

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1 Kehamilan

Kehamilan adalah pertemuan dan persenyawaan antara sel telur (ovum) dan sel mani (spermatozoa). Kehamilan secara umum ditandai dengan aktivitas otot polos miometrium yang relatif tenang yang membutuhkan pertumbuhan dan perkembangan janin intrauterin sampai dengan kehamilan aterm. Dalam masa kehamilan, kebutuhan zat gizi meningkat untuk memenuhi kebutuhan pertumbuhan dan perkembangan janin, pemeliharaan dan kesehatan ibu, serta persediaan untuk masa laktasi, baik untuk janin maupun ibu (misalnya, persediaan zat besi, protein, dan kalsium) (Saminem, 2008 ; Prawirohardjo, 2009).

2.2 Berat Bayi Lahir Rendah (BBLR)

Definisi bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) adalah bila berat badannya kurang dari 2500 gram. Sebelum tahun 1961, berdasarkan berat badan saja, dianggap bayi prematur atau berdasarkan umur kehamilan, yaitu 37 minggu. Ternyata tidak semua bayi dengan berat badan lahir rendah, bermasalah sebagai prematur, tetapi terdapat beberapa kriteria sebagai berikut.

1. Berat badan lahir rendah, sesuai dengan umur kehamilannya, menurut perhitungan hari pertama haid terakhir.

2. Bayi dengan ukuran kecil masa kehamilan (KMK), artinya bayi yang berat badannya kurang dari persentil ke-10 dari berat sesungguhnya yang harus dicapai, menurut umur kehamilannya.
3. Atau berat badan lahir rendah ini disebabkan oleh kombinasi keduanya, artinya:
 - a. Umur hamilnya belum waktunya untuk lahir.
 - b. Tumbuh kembang intrauterin, mengalami gangguan sehingga terjadi kecil untuk masa kehamilannya (Manuaba, 2007).

2.2.1 Dismaturitas

Menurut WHO prematur diganti menjadi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) (Hamidah, 2009). Hal ini karena tidak semua bayi dengan berat kurang dari 2500 gram pada waktu lahir adalah bayi prematur, (Hamidah, 2009). Menurut WHO bayi lahir hidup yang dilahirkan sebelum 37 minggu dari hari pertama menstruasi terakhir disebut prematur (Behrman, 1999).

Pada kongres European Perinatal Medicine II di London kehamilan (1970) dibuat keseragaman dalam sebagai berikut:

- a) Bayi kurang bulan: bayi dengan masa kehamilan kurang dari 37 minggu (259 hari)
- b) Bayi cukup bulan: bayi dengan masa mulai dari 37 minggu – 42 minggu (259 – 293 hari)
- c) Bayi lebih bulan: bayi dengan masa kehamilan mulai dari 42 minggu atau lebih (294 hari atau lebih) (Hamidah, 2009).

Istilah dismaturitas mengacu kepada sindrom dimana tahap perkembangan bayi kurang daripada yang diharapkan untuk periode kehamilan

tersebut atau keadaan ini memperlihatkan perubahan yang bersifat kemunduran atau (regresi) dan tanda-tanda hipoksia intrauterin (Oxorn, 2010).

2.2.2 Faktor Penyebab BBLR

Faktor – faktor yang menyebabkan terjadinya persalinan preterm atau berat badan lahir rendah adalah:

1. Faktor ibu
 - a. Gizi saat hamil yang kurang
 - b. Umur kurang dari 20 tahun atau diatas 35 tahun
 - c. Jarak hamil dan bersalin terlalu dekat
 - d. Penyakit menahun ibu: hipertensi, jantung, gangguan pembuluh darah (perokok)
 - e. Faktor pekerja yang terlalu berat
2. Faktor kehamilan
 - a. Hamil dengan hidramnion
 - b. Hamil ganda
 - c. Perdarahan antepartum
 - d. Komplikasi hamil: pre eklampsia/ eklampsia, ketuban pecah dini (Manuaba, 1998).

Ada korelasi yang positif kuat antara kelahiran prematur maupun IUGR dengan status sosioekonomi yang rendah. Pada keluarga yang status sosioekonomi nya rendah, kasus-kasus kurang gizi, anemia dan penyakit pada ibu; perawatan prenatal yang tidak adekuat, adiksi obat; komplikasi obstetrik; dan riwayat inefisiensi reproduktif ibu (infertilitas relatif, aborsi, lahir mati, bayi prematur atau berat badan lahir rendah); insidennya relatif tinggi. Faktor-faktor terkait lainnya seperti keluarga dengan orang tua tunggal, kehamilan pada umur

belasan tahun, jarak waktu kehamilan yang dekat, dan ibu-ibu yang sebelumnya telah melahirkan lebih dari 4 anak juga lebih sering ditemukan. Perbedaan sistematis pada pertumbuhan janin juga telah diuraikan dalam kaitannya dengan ukuran ibu, urutan kelahiran, berat badan saudara kandungnya, kelas sosial, kebiasaan merokok ibu, dan faktor-faktor lainnya. Tingkat Perbedaan berat badan pada berbagai populasi lebih disebabkan oleh lingkungan (ekstra janin); bukan akibat perbedaan genetik dalam kemampuan untuk bertumbuh, yang penentuannya sukar. Bayi lahir prematur yang berat badan lahir rendah nya sesuai umur kehamilan pretermnya, biasanya dihubungkan dengan keadaan medis dimana terdapat ketidakmampuan uterus untuk mempertahankan janin, gangguan pada perjalanan kehamilan pelepasan plasenta prematur, rangsangan tidak pasti yang menimbulkan kontraksi efektif pada uterus sebelum kehamilan mencapai umur cukup bulan (Berhman, 1999).

Penyebab kelahiran preterm yang dapat diidentifikasi:

1. Janin

- a. Gawat janin
- b. Kehamilan multiple
- c. Eritroblastosis
- d. Hidrops nonimun

2. Plasenta

- a. Plasenta previa
- b. Absorptio plasenta

3. Uterus

- a. Uterus bikornus
- b. Serviks tidak kompeten (dilatasi prematur)

4. Ibu
 - a. Pre eklampsia
 - b. Penyakit medis yang kronis (misalnya, penyakit jantung, sianosis, penyakit ginjal)
 - c. Infeksi (misalnya, listeria monocytogenes, streptokokus grup B, infeksi saluran kencing, korioamnionitis)
 - d. Penyalahgunaan obat (misalnya, kokain)
5. Lainnya
 - a. Ketuban pecah prematur
 - b. Polihidramnion
 - c. Latrogenik (Berhman, 1999).

Infeksi bakteri bergejala (streptokokus grup B, listeria monocytogenes) atau tidak bergejala (*Ureaplasma urolyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia*, *Gardnerella vaginalis*) pada cairan amnion dan ketuban (korioamnionitis) dapat memicu mulainya kelahiran preterm. Produk-produk bakteri dapat merangsang produksi sitokin lokal (interleukin-6, prostaglandin), yang dapat menimbulkan kontraksi uterus prematur atau respon peradangan lokal dengan akibat ketuban pecah setempat. Terapi antibiotika yang tepat mengurangi risiko infeksi pada janin dan dapat memperpanjang kehamilan. Penggunaan agonis reseptor b-simptomimetik (ritodrin, terbutalin) tidak dapat mencegah kelahiran prematur. Agen lainnya (indometasin) memiliki komplikasi neonatus yang bermakna (enterokolitis nekrotikans), sedangkan antagonis oksitosin masih berada dalam stadium perkembangan eksperimental. IUGR dihubungkan dengan keadaan medis yang mengganggu; sirkulasi dan efisiensi plasenta, perkembangan atau

pertumbuhan janin atau kesehatan umum dan nutrisi ibu. Banyak faktor yang lazim, baik pada bayi yang dilahirkan secara prematur maupun yang dilahirkan dengan berat badan lahir rendah, dihubungkan dengan IUGR. IUGR mungkin merupakan respon janin normal terhadap kehilangan nutrisi atau oksigen. Karena nya masalah nya bukan pada IUGR nya, tetapi agaknya pada risiko malnutrisi atau hipoksia yang terus menerus. Serupa hal nya dengan beberapa kelahiran preterm yang menandakan perlunya persalinan awal karena lingkungan intrauterin berpotensi merugikan (Berhman, 1999).

2.2.3 Plasenta

2.2.3.1 Embriologi Plasenta

Embriologi plasenta adalah sebagai berikut.

a. Organisasi plasenta

Istilah *hemokorial* merujuk pada plasentasi manusia. Istilah ini berasal dari kata hemo yang merujuk pada darah ibu, yang secara langsung merendam sinsitiotrofoblas, dan korio untuk korion (plasenta). Istilah lama, hemokorioendotelial, muncul karena jaringan korionik dipisahkan dari darah janin oleh dinding endothelial kapiler janin yang melintasi inti vilus (Cunningham, et al, 2012).

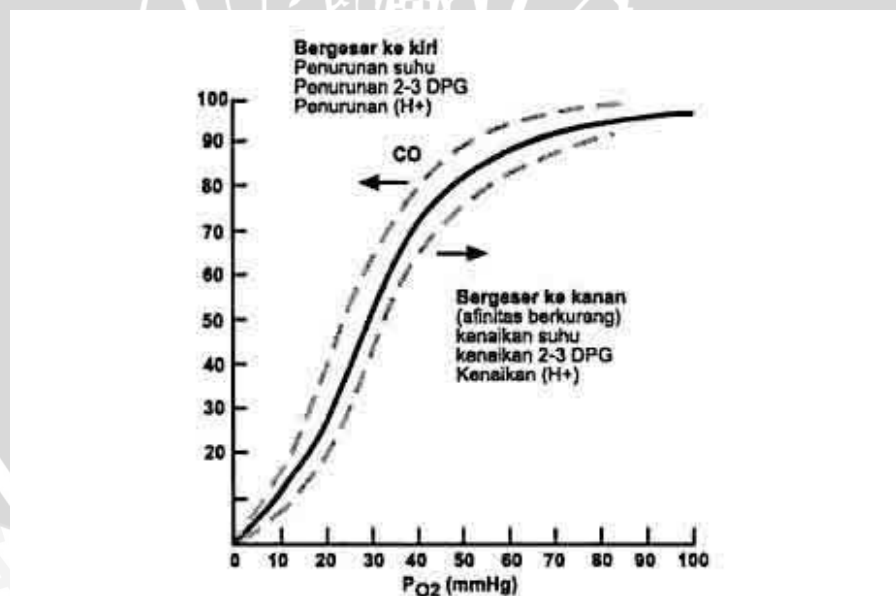
b. Vili Korionik

Sejak hari ke 12 pasca fertilisasi, vilus korionik dapat dikenali untuk pertamakalinya. Khorda mesenkimal yang berasal dari mesoderm ekstraembrionik menginvasi kolom trofoblas yang padat, untuk membentuk vilus sekunder. Setelah dimulainya angiogenesis dalam inti mesenkimal; vili yang terbentuk dinamakan vilus tersier. Meskipun sinus venosus maternal telah terbuka pada masa implantasi dini, darah arteri maternal tidak

memasuki ruang intervulus hingga sekitar hari ke 15. Namun, pada sekitar hari ke 17, pembuluh darah janin telah berfungsi, dan sirkulasi plasenta terbentuk. Sirkulasi plasenta janin menjadi sempurna saat pembuluh darah embrionik terhubung dengan pembuluh darah korionik (Cunningham, et al, 2012).

2.2.3.2 Fungsi plasenta

Pertukaran yang terpenting ialah transfer oksigen dan karbondioksida. Saturasi oksigen pada ruang intervili plasenta ialah 90%, sedangkan tekanan parsial ialah 90 mmHg . sekalipun tekanan PO_2 janin hanya 25 mmHg, tingginya hemoglobin F Janin memungkinkan penyerapan oksigen dari plasenta. Disamping itu, Perbedaan kadar ion H^+ dan tingginya kadar karbondioksida dari sirkulasi janin memungkinkan pertukaran dengan oksigen (efek Bohr (Prawirohardjo, 2009).



Gambar 2.1. Efek Bohr (unpad.ac.id, 2012)

Perbedaan tekanan 5 mmHg antara ibu dan janin memungkinkan pertukaran CO_2 (dalam bentuk asam karbonat, karbamino Hb, atau bikarbonat) pada plasenta. Ikatan CO_2 dengan Hb bergantung pada faktor yang

mempengaruhi pelepasan oksigen. Jadi karbamino Hb meningkat bila oksigen dilepas, disebut juga sebagai efek Haldane. Keseimbangan asam basa bergantung pada kadar H^+ , asam laktat, dan bikarbonat pada sirkulasi janin-plasenta. Pada umumnya asidosis terjadi akibat kekurangan oksigen (Prawirohardjo, 2009).

Metabolisme karbohidrat terutama ditentukan oleh kadar glukosa yang dipasok oleh ibu. Sebanyak 90% dari kebutuhan energi berasal dari glukosa. Kelebihan glukosa akan disimpan sebagai glikogen dan lemak. Glikogen disimpan di hati, otot dan plasenta; sedangkan lemak disekitar jantung dan belakang skapula. Glukosa dan monosakarida dapat langsung melewati plasenta. Plasenta mengatur utilisasi glukosa dan mampu membuat cadangan separuh dari kebutuhan (Prawirohardjo, 2009).

Pada pertengahan kehamilan, 70% glukosa akan mengalami metabolisme dengan cara glikolisis, 10% melalui jalur pentosafosfat, dan sisanya disimpan dalam bentuk glikogen dan lemak. Pada kehamilan aterm utilisasi glukosa menurun 30%. Cadangan glikogen janin amat diperlukan sebagai sumber energi, misalnya pada keadaan asfiksia dimana terjadi glikolisis anaerob. Janin membutuhkan asam lemak untuk pembentukan membran sel dan cadangan yang berguna untuk sumber energi pada periode neonatus dini (Prawirohardjo, 2009).

Asam lemak bebas yang berikatan dengan albumin atau lipoprotein seperti trigliserida akan dipasok melalui sirkulasi darah dalam bentuk silomikra. Asam lemak bebas dapat melalui plasenta, dan ternyata janin mampu mengubah asam linoleat menjadi arakidonat. Bila ibu puasa, janin akan menggunakan cadangan trigliserida. Janin mampu menyintesis protein dari asam amino yang

dipasok lewat plasenta. Asam amino masuk melalui plasenta, dan ternyata kadarnya lebih tinggi daripada ibunya. Plasenta tidak berperan dalam sintesis protein; ia memang membentuk protein yang di ekskresi ke sirkulasi ibu, seperti korionik gonadotropin dan *human placental lactogen*. Pada aterm, janin menumpuk 500 g protein. Globulin imun juga diproduksi janin seperti IgM yang terbentuk pada kehamilan 20 minggu, diamping IgA dan IgG. Kosentrasi ureum lebih tinggi pada janin dibandingkan ibu sebanyak 0,5 mmol/L dan bersihan diperkirakan 0,54 mg/menit/ kg (Prawirohardjo, 2009).

Tabel 2.1. Fungsi Plasenta (Coad, 2006)

Fungsi	Peran Plasenta
Respirasi	Oksihemoglobin ibu mengalami disosiasi diruang antavillus. O ₂ berdifusi melalui dinding villus tempat zat ini berikatan dengan hemoglobin janin dan membentuk oksihemoglobin janin. Pemindahan ditingkatkan oleh afinitas hemoglobin janin terhadap O ₂ yang lebih besar. Kadar CO ₂ yang lebih rendah mempermudah pemindahan CO ₂ dalam arah berlawanan pada kehamilan.
Gizi	Pengangkutan secara aktif glukosa, zat besi, dan sebagian vitamin dan pengangkutan pasif zat gizi yang lain. Plasenta dapat memetabolisme protein, lemak dan karbohidrat menjadi molekul yang lebih sederhana. Lemak menembus plasenta relatif lebih sulit dan vitamin larut lemak (A, D, E, K) secara sangat lambat. Plasenta menyimpan glikogen, yang dapat diubah menjadi glukosa apabila diperlukan.
Ekskresi	Produk sisa metabolisme, CO ₂ , dan panas berpindah dari janin kepada ibunya.
Proteksi	Plasenta berfungsi sebagai sawar terhadap sebagian besar bakteri (mis., kokus dan basil). Namun, mikroorganisme yang lebih kecil (mis., bakteri sifilis) dan virus (termasuk rubella, varisela-zoster,

	<p>sitomegalovirus, coxsackie, dan HIV) dapat melewati vilus. Plasenta memindahkan antibody IgG dan antibody Rhesus ke janin. Obat termasuk teratogen, anestetik, dan karbonmonoksida (dari rokok) dapat menembus plasenta.</p>
Peran endokrin	<p>Pada awalnya, trofoblas menghasilkan hCG, yang mempertahankan korpus luteum dan produksi hormone steroidnya. Dari bulan ke-3 dan selanjutnya, plasenta menghasilkan estrogen dan progesterone dalam jumlah besar. hPL diproduksi oleh sinsitiotrofoblas. Plasenta juga menghasilkan berbagai hormon lain, termasuk kortikosteroid, ACTH, TSH, IGF, prolaktin, relaksin, endotelin, dan prostaglandin.</p>
Peran imunologis	<p>Trofoblas memiliki sifat imunologis unik yang menyebabkan inert secara imunologis sehingga tidak terjadi respons antigenik ibu.</p>

Keterangan tabel: Pada tabel dijelaskan perkembangan plasenta penting untuk kelangsungan hidup janin karena kepentingannya dalam transportasi ibu dan janin. Plasenta memiliki beragam aktivitas fungsional, termasuk kemampuan sintesis yang kompleks, yang penting untuk perkembangan bayi yang normal.

2.2.3.3 Sirkulasi Darah Janin & Ibu Dalam Plasenta Matur

Plasenta secara fungsional merupakan anyaman kapiler janin yang kontak dengan darah ibu, anatomi makroskopik nya terutama terdiri atas hubungan vaskular. Permukaan janin ditutupi oleh amnion transparan; dibawah amnion tersebut, berjalan pembuluh korionik. Irisan melintang pada plasenta menunjukkan amnion, korion, vilus korionik dan ruang intervilus, lempeng desidual (basal), dan miometrium. Pada permukaan maternal plasenta dibagi menjadi lobus-lobus ireguler oleh jalur yang dibentuk oleh septum, yaitu terdiri atas jaringan fibrosa disertai pembuluh darah yang jarang. Septum yang memiliki alas lebar ini lazimnya tidak mencapai lempeng korionik sehingga membagi plasenta secara tidak sempurna (Cunningham, et al, 2012).

2.2.3.4 Sirkulasi Plasenta Pada Janin

Darah janin yang terdeoksigenasi seperti darah vena mengalir ke plasenta melalui dua arteri umbilikus. Pada titik tempat tali pusat bergabung dengan plasenta, pembuluh-pembuluh umbilikal ini bercabang beberapa kali dibawah amnion dan bercabang kembali di dalam vilus pembagi, dan akhirnya membentuk jalinan kapiler pada bagian terminal. Darah yang mengandung oksigen dalam kadar yang jauh lebih tinggi akan kembali ke janin dari plasenta melalui vena umbilikal tunggal. Cabang-cabang pembuluh umbilikal yang melintas di sepanjang permukaan janin plasenta dalam lempeng korionik dinamakan *permukaan plasental* atau *pembuluh korionik* (Cunningham, et al, 2012).

Pembuluh ini responsif terhadap substansi vasoaktif, tetapi bersifat unik secara anatomis, morfologis, histologis, dan otot polos semakin berkurang jumlahnya seiring dengan percabangan vena dan arteri trunkal membentuk rahim. Sebelum kehamilan 10 minggu, tidak terdapat pola aliran diastolik akhir di dalam arteri umbilikal pada akhir siklus jantung janin (Cole, 1991; Fisk, 1988; Loquet, 1988, et al). Setelah kehamilan 10 minggu timbul aliran diastolik akhir yang dipertahankan sepanjang kehamilan normal. Secara klinis, aliran darah ini diteliti menggunakan sonografi Doppler untuk menilai kesejahteraan janin (Cunningham, et al, 2012).

2.2.3.5 Sirkulasi Maternal

Sel darah janin berasal dari pulau darah di mesoderm ekstraembrionik yang mengelilingi *yolk sac*. Pembuluh darah yang memperdarahi plasenta juga berkembang di jaringan ini. Pada minggu ke-3 pasca fertilisasi, mesoderm ekstraembrionik yang terkait sitotrofoblas menembus kedalam bagian tengah

vilus bakal primer dan mengubah mereka menjadi vilus bakal sekunder. Mesoderm ini berkembang menjadi pembuluh darah dan jaringan ikat villus (Coad, 2006).

Struktur ini terbentuk pada saat yang sama dengan vaskularisasi embrionik tempat lahirnya struktur ini berhubungan. Muncul sel hemangioblas (prekursor pembuluh darah) dan terbentuk kapiler. Penyambungan pembuluh darah vilus dengan pembuluh mudigah menghasilkan sistem sirkulasi sehingga vilus mulai mendapat perfusi oleh sirkulasi janin pada sekitar 28 hari setelah pemuahan. Sel darah merah janin mengandung hemoglobin mudigah yang memungkinkan pemindahan O_2 pada tekanan parsial O_2 dan pH yang rendah (Coad, 2006).

Vilus yang mengandung pembuluh darah yang telah berdiferensiasi disebut vilus bakal tersier. Pada akhir minggu ke-4 setelah pemuahan, vilus ini menutupi keseluruhan permukaan blastokista dan membentuk pembungkus sferis vilus yang menonjol kearah luar ke jaringan ibu. Vilus plasenta yang sedang tumbuh dapat diambil sedikit untuk pemeriksaan genetik. Sawar plasenta sekarang secara efektif membatasi difusi gas, *nutrient* dan produk sisa. Terdapat empat lapisan: endotel kapiler vilus, jaringan ikat bagian tengah vilus, satu lapisan sitotrofoblas, dan satu lapisan sinsitiotrofoblas (Coad, 2006).

2.2.3.6 Pertukaran Produk Metabolik

Plasenta merupakan organ yang berfungsi respirasi, nutrisi, ekskresi, dan produksi hormone. Transfer zat melalui vili terjadi melalui mekanisme difusi sederhana, difusi terfasilitasi, aktif dan pinositosis. Faktor-faktor yang mempengaruhi transfer tersebut ialah berat molekul, solubilitas, dan muatan ion. Difusi sederhana juga diatur oleh epitel trofoblas, tetapi dapat terjadi seperti pada

membrane semi permeabel, misalnya oksigen, akan terjadi pertukaran akibat perbedaan kadar janin dengan ibu. Difusi terfasilitasi terjadi akibat Perbedaan (gradien) kadar zat dan juga dapat terjadi akselerasi akibat peran enzim dan reseptor, misalnya perbedaan kadar glukosa antara ibu dan janin (Prawirohardjo, 2009).

Transport aktif terjadi dengan melibatkan penggunaan energi, misalnya pada asam amino dan vitamin. Pinositosis terjadi pada transfer zat bermolekul besar, yaitu molekul ditelan kedalam sel dan kemudian diteruskan kedalam sirkulasi janin, misalnya zat igG, fosfolipid, dan lipoprotein. Sel seperti eritrosit dan limfosit dalam jumlah sangat sedikit mungkin dapat ditemukan pada sirkulasi perifer ibu. Ini menandakan bahwa tidak sepenuhnya terisolasi. Hal ini memungkinkan deteksi kelainan bawaan janin setelah seleksi sel darah dari ibu (Prawirohardjo, 2009).

Demikian pula banyak zat diangkut dari darah ibu ke ruang antar vilus ke darah janin di kapiler vilus, dan demikian sebaliknya. Pada aterm, sebagian besar pertukaran berlangsung di vilus terminal, yang memiliki luas permukaan besar dan jarak difusi pendek. Mungkin hanya beberapa mikron di beberapa tempat. Luas permukaan plasenta diperkirakan 5 m^2 pada 28 minggu, dan meningkat menjadi sekitar 11 m^2 pada aterm (Carlson, 1994) dalam (Coad, 2006).

Mekanisme pasti pengangkutan berbagai zat di plasenta belum jelas. Difusi bergantung pada gradien konsentrasi permeabilitas plasenta, dan luas permukaan. Zat lipofilik (larut lemak) larut dalam membran sel sehingga pengangkutannya bergantung pada gradient konsentrasi dan laju relatif aliran darah ibu dan janin. Difusi zat hidofilik (larut air) dibatasi oleh jarak difusi dan

membran sawar plasenta. Endotel kapiler janin mungkin membatasi pengangkutan protein besar (mis., albumin, imunoglobulin G, dan fetoprotein alfa) (Coad, 2006).

Terdapat protein pengangkutan spesifik di membran plasma plasenta yang berperan dalam pemindahan secara efisien zat yang penting secara metabolis. Sebagian protein ini membentuk saluran dan lainnya berfungsi sebagai pengangkut. Glukosa dipindahkan melalui difusi terfasilitasi sehingga zat ini diangkut sesuai arah gradien konsentrasi yang sudah ada (dari ibu ke janin). Mekanisme pengangkutan dapat menjadi jenuh oleh konsentrasi glukosa yang tinggi, tetapi pada rentang fisiologis mekanisme ini tidak jenuh (Coad, 2006).

Sebagian zat, misalnya asam amino tertentu dan kalsium, diangkut melalui proses transportasi aktif melawan gradien elektrokimia. Terdapat mekanisme lain untuk mengangkut molekul yang sangat besar, misalnya pinositosis yang diperantarai oleh reseptor untuk IgG. Terdapat fluks air netto air ke janin, sebagian besar melewati plasenta. Hormon steroid menembus plasenta, tetapi hormon peptida tampaknya sulit tembus. Pemindahan gas berlangsung melalui difusi dan mungkin dibatasi oleh aliran darah. Plasenta memungkinkan difusi gas lain, selain oksigen dan karbondioksida, misalnya karbonmonoksida dan anestetik inhalasi (Coad, 2006).

2.2.3.7 Produksi Hormon Pada Plasenta

Pada plasenta memproduksi hormon steroid dan protein yang mana pada awal kehamilan plasenta berkembang sangat cepat akibat mutipikasi sel-sel sitotrofoblas. Berikut adalah hormon-hormon yang dihasilkan oleh plasenta:

1. Sintesis hormone polypeptide: *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG), *human placental lactogen* (hPL)

2. Hormon-hormon protein: *Chorionic adrenocorticotropin* (CACTH), *chorionic thyrotropin* (CT), relaksin, *parathyroid hormone related protein* (PTHrP), *growth hormone variant* (hgH-V)
3. Hormon-hormon peptide: *Neuropeptide-Y* (NPY), inhibin, dan aktivin
4. *Hypothalamus like releasing hormone* (GnRHP), *corticotrophin releasing hormone* (CRH), *thyrotropin releasing hormone* (cTRH) dan *growth hormone releasing hormone* (GHRH)
5. Hormon steroid: progesterone, estrogen (Prawirohardjo, 2009).

2.3 Tikus

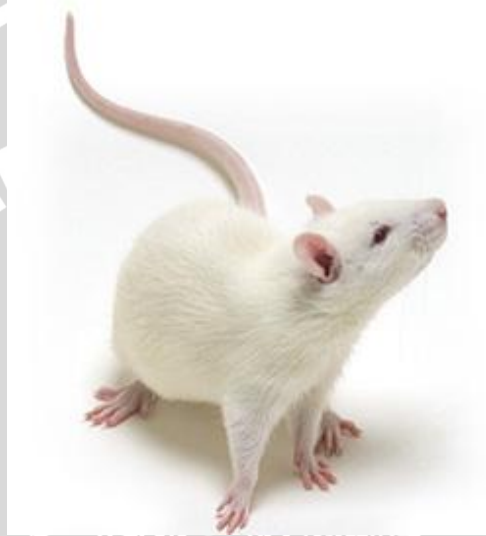
Tikus (*Rattus sp*) termasuk binatang pengerat yang merugikan dan termasuk hama terhadap tanaman petani. Selain menjadi hama yang merugikan, hewan ini membahayakan kehidupan manusia. Sebagai pembawa penyakit yang berbahaya, hewan ini, hidup bergerombol dalam sebuah lubang. Satu gerombol dapat mencapai 200 ekor. Di alam tikus ini dijumpai di perkebunan kelapa, selokan dan padang rumput. Tikus ini mempunyai indera pembau yang sangat tajam. Perkembangbiakkan tikus dapat menghasilkan sampai 15 ekor, namun rata-rata 9 ekor (Akbar, 2010). Sedangkan rata-rata bobot lahir tikus adalah 5,0-6,0 gram, menurut Smith & Mangkoewidjojo (1988) dalam Yudi & Parakkasi (2005).

2.3.1 Klasifikasi

Klasifikasi tikus putih adalah sebagai berikut.

Kingdom : Animalia
Filum : Chordata
Kelas : Mammalia

Ordo : Rodentia
Subordo : Odontoceti
Familia : Muridae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus Novergicus* (Akbar, 2010).



Gambar 2.2. *Rattus Novergicus* (bioterio.fm.usp.br, 2015)

2.3.2 Reproduksi

Tikus putih (*Rattus Novergicus*) betina adalah mamalia yang tergolong ovulator spontan. Pada golongan ini ovulasi terjadi pada pertengahan siklus estrus yang dipengaruhi oleh adanya lonjakan LH (*Luteinizing Hormone*). Tikus termasuk hewan yang bersifat polietrus, memiliki siklus reproduksi yang sangat pendek. Setiap siklus lamanya berkisar 4-5 hari. Ovulasi sendiri berlangsung 8-11 jam sesudah dimulainya tahap estrus. Folikel yang sudah kehilangan telur akibat ovulasi akan berubah menjadi korpus luteum (KL), yang akan menghasilkan progesteron atas rangsangan LH. Progesteron bertanggung jawab dalam menyiapkan endometrium uterus agar reseptif terhadap implantasi embrio (Akbar, 2010).

2.4 Asap Rokok

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kandungan bahan kimia rokok dan asap rokok sekitar 4000 yang berupa gas maupun partikel. Bahan tersebut umumnya bersifat toksik, karsinogenik disamping beberapa bahan kimia pada asap rokok dan rokok yang berbahaya sekitar 7000 dan kurang 250 diketahui berbahaya diantaranya: sianida, karbon monoksida, ammonia dan hydrogen (Syamsuddin, 2014).

Berikut kandungan zat yang terkandung di dalam asap rokok:

(1) Nikotin

Sebanyak 20.9 mg nikotin yang terkandung di dalam rokok dan sekitar 2 mg yang dapat terserap kedalam tubuh (Cadwell, 2001). Nikotin merupakan senyawa bersifat toksik yang dapat menimbulkan adanya ketergantungan psikis. Nikotin merupakan alkaloid alam yang bersifat toksik, tidak mudah menguap, tidak berwarna, dan berbentuk cairan. Nikotin dapat menurunkan isi protein fibroblas dan dapat merusak sel membran (Natamiharja, 2001; Obradovic, 2007). Nikotin dapat merangsang keluarnya hormon katekolamin (adrenalin) yang bersifat memacu jantung dan tekanan darah (Setipoe, 2000).

(2) Tar

Dalam komponen padat *tar* mengandung beribu-ribu bahan kimia dan bersifat karsinogenik. Disaat penghisapan rokok, tar akan masuk melalui rongga mulut dalam bentuk uap padat yang setelah dingin akan berubah menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran napas, dan paru-paru. Dalam komponen tar

mengandung senyawa radikal bebas yang sangat berhubungan dengan resiko timbulnya penyakit kanker (Aditama, 1997)

(3) Karbon monoksida

Kandungan gas karbonmonoksida pada rokok memiliki afinitas dengan hemoglobin sekitar dua ratus kali lebih kuat daripada afinitas oksigen dengan hemoglobin. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah (Warnakulasurya, dkk, 2010).

(4) Timah hitam (Pb)

Timah hitam (pb) terkandung dalam rokok sebanyak 0.5 μg dan merupakan komponen yang sangat berbahaya. Batas ambang timah hitam dalam tubuh sekitar 20 miligram perhari (Aditama, 1997).

2.4.1 Radikal bebas

Radikal bebas merupakan atom, ion atau molekul yang secara bebas mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan di orbit luarnya. Radikal bebas ini bersifat sangat aktif, ia akan menyerang molekul disekitarnya, mengambil elektron untuk mendapatkan konfigurasi elektron yang berpasangan sehingga menjadi kurang aktif. Molekul yang kehilangan satu elektron akan menjadi radikal bebas karena sekarang mempunyai elektron yang tidak berpasangan dikulit luarnya. Selanjutnya radikal bebas yang baru terbentuk akan bereaksi dengan molekul sekitar, dan siklus tersebut terulang lagi (Tanzil, 2008).

Dengan cara ini terjadi reaksi berantai molekuler. Secara teoritis reaksi berantai tersebut akan diteruskan sampai dua radikal bebas saling bereaksi satu sama lain. Bila dua radikal bebas bereaksi satu sama lain, akan terbentuk ikatan

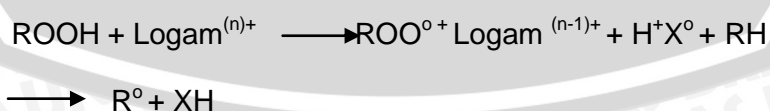
kovalen diantara mereka sehingga terbentuk molekul tunggal dengan elektron yang berpasangan (Tanzil, 2008).

Radikal bebas, bersifat reaktif dan dapat menyebabkan perubahan kimiawi yang akhirnya akan merusak berbagai komponen sel hidup seperti karbohidrat, lipid, protein, dan nukleotida. Pada protein, radikal bebas dapat menyebabkan fragmentasi dan "Cros Link" sehingga dapat menyebabkan terjadinya proteolisis (Tanzil, 2008). Dalam Berita Kedokteran Masyarakat, pada lipid radikal bebas dapat menyebabkan terjadinya peroksidasi yang dapat memacu proses autokatalisis (Prasetyastuti & Sunarti., 2008).

Peroksidase (auto oksidasi) lipid yang terpapar oleh oksigen bertanggung jawab tidak saja terhadap pembusukkan makanan (rancidity, tengik), tetapi juga kerusakan jaringan in vivo. Peroksidasi ini dapat menjadi penyebab kanker, penyakit peradangan, aterosklerosis, dan penuaan. Efek merugikan diperkirakan disebabkan oleh radikal bebas (ROO° , RO° , OH°) yang dihasilkan sewaktu terbentuknya peroksida dari asam lemak yang mengandung ikatan rangkap yang diselingi metylen, yi, radikal bebas asam lemak yang terdapat pada asam lemak tidak jenuh ganda alami. Peroksidasi lipid adalah suatu reaksi berantai yang menghasilkan radikal bebas secara terus menerus dan peroksidasi lebih lanjut.

Proses keseluruhan dapat diperlihatkan sebagai berikut.

1. Inisiasi



2. Propagasi



3. Terminasi



Akibatnya seluler terbentuknya radikal bebas ini adalah kerusakan lipid membran, salah satu produk peroksidasi lipid adalah malondialdehida (MDA), sehingga kadarnya dalam plasma sering digunakan sebagai parameter peroksidasi lipid. Lipid peroksidasi merupakan penyebab degenerative organ atau jaringan. Kadar lipid peroksida serum wanita hamil lebih tinggi dibanding wanita tidak hamil. Dewasa ini radikal bebas adalah penyebab munculnya toksik dalam tubuh, namun demikian sebenarnya pada tubuh kita dapat menghambat aktifitas dari radikal bebas tersebut yang dinamakan antioksidan (Prasetyastuti, 2008).

2.4.2 Malondialdehida

MDA adalah senyawa dialdehida atau berkarbon tiga yang reaktif yang merupakan produk final peroksidasi lipid di dalam membran sel. Kadar MDA didalam tubuh dapat meningkat melalui beberapa proses seperti aktivitas fisik yang meningkat sehingga metabolisme juga meningkat. Aktifitas yang berat serta pengaruh lingkungan dapat menyebabkan timbulnya radikal bebas yang sulit dihindari. Demikian, radikal bebas dapat dicegah dengan pemberian asupan mengandung antioksidan (Suryohudoyo, 2000; Droge, 2002).

2.4.3 Antioksidan

Antioksidan adalah senyawa yang mempunyai kemampuan mengendalikan dan mengeliminasi radikal bebas. Antioksidan dibagi menjadi dua

kelompok: (1) antioksidan preventif yang mengurangi laju inisiasi reaksi berantai, (2) antioksidan pemutus rantai yang mengganggu propaksi reaksi berantai diatas. Antioksidan preventif mencakup katalase dan peroksidase lain misalnya *glutation* peroksidase yang bereaksi dengan ROOH; selenium yang merupakan komponen esensial *glutation* peroksidase dan mengatur aktivitas nya serta *chelator* ion logam, seperti EDTA (etilen-diamintetraasetat) dan DTPA (dietilentriaminpentasetat). In vivo, antioksidan pemutus-rantai yang utama adalah seproksida dismutase yang bekerja dalam fase cair untuk menangkap radikal bebas superoksida (O_2); urat; dan vitamin E yang bekerja dalam fase lipid untuk menangkap radikal ROO^o. proksidasi juga dikatalis in vivo oleh senyawa heme dan oleh lipoksinenase yang terdapat di trombosit dan leukosit. Produk lain auto oksidasi atau oksidasi enzimatik yang penting secara fisiologis adalah oksisterol (dibentuk dari kolesterol) dan isoprostan (prostanoid) (Prasetyastuti, 2008).

2.4.4 Asap rokok sebagai radikal bebas

Oksidan dalam asap rokok mempunyai jumlah yang cukup untuk memainkan peranan yang besar terjadinya kerusakan saluran napas. Telah diketahui bahwa oksidan asap tembakau menghabiskan antioksidan intraseluler dalam sel paru (in vivo) melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan. Diperkirakan bahwa tiap hisapan rokok mempunyai bahan oksidan dalam jumlah yang sangat besar, meliputi aldehida, epoksida, peroksida, dan radikal bebas lain yang mungkin cukup berumur panjang dan bertahan hingga menyebabkan kerusakan alveoli. Bahan lain seperti nitrit oksida, radikal peroksil,

dan radikal yang mengandung karbon ada dalam fase gas. Juga mengandung radikal lain yang relatif stabil dalam fase tar (Arief, 2006).

2.4.4.1 Perokok Pasif

Perokok pasif atau terkadang dikenal sebagai *involuntary smoking* adalah salah satu istilah yang diberikan bagi mereka yang tidak merokok. Perokok pasif menghirup asap arus samping dan arus utama dari aliran rokok yang dihisap perokok aktif. Asap arus samping lebih banyak dari arus utama dan mengandung lebih banyak bahan berbahaya karena tanpa melalui penyaringan. Asap rokok arus samping yang terhisap oleh perokok pasif mengandung bahan kimia lebih banyak daripada arus utama. Bahan racun pada asap rokok lebih banyak pada asap samping. Karbonmonoksida ditemukan lima kali lipat pada asap samping dari pada asap utama. Bahan kimia ini bertahan sampai beberapa jam dalam ruangan setelah rokok berhenti (Rufaridah, 2012).

2.4.4.2 Perokok Aktif

Hasil penelitian menunjukkan bahwa perokok aktif maupun pasif berhubungan dengan kelahiran bayi dengan berat badan rendah, yang berdampak pada perkembangan anak. Menurut dari hasil perhitungan statistik menunjukkan rokok yang dihisap 1-10 batang per hari oleh perokok aktif di dalam rumah selama ibu hamil, berisiko bagi ibu hamil untuk melahirkan BBLR sebesar 2,47 kali. Paparan asap rokok oleh perokok aktif yang merokok didalam rumah lebih dari 11 batang, berisiko 3,33 kali lebih besar bagi ibu hamil untuk melahirkan BBLR dibandingkan dengan ibu hamil untuk melahirkan BBLR dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak ada perokok didalam rumahnya (sutrisno, 2013; Irnawati, 2011; Maryanti; 2013).

2.4.5 Merokok dalam kehamilan

Abortus spontan dan komplikasi pada plasenta meningkat karena merokok selama masa hamil. Hal ini disebabkan plasenta dan ketuban mengalami percepatan degenerasi (solusio plasenta, previa, ketuban pecah dini, dan ketuban pecah lama). Merokok juga mengandung risiko lahir mati yang lebih tinggi. Kecepatan kematian perinatal meningkat sebesar 27%. Apabila wanita merokok lebih dari satu pak per hari, angka tersebut meningkat sebesar 35%. Merokok mengurangi berat lahir bayi rata-rata sebesar 200 gram. Risiko BBLR menjadi lebih besar ketika usia meningkat. Merokok setelah usia 35 tahun meningkatkan risiko IUGR 5x lipat. Wanita yang berusia lebih tua dan merokok memiliki kemungkinan melahirkan prematur lebih besar daripada wanita berusia lebih muda dan merokok. Efek merokok pada janin akibat zat yang terkandung dalam sebagian besar 2500 zat kimia yang diidentifikasi dalam asap rokok tidak diketahui. Pria yang merokok dengan dosis 1 pak/ hari selama istrinya hamil, ternyata menurunkan berat badan bayi 120 g. wanita perokok pasif yang terpapar selama 2 jam/ hari selama hamil menghadapi risiko berat badan bayi lahir rendah dua kali dibandingkan wanita bukan perokok (Komalasari, 2009; Winarsi, 2007).

2.5 Buah Naga Merah

Daerah di Indonesia yang hingga kini sudah mengembangkan tanaman buah naga ialah Pasuruan, Jember, Mojokerto, dan Jombang. Daerah yang diketahui pertama kali menanam tanaman buah naga adalah Pasuruan kearah Tosari, daerah desa Pohgading, Kecamatan Pasrepan (Kristanto, 2008).



Gambar 2.4. Buah Naga Merah (*Hylocereus Polyrhizus*) (Hardjadinata, 2008)

2.5.1 Klasifikasi Buah Naga

Buah naga termasuk dalam kelompok tanaman kaktus atau family Cactaceae dan subfamily Hylocereanea.

- a. Divisi: Spermatophyta (tumbuhan berbiji)
- b. Subdivisi: Angiosparmae (berbiji tertutup)
- c. Kelas: Dicotyledonae (berkeping dua)
- d. Ordo: Cactales
- e. Family: Cactaceae
- f. Subfamily: Hylocereanea
- g. Genus: *Hylocereus*
- h. Spesies: *Hylocereus polyrhizuz* (daging merah) (Kristanto, 2008).

2.5.2 Morfologi

Tanaman yang berasal dari meksiko, Amerika Tengah, Amerika Selatan bagian utara ini sudah lama dimanfaatkan untuk konsumsi buah segar. Namun, selama itu tidak satu pun media massa dunia yang memberitakannya. Tanaman ini merupakan tanaman jenis tanaman memanjat. Saat ditemukan di alam aslinya, tanaman ini memanjat batang tanaman lain dihutan yang teduh. Tanaman buah naga termasuk tanaman tidak lengkap karena tidak memiliki daun. Untuk beradaptasi dengan lingkungan gurun, tanaman buah naga memiliki duri di sepanjang batang dan cabangnya guna mengurangi penguapan (Kristanto, 2008; Hardjadinata, 2008).

2.5.3 Kandungan Buah Naga

Buah naga mengandung antioksidan yang tinggi meliputi beta karoten, lycopene, dan vitamin E. Penelitian yang dilakukan oleh Li Chen Wu dalam Jurnal Teknologi Pangan keunggulan kulit buah naga super merah adalah kaya polyphenol dan sumber antioksidan yang baik. Dan menurut studi yang dilakukan terhadap total phenolic konten, aktivitas antioksidan dan kegiatan antiproliferative, kulit buah naga merah adalah lebih kuat inhibitor pertumbuhan sel-sel kanker daripada dagingnya dan tidak mengandung toksik (Puspaningtyas, 2013; Wahyuni, 2011).

Tabel 2.2 .Kandungan zat gizi buah naga merah per 100 gram (Taiwan Food Industry Development and Research Authorities report Code 85 2537 dalam Felipe, 2007).

Komponen	Kadar
Air	82,5 – 83
Protein	0,16 – 0,23
Lemak	0,21 – 0,61
Serat	0,7 – 0,9
Betakaroten	0,005 – 0,012
Kalsium	6,3 – 8,8
Fosfor	30,2 – 36,1
Besi	0,55 – 0,65
Vitamin B1	0,28 – 0,30
Vitamin B2	0,043 – 0,045
Vitamin C	8 – 9
Niasin	1,297 – 1,300

Keterangan Tabel: Secara keseluruhan, setiap buah naga merah mengandung protein yang mampu mengurangi metabolisme badan dan menjaga kesehatan jantung. Serat (mencegah kanker usus dan diet). Karotene (kesehatan mata dan menguatkan otak). Kalsium (menguatkan tulang) dan fosfor. Vitamin B1 (mengawal kepanasan badan). Vitamin B2 (menambah selera). Vitamin B3 (menurunkan kadar kolesterol) dan vitamin C (Maddu, et.al, 2006).

Buah naga merah juga mengandung fitokimia yang baik bagi tubuh, diantaranya flavonoid. Kandungan flavonoid pada daging buah naga merah sebanyak 7,21 +/- 0,02 gram. Flavonoid yang terkandung dalam buah naga meliputi quercetin, kaempferol, dan isorhamnetin (Wu Li Chen, et al, 2005; Teng and Lay, 2005; Wahyuni,2011).

Tabel 2.3. Kandungan zat antioksidan buah naga (Mahattanatawee, et al, 2006)

Buah	TSP (µg GA/g puree)	TAA (mg/100g puree)	ORAC (µM TE/g puree)	DPPH (µg GA/g puree)
Buah Naga merah	1075.8 +/- 71,7	55.8 +/- 2.0	7.6 +/- 0.1	1341 +/- 30.1

Keterangan Tabel: Betalains yang terkandung dalam buah naga merah mengandung fenolik dan non fenolik. Berikut menyumbang antioksidan utama, sedangkan fenolik non betalainik menyumbang senyawa sampai batas kecil yaitu 7,21 ±0,02 mg CE/ 100 gram.

Keterangan.

- TSP : Total Soluble Phenolic
- TAA : Total Ascorbic Acid
- ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity

2.5.4 Anti Stress Oksidatif

Buah naga merah memiliki kandungan flavonoid. Flavonoid adalah senyawa organik bahan alam dan merupakan senyawa polifenol (senyawa



fenolik yang memiliki lebih dari satu gugus hidroksil). Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stress oksidatif dan mengurangi ROS (Panjuatiningrum, 2009).

Hal ini dapat menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin. Mekanisme ini melalui dua jalur. Jalur pertama sebagai peredam radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal menjadi senyawa yang lebih stabil. Jalur kedua melalui chelating ion logam (Kaneto, et al, 1999 ; Nijveldt, et al, 2001 ; Suhartono, dkk, 2004).

Flavonoid sebagai antioksidan secara langsung adalah dengan mendonorkan ion hydrogen sehingga dapat menetralkan efek toksik dari radikal bebas. Flavonoid sebagai antioksidan secara tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan endogen melalui beberapa mekanisme. Dan dari hasil penelitian ini sesuai dengan teori bahwa flavonoid seperti antosianin mampu terakumulasi kedalam sel dan berfungsi sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah kerusakan sel akibat stress oksidatif (Sumardika, 2012).