).

Paparan dari asap rokok dapat mempengaruhi perkembangan janin di dalam kandungan karena nikotin dan karbon monoksida di dalam rokok dapat menghambat distribusi nutrisi dari ibu ke janin. Hal ini akan berdampak pada perkembangan janin, kondisi dan berat badan lahir bayi pada waktu persalinan (Proverawati, 2012). Selain itu, paparan asap rokok pun dapat menyebabkan menurunnya 20% asam folat dalam tubuh ibu, sehingga janin juga dapat kekurangan asam folat (Mangoenprasodjo dan Hidayati, 2005). Indah (2010) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa terdapat peningkatan risiko kejadian BBLR yang berkaitan dengan paparan asap rokok. Dilaporkan bahwa ibu yang terpapar asap rokok, memiliki risiko untuk melahirkan bayi berat lahir rendah sebesar 7,36 kali lebih besar dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar asap rokok (Indah, 2010).

2.3 Plasenta

Plasenta merupakan organ yang berasal dari hasil komponen korion frondosum dan komponen desidua basalis ibu (Chattopadhyay dan

Narayanaswamy, 2009). Plasenta tentunya merupakan organ yang sangat penting bagi janin, dapat diartikan bahwa plasenta merupakan akar janin untuk dapat melakukan pertukaran nutrisi melalui peredaran darah retroplasenter, sehingga setiap gangguan yang terjadi pada plasenta tentunya akan memberikan dampak pada pertumbuhan janin. Normalnya plasenta berdiameter 18-22 cm, dengan ketebalan 2 hingga 2,5 cm dan mempunyai berat sekitar 480 gram (Blackburn, 2012).

2.3.1 Fungsi Plasenta

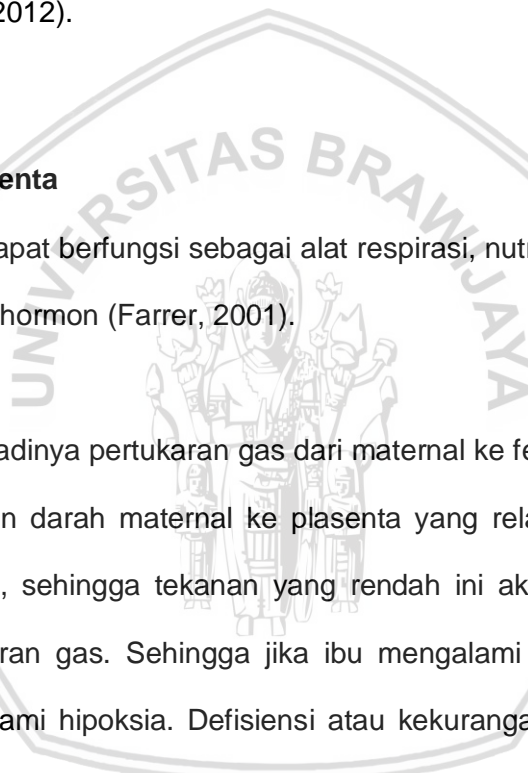
Plasenta dapat berfungsi sebagai alat respirasi, nutrisi, ekskresi, proteksi, dan memproduksi hormon (Farrer, 2001).

a. Respirasi

Proses terjadinya pertukaran gas dari maternal ke fetal, dapat diakibatkan oleh tekanan aliran darah maternal ke plasenta yang relatif rendah dan aliran yang lebih lambat, sehingga tekanan yang rendah ini akan membantu proses terjadinya pertukaran gas. Sehingga jika ibu mengalami hipoksia, maka janin juga akan mengalami hipoksia. Defisiensi atau kekurangan oksigen pada janin akan terjadi pula apabila terdapat gangguan aliran darah plasenta (misalnya terjadi ketika uterus berkontraksi selama persalinan), terdapat gangguan aliran darah tali pusat (misalnya penipisan, peregangan, atau prolapsus tali pusat), dan jika tekanan darah maternal terlalu tinggi sehingga pertukaran gas tidak efektif (misalnya pada preeklampsia) (Farrer, 2001).

b. Nutrisi

Darah maternal, akan memberikan nutrisi kepada janin dalam bentuk yang paling sederhana. Karbohidrat akan diberikan dalam bentuk glukosa,



protein dalam bentuk asam amino, lemak dalam bentuk asam lemak, vitamin, mineral (khususnya besi) serta air. Plasenta akan mengubah glukosa menjadi glikogen, menyimpannya dan mengubahnya kembali ketika diperlukan sampai hati janin berfungsi penuh, dan meskipun seluruh kebutuhan nutrisi janin bergantung dari ibu, namun gangguan pertumbuhan janin baru terjadi apabila keadaan kurang gizi pada ibu cukup berat (Farrer, 2001).

c. Ekskresi

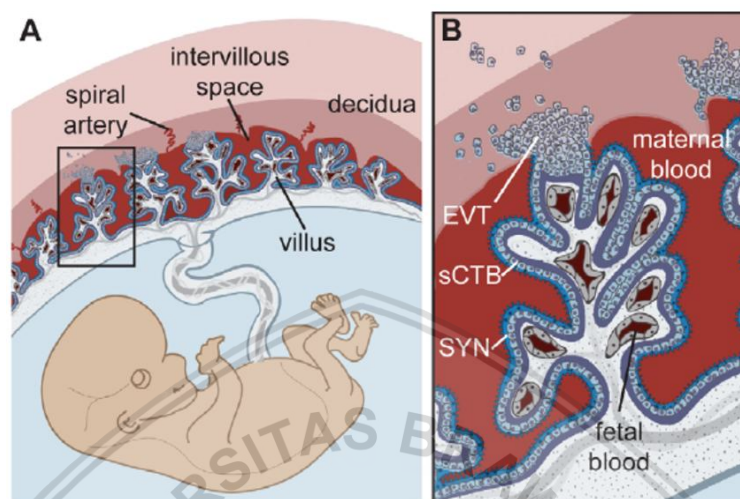
Plasenta akan mengekresikan seluruh limbah, namun pengeluaran ini sangat sedikit dikarenakan produk yang diberikan dari ibu ke janin sudah dalam produk siap pakai (Farrer, 2001).

d. Proteksi

Fungsi proteksi pada plasenta dapat dilalui dengan 2 cara yaitu secara kimia dan secara fisik. Secara kimia, yaitu melalui fungsi enzim, dimana plasenta akan menghilangkan aktivitas sebagian unsur toksik yang melewati *barrier* plasenta dan hati janin prematur yang tidak dapat mengatasi unsur-unsur toksik ini. Sedangkan melalui cara fisik yaitu membran plasenta yang merupakan pelindung utama bagi janin dan yang biasanya memberikan suatu pertahanan terhadap zat-zat berbahaya yang terdapat dalam darah ibu, namun terdapat beberapa virus, antibodi dan sejumlah obat yang dapat menembus pertahanan ini (Farrer, 2001).

e. Produksi Hormon

Hormon plasenta yang utama ialah gonadotropin korionik, estrogen, dan progesteron. Selain dari hormon-hormon tersebut, plasenta juga memproduksi hormon lainnya yaitu hormon relaksin dan hormon laktogenik plasenta (Farrer, 2001).



Gambar 2.1 Struktur Plasenta (Zeldovich *et al.*, 2011)

2.4 Kerusakan Plasenta akibat Paparan Asap Rokok

Asap rokok mengandung banyak bahan beracun, termasuk sianida, sulfida, kadmium, hidrokarbon karsinogen dan nikotin, yang semuanya mampu untuk meningkatkan kerusakan sel secara langsung. Kebanyakan toksin pada rokok memiliki berat molekul yang rendah dan daya larut dalam airnya tinggi, sehingga dengan mudah melewati plasenta (Jauniaux dan Graham, 2007). Pada ibu yang merokok, telah terdeteksi bahwa terdapat nekrosis sinsisial dan penebalan membran trofoblas pada plasenta selama minggu pertama kehamilan. Merokok juga berhubungan dengan peningkatan kadar *Cadmium* (Cd^{2+}), meningkatkan hematokrit dan mengubah struktur jaringan halus plasenta seperti memperkecil ruang intervili dan mengurangi volume kapiler janin. Selain itu, merokok juga menyebabkan hipoksia yang ditandai oleh berkurangnya transfer oksigen (Haustein, 2003).

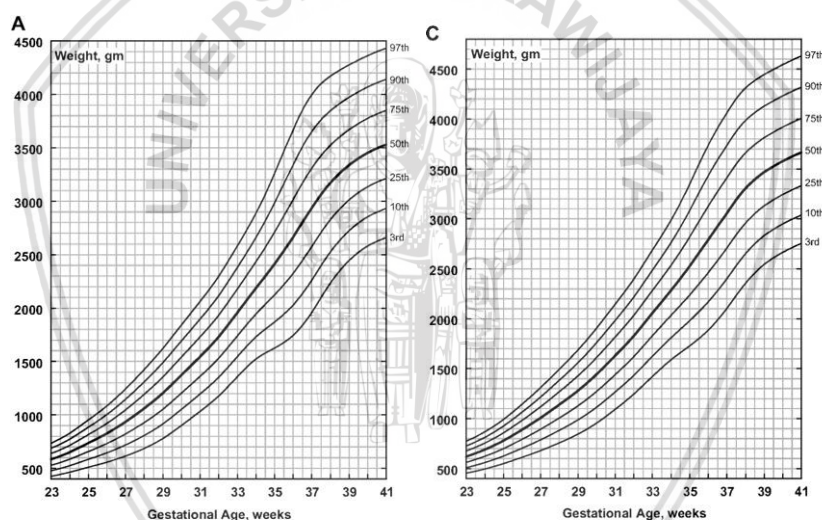
Karbon monoksida mengikat hemoglobin janin, dengan demikian membentuk *Carboxyhemoglobin* (HbCO), yang mengurangi afinitas untuk oksigen dan menghalangi pelepasan oksigen ke dalam jaringan janin. Selain karbon monoksida, terdapat juga nikotin yang merupakan alkaloid utama pada asap rokok, yang dapat menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah arteri rahim dan peningkatan proliferasi sinsiotrofoblas plasenta. Vasokonstriksi pada arteri rahim dengan penurunan aliran darah mengakibatkan buruknya transpor zat-zat yang melalui darah seperti oksigen dan glukosa ke jaringan janin sehingga berdampak pada berkurangnya area pertukaran akibat dari hipoksia dan iskemia janin, yang menyebabkan berat badan lahir rendah (Jones dan Kristin, 2006; Sbrana *et al.*, 2011; Mannoci *et al.*, 2014).

Seorang ibu, baik itu perokok aktif maupun pasif, memiliki dampak yang merugikan dari asap rokok pada seluruh trimester kehamilan. Asap rokok selama kehamilan dapat menurunkan kadar vitamin C pada janin, mengganggu pertumbuhan janin, merusak plasenta (menyebabkan plasenta previa) dan janin, dan dapat menyebabkan keguguran, lahir mati atau kelahiran prematur (Jones dan Kristin, 2006). Dampak asap rokok pada plasenta telah dimulai sejak awal kehamilan yaitu dengan menebalkan membran dasar trofoblas, meningkatkan jumlah kolagen pada vili mesenkim dan menurunkan vaskularisasi yang kemudian berhubungan dengan perubahan pada enzim dan fungsi sistemik plasenta (Jauniaux dan Graham, 2007).

2.5 Berat Badan Lahir Rendah

Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) merupakan suatu istilah yang merujuk pada lahirnya seorang bayi dengan berat badan yang kurang dari 2500 gram

tanpa memandang usia gestasi (Pudjadi *et al.*, 2010). Berat badan lahir rendah tidak hanya dapat terjadi pada bayi prematur, tapi juga pada bayi cukup bulan yang mengalami hambatan pertumbuhan selama kehamilan (Kemenkes RI, 2015). Bayi prematur sendiri merupakan bayi yang lahir pada usia kehamilan yang belum mencapai 37 minggu, sedangkan bayi cukup bulan yang mengalami hambatan pertumbuhan selama kehamilan (yang terkadang disebut kecil masa kehamilan) merupakan bayi dengan berat lahir di bawah persentil 10 untuk usia kehamilannya, berdasarkan kurva *Lubchenco* (Farrer, 2001).



Gambar 2.2 Kurva *Lubchenco* Bayi Perempuan (A) dan Bayi Laki-laki (C) (Olsen *et al.*, 2010)

Berat badan lahir rendah dapat dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu berat badan lahir rendah, berat badan lahir sangat rendah dan berat badan lahir amat sangat rendah (Sastrawinata, 2005). Berat badan lahir rendah memiliki kecenderungan terhadap peningkatan terjadinya komplikasi. Permasalahan pada BBLR yang sering terjadi yaitu gangguan pada sistem pernafasan, susunan saraf

pusat, kardiovaskular, hematologi, gastrointestinal, ginjal dan termoregulasi (Kemenkes RI, 2015).

Tabel 2.1 Pembagian Kelompok Berat Badan Bayi Baru Lahir (Surasmi, 2003)

Istilah	Definisi
Berat badan lahir rendah	≤ 2500 gram
Berat lahir sangat rendah	< 1500 gram
Berat lahir amat sangat rendah	< 1000 gram

2.5.1 Faktor Penyebab BBLR

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi durasi kehamilan dan pertumbuhan janin, yang dengan demikian dapat mengakibatkan berat badan lahir rendah. Faktor-faktor ini berkaitan dengan janin, ibu atau lingkungan fisik yang memainkan peran penting dalam menentukan berat lahir bayi dan kesehatan masa depannya (WHO, 2004).

- a. Untuk usia kehamilan yang sama: berat badan lahir bayi perempuan lebih rendah dibandingkan dengan bayi laki-laki, bayi yang lahir pertama lebih ringan dibandingkan bayi berikutnya dan berat bayi kembar lebih rendah dibandingkan dengan bayi tunggal
- b. Berat lahir sangat dipengaruhi oleh pertumbuhan ibu saat masih janin dahulu dan pola makan ibu sejak ia lahir hingga masa kehamilannya, dengan demikian komposisi tubuh ibu saat pembuahan mempengaruhi berat lahir bayi yang akan dilahirkannya nanti
- c. Wanita yang bertubuh pendek, wanita yang tinggal pada dataran tinggi dan wanita berusia muda akan memiliki bayi dengan berat lahir yang lebih kecil

d. Nutrisi ibu dan asupan yang didapatkannya selama kehamilan, gaya hidup (alkohol, merokok atau penyalahgunaan obat-obat terlarang), serta paparan lainnya {malaria, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) atau sifilis}, atau komplikasi seperti hipertensi dapat mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin sebaik durasi kehamilannya

e. Ibu yang berada dalam kondisi sosio-ekonomi yang kurang beruntung, seringkali memiliki bayi dengan berat lahir yang rendah. Dalam situasi tersebut, berat lahir bayi yang rendah terutama berasal dari gizi yang buruk pada ibu dan kesehatan dalam jangka waktu yang lama termasuk selama kehamilan, tingginya prevalensi dari infeksi spesifik maupun non spesifik, atau dari komplikasi kehamilan yang didukung oleh kemiskinan. Pekerjaan fisik selama kehamilan juga berkontribusi dalam pertumbuhan janin yang buruk (WHO, 2004).

Selain dari faktor diatas, faktor yang juga dapat mempengaruhi pertumbuhan janin yaitu faktor dari plasenta seperti besar dan berat plasenta, tempat melekatnya plasenta pada uterus, tempat insersi tali pusat dan kelainan plasenta yang terjadi karena tidak berfungsinya plasenta dengan baik sehingga dapat menyebabkan gangguan sirkulasi oksigen dalam plasenta. Pertumbuhan janin terhambat juga dapat diakibatkan oleh lepasnya sebagian plasenta dari perlekatannya, serta posisi tali pusat yang tidak sesuai dengan lokasi pembuluh darah yang ada di plasenta. Hal ini dapat mengakibatkan terjadinya gangguan aliran darah dari plasenta ke janin, yang nantinya akan mempengaruhi pertumbuhan janin (Cunningham, 2014).

Telah banyak penelitian yang menyebutkan bahwa asap rokok merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan berat badan lahir rendah. Terdapat hubungan antara ibu yang merokok, baik itu perokok aktif maupun pasif

yang menyebabkan bayi yang dilahirkannya memiliki berat badan lahir rendah. Bahkan ibu yang terpapar asap rokok (perokok pasif) memiliki dampak yang lebih parah jika dibandingkan dengan ibu perokok aktif (Rogers, 2009). Terdapat bukti epidemiologi yang kuat bahwa paparan asap rokok pasif selama kehamilan merupakan faktor risiko yang penting pada bayi dengan berat kecil masa kehamilan. Sebuah penelitian meta analisis terakhir mengindikasikan bahwa paparan asap rokok pasif menghasilkan penurunan 33-60 gram pada berat lahir dan meningkatkan risiko berat badan lahir rendah 1,33-1,60 kali lipat, yang merupakan analogi dari berat lahir kecil masa kehamilan (Niu *et al.*, 2015).

2.5.2 Mekanisme BBLR akibat Paparan Asap Rokok

Mekanisme terjadinya berat badan lahir rendah akibat paparan asap rokok dimana plasenta bertindak sebagai perantara dari efek paparan asap rokok pada perokok pasif di pertumbuhan janin, yaitu pertumbuhan janin yang bergantung pada transportasi nutrisi yang melewati plasenta. Ukuran plasenta, struktur dan fungsi plasenta berkorelasi dengan kapasitas dari transfer nutrisi yang semuanya akan meningkat terus-menerus selama masa kehamilan (Haeussner *et al.*, 2013). Komponen toksik pada asap rokok, seperti nikotin, karbon monoksida, aroma hidrokarbon polisiklik, komponen nitroso, kadmium dan tiosianat, mungkin dapat menimbulkan stres oksidatif, efek vasopresor, disfungsi endotel, cedera vaskular, meningkatkan kekakuan arteri dan penanda inflamasi. Kemudian, seluruh dari efek itu selanjutnya merusak perkembangan plasenta dan struktur vaskular dan fungsi dari plasenta (Niu *et al.*, 2015). Nikotin juga dapat mengurangi aliran darah uteri sedangkan karbon monoksida dapat menimbulkan hipoksemia. Hasilnya, bahan kimia beracun pada asap rokok

menyebabkan insufisiensi plasenta, sehingga plasenta tidak dapat mentranspor nutrisi dan oksigen yang cukup dari ibu ke janin (Rogers, 2008). Selain itu, Hemoglobin memiliki kemampuan untuk mengikat karbon monoksida yang jauh lebih besar dibandingkan dengan kemampuan untuk mengikat oksigen, dimana karbon monoksida tersebut terabsorpsi ke dalam tubuh ibu secara langsung, sehingga kapasitas oksigen dalam darah ibu pun akan berkurang. Efek dari berkurangnya kapasitas oksigen dalam darah ibu lebih berbahaya pada janin, hal ini dikarenakan janin menerima oksigen yang lebih sedikit. Selain karbon monoksida, nikotin yang merupakan vasokonstriktor yang dapat menurunkan perfusi plasenta dan menurunkan penerimaan oksigen bagi janin. Nikotin yang terhisap ke dalam tubuh ibu juga dapat melewati plasenta dan mempengaruhi beberapa organ tubuh janin, nikotin juga dapat menurunkan penerimaan oksigen pada janin, sehingga janin akan tumbuh dengan berat di bawah normal. Hal inilah yang dapat menjadikan ibu hamil yang terpapar asap rokok dapat melahirkan bayi dengan berat badan lahir rendah (Bell *et al.*, 2007).

2.6 Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang dapat berinteraksi dengan aman dengan radikal bebas dan memutuskan rantai reaksi sebelum molekul vital rusak. Antioksidan berfungsi untuk melindungi sel dari bahaya radikal bebas. Terdapat beberapa sistem enzim endogen dan substansi di dalam sel yang dapat mencari radikal bebas. Sel dapat mencapai antioksidan melalui sirkulasi setelah konsumsi dari minuman dan makanan kaya antioksidan. Akan tetapi, beberapa bahan kimia yang tidak dapat diperoleh dari makanan, juga dapat ditemukan pada bahan yang mengandung antioksidan. Sesungguhnya, manusia memiliki antioksidan

endogen, yaitu antioksidan yang berasal dari dalam diri seperti vitamin dan enzim antioksidan. Antioksidan endogen ini akan mencegah, menahan atau memperbaiki kerusakan dan lebih efektif ketika aktivitas dari komponen individual teregulasi dengan koordinasi. Yang paling penting dari sistem atau substansi itu adalah *Glutathione* (GSH), katalase dan SOD. Pengurangan GSH, tripeptida (*G-Glutamyl Cysteiny Glycine*) dengan kelompok thiol bebas, merupakan antioksidan utama pada jaringan manusia. *Glutathione* (GSH) terlibat dalam fungsi penting sel termasuk metabolisme vitamin C, khelat dari ion tembaga, dan biotransformasi dari substansi luar dan metabolisme oksigen lanjutan. *Glutathione* (GSH) utamanya di produksi di hati dan merupakan pertahanan intraseluler utama untuk melawan ROS, radikal bebas dan eletrofilik xenobiotik pada hepatosit (Panglossi, 2006).

Bagian hati dari *Glutathione Peroxidase* (GPx) juga mengandung katalase konsentrasi tinggi, yang kebanyakan dibentuk di sitosol dan matriks mitokondria dan yang kedua yaitu di peroksisom. Katalase mendorong konversi dari hidrogen peroksida ke air dan oksigen molekuler. Katalase juga digunakan oleh hidrogen peroksida untuk mengoksidasi toksin termasuk fenol, asam formiat, formaldehid dan alkohol. Sedangkan transformasi katalase SOD dari anion superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida, akan melindungi sel melawan efek toksin dari metabolisme oksigen. Efektivitas dari enzim antioksidan juga ditentukan oleh genotif masing-masing individunya (Panglossi, 2006).

Mekanisme pertahanan antioksidan yang jelas tidak benar-benar efektif dan sering ditemukan produk molekul seluler yang rusak akibat ROS. Namun pada kenyataan normal, munculnya jumlah kecil dari oksidan spesifik kemungkinan penting dalam memelihara fungsi normal sel. Antioksidan yang

kedua, yaitu pertahanan yang terdiri dari enzim proteolitik yang mengenali, menurunkan atau memperbaiki protein oksidatif yang rusak untuk menyingkirkan akumulasinya. Ketika kerusakan selnya tidak dapat diperbaiki, diputuskan sebuah rekayasa yang akan memicu terjadinya apoptosis. Antioksidan, dengan membatasi oksidasi atau menenangkan radikal bebas, akan menghalangi apoptosis. Akumulasi dari disfungsi sel atau perkembangan dari transformasi neoplastik dihalangi dan pergantian dari sel, unsur pokoknya, dan matriks ekstraseluler yang berkelanjutan. Respon imunologi untuk produk antigenik dari peptida *cross-linked* dengan protein yang berdekatan juga merupakan bagian dari fitur jaringan oksidatif stres (Panglossi, 2006).

2.7 Susu Kefir

Kata 'kefir' berasal dari bahasa Turki yaitu 'keif' yang memiliki arti 'perasaan enak'. Minuman ini, aslinya berasal dari Pegunungan Kaukasus di Rusia, yang berada diantara laut Hitam dan Kaspian. Kefir diproduksi melalui fermentasi dari asam laktat dan alkohol oleh masing-masing bakteri mesofilik dan ragi. Kefir juga dapat di persiapkan dengan menambahkan susu dengan bibit kefir dimana merupakan kombinasi dari bakteri dan ragi di dalam matriks simbiotik. Kebanyakan mikroorganisme yang muncul pada kefir yaitu bakteri non patogenik, terutama *Lactobacillus* sp dan ragi. Kefir mengandung banyak vitamin, asam amino, karbon dioksida, aseton, alkohol dan minyak esensial yang telah diketahui memiliki keuntungan untuk kesehatan (John dan Sirirat, 2015). Kefir dapat diproduksi menggunakan susu sapi, susu bibir-biri, susu kambing, dan susu kerbau. Kefir juga dapat bermanfaat sebagai makanan atau prebiotik, dan terdapat bukti bahwa susu fermentasi unik ini dapat membantu pada banyak

penyakit atau kondisi infeksi. Kefir diproduksi dengan menambahkan salah satu dari permulaan kultur yang disebut dengan bibit kefir secara langsung ke susu atau disaring dari kefir ke susu (Farnworth, 2003).

Kefir memiliki manfaat yang beragam untuk kesehatan, diantaranya sebagai antimikrobal, antiinflamasi, anti alergi, sistem imun tubuh, aktivitas penyembuhan, antioksidan, antikarsinogenik, memberikan efek yang menguntungkan pada kesehatan usus (Rodrigues *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2007; Chifiriuc *et al.*, 2011; Punaro *et al.*, 2014). Kefir juga dapat mengurangi gejala *lactose intolerance* dengan menyediakan sumber β -galactoidase tambahan (Park dan George, 2013).

2.7.1 Bibit Kefir

Bibit Kefir merupakan komponen terpenting dari pembuatan kefir. Ukuran dari bibit kefir bervariasi, mulai dari yang sebesar biji gandum hingga sebesar biji kenari. Bibit kefir berwarna keputih-putihan hingga berwarna kekuningan dan bertekstur seperti agar-agar dan berbentuk ireguler dengan permukaan yang kasar.



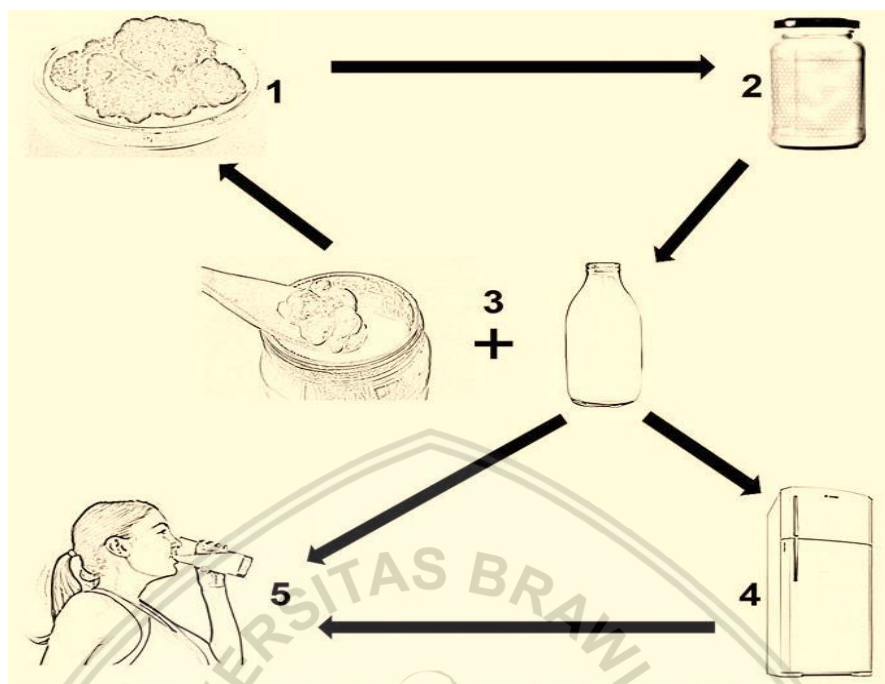
Gambar 2.3 Bibit Kefir (Hui *et al.*, 2004)

Mikroflora yang dominan pada bibit kefir tercantum dalam tabel di bawah ini dan juga terdiri dari mesofilik, homofermentatif dan laktokokus heterofermentatif, laktobasilus heterofermentatif, fermentasi laktosa dan ragi nonfermentasi laktosa dan bakteri asam asetat sedangkan untuk ekologi kuman yang terkandung di dalam bibit kefir tergantung pada keaslian dan metode pengolahan dari bibit kefir tersebut (Hui *et al.*, 2004).

Tabel 2.2 Kandungan Mikroflora pada Bibit Kefir (Hui *et al.*, 2004)

Species	
Yeast	<i>Candida kefir</i>
	<i>Candida pseudotropicalis</i>
	<i>Khyveromyces marxianus subsp. marxianus</i>
	<i>Saccharomyces kefir</i>
	<i>Saccharomyces turicensis</i>
	<i>Torula spp</i>
	Other Yeast
Bacteria	<i>Acetobacter aceti</i>
	<i>Lactobacillus easel</i>
	<i>Lactobacillus kefir</i>
	<i>Lactobacillus kefirogranum</i>
	<i>Lactobacillus kefirograciens</i>
	<i>Lactobacillus lactis subsp. Lactis</i>
	<i>Leuconastoc mesenteroides subs. dextranicum</i>
<i>Leuconastoc mesenteroides subsp. cremoris</i>	

Bibit kefir memiliki ukuran yang bervariasi dengan diameter dari 0,5 cm hingga 3,5 cm. Umumnya, bibit kefir terdiri dari 86,3% kelembaban, 4,5% protein, 1,2 % abu dan 0,03% lemak, 1,98g/L karbon dioksida dengan pH 4,6 (Bamforth dan Ward, 2014). Kefir juga mengandung kelompok vitamin B seperti vitamin B1, B2 dan B5, selain itu juga terdapat vitamin A, E, C dan D (Frias *et al.*, 2017).



Gambar 2.4 Pengolahan Kefir Susu Sapi (Hui *et al.*, 2004).

2.7.2 Kandungan Nutrisi Kefir

Kandungan nutrisi dari kefir sesungguhnya bervariasi, dan ditentukan oleh konsentrasi lemak dalam susu, keaslian bibit kefir yang digunakan, dan durasi serta temperatur dari fermentasi, dan sebaik apa kondisi penyimpanannya. Ketika kefir siap untuk dikonsumsi, maka minuman itu mengandung laktat, format, propionat, dan asam suksinat, CO_2 (*Carbon dioxide*), entanol, aldehyd, sedikit aseton dan aldehyd isoamil dan bermacam-macam folat (Guven dan Gulmez, 2003). Kandungan asam laktat pada kefir yaitu sekitar 0,8% dan kadar alkoholnya sekitar 1,0% dengan karbon dioksida sebagai fermentasi utama dengan produk kefir (Park dan George, 2013). Kandungan dalam kefir tersebut memiliki kandungan yang sama dengan susu, seperti protein, lemak dan mineralnya, sehingga kefir dapat dengan mudah dicerna dan tidak

mengakibatkan masalah pencernaan walaupun dikonsumsi dalam jumlah besar (Farnworth, 2003). Selama fermentasi, protein menjadi mudah dicerna dikarenakan aksi dari koagulasi asam amino dan proteolisis, dimana tidak terdapat perbedaan profil antara susu kefir dan kefir yang digunakan sebagai media kultur, namun, tingkat amonia, serin, lisin, alanin, treonin, triptofan, valin, metionin, fenilalanin dan isoleusin lebih tinggi pada kefir dibandingkan dengan susu yang difermentasi. Selama proses fermentasi juga, laktosa dari susu akan terdegradasi menjadi asam yang menyebabkan pengurangan pH dan peningkatan konsistensinya. Dimana terdapat sekitar 30% dari susu laktosa yang dihidrolisis oleh enzim β -galaktosidase, yang mengubah laktosa menjadi glukosa dan galaktosa. Glukosa akan diubah menjadi asam laktat oleh bakteri yang terdapat dalam kefir (Seydim *et al.*, 2003; Kevicius dan Sarkinas, 2004). Kandungan lipid (mono-, di-, dan tri-gliserida, asam lemak bebas dan steroid) pada kefir dapat bervariasi tergantung pada jenis susu apa yang digunakan dalam fermentasi. Dalam susu fermentasi, kemunculan asam lemak bebas akan memberikan kontribusi terhadap peningkatan pencernaan (Otlles dan Ozlem, 2003)

Selain itu, kandungan antioksidan dan asam folat dalam kefir meningkat jika dibandingkan dengan susu. Kandungan protein pada kefir lebih mudah dicerna dan mengandung asam amino triptofan yang memiliki efek menenangkan saraf (relaksasi). Efek penenang kefir pada sistem saraf dapat bermanfaat dalam mengatasi masalah insomnia, stres, depresi dan ADHD (*Attention Deficit Hyperative Disorder*) (Ide, 2008).

Tabel 2.3 Kandungan Kefir Susu Sapi

	Hari ke-1	Hari ke-5
TPC	3,8 x 10 ⁷ kol/gr	2,6 x 10 ⁷ kol/gr
Protein	4,88%	4,91%

Sumber: Balai Penelitian dan Konsultasi Industri Laboraturium, 2017

2.7.3 Antioksidan pada Susu Kefir

Aktifitas antioksidan pada kefir sesungguhnya masih belum jelas, diketahuinya efek merugikan dari ROS pada *in vivo* kontrol pun oleh mekanisme antioksidan spektrum luas. Guven *et al* (2003), dalam penelitiannya menyebutkan bahwa kefir memiliki efek antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan vitamin E pada tes toksisitas dengan CCl₄ (*Carbon Tetrachloride*) pada tikus (Guyen *et al.*, 2003). Efek aktifitas antioksidatif pun ditemukan oleh Liu *et al* (2005), yang mengevaluasi aktifitas antioksidatif dari kefir susu sapi dan susu kambing. Dilaporkan bahwa kemampuan kefir untuk mengikat radikal 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) dan radikal superoksida pun bagus, sebagai tambahan untuk menghambat peroksidasi asam linolat. Kefir mengandung antioksidan potensial terutama peptida yang diperoleh dari protein susu yang berinteraksi dengan berbagai spesies yang secara langsung bertanggung jawab terhadap kerusakan oksidatif, meskipun mekanismenya masih belum dapat dimengerti (Liu *et al.*, 2005). Kemudian Ozcan *et al* (2009) juga mengevaluasi efek dari penggunaan suplementasi kefir pada tikus yang distimulasi stres oksidatif, dimana setelah 6 bulan perlakuan, konsumsi suplementasi kefir meningkatkan GPx dan mengurangi kadar MDA dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan suplementasi kefir. Hasil penelitian ini pun mendukung

hipotesis bahwa kefir dapat digunakan sebagai bahan potensial yang dapat mengurangi stres oksidatif (Ozcan *et al.*, 2009).

Antioksidan pada kefir menetralkan molekul peroksida dan mengaktifkan sistem antioksidan tubuh. Antioksidan kefir mencegah oksidasi, mengurangi radikal hidroksil, superoksida dan peroksida. Judiono *et al.* (2011) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa suplementasi kefir dapat dengan signifikan menurunkan glukosa darah dan MDA serta meningkatkan kapasitas antioksidan. Aktivitas antioksidannya yaitu dengan memberikan atom hidrogen NADP, yang akan mengurangi radikal bebas yang ada lebih lanjut. Efek antioksidan yang lebih rendah yaitu melalui pengurangan proses peroksidasi MDA. Mekanisme yang kemungkinan mendasari antioksidan pada kefir berhubungan terjadi melalui komponen bioaktifnya, contohnya *Exopolysaccharide* (EPSs), dan peptida. (Judiono *et al.*, 2011).

Exopolysaccharide (EPSs) memiliki sifat fisiokimia dan reologi yang membuatnya cocok sebagai aditif yang digunakan sebagai stabilisator, emulsifier, agen pembentuk gel, dan meningkatkan viskositas. Selain itu, EPSs juga memiliki sifat biologi yang disarankan digunakan sebagai antioksidan, agen anti tumor, anti mikroba dan imunomodulator. Banyak EPSs yang diproduksi oleh mikroorganisme telah dilaporkan berfungsi sebagai antioksidan, seperti *Lactobacillus Plantarum*, *Fusarium Solani*, dan *Aspergillus Versicolor*. Pada bibit kefir, polisakarida utamanya yaitu kefiran, dimana merupakan komponen heteropolisakarida, yang memiliki proporsi dari glukosa dan galaktosa, terutama diproduksi oleh *Lactobacillus Kefiranofaciens* dari bibit kefir pada konsentrasi tinggi (Prado *et al.*, 2015). Selain itu, pada penelitian Alm (1982) dalam

Farnworth (2008), menemukan bahwa terdapat koenzim larut lemak CoQ10 pada kefir (Farnworth, 2008).

Selain itu, aktifitas antioksidan pada kefir juga Liu *et al* (2005) tunjukkan dalam penelitiannya, melalui tes DPPH untuk mengikat radikal bebas, dimana susu kefir menunjukkan kemampuan substansi donor proton yang lebih dibandingkan dengan susu biasa, sehingga kefir dapat menjadi perlindungan untuk melawan proton radikal bebas dimana penangkapan proton radikal bebas merupakan mekanisme yang penting untuk antioksidan. Lalu, didapatkan pula bahwa kemampuan kefir dalam menangkap radikal superoksida pun lebih baik secara signifikan dibandingkan pada susu biasa. Aktifitas antioksidan lainnya yaitu dapat menghambat peroksidasi lemak, dimana kefir menunjukkan aktifitas antioksidatif yang tinggi melalui efek menghambat peroksidasi lemak. Mekanisme spesifik dari kemampuan untuk menghambat peroksidasi lemak ini masih belum jelas, namun kemungkinan dapat disebabkan oleh kontribusi dari komponen sel dari mikroorganisme bibit kefir atau peptida yang dihasilkan oleh susu selama fermentasi kefir (Liu *et al.*, 2005).

2.8 Tikus

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah salah satu hewan yang sering dipakai untuk percobaan. Penggunaan tikus putih ini banyak dilakukan dikarenakan banyak peneliti yang menganggap bahwa aspek perilaku dan fisiologis tikus lebih relevan dengan manusia dan lebih mudah untuk diamati, serta lebih mudah dipelihara dibandingkan dengan mencit (Widiartini *et al.*, 2013). Hewan ini merupakan hewan *nocturnal* dan sosial. Salah satu faktor yang mendukung kelangsungan hidup tikus putih dengan baik ditinjau dari segi

lingkungan adalah temperatur dan kelembaban. Dimana temperatur yang baik untuk tikus putih yaitu 19°C - 23°C, sedangkan untuk kelembabannya yaitu 40-70% (Wolfenson and Lloyd, 2013).

Berikut klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Krinke (2000), yaitu:

Kingdom : *Animalia*
Phylum : *Chordata*
Subphylum : *Vertebrata*
Class : *Mammalia*
Order : *Rodentia*
Family : *Muridae*
Genus : *Rattus*
Spesies : *Norvegicus*

Masa hidup maksimal dari tikus liar putih pada pendekatan lingkungan semi-natural yaitu selama 600 hari untuk jantan dan untuk betina yaitu selama 700 hari, dimana masa hidup tengahnya (50% bertahan) yaitu 300 hari untuk jantan dan 550 hari untuk betina. Namun, untuk masa hidup tikus putih yang berada di laboratorium tentunya akan berbeda, tergantung dari keturunannya dan asupannya. Contohnya, masa hidup maksimal dari keturunan Wistar yaitu sekitar 1200 hari (3,2 tahun) untuk jantan dan 1400 hari (3,8 tahun) untuk betina. Masa hidup tengah seekor tikus putih yaitu 850 hari untuk jantan dan 900 hari untuk betina. Tikus mulai mencapai masa dewasa secara seksual yaitu pada umur 2-3 bulan, dimana siklus estrus terjadi 4-5 hari (Hubrecht dan James, 2010). Pada saat lahir, anak tikus memiliki berat sekitar 5-6 gram, sedangkan berat badan tikus jantan dewasa sekitar 450-520 gram, dan tikus betina dewasa

sekitar 250-300 gram (Sari, 2012). Tikus memiliki kapasitas reproduksi tinggi yang luar biasa, keduanya baik jantan maupun betina (Hubrecht dan James, 2010).

Pada alam liar, selama masa estrus berlangsung, tikus betina yang bersedia akan diikuti oleh tikus jantan dan biasanya oleh sejumlah tikus jantan dari koloni lainnya juga. Setelah beberapa kopulasi yang berhasil, betina akan mulai untuk menolak tikus jantan lain, hal ini diindikasikan dengan aksi agresif dan kebiasaan untuk kabur. Usia kehamilan yaitu selama 20-21 hari dan selama beberapa hari sebelum kelahiran bayinya, tikus putih betina akan mulai membangun sarang dan akan melindungi sarangnya dari anggota tikus jantan dan betina lainnya. Kondisi ini berlanjut hingga minggu pertama dari menyusui, kemudian berangsur-angsur menolak dan mungkin akan memulai siklus reproduksi lainnya (Hubrecht dan James, 2010).

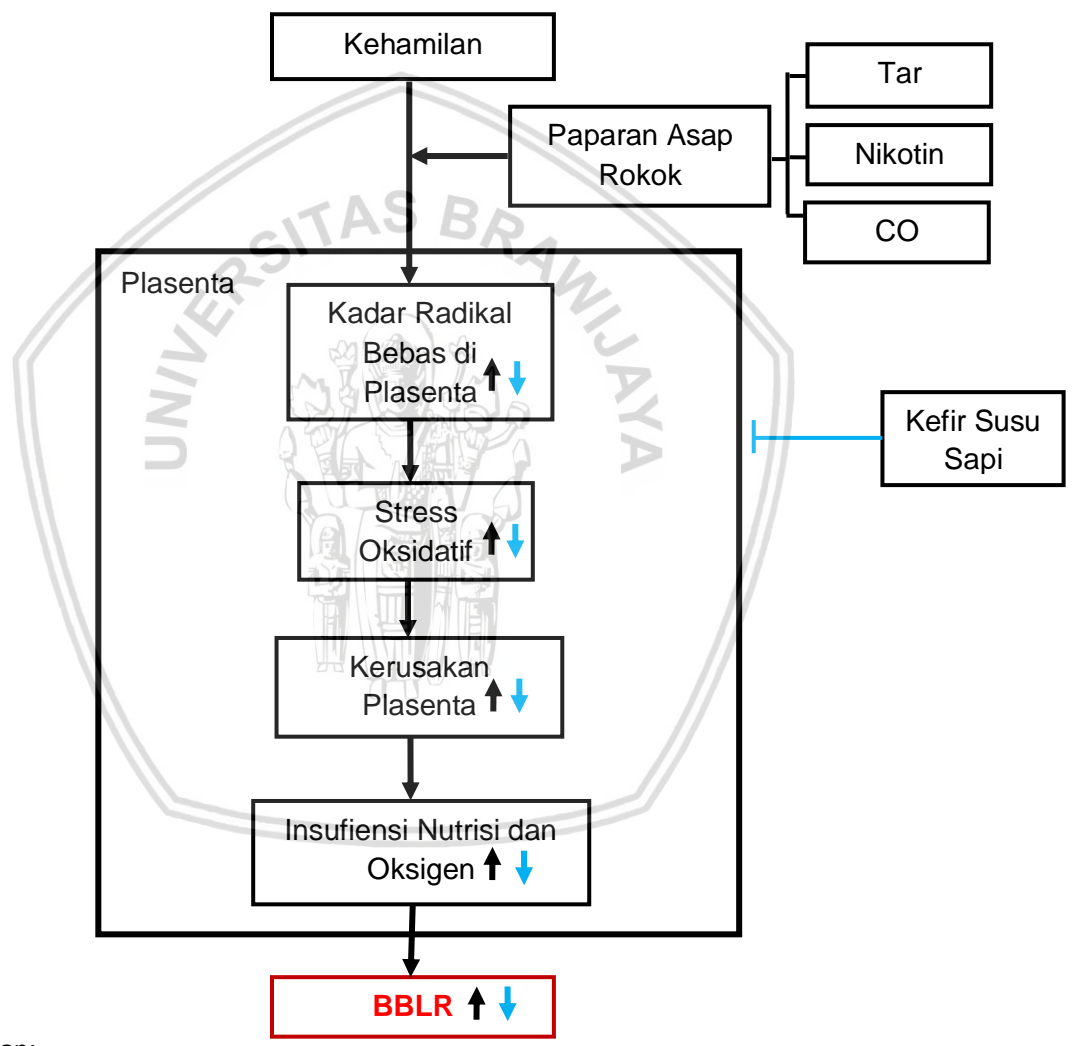


Gambar 2.5 Tikus *Rattus norvegicus* (Hedrich, 2006)

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan:



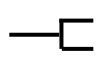
: Variabel yang diukur dalam penelitian



: Menyebabkan



: Menghambat



: Kandungan

MDA

: Malondialdehida

BBLR

: Berat Badan Lahir Rendah

Penjelasan Kerangka Konsep:

Asap rokok mengandung banyak komponen berbahaya, salah satunya yaitu radikal bebas dan komponen oksidasi lainnya yang mungkin dapat menstimulasi produksi radikal bebas pada tubuh yang terpapar asap rokok. Produksi radikal bebas yang berlebihan dapat menimbulkan cedera pada jaringan. Asap rokok mengandung radikal fase tar dan fase gas dalam jumlah yang besar serta oksidan lain yang mampu meningkatkan stres oksidatif yang menyebabkan peroksidasi yang dapat memacu proses autokatalisis, dan akibat seluler dari terbentuknya radikal bebas melalui peroksidasi lipid ini juga dapat menyebabkan kerusakan pada lipid membran.

Kebanyakan toksin pada rokok memiliki berat molekul yang rendah dan daya larut dalam airnya tinggi, sehingga dapat dengan mudah melewati plasenta, khususnya, nikotin dan kotinin, dimana hal ini dapat menyebabkan paparan konsentrasi nikotin pada plasenta lebih tinggi dibandingkan dengan kandungan pada tubuh ibunya. Karbon monoksida akan mengikat hemoglobin janin dan membentuk *Carboxyhemoglobin* (HbCO) yang mengurangi afinitas untuk oksigen serta menghalangi pelepasan oksigen ke dalam jaringan janin. Nikotin yang merupakan alkaloid utama pada asap rokok menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah arteri rahim dan peningkatan proliferasi sinsiotrofoblas plasenta. Vasokonstriksi pada arteri rahim dengan penurunan aliran darah ini akan mengakibatkan buruknya transpor zat-zat yang melalui darah seperti oksigen dan glukosa ke jaringan janin sehingga berdampak pada berkurangnya area pertukaran akibat dari hipoksia dan iskemia janin, yang menyebabkan berat badan lahir rendah.

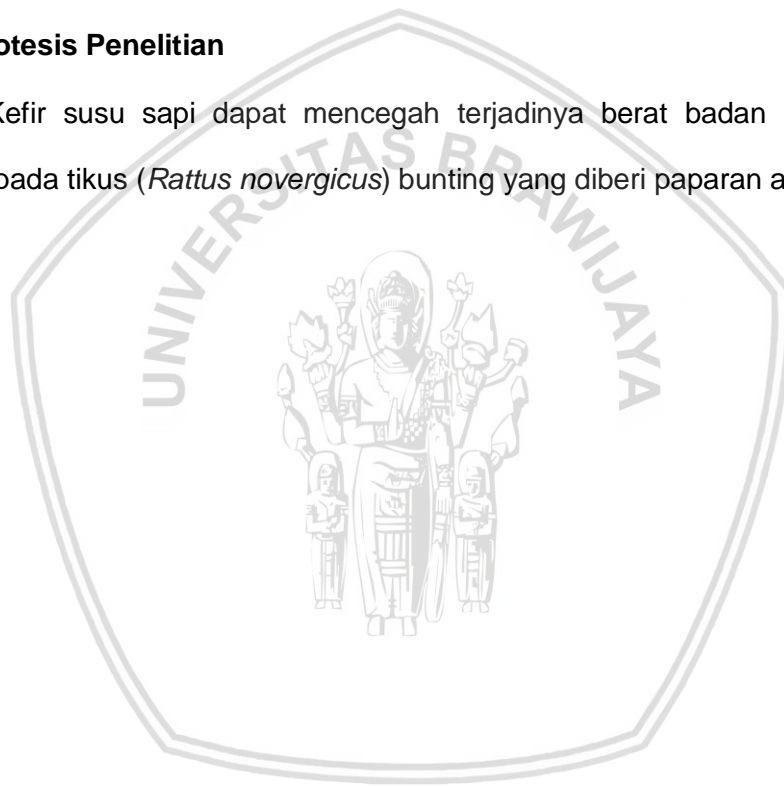
Guven *et al* (2003) menyebutkan bahwa kefir diindikasikan memiliki antioksidan yang lebih efektif jika dibandingkan dengan vitamin E dalam mencegah kerusakan oksidatif. Ozcan *et al* (2009) pun mengevaluasi efek dari penggunaan suplementasi kefir pada tikus yang distimulasi stres oksidatif, dimana setelah 6 bulan perlakuan, konsumsi suplementasi kefir meningkatkan GPx dan mengurangi kadar MDA jika dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan suplementasi kefir.

Mekanisme kemungkinan yang mendasari antioksidan pada kefir berhubungan terjadi melalui komponen bioaktifnya, contohnya eksopolisakarida, dan peptida. Aktivitas antioksidannya yaitu dengan memberikan atom hidrogen NADP yang akan mengurangi radikal bebas yang ada lebih lanjut. Efek antioksidan yang lebih rendah yaitu melalui pengurangan proses peroksidasi MDA. Selain itu, aktifitas antioksidan pada kefir juga Liu *et al* (2005) tunjukkan dalam penelitiannya, melalui tes DPPH untuk mengikat radikal bebas, dimana susu kefir menunjukkan kemampuan substansi donor proton yang lebih dibandingkan dengan susu biasa, sehingga kefir dapat menjadi perlindungan untuk melawan proton radikal bebas dimana penangkapan proton radikal bebas merupakan mekanisme yang penting untuk antioksidan, selain itu kefir juga menunjukkan aktifitas antioksidatif yang tinggi melalui efek menghambat peroksidasi lipid yang kemungkinan dapat disebabkan oleh kontribusi dari komponen sel dari mikroorganisme bibit kefir atau peptida yang dihasilkan oleh susu selama fermentasi kefir. Aktivitas antioksidatif pada kefir susu sapi ini yang menghambat peningkatan kadar radikal bebas pada plasenta, yang diakibatkan oleh paparan asap rokok yang dapat meningkatkan kadar radikal bebas pada tubuh ibu yang terpapar asap rokok, yang berdampak pula pada peningkatan

kadar radikal bebas pada plasenta, sehingga dengan berkurangnya kadar radikal bebas maka stres oksidatif pada plasenta pun berkurang, dan dapat mencegah terjadinya kerusakan pada plasenta yang dapat mengakibatkan insufisiensi nutrisi dan oksigen yang berujung pada penurunan berat badan bayi baru lahir dan bayi lahir dengan berat badan lahir rendah.

3.2 Hipotesis Penelitian

Kefir susu sapi dapat mencegah terjadinya berat badan lahir rendah (BBLR) pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang diberi paparan asap rokok



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

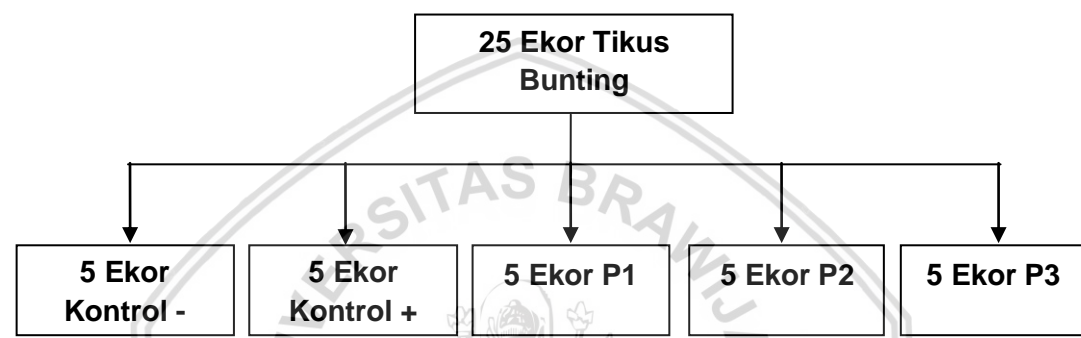
Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental (*true experiment design*) dengan rancangan *Randomized Post Test Only Control Group Design*, dimana hewan coba akan dibagi secara acak menjadi 5 kelompok (kelompok 1 sampai 5), yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang nantinya tiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus bunting. Pada kelompok kontrol, akan dibagi menjadi kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif. Kelompok kontrol negatif (K-) yaitu kelompok dimana tikus buntingnya tidak diberikan paparan asap rokok maupun kefir. Sedangkan kelompok kontrol positif (K+) yaitu kelompok dengan tikus bunting yang dipapar asap rokok tanpa diberi kefir.

Untuk kelompok perlakuan, dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok P1, kelompok P2 dan kelompok P3. Kelompok perlakuan 1-3 merupakan kelompok perlakuan yang dipapar asap rokok dan diberikan kefir susu sapi per oral menggunakan sonde dengan dosis yang berbeda. Kelompok tikus perlakuan 1-3 yang telah di papar asap rokok tersebut nantinya akan diberikan pemberian kefir susu sapi dengan berbagai dosis yaitu 2,5 ml/kg BB/hari, 5 ml/kgBB/hari, dan 10 ml/kg BB/hari.

Pemberian kefir susu sapi dan pemaparan asap rokok akan mulai diberikan pada hari ke-5 hingga ke-18 kebuntingan. Sedangkan untuk pembedahan tikusnya akan dilakukan pada hari ke 19 kebuntingan dan pada saat itu juga akan dilakukan pengambilan bayi tikus lalu dilakukan pengukuran

berat badan lahir bayi tikus. Kemudian akan dilakukan perbandingan antara efek pemberian kefir susu sapi pada berat badan lahir bayi tikus pada kelompok kontrol baik kontrol negatif atau kontrol positif, dan kelompok perlakuan 1 hingga 3.

Tabel 3.1 Tabel Pembagian Kelompok Hewan Coba



Keterangan:

- Kontrol - = Kelompok kontrol negatif: kelompok tikus bunting tanpa pemaparan asap rokok dan tanpa pemberian kefir susu sapi
- Kontrol + = Kelompok kontrol positif: kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok, tanpa pemberian kefir susu sapi
- P1 = Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan diberi kefir susu sapi 2,5 ml/kg BB/hari
- P2 = Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan diberi kefir susu sapi 5 ml/kg BB/hari
- P3 = Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan diberi kefir susu sapi 10 ml/kg BB/hari

4.2 Populasi dan Subyek Penelitian

4.2.1 Besar Sampel

Sampel penelitian ini dibagi dalam jumlah replikasi (n) pada setiap perlakuan (p) dan dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut (Solimun, 2001), dengan p=5:

$$p(n-1) \geq 15$$

$$pn - p \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan hasil perhitungan yang di dapatkan, yaitu $n \geq 4$, maka akan dilakukan minimal 5 kali replikasi untuk masing-masing kelompok. Dalam penelitian ini, digunakan 5 ekor tikus bunting sebagai sampel untuk masing-masing kelompok sehingga besar sampel secara keseluruhan adalah 25 ekor.

4.2.2 Subyek Penelitian

Subyek penelitian pada penelitian ini berupa seluruh tikus putih (*Rattus norvegicus*) bunting yang termasuk ke dalam kelompok kontrol baik positif dan negatif, serta kelompok perlakuan satu, dua dan tiga.

4.2.3 Kriteria Inklusi

- a. Jenis kelamin tikus : betina
- b. Berat badan tikus : 130 - 160 gram
- c. Umur tikus : minimal 8 minggu
- d. Tikus yang sehat, ditandai dengan pergerakan aktif yang normal, bulu yang bersih dan tidak rontok, mata yang jernih, serta nafsu makan yang baik.
- e. Tikus betina yang bunting.

4.2.4 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung
- b. Tikus yang terlalu cepat melahirkan (keguguran atau prematur)

4.3 Variabel Penelitian

- 1) Variabel Bebas
 - a. Pemaparan asap rokok
 - b. Pemberian kefir susu sapi dalam 3 dosis yang berbeda.
- 2) Variabel Tergantung

Berat badan bayi baru lahir pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting pada hari ke-19 kebuntingan.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang selama tiga bulan yaitu bulan Oktober 2017 – Januari 2018.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1 Bahan Pemeliharaan Hewan Coba

Makanan untuk hewan coba yaitu makanan ternak dan minuman hewan coba yaitu air mineral.

4.5.2 Bahan Perlakuan Hewan Coba

- a. Rokok

Asap rokok yang dipaparkan yaitu berasal dari rokok kretek.

- b. Kefir Susu Sapi

Kefir susu sapi yang dibeli dari Laboratorium Teknologi Hasil Ternak Fakultas Peternakan Universitas Brawijaya.

4.5.3 Alat Penelitian

1. Alat Pemeliharaan Hewan Coba

- a. Kandang tikus yang berupa kotak plastik berukuran 31,5 x 23 x 9 cm sebanyak 25 buah, yang diisi dengan sekam dan di tutup dengan kawat kasa. Masing-masing kandang ditempati 1 ekor tikus bunting.
- b. Tempat untuk makan dan minum.
- c. Alat pembuatan makanan hewan coba berupa baskom plastik, timbangan, pengaduk, *handcsoon* dan gelas ukur.

2. Alat Pemberian Kefir Susu Sapi pada Hewan Coba

- a. Spuit 3 ml
- b. Sonde yang dapat dimasukkan ke dalam mulut sampai lambung tikus.

3. Alat untuk Pemaparan Asap Rokok

Alat yang digunakan untuk pemaparan asap rokok yaitu menggunakan alat *smoking pump* yang dimiliki oleh Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Alat *smoking pump* ini terdiri dari:

- a. *Box* tikus
- b. Selang penyalur asap rokok
- c. Selang untuk meletakkan rokok
- d. Saklar *smoking pump*.

Prosedur dari pemakaian *smoking pump* ini yaitu dengan cara memasukkan tikus bunting ke dalam *box* tikus yang nantinya akan dihubungkan dengan selang penyalur yang menghasilkan asap rokok. Pada selang untuk meletakkan rokok pun dipasang satu buah rokok kretek yang asapnya akan tersalurkan ke dalam *box* melalui selang penyalur pada saat saklar dinyalakan.

Untuk mendapatkan asap rokok yang maksimal, sembari membakar asap rokok maka selang penyalur akan di jepit dengan bantuan klem.

4. Alat Pembedahan dan Pengambilan Bayi Tikus

- a. Kapas
- b. *Scalpel*
- c. Gunting
- d. Pinset
- e. Jarum Pentul
- f. Alas Kayu
- g. *Handscoon.*

5. Alat untuk Pengukuran Berat Badan Bayi Tikus Baru Lahir

- a. *Handscoon*
- b. Neraca analitik

4.6 Definisi Operasional

1. Hewan Coba

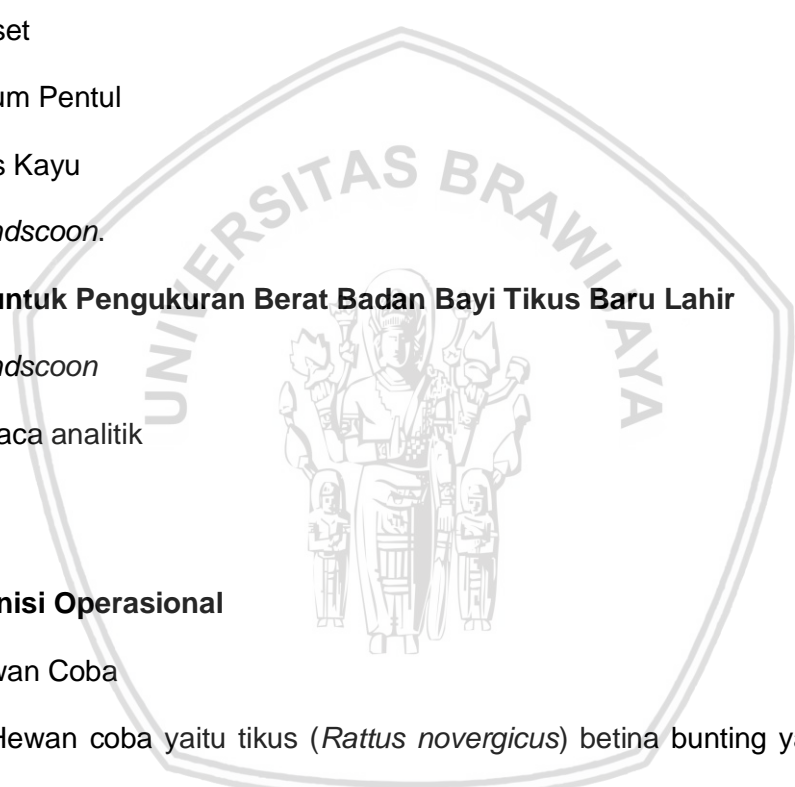
Hewan coba yaitu tikus (*Rattus novergicus*) betina bunting yang berusia minimal 8 minggu dengan berat 130-160 gram.

2. Tikus Bunting

Tikus bunting yaitu tikus (*Rattus novergicus*) betina yang telah dikawinkan dengan tikus (*Rattus novergicus*) jantan dan menunjukkan tanda-tanda kebuntingan berupa adanya sumbat vagina (*vaginal plaque*).

3. Usia Kebuntingan Tikus

Usia kebuntingan tikus yaitu dihitung sejak hari pertama kali munculnya sumbat vagina (*vaginal plaque*) hingga hari ke-19.



4. Asap Rokok

Pemaparan asap rokok dimulai pada hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan tikus betina, yang menggunakan rokok kretek sebanyak satu batang per hari selama 7,5 menit menggunakan alat *smoking pump* milik Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (Gamagitta, 2016).

5. Kefir Susu Sapi

Kefir susu sapi yang digunakan merupakan kefir susu sapi hasil fermentasi yang didapatkan dari Fakultas Peternakan. Dengan durasi penggunaan yaitu berupa penggantian setiap 3 hari sekali yang telah dimasukkan ke dalam lemari es dengan suhu dan tanpa di sentrifugasi terlebih dahulu. Kefir susu sapi tersebut di berikan per oral dengan menyedot kefir susu sapi dalam spuit 3 ml lalu diberikan menggunakan sonde pada tikus bunting dengan pengelompokan dosis yang telah ditentukan pada rancangan penelitian, yaitu sebanyak 2,5 ml/kgBB/hari, 5 ml/kgBB/hari dan 10 ml/kgBB/hari yang dimulai pada hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan.

6. Berat Badan Bayi Tikus Rata-Rata

Berat badan bayi tikus yang digunakan pada penelitian ini yaitu total dari berat badan bayi tikus per induk dibagi dengan jumlah total bayi tikus per induk, sehingga didapatkan nilai rata-rata berat badan bayi tikus per induknya.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1 Cara kerja

4.7.1.1 Penentuan Dosis

Penelitian oleh Fahmy dan Amel (2015) yang meneliti tentang efek gastroprotektif dari kefir pada asam lambung tikus yang diradiasi, membuktikan

bahwa pemberian kefir susu sapi per oral dapat mencegah peningkatan etanol asam lambung dan mempertahankan kadar MDA pada tikus yang diradiasi dengan sinar γ , dengan menggunakan dosis yaitu 5 ml/kgBB/hari. Oleh karena itu, kami peneliti menggunakan dosis perlakuan sebesar 2,5 ml/kgBB/hari, 5 ml/kgBB/hari dan 10 ml/kgBB/hari. Untuk menentukan jumlah dosis kefir susu sapi yang diberikan, maka dilakukan perhitungan sebagai berikut:

a. Dosis I

Kebutuhan kefir susu sapi = 2,5 ml/kgBB/hari

Berat badan tikus = 0,15 kg

Dosis kefir susu sapi tikus = 2,5 ml x 0,15

= 0,375 ml/hari

b. Dosis II

Kebutuhan kefir susu sapi = 5 ml/kgBB/hari

Berat badan tikus = 0,15 kg

Dosis kefir susu sapi tikus = 5 ml x 0,15

= 0,75 ml/hari

c. Dosis III

Kebutuhan kefir susu sapi = 10 ml/kgBB/hari

Berat badan tikus = 0,15 kg

Dosis kefir susu sapi tikus = 10 ml x 0,15

= 1,5 ml/hari

(Fahmy dan Amel, 2015)

4.7.1.2 Aklimatisasi Hewan Coba

Aklimatisasi hewan coba terhadap kondisi air, makanan dan suhu di dalam laboratorium yaitu dilakukan selama tujuh hari.

4.7.1.3 Pembagian Kelompok Hewan Coba

Hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok dengan pembagian 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan yang pada masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus bunting, dengan rincian:

1. Kelompok Kontrol
 - a. Negatif : kelompok tanpa pemaparan asap rokok dan tanpa diberikan kefir susu sapi.
 - b. Positif : kelompok dengan pemaparan asap rokok tanpa diberikan kefir susu sapi.
2. Kelompok Perlakuan
 - a. Perlakuan 1 : kelompok dengan paparan asap rokok dan diberikan kefir susu sapi dengan dosis 2,5 ml/kgBB/hari.
 - b. Perlakuan 2 : kelompok dengan paparan asap rokok dan diberikan kefir susu sapi dengan dosis 5 ml/kgBB/hari.
 - c. Perlakuan 3 : kelompok dengan paparan asap rokok dan diberikan kefir susu sapi dengan dosis 10 ml/kgBB/hari.

4.7.1.4 Prosedur Pembuntingan Hewan Coba

Waktu pengawinan tikus dilakukan pada masa estrus yang ditandai dengan keinginan untuk kawin dan penerimaan tikus jantan oleh tikus betina untuk kopulasi, yaitu dengan cara mencampurkan tikus jantan dengan tikus betina. Fase estrus ini terjadi selama kira-kira 12 jam dan biasanya lebih sering terjadi pada malam hari daripada siang hari. Pengawinan dilakukan dengan cara memasukkan tikus jantan ke dalam kandang tikus betina dan di pisahkan keesokan harinya dengan perbandingan 1:1 dalam satu kandang. Tikus jantan dimasukkan ke dalam kandang tikus betina pada dimana sekam pada kandang

tikus betina telah dibersihkan agar mempermudah saat mengamati *vaginal plaque*. Jika pada keesokan harinya ditemukan *vaginal plaque* pada tikus betina, maka pada hari itu dapat dihitung sebagai hari kebuntingan yang pertama. Tikus yang telah bunting selanjutnya di pisahkan dan diberikan label (*permanent board marker*) pada ekornya lalu dimasukkan ke dalam kelompok yang telah ditentukan untuk selanjutnya diberikan perlakuan, sedangkan tikus yang belum bunting akan dicampur kembali dengan tikus jantan.

4.7.1.5 Prosedur Pemeliharaan Hewan Coba

Tikus (*Rattus novergicus*) dipelihara dan diadaptasikan dalam laboratorium selama tujuh hari pada suhu ruangan yang konstan, sedangkan untuk tempat pemeliharaannya yaitu menggunakan *box* plastik berukuran 31,5 x 23 x 9 cm yang ditutup dengan kawat kasa dan diberi alas sekam yang diganti tiap 3 hari sekali, masing-masing kandang untuk 1 ekor tikus bunting. Pemberian porsi makanan untuk tikus yaitu 40 g/hari/ekor.

4.7.1.6 Prosedur Pemaparan Asap Rokok

Pemaparan asap rokok dimulai pada hari ke-5 hingga ke-18 kebuntingan. Rokok yang digunakan sebanyak 1 batang rokok kretek dengan paparan selama 7,5 menit dalam satu kali pemaparan (Gamagitta, 2016). Prosedur pemaparan asap rokok pada tikus berdasarkan standar pemaparan asap rokok laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yaitu sebagai berikut:

- a. Tikus ditimbang berat badannya dengan menggunakan neraca *ohaus* sebelum dipapar asap rokok
- b. Tempat pemaparan asap rokok dibersihkan dari sisa asap
- c. Nikotin yang melekat pada *smoking pump* dibersihkan terlebih dahulu
- d. *Power* dan *self voltage* diperiksa

- e. Rokok dipasang pada pipa sampai batas merah
- f. Tiga ekor tikus dimasukkan ke dalam kotak dan segera di tutup
- g. Setiap pemaparan asap rokok dilakukan dengan menjalankan pompa selama 7,5 menit untuk 1 batang rokok, kemudian alat dimatikan. Tutup dibuka dan selanjutnya tikus segera dipindahkan ke kandang semula
- h. Setiap pemaparan berikutnya, kotak selalu dibersihkan terlebih dahulu dari sisa asap rokok perlakuan sebelumnya
- i. Pompa tetap dijalankan tanpa asap rokok untuk mengeluarkan asap rokok
- j. Tahap-tahap di atas diulangi untuk kelompok tikus berikutnya.

4.7.1.7 Prosedur Pemberian Kefir Susu Sapi

Kefir susu sapi diberikan dimulai sejak hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan. Kefir susu sapi dimasukkan ke dalam spuit berukuran 3 ml yang telah di pasang sonde, kemudian sonde akan dimasukkan per oral ke dalam mulut tikus hingga mencapai lambung tikus.

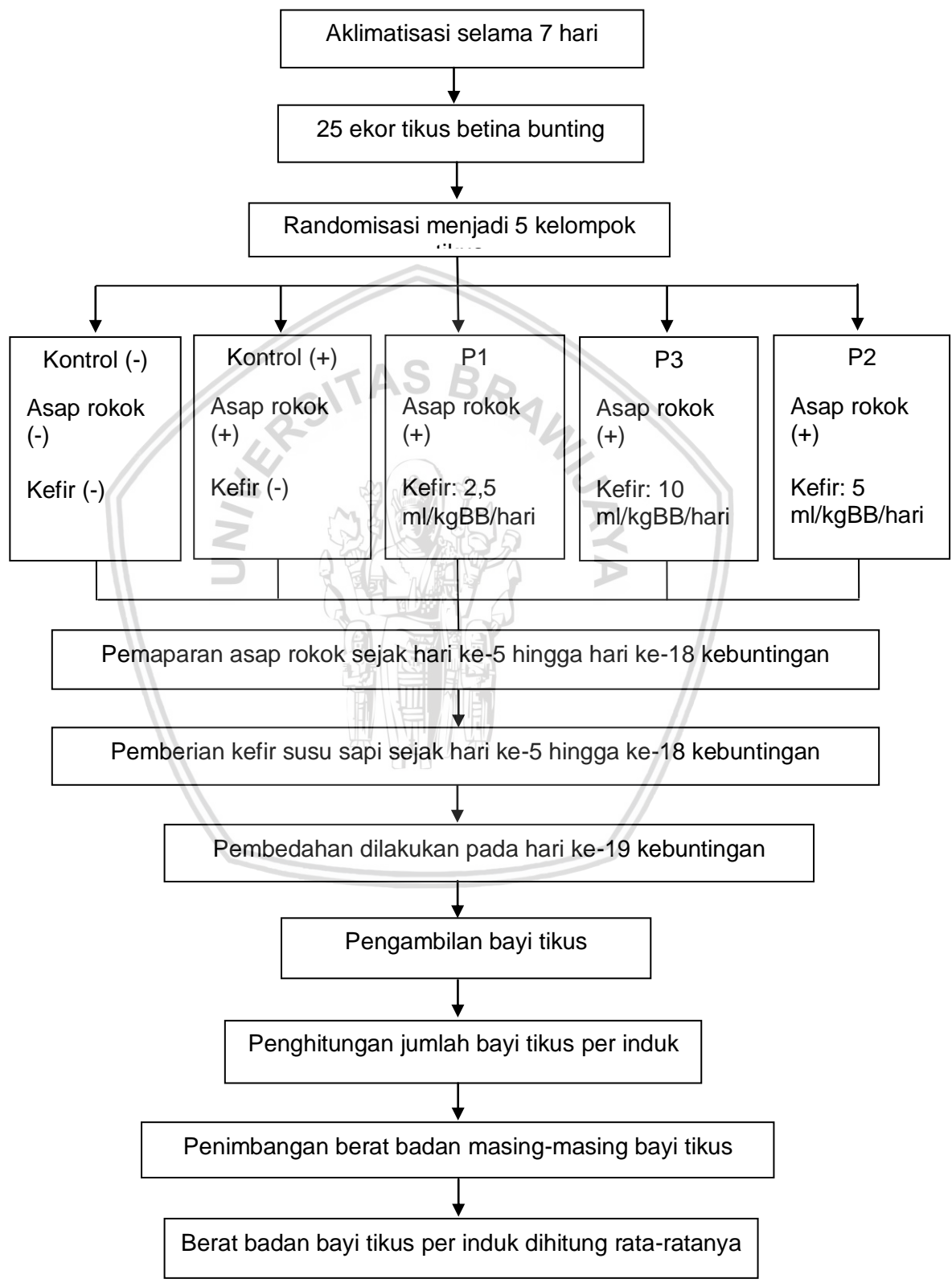
4.7.1.8 Prosedur Pembedahan dan Pengambilan Bayi Tikus

Pembedahan dilakukan pada hari ke-19 kebuntingan. Tikus dimatikan terlebih dahulu dengan cara injeksi ketamin, kemudian setelah tikus tidak sadar, dilakukan pembedahan dan plasenta serta bayi tikus diambil dan dipisahkan untuk kemudian dilakukan penimbangan berat badan pada bayi tikus. Setelah berat badan bayi tikus selesai ditimbang, maka bangkai induk dan bayi tikus yang sudah tidak digunakan lagi akan dikubur oleh petugas laboratorium.

4.7.1.9 Prosedur Penimbangan Berat Badan Bayi Tikus

Bayi tikus dan plasenta dipisahkan menggunakan gunting bedah, kemudian bayi tikus ditimbang menggunakan neraca analitik milik Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.7.1.10 Alur Penelitian



4.8 Teknik Analisa Data

Hasil perhitungan penimbangan berat badan tikus, baik tikus kontrol maupun tikus perlakuan, akan dianalisis secara statistik dengan menggunakan program *SPSS 23.0 for Windows 7* dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p < 0,05$). Dimana langkah-langkah pengujian data yang dilakukan sebagai berikut:

a. Uji Normalitas Data

Uji normalitas data ini bertujuan untuk mengetahui apakah data yang dimiliki, memiliki sebaran normal atau tidak, karena pemilihan penyajian data dan uji hipotesa bergantung pada normal atau tidaknya distribusi datanya. Apabila data terdistribusi normal, maka digunakan *mean* dan standar deviasi sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran data, sedangkan apabila data tidak terdistribusi normal, maka digunakan median dan minimum-maksimum sebagai pasangan ukuran pemusatan dan penyebaran. Untuk uji hipotesa, jika sebaran data normal, maka digunakan uji parametrik. Sedangkan jika sebaran data tidak normal, maka yang digunakan adalah uji non parametrik.

b. Uji Homogenitas Varian

Bertujuan untuk menguji apakah uji Anova berlaku atau tidak. Apabila varian dalam kelompok homogen, maka Anova dapat digunakan.

c. Uji One Way Anova (Analisa Varian Satu Arah)

Uji ini bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan dan untuk mengetahui bahwa minimal terdapat dua kelompok yang berbeda signifikan.

d. *Post Hoc Test*

Uji ini bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari uji Anova yang telah dilakukan. Uji *post hoc* yang digunakan adalah uji Tukey-HSD dengan tingkat signifikansi 95% ($p < 0,05$).

e. Uji Korelasi Pearson

Uji ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara dua variabel yaitu jumlah bayi dengan berat badan rata-rata bayi.

- 1) Sig. (p) $> 0,05$: tidak ada korelasi antara dua variabel
Sig. (p) $< 0,05$: ada korelasi antara dua variabel
- 2) Kekuatan korelasi $> 0,5$: korelasi yang cukup kuat
Kekuatan korelasi $< 0,5$: korelasi yang lemah
- 3) Arah korelasi positif (+) : searah. Semakin besar nilai suatu variabel, semakin besar pula nilai variabel lainnya
Arah korelasi negatif (-) : berlawanan arah. Semakin besar nilai suatu variabel, semakin kecil nilai variabel lainnya.

f. Uji Regresi Sederhana

Untuk memprediksi berat badan bayi tikus tiap kenaikan satu satuan dosis kefir susu sapi.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian eksperimental yang telah dilakukan selama \pm 3 bulan (Oktober 2017 – 12 Januari 2018) bertempat di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya ini digunakan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian kefir susu sapi terhadap berat badan bayi baru lahir tikus bunting (*Rattus novergicus*) yang diberi paparan asap rokok. Penelitian ini menggunakan tikus bunting sebanyak 25 ekor yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok, dimana terdapat 2 kelompok kontrol (K) dan 3 kelompok perlakuan (P). Kelompok kontrol berupa kontrol negatif (K-) yang tidak dipapar asap rokok ataupun diberikan kefir susu sapi, dan kelompok kontrol positif (K+) yang dipapar asap rokok sejak hari ke-5 hingga hari ke 18 kebuntingan. Selanjutnya untuk kelompok perlakuan, berupa kelompok perlakuan 1 (P1) yang dipapar asap rokok dan diberikan kefir susu sapi dengan dosis 2,5 ml/kgBB/hari, kelompok perlakuan 2 (P2) yang dipapar asap rokok dan diberi kefir susu sapi dengan dosis 5 ml/kgBB/hari, dan kelompok perlakuan 3 (P3) yang dipapar asap rokok dan diberi kefir susu sapi dengan dosis 10 ml/kgBB/hari. Perlakuan pada kelompok perlakuan ini juga dilakukan pada hari ke-5 hingga ke-18 kebuntingan, untuk selanjutnya tikus akan dikorbankan pada hari ke-19 kebuntingan dan dilakukan penimbangan berat badan bayi tikus, lalu akan dihitung rata-rata dari berat badannya. Untuk rata-rata berat badan bayi tikus dari kedua kelompok baik

kelompok kontrol dan perlakuan yang dihitung dengan menggunakan neraca analitik akan disajikan oleh tabel 5.1

Tabel 5.1 Berat Badan Rata-Rata Bayi Tikus Masing-masing Kelompok

Kelompok Perlakuan	Berat Badan Rata-Rata Bayi Tikus (gr) \pm SD
Kelompok Negatif (K -)	2,922 \pm 0,62998
Kelompok Positif (K+)	1,264 \pm 0,31222
Perlakuan 1 (P1)	2,032 \pm 0,65747
Perlakuan 2 (P2)	3,048 \pm 1,07809
Perlakuan 3 (P3)	4,09 \pm 0,64160

Keterangan:

Kontrol (-) : Kelompok tikus bunting tanpa pemaparan asap rokok dan tanpa pemberian kefir susu sapi

Kontrol (+) : Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan tanpa pemberian kefir susu sapi

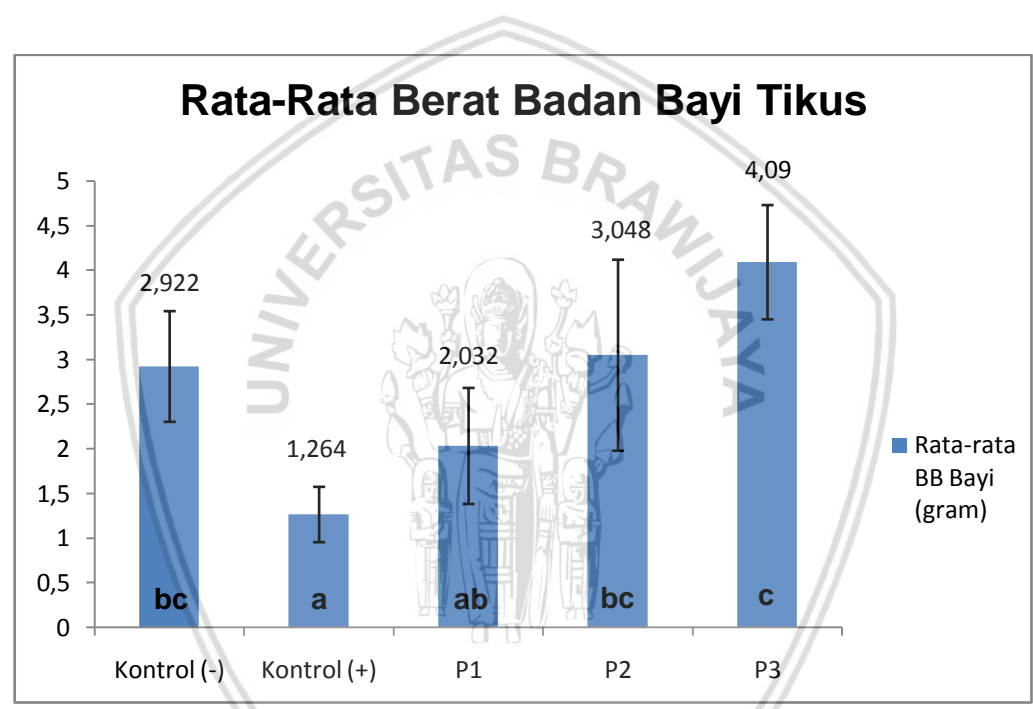
P1 : Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dengan dosis 2,5 ml/KgBB/hari

P2 : Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dengan dosis 5 ml/KgBB/hari

P3 : Kelompok tikus bunting dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dengan dosis 10 ml/KgBB/hari

Berdasarkan tabel 5.1, dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif (K-) rata-rata berat badan bayi tikus yang didapatkan yaitu sebesar 2,922 gram. Pada tikus untuk kelompok kontrol positif (K+) dengan pemaparan asap rokok dan tanpa pemberian kefir susu sapi, rata-rata berat badan bayi tikus yaitu sebesar 1,264 gram. Pada kelompok tikus dengan perlakuan 1 (P1) yaitu tikus dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dosis 2,5 ml/KgBB/hari, didapatkan angka rata-rata berat badan bayi tikus terkecil dari kelompok perlakuan yaitu sebesar 2,031 gram. Pada kelompok perlakuan 2 (P2) dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dosis 5

ml/KgBB/hari, rata-rata berat badan bayi tikus meningkat menjadi 3,048 gr. Sedangkan untuk kelompok perlakuan 3 (P3) dengan pemaparan asap rokok dan pemberian kefir susu sapi dosis 10 ml/KgBB/hari, rata-rata berat badan bayi tikus kembali meningkat menjadi sebesar 4,09 gr. Gambaran rata-rata berat badan bayi tikus akan ditampilkan oleh grafik 5.1.



Gambar 5.1 Grafik Rata-Rata Berat Badan Bayi Tikus

Gambar 5.1 menunjukkan bahwa dengan pemberian kefir susu sapi dapat meningkatkan berat badan bayi baru lahir tikus pada kehamilan aterm. Peningkatan berat badan tertinggi yaitu pada pemberian kefir susu sapi dengan dosis 10 ml/KgBB/hari (P3). Untuk mengetahui apakah rata-rata berat badan bayi tikus tersebut berbeda secara signifikan antar perlakuan, maka selanjutnya dilakukan analisis uji *One Way Anova* ($p < 0,05$).



5.2 Analisis Data

Setelah penelitian berakhir, selanjutnya dilakukan analisis data dimana bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan pada seluruh kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) terhadap kelompok kontrol positif (kelompok dengan pemaparan asap rokok tanpa pemberian kefir susu sapi) dengan menggunakan analisis uji *One Way Anova*. Analisis data ini menggunakan program komputer SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) 23.0 for Windows.

Sebelum uji *One Way Anova* dilakukan, data akan terlebih dahulu di uji normalitas dan homogenitasnya, dimana uji ini merupakan syarat dari dapat dapat digunakannya uji *One Way Anova* pada kelompok. Berdasarkan hasil pengujian uji *Shapiro-Wilk*, sebaran data dinyatakan normal, dimana didapatkan hasil nilai uji normalitas dari seluruh kelompok yaitu $p > 0,05$. Selanjutnya untuk uji uji Levene Statistik didapatkan hasil signifikansi berupa $p = 0,271$, sehingga dapat dinyatakan bahwa data tersebut homogen. Oleh karena didapatkan hasil bahwa data yang tersebar normal dan homogen, yang merupakan syarat untuk dilakukannya uji *One Way Anova*, maka uji *One Way Anova* pun dapat dilakukan.

Hasil yang didapatkan dari uji *One Way Anova* yaitu terdapat perbedaan yang signifikan atau bermakna pada semua kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3) setelah selama 14 hari diberikan kefir susu sapi dengan dosis yang berbeda-beda dengan nilai signifikansi yaitu $p = 0,000$.

Setelah dilakukan uji *One Way Anova*, selanjutnya dilakukan *Post Hoc Test*, dimana tes ini bertujuan untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda secara signifikan atau bermakna dari hasil uji *One Way Anova* yang telah dilakukan sebelumnya. *Post Hoc Test* ini menggunakan metode uji Tukey-

HSD dan dinyatakan terdapat perbedaan yang bermakna apabila didapatkan nilai signifikansi yaitu $p < 0,05$.

Tabel 5.2 Hasil Uji Tukey HSD

p-value	K(-)	K(+)	P1	P2	P3
K (-)		0,011*	0,306	0,998	0,106
K (+)			0,446	0,006*	0,000*
P1				0,195	0,001*
P2					0,177
P3					

p-value < 0,05 adalah bermakna (*)

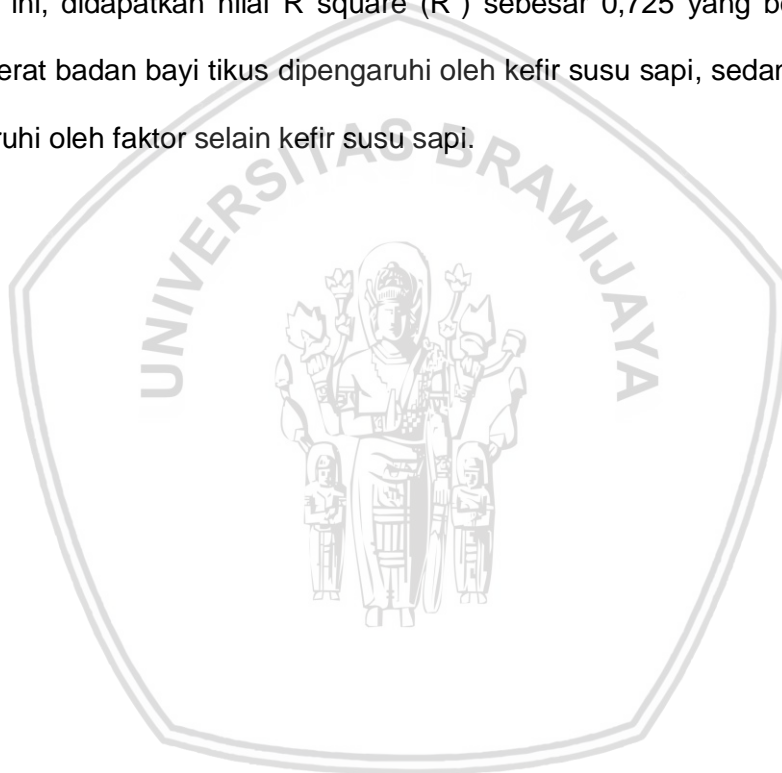
Tabel 5.2 menunjukkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan atau bermakna dimana kelompok kontrol negatif (-) lebih tinggi secara signifikan atau bermakna dibanding dengan kelompok kontrol positif (+) dengan nilai $p = 0,011$. Selanjutnya kelompok perlakuan (P2 dan P3) lebih tinggi secara signifikan atau bermakna dibandingkan kelompok kontrol positif (K+) dengan nilai masing-masing $p = 0,006$ untuk P2 dan $p = 0,000$ untuk P3. Kelompok P3 lebih tinggi secara signifikan atau bermakna dibanding dengan kelompok P1 dengan nilai $p = 0,001$. Namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan atau bermakna pada kelompok kontrol negatif (K-) dibanding dengan kelompok perlakuan (P1, P2 dan P3)

Selanjutnya, untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara pemberian kefir susu sapi dengan rata-rata berat badan bayi tikus, maka dilakukan uji Korelasi dengan Korelasi Pearson.

Hasil Sig. (2-tailed) pada uji korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan perbedaan yang bermakna antara kedua variabel dengan nilai signifikansi $p = 0,000$. Selanjutnya hasil pada uji korelasi Pearson, didapatkan nilai $p = 0,851$

(positif) yang dapat diartikan bahwa korelasi kedua variabel adalah “kuat” dan memiliki arah positif yang berarti semakin tinggi dosis kefir susu sapi yang diberikan, maka semakin berpengaruh terhadap kenaikan berat badan bayi tikus baru lahir.

Selanjutnya, dilakukan uji regresi linear sederhana yang bertujuan untuk mengukur pengaruh besarnya kefir susu sapi terhadap berat badan bayi tikus. Pada uji ini, didapatkan nilai R square (R^2) sebesar 0,725 yang berarti bahwa 72,5% berat badan bayi tikus dipengaruhi oleh kefir susu sapi, sedangkan 27,5% dipengaruhi oleh faktor selain kefir susu sapi.



BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian kefir susu sapi terhadap berat badan bayi baru lahir pada tikus bunting yang diberi paparan asap rokok sejak hari ke-5 hingga hari ke-18 kebuntingan dengan dosis yang berbeda. Kefir susu sapi merupakan salah satu dari minuman fermentasi yang diproduksi dengan menambahkan bibit kefir pada susu sapi (John dan Sirirat, 2015). Kefir memiliki antioksidan yang dapat mengurangi kadar radikal bebas di dalam tubuh (Judiono, *et al.*, 2011).

Rata-rata berat badan kelompok kontrol negatif (K-), kelompok tanpa pemaparan asap rokok atau pemberian kefir susu sapi yaitu sebesar 2,922 gram. Sedangkan untuk kelompok kontrol positif (K+) yaitu kelompok yang hanya dipapar asap rokok tanpa pemberian kefir susu sapi memiliki rata-rata berat badan bayi baru lahir sebesar 1,264 gram, ditambah dengan adanya satu ekor bayi yang mengalami *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR) pada induk tikus 2 pada kelompok K+. Perbedaan rata-rata berat badan kedua kelompok ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan berat badan pada kelompok K+ yang disebabkan oleh radikal bebas yang terkandung pada paparan asap rokok. Hasil uji Tukey HSD pada *Post Hoc Test* pun menunjukkan bahwa kelompok K- lebih tinggi secara bermakna atau signifikan dibandingkan dengan kelompok K+ dengan nilai $p=0,011$.

Asap rokok mengandung radikal bebas fase tar dan fase gas dalam jumlah besar serta oksidan lain yang dapat meningkatkan stres oksidatif

(Lykkesfeldt, 2007). Jumlah kandungan radikal bebas dalam asap rokok yang banyak ini pun dapat menyebabkan penurunan kadar antioksidan eksogen dan endogen seperti vitamin C, karoten, *Glutathione Peroxidase* (GPx), dan *Superoxide Dismutase* (SOD). Selain itu, radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok juga dapat berdampak pada molekul biologis seperti lemak, protein dan asam nukleat yang mampu mengubah status normal redoks yang kemudian mengawali dari peningkatan stres oksidatif (Phaniendra *et al.*, 2015).

Kebanyakan toksin yang terdapat pada rokok memiliki berat molekul yang rendah dan daya larut dalam airnya tinggi, sehingga dapat dengan mudah melewati plasenta (Jauniaux dan Graham, 2007). Selain mengandung radikal bebas, rokok juga memiliki kandungan utama yaitu karbon monoksida dan nikotin yang dapat mempengaruhi perkembangan janin di dalam kandungan, karena nikotin dan karbon monoksida di dalam rokok dapat menghambat distribusi nutrisi dari ibu ke janin (Proverawati, 2012). Karbon monoksida akan terabsorpsi ke dalam tubuh ibu secara langsung, sehingga kapasitas oksigen dalam darah ibu pun akan berkurang. Hal ini dikarenakan hemoglobin memiliki kemampuan untuk mengikat karbon monoksida yang jauh lebih besar dibandingkan dengan kemampuan untuk mengikat oksigen, kemudian membentuk *Carboxyhemoglobin* (HbCO), yang mengurangi afinitas untuk oksigen dan menghalangi pelepasan oksigen ke dalam jaringan janin. Nikotin dalam rokok menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah arteri rahim yang dapat mengakibatkan buruknya transpor zat-zat yang melalui darah seperti, oksigen dan glukosa ke jaringan janin sehingga berdampak pada berkurangnya area pertukaran akibat dari hipoksia dan iskemia janin yang menyebabkan berat badan lahir rendah. Hal ini dikarenakan pertumbuhan janin yang bergantung pada transportasi nutrisi

yang melewati plasenta (Jones dan Kristin, 2006; Bell *et al*, 2007; Sbrana *et al.*, 2011; Mannoci *et al.*, 2014).

Efek dari asap rokok terhadap berat badan bayi baru lahir yang rendah, ditunjukkan oleh Indah (2010) dalam penelitiannya yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan risiko kejadian BBLR yang berkaitan dengan paparan asap rokok. Dilaporkan bahwa seorang ibu yang terpapar asap rokok, memiliki risiko untuk melahirkan bayi dengan berat lahir rendah sebesar 7,36 kali lebih besar dibandingkan dengan ibu yang tidak terpapar asap rokok (Indah, 2010). Penelitian lain yang mendukung efek dari paparan asap rokok terhadap penurunan berat badan yaitu pada penelitian Jung Ko *et al* (2014) yang menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan berat badan bayi sekitar 70,47 – 398,34 gram pada kelompok yang merokok dibandingkan dengan kelompok yang tidak merokok (Jung Ko *et al.*, 2014).

Hasil dari rata-rata berat badan bayi baru lahir tikus pada kelompok perlakuan menunjukkan kenaikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (+). Pada kelompok P1, kelompok dengan pemberian kefir susu sapi dengan dosis 2,5 ml/KgBB/hari dan paparan asap rokok, didapatkan rata-rata berat badan bayi yaitu sebesar 2,032 gram. Pada kelompok P2, kelompok dengan pemberian kefir susu sapi dosis 5 ml/KgBB/hari dan pemaparan asap rokok, rata-rata bayi baru lahir yang didapatkan yaitu 3,048 gram. Sedangkan pada kelompok P3 dengan pemberian kefir susu sapi dosis 10 ml/KgBB/hari dan dengan pemaparan asap rokok, didapatkan hasil rata-rata berat badan bayi yaitu 4,09 gram.

Berdasarkan hasil uji Tukey HSD, didapatkan kelompok P1 memiliki perbedaan, namun tidak signifikan atau bermakna jika dibandingkan kelompok

kontrol (+) dengan nilai $p=0,446$ meskipun terdapat kenaikan rata-rata berat badan bayi tikus sebanyak 768 gram dari kelompok kontrol (+). Demikian pula bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (-) dimana terdapat perbedaan namun tidak signifikan atau bermakna dengan nilai $p=0,306$. Selanjutnya kelompok P2 lebih tinggi secara signifikan atau bermakna dibanding kelompok kontrol (+) dengan nilai $p=0,006$, memiliki perbedaan kenaikan berat badan sebanyak 1,784 gram, namun kelompok P2 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (-) maka terdapat perbedaan meskipun tidak signifikan atau bermakna dengan nilai $p=0,998$. Namun dengan pemberian dosis 5ml/KgBB/hari pada kelompok P2 ini rupanya didapatkan satu ekor bayi yang mati pada induk 4. Kemudian kelompok P3 lebih tinggi secara signifikan atau bermakna dibanding kelompok kontrol (+) dengan nilai $p=0,000$, sedangkan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (-) juga terdapat perbedaan namun tidak signifikan atau bermakna dengan nilai $p=0,106$. Pada kelompok P3, rata-rata berat badan bayi baru lahir tikus yaitu sebesar 4,09 gram dan memiliki kenaikan berat badan sebanyak 2,826 gram dari berat lahir rata-rata kelompok kontrol (+). Kelompok P1 lebih rendah secara signifikan atau bermakna dibandingkan kelompok P3 dengan nilai $p=0,001$, serta kelompok P2 dibandingkan kelompok P3 memiliki perbedaan namun tidak signifikan atau bermakna dengan nilai $p=0,177$. Dengan demikian, maka kelompok P1, P2 dan P3 tidak berbeda secara signifikan atau bermakna jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (-) dimana dapat diartikan bahwa kelompok P1, P2 dan P3 memiliki rata-rata berat badan bayi baru lahir yang berada dalam satu kelompok dengan kelompok kontrol (-).

Hasil uji analisis korelasi pada uji Sig. (2-tailed) menunjukkan hasil bahwa terdapat korelasi atau hubungan antara pemberian kefir susu sapi terhadap berat

badan bayi baru lahir yang telah dipapar asap rokok dengan nilai signifikansi $p=0,000$. Sedangkan dengan menggunakan uji korelasi Pearson pun didapatkan nilai $p=0,851$ dengan arah positif yang berarti pemberian kefir susu sapi memiliki pengaruh yang kuat pada kenaikan berat badan lahir bayi tikus, dimana semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin tinggi pula kenaikan berat badan lahir bayi tikus. Kemudian pada uji regresi linear sederhana didapatkan nilai R square sebesar 0,725 yang berarti bahwa 72,5% kefir susu sapi mempengaruhi berat badan bayi tikus, sedangkan 27,5% dipengaruhi oleh faktor selain kefir susu sapi.

Kefir susu sapi adalah hasil dari fermentasi susu sapi, didapatkan dengan menambahkan bibit kefir yang merupakan kombinasi dari bakteri dan ragi di dalam matriks simbiotik secara langsung ke dalam susu sapi (John dan Sirirat, 2015). Kefir mengandung banyak zat gizi seperti kelompok vitamin B (vitamin B1, B2 dan B5), vitamin A, C, E dan vitamin D, serta protein, lemak dan mineral yang lebih mudah dicerna dan tidak menimbulkan masalah pencernaan walaupun dikonsumsi dalam jumlah yang besar (Farnworth, 2003; Frias *et al.*, 2017). Selain itu, kefir juga mengandung antioksidan yang lebih meningkat dibandingkan dengan susu (Ide, 2008). Kandungan antioksidan dalam kefir pun ditunjukkan oleh Liu *et al* (2005) dimana kefir memiliki kemampuan yang bagus untuk mengikat radikal bebas melalui tes DPPH (Liu *et al.*, 2005).

Pada penelitian ini, kefir sebagai antioksidan yang mencegah efek dari radikal bebas yang dihasilkan oleh paparan asap rokok yang diberikan pada tikus bunting. Antioksidan yang terkandung dalam kefir menetralkan molekul peroksida dan akan mengaktifkan sistem antioksidan tubuh yang mampu mencegah

oksidasi, mengurangi radikal hidroksil, superoksida dan peroksida (Judiono *et al.*, 2011).

Pada kelompok P1, P2 dan P3 yang telah dipapar asap rokok, akan terjadi peningkatan kadar radikal bebas akibat dari paparan asap rokok dalam tubuhnya. Radikal bebas serta kandungan dari asap rokok seperti nikotin dan karbon monoksida ini akan memberikan permasalahan berupa vasokonstriksi pembuluh darah arteri rahim, berkurangnya kadar oksigen dalam tubuh serta meningkatkan stres oksidatif pada tikus yang berpotensi untuk menurunkan berat badan lahir bayi tikus (Jones dan Kristin, 2006; Sbrana *et al.*, 2011; Mannoci *et al.*, 2014). Namun, dengan pemberian kefir susu sapi, terjadi aktivitas antioksidan dengan cara memberikan atom hidrogen NADP yang akan mengurangi radikal bebas yang ada lebih lanjut. Antioksidan pada kefir juga mengurangi proses peroksidasi MDA (Judiono *et al.*, 2011). Selain itu, kefir juga akan mengikat radikal bebas yang terkandung di dalam tubuh tikus dan substansi donor proton yang dapat menjadi perlindungan untuk melawan proton radikal bebas (Liu *et al.*, 2005).

Kemampuan kefir susu sapi sebagai antioksidan ditunjukkan juga oleh penelitian Guven *et al* (2003) yang menunjukkan pada tes toksisitas pada tikus dengan *Carbon Tetrachloride* (CCL₄) didapatkan hasil bahwa kefir memiliki efek antioksidan yang lebih baik dibandingkan dengan vitamin E (Guven *et al.*, 2003). Selanjutnya pada penelitian Ozcan *et al* (2009) menunjukkan bahwa terjadi pengurangan kadar MDA dan peningkatan *Glutathione Peroxidase* (GPx) pada tikus yang distimulasi stres oksidatif dan diberikan suplementasi kefir selama 6 bulan. Judiono *et al* (2011) juga menunjukkan hasil yang sama dimana dengan suplementasi kefir secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA serta

meningkatkan kapasitas antioksidan (Judiono *et al.*, 2011). Selanjutnya, adanya aktivitas antioksidan pada kefir susu sapi pun didukung oleh penelitian Arinda (2018) terkait pengaruh kefir susu sapi terhadap kadar MDA di plasenta, yang menunjukkan hasil bahwa kefir susu sapi mampu menurunkan kadar MDA di plasenta tikus bunting yang dipapar asap rokok (Arinda, 2018). Penelitian Safitri (2018) menunjukkan hasil bahwa kefir susu sapi memiliki kemampuan untuk meningkatkan kadar antioksidan endogen yaitu *Superoxide Dismutase* (SOD) pada plasenta tikus bunting yang dipapar asap rokok (Safitri, 2018). Kemampuan kefir susu sapi dalam menurunkan kadar MDA yang merupakan salah satu hasil dari peroksidasi lipid yang dapat menyebabkan kerusakan, serta kemampuan dalam meningkatkan kadar SOD pada plasenta tikus bunting yang dipapar asap rokok, mampu mencegah terjadinya penurunan berat badan bayi baru lahir akibat paparan asap rokok. Radikal bebas akibat paparan asap rokok pada tubuh induk tikus meningkatkan kadar radikal bebas pada plasenta, yang dapat diukur dengan tingginya kadar MDA pada plasenta sebagai parameter peroksidasi lipid. Tingginya kadar radikal bebas ini menyebabkan terjadinya stres oksidatif akibat ketidakmampuan antioksidan dalam tubuh untuk mengkompensasi tingginya kadar radikal bebas yang ada, yang memicu terjadinya kerusakan plasenta yang berujung pada insufisiensi nutrisi dan oksigen yang dapat menyebabkan terjadinya berat badan lahir rendah. Namun, kefir susu sapi mengurangi kadar radikal bebas, yang ditunjukkan dengan penurunan kadar MDA dan peningkatan kadar SOD pada plasenta tikus bunting yang dipapar asap rokok, sehingga mencegah peningkatan stres oksidatif dan mencegah terjadinya berat badan lahir rendah (Arinda, 2018; Safitri, 2018).

Pada penelitian ini, berdasarkan uji Tukey HSD kelompok P2 dan P3 memiliki perbedaan namun tidak signifikan atau bermakna dimana kedua kelompok ini telah kembali ke kelompok dengan berat badan lahir normal, sehingga dosis kefir susu sapi pada kelompok P2 lebih efisien dalam mencegah terjadinya penurunan berat badan lahir bayi tikus.

Berdasarkan dari pembahasan diatas maka kefir susu sapi memiliki efek antioksidan dan dapat ditarik kesimpulan bahwa hipotesis mengenai pengaruh dari pemberian kefir susu sapi untuk mencegah terjadinya penurunan berat badan lahir rendah (BBLR) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) bunting yang dipapar asap rokok **terbukti** dan **dapat diterima**.

Adapun keterbatasan yang terdapat pada penelitian ini yaitu:

1. Pakan yang diberikan kepada tikus sudah secara *adlibitum*, namun kemampuan masing-masing tikus untuk makan berbeda sehingga tidak semua tikus menghabiskan seluruh pakan yang diberikan
2. Tidak terdapat kelompok tikus bunting yang hanya diberikan kefir susu sapi tanpa pemaparan asap rokok demi melihat pengaruh kefir susu sapi saja terhadap berat badan bayi baru lahir demi menunjang penerapan klinis penggunaan kefir susu sapi pada ibu hamil
3. Terdapat faktor lain yang tidak terkontrol seperti adanya tikus yang mati secara mendadak tanpa diketahui penyebabnya.

BAB 7

PENUTUP

7.1 KESIMPULAN

Pemberian kefir susu sapi berpengaruh terhadap pencegahan terjadinya berat badan lahir rendah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) bunting yang dipapar asap rokok.

7.2 SARAN

Adapun saran yang dapat diberikan terkait yang dapat dilakukan pada penelitian selanjutnya, yaitu:

1. Penambahan kelompok tikus yang hanya diberikan kefir susu sapi tanpa pemaparan asap rokok untuk melihat pengaruh dari kefir susu sapi saja terhadap berat badan bayi baru lahir demi menunjang penerapan klinis kefir susu sapi pada ibu hamil
2. Pengukuran biomarker antioksidan pada kefir susu sapi untuk mengetahui seberapa besar pengaruh antioksidan kefir susu sapi dalam menangkal radikal bebas.

DAFTAR PUSTAKA

- Antonius, P.H., Hegar B., Handyastuti S., 2010. *Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Indonesia jilid 1*. Jakarta: IDAI.
- Arinda M.P., 2018. *Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Penurunan Kadar MDA (Malondialdehida) pada Plasenta Tikus (Rattus novergicus) Bunting yang Dipapar Asap Rokok*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
- Bamforth C.W. dan Ward R.E., 2014. *The Oxford Handbook of Food Fermentation*, Oxford University Press, New York.
- Bansal M. dan Naveen K., 2014. *Oxidative Stress Mechanisms and their Modulation*, Springer New Delhi Heidelberg, India.
- Bell M.L., Ebisu K., Belanger K., Ambient Air Pollution and Low Birth Weight in Connecticut and Massachusetts, *Enviromental Health Perspectives*, 2007; 115(7); 1118–1124.
- Blackburn S.T., 2012. *Maternal, Fetal and Neonatal Physiology: a Clinical Perspective, 4th ed*, Elsevier Saunders, United States of America.
- Chattopadhyay S.K. dan Narayasaswamy M., 2009. *Midwifery*. BI Publications Pvt Ltd, New Delhi.
- Cunningham F.G., Kenneth J.L., Steven L.B., John C.H., Dwight J.R., Catherine Y.S., 2009. *Obstetri William ed 23*. Brahm U., 2014, EGC, Jakarta.
- Dasgupta A. dan Kimberly K., 2014. *Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements: Prevention and Treatment of Disease*. Elsevier, USA.
- Dejmek J., Ivo S., Katerina P., Radim J.S., The Exposure of Nonsmoking and Smoking Mothers to Environmental Tobacco Smoke during Different Gestational Phases and Fetal Growth. *Enviromental Health Perspectives*, 2002, 110: 601-606.
- Departemen Kesehatan RI., 2011. *Rokok Membunuh Lima Juta Orang Setiap Tahun*. From: <http://www.depkes.go.id/article/print/447/rokok-membunuh-lima-juta-orang-setiap-tahun.html> diakses pada: 30 November 2016.
- Droge Wulf., Free Radicals in Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev*, 2002, 82: 47-95.
- Farnworth Edward R., 2003. *Handbook of Fermented Functional Foods*. CRC Press, New York.

- Farnworth Edward. R., 2008. *Handbook of Fermented Functional Foods, 2nd Ed.* CRC Press, New York.
- Farrer H., 1999. *Perawatan Maternitas Ed 2.* Andry Hartono (penerjemah), 2001, EGC, Jakarta.
- Fayol L., Gulian J.M., Dalmaso C., Calaf R., Simeoni U., Millet V., Antioxidant Status of Neonates Exposed in Utero to Tobacco Smoke. *Biology of the Neonates*, 2005, 87 (2): 121-126.
- Frias J., Cristina M.V., Elena P., 2017. *Fermented Food in Health and Disease Prevention*, Elsevier Inc, USA.
- Gamagitta L.P., 2016. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Naga Merah (Hylocercus polurhizus) terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir (BBL) Tikus Putih Strain Wistar (Rattus novergicus) Bunting yang Terpapar Asap Rokok.* Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
- Guyen A. dan Gulmez M., The Effect of Kefir on the Activities of GSH-Px, GST, CAT, GSH and LPO Levels in Carbon Tetrachloride-Induced Mice Tissues. *J. Veterinary Medicine*, 2003, B 50: 412-416.
- Gutteridge J.M.C. dan Barry H., Free Radicals and Antioxidants in the Year 2000: a Historical Look to The Future. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 2000, 899:136-147.
- Haeussner E., Schmitz C., Van K.F., Frank H.G., Birth Weight Correlates with Size but not with Shape of The Normal Human Placenta. *Placenta*, 2013, 34: 574-582.
- Haustein K.O., 2003. *Tobacco or Health: Physiological and Social Damage caused by Tobacco Smoking.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York.
- Hubrecht R. dan Kirkwood J., 2010. *The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals ed.8.* John Wiley & Sons Ltd, USA.
- Hui Y.H., Lisbeth M.G., Ase S.H., Jytte J., Wai K.N., Peggy S.S., et al., 2004. *Handbook of Food and Beverage Fermentation Technology.* Marcel Dekker, Inc, New York.
- Ide, P., 2008. *Health Secret of Kefir.* PT Elex media Komputindo, Jakarta.
- Indah A.P., 2010. *Pengaruh Paparan Asap Rokok pada Ibu Hamil (Perokok Pasif) terhadap terjadinya Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) Studi Kasus di IRD Obgyn dan Irna Obgyn RSUD Dr. Irna Soetomo Surabaya.* Skripsi. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya.

- lorio E.L., The Measurement of Oxidative Stress. International Observatory of Oxidative Stress, Free Radicals and Antioxidant Systems. *Special supplement to Bulletin*, 2007.
- Jauniaux E. dan Burton G.J., Morphological and Biological Effects of Maternal Exposure to Tobacco Smoke on Feto-Placental Unit. *Early Human Development*, 2007, 83: 699-706.
- John S.M. dan Sirirat D., *Properties and Benefits of Kefir -A review*, 2015, 37 (3): 275-282.
- Jones R., Kristin H.L., 2006. *Human Reproductive Biology*, 3rd ed, Elsevier, United States of America.
- Judiono., Djokomoeljanto., Hadisaputro., Effects of Oral Clear Kefir Probiotics on Glycemic Status, Lipid Peroxidation, Antioxidative Properties of Streptozotocin Induced Hyperglycemia Wistar Rats. *Gizi Indonesia*, 2011, 34(1): 1-6.
- Jung Ko T., Li Y.T., Li C.C., Shu J.Y., Cheung L., Chien Y.C., *et al.*, Parental Smoking during Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatrics and Neonatology*, 2014, 55: 20-27.
- Kementerian Kesehatan RI., 2013. *Infodatin: Perilaku Merokok Masyarakat Indonesia Berdasarkan Riskesdas 2007 dan 2013*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Kementerian Kesehatan RI., 2015. *Profil Kesehatan Indonesia 2014*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- KeVICIUS, L.A dan Sarkinas A., A Studies on The Growth Conditions and Composition of Kefir Grain as a Food and Forage Biomass. *Diary Sci Abs*, 2004, 66.
- Khattar D., Shally A., and Vinita D., Residential Environmental Tobacco Smoke Exposure during Pregnancy and Low Birth Weight of Neonates: Case Control Study in a Public Hospital in Lucknow, India. *Environmental Tobacco Smoke and LBW*, 2013, 50: 134-138.
- Hubrecht R.C. and James K., 2010. *The UFAW Handbook on The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals*, 8th ed, Blackwell Publishing Ltd, USA.
- Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L., 2007. *Robins Buku Ajar Patologi Vol 1 Ed 7*, Awal P., Brahm U.P., Toni P. (penerjemah), EGC, Jakarta.

- Lee M., Ahn K., Kwon O., Kim M., Lee Y., Oh S., *et al.*, Anti-inflammatory and Anti-allergenic Effects of Kefir in a Mouse Asthma Model. *Immunobiology*, 2007, 212: 647-654.
- Leveno K.J., Cunningham F.D., Norman F.G., James M.A., Bloom S.L., Brian M.C., *et al.*, 2003. *Obstetri William: Panduan Ringkas ed 21*, Brahm U. (penerjemah), 2009, EGC, Jakarta.
- Liu J.R., Yuh Y.L., Ming J.C., Li J.C., Chin W.L., Antioxidative Activities of Kefir. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2005, 18 (4): 567-573.
- Lopitz O.F., Rementeria A., Elguezabal N., Garaizar J., Kefir: A Symbiotic Yeast-bacteria Community with Alleged Healthy Capabilities. *Rev Iberoam Micol*, 2006, 23(2): 67-74.
- Lykkesfeldt Jens., Malondialdehyde as Biomarkers of Oxidative Damage to Lipids Caused by Smoking. *Clinica Chimica Acta*, 2007, 280: 50-58.
- Magee B.D., Hattish D., Kivel N.M., Role of Smoking in Low Birth Weight. *J Reprod Med*, 2004, 49: 23-27.
- Mangoenprasodjo S.A., 2005. *Hidup Sehat tanpa Asap Rokok*. Pradipta Publishing, Yogyakarta.
- Mannoci A., Claudia V., Leda S., Giuseppina P., Azzura M., Grace R., *et al.*, Maternal Smoking and Socio-Demographic Character in Correlation with Low Birth Weight: A Turin (Piedmont) Study. *Public Health and Infectious Diseases*, 2014, 53: 221-225.
- Neeraj J.P., Sheena S., Joydeep S., Role of Free Radicals and Antioxidants in Human Health and Disease, *Healthcare* 2013, 5(19): 14-22.
- Niu Z., Xie., Wen X., Tian F., Ding P., He Y., *et al.*, Placenta Mediates The Association Between maternal Second-hand Smoke Exposure During Pregnancy and Small for Gestational Age. *Placenta*, 2015, 36: 876-880.
- Olinescu R and Smith T., 2002. *Free Radicals in Medicine*. Nova Science Publisher, Inc, New York.
- Olsen I.E., Sue A.G., Louise L., Reese H.C., Babette S.Z., New Intrauterine Growth Curves Based on United States Data. *Pediatrics*, 2010, 125 (2): e214-e224.
- Otles S dan Cagindi O., Kefir: A Probiotic Dairy-Consumption, Nutritional dan Therapeutic Aspects. *Pakistan Journal of Nutrition*, 2003, 2(2): 54-59.
- Ozcan A., Kaya N., Atakisi O., Karapehlivan M., Atakisi E., Cenesiz S., Effect of Kefir on the Oxidative Stress Due to Lead in Rats. *Journal of Applied Animal Research*, 2009, 35: 91-93.

- Panglossi H.V., 2006. *Antioxidants: New Research*. Nova Science Publisher Inc, New York.
- Park Y.W dan George F.W.H., 2013. *Milk and Dairy Products in Human Nutrition: Production, Composition and Health*. Wiley-Blackwell, USA.
- Phaniendra A., Dinesh B.J., Latha P., Free Radicals: Properties, Sources, Targets and The Implication in Various Disease. *India Journal Clinical Biochemist*, 2015, 30(1): 11-26.
- Prado M.R., Lina M.B., Luciana P.S.V., Cristine R., Guillermo R.C., Vanete T.S., et al., Milk Kefir: Composition, Microbial Cultures, Biological Activities and Related Products. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6 (1177et: 1-10).
- Prasetyastusi, Sunarti., Vitamin E dan Malondialdehid Darah Wanita Hamil di Daerah Endemik Gondok di Jawa Tengah. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 2008, 24: 65-68.
- Proverawati A dan Eni R., 2012. *Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS)*. Nuha Medika, Yogyakarta.
- Punaro G.R., Maciel F.R., Rodrigues A.M., Rogero M.M., Bogsan C.S., Oliveira M.N., et al., Kefir Administration Reduced Progression of Renal Injury in STZ-diabetic Rats by Lowering Oxidative Stress. *Nitric Oxide*, 2014, 37c: 53-60.
- Rodrigues K.I., Caputo L.R.G., Carvalho J.C.T., Evangelista J., Schneedorf J.M., Antimicrobial and Healing Activity of Kefir and Kefiran Extract. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2005, 25:404-408.
- Rogers J.M., Tobacco and Pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 2009, 28: 152-160.
- Safitri D.N., 2018. *Pengaruh Kefir Susu Sapi terhadap Peningkatan Aktivitas SOD (Super Oxide Dismutase) pada Plasenta Tikus (Rattus novergicus) Bunting yang Dipapar Asap Rokok*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
- Sancho J.G. dan Salvado M.J., 2017. *Gastrointestinal Tissue: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*, Elsevier Science & Technology Books, United States.
- Sari, Oktipa., 2012. *Pemberian Susu Kedelai Fermentasi pada Tikus Putih (Rattus novergicus) Bunting atau Menyusui terhadap Kinerja Reproduksi Anak Jantan*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor, Bogor.

- Sastrawinata, Sulaiman., 2005. *Ilmu Kesehatan Reproduksi: Obstetri Patologi ed.2*, EGC, Jakarta.
- Sbrana E., Melissa A.S., Adi R.A., Hal K.H, Joan E.M., Lauren P., *et al.*, Maternal Tobacco Use is Associated with Increased Markers of Oxidative Stress in The Placenta. *Am J Obstetry adn Gynecology*, 2011, 205: 246.e1-246.e7.
- Seydim G.S. dan Grene A., Comparison of Amino Acid Profiles of Milk, Yoghurt and Trkish Kefir. *Milchwissenschaft*, 2003, 58: 158-160.
- Steinmetz M.P. dan Benzel E.C., 2016. *Benzel's Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance and Management 4th ed*, Elsevier, Philadelphia.
- Su F.C., Lee M.C., Hsieh W.S., Chang P.J., Guo Y.L., Hurng B.S., *et al.*, The Effect of Prenatal and Postnatal Enviromental Tobacco Smoke Exposure on Infant Health. *Taiwan Journal of Public Health*, 2007, 26(6): 472-481.
- Tamboyang, Jan., 2000. *Patofisiologi untuk Keperawatan*. EGC, Jakarta.
- United Nations Children's Fund., 2012. *Ringkasan Kajian Kesehatan Ibu dan Anak*. From: [https://www.unicef.org/indonesia/id/A5 - B Ringkasan Kajian Kesehatan REV.pdf](https://www.unicef.org/indonesia/id/A5_-_B_Ringkasan_Kajian_Kesehatan_REV.pdf) diakses pada Minggu, 01 April 2017.
- Ward C., Sarah L., Tim C., Prevalence of Maternal Smoking and Enviromental Tobacco Smoke Exposure During Pregnancy and Impact on Birth Weight: Retrospective Study Using Millenium Cohort. *BMC Public Health*, 2007, 7:81.
- Widiartini W., Eka S., Ana S., Ita M.R., Eko P., Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus novergicus*) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. (online) from: <http://artikel.dikti.go.id/index.php/PKMK/article/download/149/150> diakses pada Minggu, 11 Juni 2017.
- World Health Organization and United Nations Children's Fund., 2004. *Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates*. UNICEF, New York.
- World Health Organization., 2011. *Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011*. WHO, Jakarta.
- Wolfensohn S dan Lloyd M., 2013. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare 4th ed*. John Wiley & Sons Ltd, USA.

Zeldovich V.B., Jennifer R.R., Mirhan K., Peter L., Anna I.B., Invasive Extravillous Trophoblasts Restrict Intracellular Growth and Spread of *Listeria monocytogenes*, *PLoS Pathogens*, 2011, 7 (3): 1-11.

