



**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT APEL (*Malus sylvestris Mill*)
BERBAGAI DOSIS TERHADAP BERAT PLASENTA TIKUS (*Rattus
norvegicus*) BUNTING YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan**



Oleh:

KHALISA ERWANTO

NIM 155070601111035

PROGRAM STUDI S1 KEBIDANAN

JURUSAN KEBIDANAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2019

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL KULIT APEL MANALAGI (*Malus sylvestris*
Mill) BERBAGAI DOSIS TERHADAP BERAT PLASENTA TIKUS (*Rattus*
norvegicus) BUNTING YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

Oleh:

Khalisa Erwanto

NIM 155070601111035

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 29 April 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

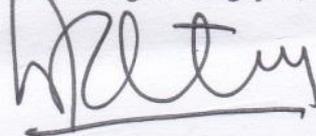
Penguji I



Dr. dr. I Wayan Arsana Wiyasa, Sp. OG(K)

NIP. 195706301984121001

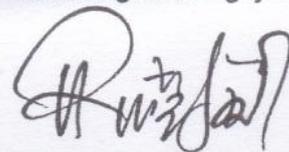
Pembimbing-I/ Penguji-II,



Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes

NIK. 171152693

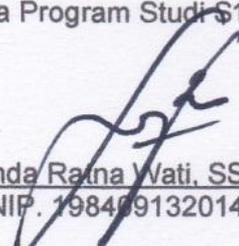
Pembimbing-III/ Penguji-III,



Rahma Dian H, SST, M.Keb

NIK. 2018028709212001

Mengetahui,
Ketua Program Studi S1 Kebidanan



Linda Ratna Wati, SST, M.Kes

NIP. 198409132014042001



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Khalisa Erwanto

NIM : 155070601111035

Program Studi : Program Studi Sarjana 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 saya tersebut.

Malang, 29 April 2019

Yang membuat pernyataan,

(Khalisa Erwanto)

NIM. 155070601111035



KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk, karunia dan Rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul “Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Apel (*Malus Sylvestris*) Terhadap Berat Plasenta Tikus (*Rattus Norvegicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok” Ketertarikan penulis dalam melakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah kulit apel dapat mencegah kejadian penurunan berat plasenta. Dalam penyelesaian tugas akhir ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir Nuhfil Hanani AR., MS., selaku Rektor Universitas Brawijaya yang telah memberikan kesempatan penulis untuk meenuntut ilmu di Universitas Brawijaya
2. Dr. dr Wisnu Barlianto, M.Si.Med, Sp.A(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
3. Ibu Linda Ratna Wati, SST, M.Kes, sebagai Ketua Program Studi S1 Kebidanan yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di PS S1 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
4. Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes sebagai pembimbing I yang dengan sabar membimbing untuk bisa menulis dengan baik, dan senantiasa memberi semangat serta motivasi, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
5. Ibu Rahma Dian H, S.ST., M.Keb sebagai pembimbing II yang telah membimbing dalam proses penulisan Tugas Akhir, dan senantiasa memberikan semangat serta motivasi, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.



6. Dr. dr I Wayan Arsana Wiyasa, Sp.OG(K) sebagai Penguji I Ujian Tugas Akhir yang telah memberi masukan dan perbaikan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
7. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat mengerjakan Tugas Akhir dengan lancar.
8. Ayah, Ibu, kakak dan adik tercinta serta semua saudaraku tersayang yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, doa restu, semangat dan motivasinya kepada penulis.
9. Teman-teman futsal FKUB yang telah banyak membantu dan memberi dukungan kepada penulis.
10. Teman-teman PSKB 2015, Kost Putri Cimahi 7 dan teman-teman satu penelitian yang senantiasa memberikan masukan, saran, motivasi dan semangatnya kepada penulis.
11. Aulia Ananda Lanin beserta ibunya Tante Ismiaty Jaluis yang memberikan saya semangat untuk segera menyelesaikan tugas akhir.
12. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun. Semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 29 April 2019

Penulis



ABSTRAK

Erwanto, Khalisa. 2019. **Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris Mill*) terhadap Berat Plasenta Tikus (*Rattus norvegicus*) Akibat Paparan Asap Rokok.** Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes (2) Rahma Dian H., SST, M.Keb

Latar Belakang: Indonesia menduduki peringkat ke 3 negara dengan jumlah perokok pertama. Wanita menjadi perokok pasif 4 kali lebih banyak daripada laki-laki. Jika wanita yang sedang hamil dan terpapar asap rokok maka akan meningkatkan jumlah radikal bebas yang dapat berpengaruh terhadap berat plasenta yang akan berakibatkan gangguan pertumbuhan bayi. Maka dari itu tubuh memerlukan antioksidan untuk mencegah terjadinya penurunan plasenta. Salah satu buah yang mengandung antioksidan adalah buah apel. Kandungan buah apel yang banyak mengandung antioksidan ialah pada kulitnya. **Tujuan:** Membuktikan pemberian ekstrak etanol kulit apel manalagi terhadap berat plasenta tikus bunting akibat dipapar asap rokok. **Metode:** penelitian ini menggunakan metode *Randomized Post Test Only Control Grup design*, dengan membandingkan berat plasenta antar kelompok perlakuan, dibagi menjadi 5 kelompok yaitu 2 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis berbeda. Kelompok P1 (7 mg/KgBB), P2 (14 mg/KgBB), dan P3 (28 mg/KgBB) lalu diberi paparan asap rokok. Paparan asap rokok dan pemberian ekstrak etanol kulit apel dilakukan mulai hari ke 6 hingga 18 kebuntingan. Penimbangan berat plasenta dilakukan pada hari ke-19 kebuntingan. Data dianalisis dengan One way Anova dilanjutkan dengan Post hoc Tukey, lalu dilakukan uji Korelasi Pearson. **Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa kelompok P3 dengan dosis (28mg/KgBB) didapatkan hasil yang signifikan. **Kesimpulan:** dosis efektif yang mampu mencegah penurunan berat plasenta yaitu pada kelompok P3 (28 mg/KgBB). Hal tersebut karena kandungan kuarsetin mampu mencegah terjadinya penurunan plasenta.

Kata Kunci: asap rokok, kulit apel, plasenta, dan tikus



ABSTRACT

Erwanto, Khalisa. 2019. Effect of Ethanol Extract of Manalagi Apple Peel (*Malus sylvestris Mill*) Against the Weight of Rat Placenta (*Rattus norvegicus*) Due to Cigarette Smoke Exposure. Final Project, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Advisor: (1) Dr. Dr. Setyawati Soeharto, M.Kes (2) Rahma Dian H., SST, M.Keb

Background: Indonesia ranks 3rd in the country with the first number of smokers. Women are more often exposed to cigarettes smoke than men, if the pregnant women exposed to cigarette smoke due to increase the amount of free radicals which influence placenta weight that will result in fetal growth disorder.

Objective: To prove ethanol extract of manalagi apple peel due to increase placental weight of pregnant rats caused by exposure to cigarette smoke.

Method: The study design was Randomized Post Test only control grup design, with placental weight compared between the treatment groups, divided into 5 groups: K- was exposed pregnant rats who do not smoke and are not given the ethanol extract of apple peel. K + is pregnant rats exposed to cigarette smoke and given the ethanol extract of apple peel. P1 (7 mg / KgBB), P2 (14 mg / KgBB), and P3 (28 mg / KgBB) being exposed to cigarette smoke and given ethanol extract of apple peel given different doses. Exposure to cigarette smoke and ethanol extract of apple peel is done from day 6 to 18 of gestation. The weighing of the placenta performed on the 19th day of gestation. Data was analyzed by One way ANOVA followed by Post hoc, to determine the relationship of the Pearson correlation test. **Results:** The study showed that the placental weight in the K + group was lower than K-, whereas P1 (7mg / KgBB) and P2 (14mg / KgBB) was higher than K + but not significantly different, P3 (28mg / KgBB) was greater than K + meaningful, but not significantly different from K-. **Conclusion:** This research shows effective doses in the ethanol extract of manalagi apple peel that can increase placental weight (28 mg / KgBW).

Keywords: cigarette smoke, apple skin, placenta, and rats



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN SAMPUL DALAM	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
2.1 Rumusan Masalah	4
2.2 Tujuan Penelitian	4
2.3 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Radikal Bebas	5
2.1.1 Stres Oksidatif	6
2.1.2 Sumber Radikal Bebas	7
2.2 Asap Rokok	7
2.2.1 Kandungan Asap Rokok	8
2.2.2 Perokok Pasif	9
2.2.3 Asap Rokok Sebagai Radikal Bebas	10
2.2.4 Pengaruh Asap Rokok ke Kehamilan	10
2.3 Plasenta	11
2.3.1 Fungsi Plasenta	12
2.3.1 Sirkulasi Plasenta	14
2.3.2 Stres Oksidatif di Plasenta	14
2.4 Antioksidan	14
2.4.1 Jenis Antioksidan	16
2.4.2 Mekanisme Pertahanan	17
2.4.3 Sumber Antioksidan	18
2.5 Buah Apel	18



2.5.1. Taksonomi	19
2.5.2. Kandungan Apel Manalagi	20
2.5.3. Flavonoid	21
2.6. Tikus Putih (Rattus Norvegicus).....	22
2.6.1. Kehamilan Tikus Putih (Rattus norvegicus).....	23
2.6.2. Reproduksi Tikus (Rattus norvegicus).....	24
2.6.3. Embriologi Tikus	24
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	26
3.1 Kerangka Konsep	26
3.2. Hipotesis Penelitian	28
BAB 4 METODE PENELITIAN	29
4.1 Rancangan Penelitian.....	29
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	29
4.2.1. Kriteria Inklusi	30
4.2.2. Kriteria Eksklusi	30
4.2.3. Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel	31
4.3 Variabel Penelitian.....	31
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	31
4.4.1. Lokasi Penelitian.....	31
4.4.2. Waktu Penelitian.....	31
4.5 Bahan dan Alat Penelitian.....	32
4.5.1. Bahan Pemeliharaan Hewan Coba	32
4.5.2. Alat Pengukuran Berat Plasenta Hewan Coba.....	32
4.5.3. Alat Pembuatan Ekstrak Kulit Apel Manalagi	32
4.5.4. Alat untk Pemberian Ekstrak Kulit Apel Manalagi.....	32
4.5.5. Alat untuk Pemaparan Asap Rokok Pada Hewan Coba.....	32
4.5.6. Alat Pembedahan dan Pengambilan Plasenta Tikus.....	33
4.5.7. Alat Untuk Penimbangan Berat Plasenta Tikus.....	33
4.5.8. Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba	33
4.5.9. Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba	33
4.5.10. Bahan untuk pembedahan hewan coba.....	33
4.6 Definisi Operasional.....	34
4.7 Prosedur Penelitian	35
4.7.1. Adaptasi Hewan Coba	35



4.7.2.	Inseminasi Hewan Coba	35
4.7.3.	Pembagian Kelompok Hewan Coba	35
4.7.4.	Pembuatan dan Penentuan dosis Ekstrak etanol kulit Apel	36
4.7.5.	Perawatan Hewan Coba	38
4.7.6.	Pemberian Ekstrak etanol kulit Apel pada Hewan Coba	38
4.7.7.	Prosedur Pengambilan Plasenta Hewan Coba	38
4.7.8.	Prosedur Pemaparan Asap Rokok pada Hewan Coba	39
4.8	Alur Penelitian.....	40
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	42
5.1	Hasil Penelitian	42
5.2	Analisis Data.....	43
5.2	Uji Post Hoc.....	44
5.3	Tabel Hasil Uji Tukey HSD.....	44
BAB 6	PEMBAHASAN	46
BAB 7	PENUTUP	50
7.1	Kesimpulan.....	50
7.2	Saran.....	50
	Lampiran 1.....	55
	Lampiran 2.....	56
	Lampiran 3.....	60



DAFTAR TABEL

No	Judul	Halaman
Tabel 2.2.1	Kandungan Asap Rokok.....	8
Tabel 2.6.3	Embriologi Tikus.....	24
Tabel 5. 1	Hasil Pengukuran Rata-rata Berat Plasenta Tikus yang Dipapar Asap Rokok dan Ekstrak Etanol Kulit Apel	42
Tabel 5.2	Uji Post Hoc	43
Tabel 5.3	Hasil Uji Tukey HSD.....	43



DAFTAR GAMBAR

No	Judul	Halaman
	Gambar 1.1 Buah Apel Manalagi.....	39
	Gambar 2:1 Tikus Putih <i>Rattus norvegicus</i>	43
	Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian.....	39



BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini konsumsi rokok telah menjadi fenomena yang mendunia, terutama terjadi di negara berkembang yang sebagian besar masyarakatnya adalah masyarakat miskin, dan dari jumlah perokok yang terbanyak berasal dari kelompok masyarakat tersebut. Mereka pula yang memiliki beban ekonomi dan kesehatan yang terberat akibat rokok, dari sekitar 1 milyar perokok di seluruh dunia, 80% diantaranya di negara-negara berkembang. Jumlah konsumen rokok di Indonesia setiap tahun terus meningkat. Menurut World Health Organization (WHO), Indonesia sebagai negara berkembang berada pada urutan ketiga tertinggi setelah Cina dan India dalam jumlah perokok usia dewasa (WHO, 2012). Wanita mendapat paparan asap rokok lebih tinggi dari pada laki-laki. Diperkirakan wanita mencapai 36,7 juta atau 4 kali lipat dari laki-laki menjadi korban paparan asap rokok atau yang biasa di sebut sebagai perokok pasif. Jumlah total semua kelompok umur menjadi perokok pasif di rumah sendiri sekitar 65 juta (66% populasi perempuan). Paparan asap rokok lebih banyak terjadi di rumah tangga dibandingkan dengan paparan asap rokok di tempat kerja (TCSC-IAKMI, 2011).

Hasil penelitian menyatakan 88,9% asap rokok berbahaya bagi janin. Dampak merokok pasif bagi janin dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin dalam kandungan, cacat bawaan, letak janin sungsang, persentasi janin (bokong), janin hipoksia, berat badan lahir rendah, bayi lahir mati dan risiko cacat bawaan. Ibu hamil yang menjadi perokok pasif



berisiko tinggi mengalami kehamilan dan persalinan yang buruk dibandingkan dengan yang tidak terpapar asap rokok (Amasha dan Jaradeh, 2012).

Bila radikal bebas lebih banyak daripada antioksidan maka terjadi ketidakseimbangan oksidatif yang disebut stres oksidatif (Shofia et al, 2013). Asap rokok yang merupakan sumber radikal bebas dapat menembus barrier plasenta, sehingga dapat terjadi proses peroksidasi lipid plasenta dan menghasilkan produk akhir MDA (Murray et all, 2009). Jika terus menerus menghirup asap rokok maka akan meningkatkan jumlah radikal bebas yang dapat berpengaruh terhadap berat plasenta yang akan berakibatkan gangguan pertumbuhan bayi. Hal tersebut disebabkan karena selama kehamilan pertumbuhan janin juga diikuti dengan pertumbuhan plasenta. Ukuran plasenta terutama berat plasenta dapat menunjukkan pasokan nutrisi dan oksigen ke janin (Mukhlisan dkk, 2013). Jika terdapat kelainan pada plasenta maka akan terjadi gangguan fungsi plasenta yaitu sebagai penyalur nutrisi dan oksigen untuk pertumbuhan dan perkembangan janin (Penny, 2008).

Secara fisiologis tubuh manusia memiliki sistem pertahanan endogen terhadap serangan radikal bebas terutama terjadi melalui peristiwa metabolisme sel normal dan peradangan. Jumlah radikal bebas dapat mengalami peningkatan yang diakibatkan faktor stress, radiasi, asap rokok dan polusi lingkungan menyebabkan sistem pertahanan tubuh yang ada tidak memadai, sehingga tubuh memerlukan tambahan antioksidan dari luar yang dapat melindungi dari serangan radikal bebas (Wahdaningsih,dkk, 2011).

Beberapa tanaman yang mengandung antioksidan endogen seperti daun katuk, daun kemuning, buah-buahan seperti rambutan, tomat dan apel. Namun saat ini belum ada penelitian mengenai antioksidan pada buah apel yang banyak mengandung antioksidan pada kulitnya. Tanaman apel merupakan salah satu jenis tanaman buah yang banyak dan mudah tumbuh di daerah tropis termasuk Indonesia, diantaranya di daerah Batu (Malang). Ada beberapa jenis buah apel yang banyak dikonsumsi, sedangkan beberapa lainnya digunakan sebagai produk olahan. Buangan dari proses olahan yang berupa kulit dan ampas, selama ini hanya digunakan sebagai substitusi pakan ternak dan pemupukan tanaman (Subagyo dan Ahmad, 2010). Kulit buah apel dapat digunakan sebagai bahan antioksidan alami yang sangat dibutuhkan oleh tubuh terutama pada kulit untuk melawan berbagai radikal bebas dari luar. Kulit apel mengandung kuersetin yang merupakan senyawa turunan flavonol yang paling banyak dihasilkan daripada jenis flavonoid lainnya. Kuersetin ialah zat yang dibutuhkan untuk meningkatkan kadar antioksidan guna mencegah berbagai macam penyakit (Nurchayati, 2014). Kuersetin dalam kulit apel memiliki aktivitas paling besar dalam strukturnya terdapat O-hidroksi dalam cincin B. Penghambat radikal bebas dengan cara mereduksi radikal bebas kemudian menghasilkan aroksil yang lebih stabil (Cao G, et al, 1997).

Dengan begitu, apakah kulit apel dapat digunakan untuk menanggulangi stres oksidatif dalam tubuh akibat paparan asap rokok yang dapat menyebabkan terjadinya penurunan berat plasenta? Hingga saat ini, belum ada penelitian mengenai hal tersebut. Oleh karena itu, akan diteliti





mengenai antioksidan dalam kulit apel yang dapat menanggulangi dalam stres oksidatif yang terjadi di tubuh sehingga dapat mencegah penurunan berat plasenta.

2.1 Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh ekstrak kulit apel (*Malus sylvestris*) untuk mencegah penurunan plasenta tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang dipapar asap rokok?

2.2 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak kulit apel (*Malus sylvestris*) untuk mencegah penurunan berat plasenta tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang terpapar asap rokok
2. Menentukan dosis efektif pemberian ekstrak kulit apel (*Malus sylvestris*) untuk mencegah penurunan berat plasenta pada tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang dipapar asap rokok

2.3 Manfaat Penelitian

2.3.1 Manfaat Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan sebagai dasar pengembangan manfaat ekstrak kulit apel dalam dunia kebidanan.

2.3.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan masyarakat terutama ibu hamil tentang manfaat kulit apel sebagai salah satu antioksidan yang dapat digunakan untuk mencegah berbagai macam penyakit.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul atau bagian dari molekul yang tidak utuh lagi karena sebagian telah pecah atau melepaskan diri. Bagian yang pecah atau melepaskan diri ini melekat pada molekul lain dan merusak atau mengubah struktur atau fungsi molekul yang bersangkutan (Tambayon, 2000). Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan ini cenderung mencari pasangan dengan cara menarik atau menyerang elektron dari senyawa lain sehingga terbentuk radikal bebas yang baru. Sifatnya yang segera menarik atau menyerang elektron disekelilingnya, sehingga radikal bebas dianggap memiliki reaktivitas yang sangat tinggi. Target utama radikal bebas adalah protein, asam lemak tak jenuh dan lipoprotein, serta unsur DNA termasuk karbohidrat. Dari ketiganya yang paling rentan terhadap serangan radikal bebas adalah asam lemak tak jenuh. Berbagai kemungkinan dapat terjadi sebagai akibat kerja radikal bebas. Misalnya, gangguan fungsi sel, kerusakan struktur sel, molekul termodifikasi yang dapat dikenali oleh sistem imun, dan bahkan mutasi. Semua bentuk gangguan tersebut dapat memicu munculnya berbagai penyakit (Winarsi, 2007).

Molekul yang termasuk dalam radikal bebas tipe 1 diantaranya ialah anion superoksida (O_2^-), radikal hidroksil ($OH\cdot$), dan radikal peroksil lipid ($LOO\cdot$). O_2^- merupakan molekul reaktif yang pertama terbentuk saat metabolisme lipid dan protein, untuk selanjutnya dapat dikonversi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) atau dimetabolisme oleh sistem enzim. H_2O_2

merupakan oksidan yang relatif lemah, namun mampu menginisiasi reaksi oksidatif dan membentuk spesies radikal bebas. Perubahan bentuk H₂O₂ menjadi OH terjadi melalui reaksi yang dikatalisasi oleh metal transisi (Fe²⁺ atau Cu⁺). ROS dapat mengakibatkan difusi sel akibat pengambilan elektron dari komponen lipid, protein dan DNA. Saat sel tubuh kehilangan elektronnya, maka sel tersebut akan menjadi radikal bebas yang akan memulai rangkaian proses serupa berikutnya (Ardhie, 2011).

Radikal bebas terbentuk selain secara alamiah melalui sistem biologis tubuh, juga berasal dari lingkungan. Reaksi inflamasi maupun pada setiap respirasi di mitokondria, akan menghasilkan oksidan. Kelebihan gizi juga merupakan faktor pemicu internal. Hal ini karena saat dimetabolisme, disamping energi juga akan dihasilkan radikal bebas. Sedangkan sebagai faktor eksternal antara lain sinar ultraviolet matahari antara pukul 10.00–15.00, polusi asap rokok dan pabrik, emisi kendaraan bermotor maupun konsumsi alkohol (Ardhie, 2011). Radikal bebas dalam tubuh bersifat sangat reaktif dan akan berinteraksi secara destruktif melalui reaksi oksidasi dengan bagian tubuh maupun sel-sel tertentu yang tersusun atas lemak, protein, karbohidrat, DNA, dan RNA sehingga memicu berbagai penyakit. Oleh sebab itu dibutuhkan antioksidan untuk mengatasi radikal bebas (Reynertson, 2007).

2.1.1 Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah ketidak seimbangan antara radikal bebas atau prooksidan dan antioksidan yang dipicu oleh adanya dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan serta kelebihan produksi radikal bebas. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel,



jaringan hingga ke organ tubuh, dan mengakibatkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya berbagai patogenesis penyakit (Susantiningih, 2015).

Berbagai enzim pada sel dan proses metabolik yang terkontrol, akan menjaga agar kerusakan oksidatif ditingkat sel tetap minimal. Pada saat produksi ROS meningkat, makankontrol protektif tidak akan mencukupi sehingga memic kerusakan oksidatif. Kondisi ini akan memberikan dampak berupakerusakan oksidatif mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya beragam penyakit (Ardhie, 2011).

2.1.2 Sumber Radikal Bebas

Sumber radikal bebas dibagi menjadi dua yaitu sumber eksogen dan sumber endogen. Sumber eksogen berasal dari polusi air dan udara, asap rokok, alkohol, logam berat dan transisi (Cd, Hg,Pb, Fe, As), obat-obatan, pelarut industri, memasak dan radiasi. Sedangkan sumber endogen radikal bebas adalah akibat aktivasi sel imun, inflamasi, stres mental, olahraga yang berlebihan, infeksi, kanker dan penuaan (Pham-Huy et al, 2008).

2.2 Asap Rokok

Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa kandungan bahan kimia rokok dan asapnya sekitar 4000 yang merupakan 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).

Paparan asap rokok merupakan paparan asap yang dihirup oleh seseorang yang bukan perokok (perokok pasif). Asap rokok lebih berbahaya terhadap perokok pasif daripada perokok aktif. Paparan asap rokok yang ibu hamil hirup selama di rumah berasal dari suami ibu hamil yang berstatus sebagai perokok aktif. Asap rokok yang dihembuskan oleh perokok aktif dan terhirup oleh perokok pasif, lima kali lebih banyak mengandung karbon monoksida, empat kali lebih banyak mengandung tar dan nikotin. Wanita yang terpapar asap rokok cenderung lebih sering mengalami gangguan pada kehamilannya karena kandungan zat kimia pada perokok pasif lebih tinggi dibandingkan perokok aktif (Astuti, 2016).

2.2.1 Kandungan Asap Rokok

Kandungan di Dalam Asap Rokok (Sitepoe, 2000) :

Nikotin	Merupakan alkaloid yang bersifat stimulan dan pada dosis tinggi bersifat racun.
Karbon Monoksida	Gas CO bersifat toksik, gas yang dihasilkan CO dari sebatang rokok dapat mencapai 3-6%. Sedangkan CO yang dihisap perokok paling sedikit 400 ppm (parts per million) sudah dapat meningkatkan kadar karboksihemoglobin dalam darah sejumlah 2-16%.
Tar	Senyawa polonuklin hidrokarbon aromatika yang bersifat karsiogenik.
Timah Hitam (Pb)	Pb yang dihasilkan sebatang rokok sebanyak 0,5µg dan satu bungkus rokok yg dihisap dalam waktu sehari menghasilkan 10µg. Sementara

	ambang batas bahay Pb dalam tubuh 20 μ g perhari.
Amoniak	Gas yang tidak berwarna yang terdiri dari nitrogen dan hidrogen. Berbau tajam dan sangat merangsang. Racun dalam amoniak sangat keras sehingga jika masuk ke dalam peredaran darah mengakibatkan pingsan atau koma
Hidrogen Sianida (HCN)	Gas yang tidak berwarna, tidak bau, dan tidak memiliki rasa. Zat ini merupakan zat yang ringan, mudah terbakar dan efisien untuk meganggu pernapasan dan merusak saluran napas. Sianida adalah racun yang jika masukkedalam tubuh dapat mengakibatkan kematian.
Nitrous Oxide	Merupakan gas yang tidak memiliki warna dan jika terhisap dapat mengakibatkan hilangnya keseimbangan dan mengakibatkan rasa sakit.
Fenol	Campuran dari cristal yang dihasilkan dari distilasi beberapa zat organic seperti kayu dan arang. Serta diperoleh dari tar arang. Zat ini berbahaya karena terikat ke protein dan menghalangi aktivitas enzim

2.2.2 Perokok Pasif

Perokok pasif akan menghisap kandungan zat berbahaya lebih banyak dari perokok aktif yaitu tar dan nikotin tiga kali lebih banyak, karbonmonoksida lima kali lipat dan gas-gas berbahaya lainnya 50 kali lebih tinggi. Asap rokok hampir sekitar 4000 campuran bahan kimia, dan



hampir semua karsinogen ada dalam asap rokok misalnya *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *Arylmines*, dan *N-nitrisamins*. Wanita hamil yang perokok atau perokok pasif, akan menyalurkan zat-zat beracun dari asap rokok kepada janin yang dikandungnya melalui peredaran darah. Pengaruh asap rokok terhadap kehamilan juga sangat berbahaya. Asap rokok dapat mengurangi aliran darah ke ari-ari (plasenta) sehingga berisiko menimbulkan gangguan pertumbuhan janin.

Asap rokok juga meningkatkan risiko keguguran, berat badan bayi rendah dan gangguan saluran nafas pada bayi. Tiga komponen toksik utama dalam asap rokok adalah karbon monoksida, nikotin dan tar (Mahdalena, 2014).

2.2.3 Asap Rokok Sebagai Radikal Bebas

Asap rokok ialah salah satu bentuk dari radikal bebas yang berasal dari lingkungan atau eksogen. Sifat dari radikal bebas yang memiliki cenderung menarik dan mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal dikarenakan hilang atau bertambahnya elektron pada molekul lain, hal ini karena sifat dari radikal bebas yaitu memiliki reaktivitas yang tinggi. Selain itu, radikal bebas juga mampu merusak molekul yang elektronnya ditarik sehingga dapat menyebabkan sel mengalami kerusakan, sel mengalami gangguan pada fungsinya dan bahkan sel dapat mengalami kematian (Eberhardt, 2001).

2.2.4 Pengaruh Asap Rokok ke Kehamilan

Asap rokok merupakan sumber oksidan dan pada ibu hamil akan berpengaruh terhadap janin yang dikandungnya. Hal tersebut dikarenakan embrio berkembang menjadi janin memerlukan asupan



nutrisi yang cukup dari ibu, sedangkan asal nutrisi tersebut dari plasenta.

Kondisi ini berarti zat yang terkandung didalam darah ibu dapat mempengaruhi janin dikandungannya (Hofhuis et al, 2003). Gangguan aliran darah plasenta yang disertai dengan hipoksia akan berdampak terhadap gangguan pertumbuhan janin. Pada kondisi bahan kimia yang mengandung racun meningkat seperti benzoapyrene, sianida, tiosianate dan kadmium terjadi didalam darah serta urin ibu dapat mempengaruhi pertumbuhan serta memungkinkan terjadinya berat badan lahir rendah (Delpishen et al, 2006).

2.3 Plasenta

Plasenta adalah jaringan yang keluar dari rahim mengikuti janin yang baru lahir, selama kehamilan penting untuk pertumbuhan dan perkembangan embrio dan janin. Plasenta normal pada saat aterm mempunyai dua sisi yaitu sisi fetal dan maternal, plasenta berwarna merah tua dengan berat pada kehamilan aterm adalah 1/6 kali berat bayi sekitar 500-600 gram, diameter 15-25 cm dan tebal sekitar 3 cm, akan tetapi ukuran ini bervariasi tergantung bagaimana plasenta disiapkan.

Plasenta memegang peran penting dalam perkembangan janin normal dan kegagalan plasenta untuk mendapatkan berat badan dan insufisiensi fungsinya dapat mengakibatkan gangguan janin (Mukhlisan, 2013).

Plasenta memegang peranan penting dalam perkembangan janin dan kegagalan fungsi plasenta dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin dan berat badan janin. Fungsi dan struktur plasenta sangat menentukan pertumbuhan janin. Berat plasenta saling berkorelasi positif dengan ukuran bayi dan ada hubungan yang signifikan secara statistik

antara berat plasenta dengan berat badan lahir bayi (Asgharnia et al, 2008).

Berat badan lahir memiliki hubungan erat dengan berat plasenta terutama luas permukaan villus plasenta. Aliran darah uterus juga transfer oksigen dan nutrisi plasenta dapat berubah pada berbagai penyakit vaskular yang diderita ibu. Disfungsi plasenta terjadi sering berakibat gangguan pertumbuhan janin. Fungsi plasenta adalah memberikan makanan kepada janin, ekskresi hormon, respirasi janin, membentuk hormon estrogen, menyalurkan berbagai antibodi dari ibu, sebagai barrier terhadap janin dari kemungkinan masuknya mikroorganisme atau kuman (Rahmi, 2016).

2.3.1 Fungsi Plasenta

a) Respirasi

Pertukaran yang terpenting ialah transfer oksigen dan karbondioksida. Saturasi oksigen pada ruang intervili plasenta ialah 90%, sedangkan tekanan parsial ialah 90mmHg. Sekalipun tekanan PO₂ 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 (Prawirohardjo, 2009).

b) 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 (Coad, 2006).

c) Eksresi

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, 2007).

d) Produksi hormon

Hormon plasenta yang utama adalah gonadotropin korionik, estrogen, progesteron, relaksin, dan laktogenik plasenta (Farrer, 2001).

e) Proteksi

Fungsi proteksi pada plasenta dicapai lewat dua cara yaitu kimia dan fisik. Melalui fungsi enzim, plasenta menghilangkan aktivitas sebagai nsur toksis yang melewati barrier plasenta dan hati janin yang prematur tidak mampu mengatasi unsur-unsur toksik ini.

Barrier fisik (membran plasenta) merupakan pelindung utama bagi janin dan biasanya memberikan suatu pertahanan yang memuaskan terhadap zat-zat berbahaya yang ada dalam darah ibu. Namun, sejumlah besar virus, sebagian antibodi dan sejumlah obat dapat menembus barrier tersebut (Farrer, 2001).



2.3.1 Sirkulasi Plasenta

Darah janin yang terdeoksigenasi seperti darah vena mengalir ke plasenta melalui 2 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 disepanjang permukaan plasenta atau pembuluh korionik (Cunningham, et al, 2012).

2.3.2 Stres Oksidatif di Plasenta

Stress oksidatif yang terjadi akibat ketidakseimbangan antioksidan dan oksidan yang dapat disebabkan karena peningkatan radikal bebas termasuk asap rokok juga dapat berdampak pada penurunan perfusi plasenta yang dapat menjadi mediator penyebab terjadinya disfungsi endotel vaskuler maternal (Setiawan & Insani, 2004). Pada disfungsi endotel akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pada arteriola spiralis desidua yang menyebabkan menurunnya aliran darah ke plasenta, sehingga menyebabkan penurunan perfusi plasenta yang akan mempengaruhi berat plasenta. Hipoperfusi sirkulasi uteroplasental akan menyebabkan suplai oksigen dan nutrisi ke janin menurun sehingga pertumbuhan janin tidak optimal (Cunningham et al., 2012; Utami, 2017).

2.4. Antioksidan

Antioksidan atau senyawa penangkap radikal bebas merupakan zat yang dapat menetralkan radikal bebas, atau suatu bahan yang berfungsi





mencegah sistem biologi tubuh dari efek yang merugikan yang timbul dari proses ataupun reaksi yang menyebabkan oksidasi yang berlebihan. Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa senyawa antioksidan mengurangi resiko terhadap penyakit kronis (Rosahdi dkk, 2013).

Antioksidan adalah suatu molekul yang mampu menghambat oksidasi dari molekul oksidan. Oksidasi merupakan reaksi kimia yang memindahkan elektron dari satu substansi ke agen oksidan. Sebagai pertahanan terhadap kerusakan oksidatif, maka sel dilengkapi dengan berbagai jenis antioksidan yang akan bekerja melalui beragam mekanisme (Ardhie, 2011).

Secara fisiologis manusia memiliki sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh yang dikenal dengan antikoksidan endogen yaitu enzim-enzim yang bersifat antioksidan seperti *superoksida Dismutase* (SOD), katalase (Cat), dan glutathione peroksidase (Gpx). Namun, jika jumlah radikal bebas didalam tubuh terlalu tinggi maka tubuh memerlukan antioksidan dari luar atau yang dikenal antioksidan eksogen yaitu yang didapat dari luar tubuh/makanan. Berbagai bahan alam yang mengandung antioksidandengan berbagai bahan aktifnya seperti vitamin C, E, provitamin A, organosulfur, *flavonoid* dan lain-lain (Werddhasari, 2014).

Terdapat dua sumber antioksidan yaitu antioksidan sintetis (antioksidan yang diperoleh dari hasil sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami yang dihasilkan ekstrasi bahan alami atau terkandung dalam bahan alami. Antioksidan alami berasal dari senyawa fenolik seperti golongan flavonoid (Astuti, 2008).



Antioksidan dapat dibedakan menjadi 2 yaitu:

- a. Antioksidan alamiah misalnya flavonoid, kumarin, asam fenolat, asam linoleat, omega-3, vitamin E, β -karoten, vitamin C, dan lainnya.
- b. Antioksidan farmakologis/sintetik antara lain: probukol, inhibitor xantin oksidase (alopurinol, asam folat), SOD, katalase, NADPH inhibitor (adenosin. Calcium channel blockers), antioksidan endogen hasil aktivitas glutathion peroksidase (glutathion asetilsistein), inhibitor siklus redoks besi (deferoksin, apotransferin, seruloplasmin), anti inflamasi nonsteroid, oral antidiabetik (misalnya metformin), statin (misalnya simvastatin), omerazole, dan sebagainya (Ardhie, 2011).

Antioksidan mampu menetralkan radikal bebas dengan cara mencegah, memotong dan memperbaiki. Pencegahan dilakukan oleh SOD (speroksida dismutase) dengan cara menghentikan pembentukan ROS. Pemotongan radikal bebas dilakukan oleh vitamin C dan E, glutathion, thiol komponen, caretonoid, dan flavonoid. Perbaikan dan rekonstruksi adalah dengan memperbaiki enzim yang terlibat (Devasagayam et al, 2004).

2.4.1. Jenis Antioksidan

- a) Antioksidan preventif yang mengurangi laju inisiasi reaksi berantai Antioksidan peroksidase yang bereaksi dengan ROOH; selenium yang merupakan komponen esensial glutathion peroksidase dan mengatur aktivasi serta chelator ion logam seperti EDTTA dan DTPA
- b) Antioksidan pemutus rantai
Invivo antioksidan pemutus rantai yang utama adalah superoksida dismutase (SOD) yang bekerja dalam fase cair untuk menangkap radikal

bebas superoksida (O_2^-); urat; dan vitamin E yang bekerja pada fase lipid untuk menangkap radikal ROO (Murray et al, 2009).

2.4.2. Mekanisme Pertahanan

Berdasarkan mekanisme pertahannya, dibedakan atas:

a) Mekanisme pertahanan antioksidan primer

Adalah menetralkan radikal bebas dengan mendonasikan satu elektronnya. Molekul antioksidan yang telah kehilangan 1 elektronnya akan menjadi radikal bebas yang baru, namun dianggap relatif stabil atau akan dinetralkan oleh antioksidan lainnya. Contoh antioksidan tipe ini ialah vitamin E, vitamin C, asam lipoat, CoQ10, flavonoid, asam urat dan bilirubin.

b) Mekanisme pertahanan antioksidan sekunder berkerja dengan meningkatkan logam, menyingkirkan ROS. Contoh antioksidan tipe ini ialah transferin, laktoferin, seruloplasmin, dan albumin.

c) Mekanisme pertahanan tersier dilakukan untuk mencegah penumpukan biomolekul yang telah rusak agar tidak menimbulkan kerusakan lebih lanjut. Misalnya kerusakan DNA diproses oleh sistem enzim proteolitik dan lipid teroksidasi oleh lipase, peroksidase dan sebagainya.

Antioksidan juga dapat dibedakan berdasarkan kelarutannya. Antioksidan yang larut dalam lemak misalnya vitamin A dan vitamin E dan CoQ10. Antioksidan yang larut dalam air misalnya vitamin C dan glutathione. Sedangkan AL merupakan antioksidan yang larut lemak dan air (Ardhie, 2011).



2.4.3. Sumber Antioksidan

Terdapat 2 kelompok sumber antioksidan, yaitu antioksidan sintetik (antioksidan yang dihasilkan dari sintesa reaksi kimia) dan antioksidan alami (yang dihasilkan dari ekstrasi bahan alami atau terkandung dalam bahan alami). Antioksidan alami berasal dari senyawa fenolik seperti golongan flavonoid. Flavonoid ialah golongan metabolit sekunder yang dihasilkan dari tanaman (Astuti, 2008).

2.5. Buah Apel

Apel merupakan jenis buah-buahan. Buah apel biasanya berwarna merah kulitnya apabila telah masak dan siap dimakan, namun bisa juga berwarna hijau atau kuning. Kulit buahnya sedikit lembek, daging buahnya keras dan ada beberapa biji didalamnya.tanaman apel tumbuh di daerah dengan ketinggian 700-1200 meter diatas permukaan laut, suasana kering atau basah, asal tidak banyak turun kabut. Buah apel mempunyai banyak manfaat antara lain sebagai penurunan kolestrol dalam darah, penurun tekanan darah, penstabil gula darah, agen anti kanker, dan buah andalan bagi yang sedangmenjalankan diet menurunkan berat badan. Apel merupakan sumber yang kuat dari antioksidan, termasuk pelifenol, flavonoid, vitamin C, dan sumber serat yang baik (Untung, 2006).

Macam-macam-macam produk olahan apel adalah sari buah, cuka, selai, dodol, keripik dan brem cair apel. Untuk mendapatkan produk olahan yang mempunyai kualitas baik, diperlukan buah apel dengan tingkatan kematangan yang ckup, yaitu tidak terlalu muda dan tidak busuk, karena jika apel yang digunakan masih mentah maka aroma dan rasanya kurang





kuat sehingga produk olahan yang dihasilkan akan kurang baik hasilnya (Sukardi, 2006).



Gambar 1: buah apel Manalagi (Anggraini, 2017)

2.5.1. Taksonomi

Taksonomi tanaman apel menurut Anggraini, 2017:

Kingdom	: Plantae
Divisio	: Spermatophyta
Subdivisio	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Rosales
Famili	: Rosaceae
Genus	: Malus
Spesies	: Malus Syvestris Mill

2.5.2. Kandungan Apel Manalagi

Kandungan kimia dalam buah apel yang menjadi zat antibakteri adalah polifenol. Apel mengandung beberapa fitokimia yang merupakan turunan polifenol diantaranya yakni katekin, kuersetin, phloridzin, dan asam klorogenik (Wijaya, 2008). Katekin berfungsi menghambat bakteri melalui kerusakan membran sitoplasma bakteri. Kerusakan tersebutlah yang dapat mencegah masuknya nutrisi yang diperlukan bakteri sebagai penghasil energi akibatnya bakteri mengalami keterhambatan dalam pertumbuhannya dan mengalami kematian (Rustanti, 2009).

Kulit apel mengandung kuersetin zat yang dibutuhkan guna meningkatkan kadar antioksidan guna mencegah berbagai macam penyakit (Nurchayati, 2014). Kuersetin juga merupakan salah satu zat aktif golongan flavonoid. Aktivasi antibakteri kuersetin yaitu mengikat sub unit GyrB DNA girase dan menghambat aktivasi enzim ATPase. Miarzieva menyatakan dalam penelitiannya, yang menunjukkan bahwa kuersetin dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas membran bakteri. Kuersetin terbukti secara signifikan dapat menghambat motilitas bakteri (Chusnie and Lamb, 2005).

Flavonoid dapat merusak dinding sel bakteri melalui perbedaan kepolaran antara lipid penyusun DNA bakteri dengan gugus alkohol pada senyawa tersebut yang dapat masuk ke dalam inti sel bakteri. Asam klorogenik juga mempunyai sifat antibakteri. Asam klorogenik ini terbukti menghambat enzim tertentu yang terlibat dalam sintesis asam lemak bakteri. Asam klorogenik juga secara signifikan meningkatkan



permeabilitas membran plasma bakteri yang mengakibatkan kebocoran isi sitoplasma termasuk nukleotida (Karunanindhi dkk, 2012).

2.5.3. Flavonoid

Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol yang terbesar, yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru, dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuhan.

Flavonoid dapat mereduksi radikal bebas, antara lain radikal superoksida, alkoksil, peroksil, dan hidroksil. Mekanisme reaksi antioksidan flavonoid ialah:

- a. Menekan pembentukan radikal bebas dengan cara penghambatan enzim atau dengan pengelatan ion logam (metal ionic chelating) yang terlibat dalam produksi radikal bebas
- b. Peredam radikal bebas (free radicals scavenging) dan anion superoksida.

Flavonoid menghambat enzim yang berperan pada pembentukan anion superoksida, misalnya: xantin oksidase dan protein kinase C. Selain itu, flavonoid juga menghambat enzim siklooksigenase, lipooksigenase, monooksigenase mikrosom, dan NADH oksidase yang kesemua enzim tersebut terlibat dalam produksi radikal bebas. Selain sebagai antioksidan, beberapa flavonoid diketahui mempunyai efek antikanker, antiinflamasi, antiskemia, dan antitrombotik.

Hasil penelitian menyimpulkan bahwa perbedaan struktur flavonoid mempengaruhi aktivitas antioksidannya. Perbedaan tersebut bergantung pada struktur dan substituen pada cincin heterosiklik (cincin





C) dan cincin B. Ada dua gugus fungsi utama pada flavonoid yang menentukan potensi peredaman radikal bebas, yaitu gugus katekol (o-hidroksi) pada cincin B, yang mempunyai sifat donor elektron dan merupakan target radikal bebas, (b) ikatan rangkap C2-C3 yang berkonyugasi dengan gugus 4-okso pada cincin heterosiklik (cincin C) (Suhartono, 2016).

2.6. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus Norvegicus*) atau disebut juga tikus norwegia adalah salah satu hewan yang umum digunakan dalam eksperimental laboratorium. Toksonomi tikus putih (*Rattus norvegicus*) menurut Akbar, 2010:

Kingdom	: Animalia
Filum	: Chordata
Kelas	: Mamalia
Ordo	: Rodentia
Subordo	: Momorpha
Famili	: Muridae
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya berkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, dan mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, kemampuannya laktasi tinggi, dan cukup tahan

terhadap perlakuan. Biasanya pada umur empat minggu tikus putih mencapai berat 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (Akbar, 2010).

2.6.1. Kebuntingan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Kehamilan tikus putih dapat dibuat dengan mengawinkan tikus betina dan tikus jantan. Untuk mengawinkan, tikus jantan dimasukkan ke kandang tikus betina yang sudah cukup umur dan ditinggal semalaman. Apusan vagina dapat dilakukan pada keesokan paginya. Apusan akan mengandung sejumlah sperma jika kopulasi telah terjadi. Selain itu, dapat juga ditemukan sumbat vagina pada tikus betina yang telah kawin. Sumbat ini berupa air mani yang menjendal berwarna kekuningan berasal dari sekresi kelenjar khusus tikus jantan dan sebagai penetapan awal kehamilan (Krinke, 2000).



Gambar 2: Tikus Putih *Rattus norvegicus* (Akbar, 2010)

Tikus dan mencit termasuk hewan pliestrus yang artinya, dalam periode satu tahun terjadisiklus reproduksi yang berulang-ulang. Siklus estrus tikus bisa selesai dalam 6 hari. Meskipun pemilihan waktu siklus dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor eksteroseptif seperti cahaya, suhu,

status nutrisi dan hubungan sosial. Setiap fase dari daur estrus dapat dikenali melalui pemeriksaan apus vagina. Apus vagina merupakan cara yang sampai kini dianggap relatif paling mudah dan murah untuk mempelajari kegiatan fungsional ovarium. Melalui apusan vagina dapat dipelajari berbagai tingkat diferensiasi selepitel vagina yang secara tidak langsung mencerminkan perubahan fungsional ovarium.

2.6.2. Reproduksi Tikus (*Rattus norvegicus*)

Fase estrus adalah fase yang ditandai oleh penerimaan penjantan oleh hewan betina untuk berkopulasi, fase ini berlangsung selama 12 jam. Folikel de graaf membesar dan menjadi matang serta ovum mengalami perubahan-perubahan kearah pematangan. Pada fase ini pengaruh kadar estrogen meningkat sehingga aktivitas hewan menjadi tinggi, telinganya selalu bergerak-gerak dan punggung lordosis. Ovulasi hanya terjadi pada fase ini dan terjadi menjelang akhir siklus estrus. Pada preparat apus vagina ditandai dengan menghilangnya leukosit dan epitel berinti, yang ada hanya epitel bertanduk dengan bentuk tidak beraturan dan berukuran besar (Akbar, 2010).

2.6.3. Embriologi Tikus

Embriologi tikus (*Rattus norvegicus*) menurut Muna Lintal (2010):

Waktu (hari)	Tahap Perkembangan
1	Stadium 1-2 sel dan letaknya berada dibagian anterior oviduct
2	Stadium 2-16 sel dan mulai bermigrasi ke uterus
3	Stadium morulla dan berada dibagian anterior uterus

4	Stadium blastula yang bebas (belum melakukan implantasi dan dilindungi oleh zona pelucida
4,5	Permulaan implantasi
5	Pemanjangan massa inti sel, primitive streaknya jelas dan rongga proamniotiknya terbentuk
6	Proses implantasinya telah sempurna dan telah melakukan perkembangan ekstraembrional
7	Terbentuk ekto-placental, lipatan amniotik, primitive streak dan jantung
7,5	Stadium neurula awal, terbentuk lempeng neural, tangkai charionamniotik, dan somit awal menuju diferensiasi, serta munculnya foregut.
8,5	Terbentuk buncung neural dan embrio telah terbentuk
9-19	Mulai terjadi perkembangan fetus
19-20	Fase kelahiran

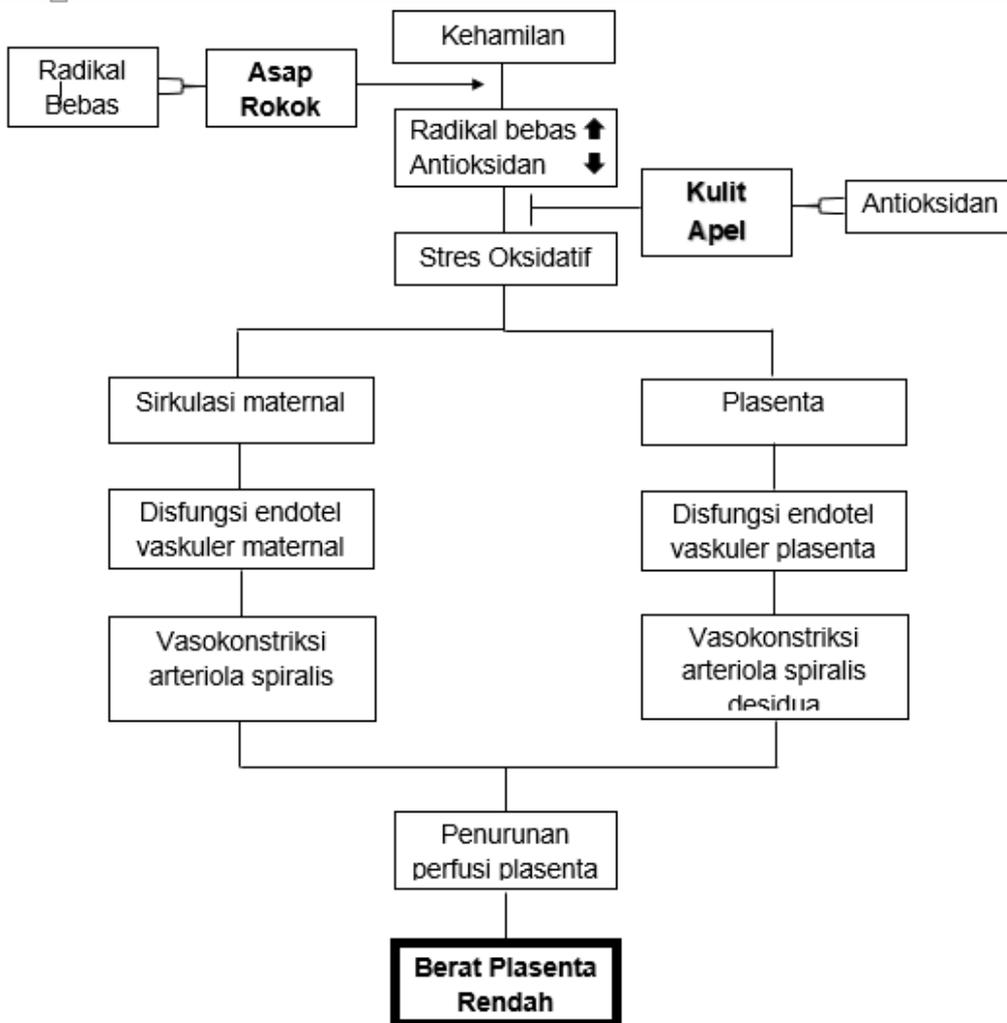




BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan



: Variabel yang tidak diteliti



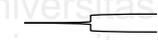
: Variabel yang diteliti



: Menghambat



: Perlakuan



: Kandungan

Penjelasan Kerangka Konsep

Asap rokok adalah suatu radikal bebas yang terbentuk dari lingkungan. Radikal bebas ialah atom atau molekul yang elektronnya tidak memiliki pasangan dan cenderung akan mencari pasangan dengan cara menarik atau menyerang elektron dari senyawa lain. Target utama radikal bebas ialah menyerang struktur protein, lemak tak jenuh, dan DNA. Berbagai akibat dari radikal bebas seperti gangguan fungsi sel, kerusakan struktur sel, molekul termodifikasi yang dapat dikenali oleh sistem imun, dan bahkan mutasi. Kandungan asap rokok yang berbahaya seperti karbonmonoksida, tar dan nikotin dapat menyebabkan suplay oksigen ke janin akan berkurang dan berakibat hipoksia yang dapat mengganggu pertumbuhan janin, prematur, BBLR, bahkan kematian janin.

Jika radikal bebas terus meningkat dan tidak dibarengi dengan antioksidan maka akan terjadi stres oksidatif di plasenta. Dimana pada saat radikal bebas meningkat karena efek dari asap rokok dapat menyebabkan disfungsi edotel lalu akan terjadi vasokonstriksi dan perfusi plasenta serta insufisiensi plasenta yang nantinya akan berakibat penurunan berat plasenta.

Kulit apel memiliki antioksidan yang mengandung senyawa flavonoid. Flavonoid dapat mereduksi radikal bebas, mekanisme reaksi antioksidan flavonoid dengan menekan pembentukan radikal bebas dengan cara penghambatan enzim atau dengan pengelatan ion logam yang terlibat dalam produksi radikal bebas. Serta sebagai peredam radikal bebas dan anion superoksida. Flavonoid dapat menghambat enzim yang berperan pada pembentukan anion superoksida, seperti xantin oksidase dan protein kinase C. Selain itu, flavonoid juga menghambat enzim siklooksigenase, lipooksigenase, monooksigenase mikrosom, dan NADH oksidase yang kesemua enzim tersebut terlibat dalam produksi radikal bebas. Dengan diberikannya ekstrak etanol kulit apel pada tikus bunting yang dipapar rokok diduga dapat mencegah terjadinya penurunan berat plasenta.





3.2. Hipotesis Penelitian

Ekstrak etanol kulit apel (*Malus sylvestris Mill*) dalam berbagai dosis dapat mencegah terjadinya penurunan berat plasenta tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar asap rokok.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan desain *true experimental* dengan rancangan *Randomized Posttest Only Control Group Design*. Penelitian ini membagi sampel dalam dua kelompok yaitu, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terbagi menjadi dua yaitu kontrol positif (+) adalah tikus bunting yang dipapar asap rokok tanpa diberikan ekstrak etanol kulit apel manalagi dan kelompok kontrol negatif (K-) adalah tikus bunting tanpa dipapar asap rokok dan tanpa diberi ekstrak etanol kulit apel manalagi. Kelompok perlakuan dibagi menjadi tiga kelompok, tikus bunting yang dipapar asap rokok kemudian diberikan ekstrak etanol kulit apel manalagi dengan dosis yang berbeda pada setiap kelompoknya. Pemberian paparan asap rokok dan ekstrak etanol kulit apel manalagi dilakukan mulai dari hari ke-6 hingga hari ke-18 sejak tikus dinyatakan bunting. Pembedahan tikus untuk mengambil plasenta dilakukan pada hari ke-19. Plasenta tikus bunting yang telah lahir kemudian ditimbang beratnya. Penilaian dilakukan dengan membandingkan berat plasenta tikus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Penelitian ini menggunakan tikus *Rattus norvegicus* bunting sebagai hewan coba. Tikus diperoleh dan dipelihara di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Tikus yang dapat digunakan ialah tikus yang masuk kriteria inklusi. Estimasi jumlah sampel pada

penelitian ini adalah jumlah pengulangan (n) untuk masing-masing perlakuan (p) yang dihitung menggunakan rumus sebagai berikut (Solimun, 2001) dengan $p=5$ adalah:

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

$$5(n - 1) \geq 15$$

$$5n - 5 \geq 15$$

$$5n \geq 20$$

$$n \geq 20 : 5$$

$$n \geq 4$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut maka dilakukan 4 kali pengulangan tiap kelompok. Dalam penelitian digunakan 5 sampel untuk masing-masing kelompok, sehingga jumlah keseluruhan sampel tikus dalam penelitian ini adalah $5 \times 5 = 25$ ekor tikus.

4.2.1. Kriteria Inklusi

- 1) Tikus betina dan bunting,
- 2) Umur tikus antara 8 - 12 minggu,
- 3) Berat badan tikus antara 150 - 200 gram.
- 4) Tikus dalam keadaan sehat ditandai bergerak aktif, bulu bersih dan tidak rontok, mata jernih serta anggota tubuh lengkap dan tidak cacat.

4.2.2. Kriteria Eksklusi

- 1) Tikus yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian,
- 2) Terlalu cepat melahirkan dari waktu pembedahan.

4.2.3. Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel

Penentuan subjek dalam penelitian ini menggunakan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL) dalam pengelompokan dan pemberian perlakuan dengan teknik randomisasi sederhana. Setiap hewan coba mempunyai peluang yang sama untuk terpilih sebagai sampel pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

4.3 Variabel Penelitian

- 1) Variabel bebas: Ekstrak etanol kulit apel manalagi dalam tiga dosis dan kandungan dalam paparan asap rokok
- 2) Variabel terikat: Berat plasenta dari tikus *Rattus Norvegicus Strain Wistar* bunting ketika lahir.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.4.1. Lokasi Penelitian

Pemeliharaan dan perlakuan selama penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Waktu penelitian berlangsung awal bulan oktober sampai dengan bulan november.

4.4.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilakukan selama kurang lebih 2 bulan pada bulan Oktober 2018 – November 2018.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

4.5.1. Bahan Pemeliharaan Hewan Coba

Makanan yang diberikan pada hewan coba adalah pakan standar yang terdiri dari *Comfeed PARS Boiler* (BR1), terigu dan air, serta minuman hewan coba dengan air dari keran (Lovita, 2013).

4.5.2. Alat Pengukuran Berat Plasenta Hewan Coba

Neraca digital analitik

4.5.3. Alat Pembuatan Ekstrak Kulit Apel Manalagi

Alat yang diperlukan untuk membuat ekstrak kulit apel manalagi yaitu: pisau, oven, blender, kertas saring, *rotary evaporator*, timbangan, botol plastik atau kaca, dan *freezer*.

4.5.4. Alat untk Pemberian Ekstrak Kulit Apel Manalagi

Sprit 3 ml dan Sonde.

4.5.5. Alat untuk Pemaparan Asap Rokok Pada Hewan Coba

Paparan asap rokok yang diberikan untuk tikus bunting yaitu menggunakan alat *smoking pump* buatan Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Alat *smoking pump* berbentuk kotak yang terbuat dari *fiberglass*, yang terdiri dari 3 ruangan, masing-masing berukuran 26 x 12 x 12 cm. Setiap ruangan terdapat pipa pengalih asap rokok, ketiga pipa tersebut menyatu dengan pipa yang dipasang rokok. Kemudian, terdapat pompa yang berfungsi sebagai



penghisap rokok yang kerjanya dibantu adaptor. Saat penghisapan dan penutupan asap rokok terdapat dua klep yang membuka dan menutup secara otomatis.

4.5.6. Alat Pembedahan dan Pengambilan Plasenta Tikus

Alat yang digunakan untuk membedah dan mengambil fetus, yaitu: kapas, scalpel, gunting, pinset, jarum pentul, sarung tangan, alas kayu, dan box untuk tempat fetus tikus baru lahir.

4.5.7. Alat Untuk Penimbangan Berat Plasenta Tikus

Naraca digital analitik

4.5.8. Bahan untuk Pemeliharaan Hewan Coba

Makanan yang akan diberikan pada hewan coba adalah pakan ternak dan minuman hewan coba dengan air dari keran.

4.5.9. Bahan untuk Perlakuan Hewan Coba

a. Rokok

Rokok yang digunakan untuk paparan asap rokok yaitu rokok kretek.

b. Ekstrak etanol kulit apel

Apel yang digunakan yaitu jenis apel manalagi (*Malus sylvestris Mill*) dan hanya diambil pada bagian kulitnya saja. Kulit apel didapatkan dari daerah Bumiaji, Kota Batu, Malang.

4.5.10. Bahan untuk pembedahan hewan coba

Ketamin

4.6 Definisi Operasional

1) Hewan coba

Hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus putih bunting jenis *Rattus Novergicus* galur wistar bunting dengan usia 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram.

2) Tikus Bunting

Tikus bunting yaitu tikus betina yang telah dikawinkan dengan tikus jantan kemudian menunjukkan tanda-tanda kebuntingan dengan terdapatnya subat vagina (*vaginal plaque*) yaitu merupakan penggumpalan air mani tikus jantan pada vagina tikus betina.

3) Usia Kebuntingan Tikus

Usia kebuntingan tikus dihitung sejak saat pertama kali ditemukannya subat vagina (*vaginal plaque*) hingga hari ke -18.

4) Asap Rokok

Pemaparan asap rokok dilakukan pada hari ke-6 hingga ke-18 menggunakan rokok kretek yang dipaparkan menggunakan alat *smooking pump* milik Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Paparan asap rokok diberikan sebanyak 1 batang rokok per hari dan dilakukan dengan durasi 7,5 menit dalam waktu 13 hari.

5) Ekstrak Etanol Kulit Apel Manalagi

Kulit dari apel manalagi (*Malus sylvetris Mill*) digunakan sebagai bahan ekstrak pada penelitian ini. Kulit apel manalagi akan didapatkan dari Kota Batu, Jawa Timur dan diekstrak di Lab Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.



6) Berat Plasenta

plasenta tikus dibersihkan dari selaput ketuban dan dipisahkan dari tali pusat ditimbang menggunakan neraca analitik yang dinyatakan dalam satuan gram.

4.7 Prosedur Penelitian

4.7.1. Adaptasi Hewan Coba

Adaptasi hewan coba dilakukan selama tujuh hari terhadap makanan dan suhu di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.7.2. Inseminasi Hewan Coba

Inseminasi dilakukan pada saat tikus betina memasuki fase estrus (fase birahi). Dengan mencampurkan tikus jantan dan betina dengan perbandingan 1 : 1 dalam satu kandang. Jika keesokan harinya ditemukan *vaginal plaque*, maka hari tersebut dihitung sebagai hari pertama kebuntingan. Tikus yang telah bunting ditandai dan dimasukkan ke dalam kelompok perlakuan yang sudah ditentukan, sedangkan tikus yang belum bunting dicampur kembali dengan tikus jantan.

4.7.3. Pembagian Kelompok Hewan Coba

Dari 25 ekor sampel hewan coba dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan secara randomisasi yang masing-masing terdiri dari 5 ekor tikus dengan rincian sebagai berikut:

1. Kelompok kontrol negatif (K-): tikus bunting yang tidak dipapar asap rokok dan tidak diberikan ekstrak etanol kulit apel.

2. Kelompok kontrol positif (K+): tikus bunting yang hanya dipapar asap rokok tanpa diberikan ekstrak etanol kulit apel.
3. Kelompok perlakuan 1 (P1): tikus bunting yang dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 7 mg/200kgBB.
4. Kelompok perlakuan 2 (P2): tikus bunting yang dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 14 mg/200kgBB.
5. Kelompok perlakuan 3 (P3): tikus bunting yang dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 28 mg/200gBB.

4.7.4. Pembuatan dan Penentuan dosis Ekstrak etanol kulit Apel

1) Prosedur Pembuatan Ekstrak Kulit Apel

- a. Mencuci kulit apel manalagi (*Malus sylvestris*)
- b. Selanjutnya, kulit apel manalagi yang telah dicuci hingga bersih potong kecil-kecil
- c. Setelah itu, dioven pada suhu 40^o - 60^o C atau dikeringkan menggunakan sinar matahari
- d. Kemudian diblender hingga menjadi bubuk halus
- e. Bubuk halus tersebut ditimbang sebanyak 100 g
- f. Bubuk halus tersebut selanjutnya direndam dengan etanol hingga mencapai 1000 ml
- g. Kemudian, dikocok selama 30 menit dan direndam 1 malam hingga mengendap

- h. Diambil pada lapisan atas yang merupakan campuran etanol dan zat aktif
- i. Melakukan langkah g dan h sebanyak 3 kali
- j. Kemudian, dimasukkan kedalam labu evaporasi
- k. Labu evaporasi dipasangkan pada evaporator
- l. *Water bath* diisi air hingga penuh
- m. Suhu *water bath* diatur hingga 90°C atau sesuai dengan titik didih pelarut
- n. Semua rangkaian alat dipasang dan disambungkan pada aliran listrik
- o. Pelarut dibiarkan terpisah dengan zat aktif, aliran pelarut dibiarkan hingga berhenti menetes pada labu penampung (\pm 1,5 – 2 jam)
- p. Kemudian, itu didapatkan hasil ekstraksi kira-kira 1/5 bagian dari bahan kering,
- q. Hasil ekstraksi dimasukkan ke dalam botol plastik atau kaca dan disimpan di dalam *freezer*

2) Penentuan Dosis Ekstrak Kulit Apel

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Suparmi dkk tentang uji aktivitas ekstrak etanol kulit buah apel (*pyrus malus*, l), dosis kuersetin standar untuk pengujian didapatkan sebesar 0,2, 0,4, dan 0,8 mg/20g BB mencit peoral. Berdasarkan perhitungan konversi mencit ke tikus didapatkan nilai 7 untuk berat 200g dengan cara mengkonversikan yaitu $0,2\text{mg}/20\text{gBB} \times 7 = 1,4\text{mg}/200\text{gBB}$ atau $7\text{mg}/\text{kgBB}$, $0,4\text{mg}/20\text{mgBB} \times 7$

= 2,8mg/200gBB atau 14mg/kgBB, $0,8\text{mg}/20\text{gBB} \times 7 = 5,6\text{mg}/200\text{gBB}$
atau 28mg/kgBB

4.7.5. Perawatan Hewan Coba

- 1) Adaptasi hewan coba dilakukan selama tujuh hari.
- 2) Persiapan kandang-kandang yang digunakan dari kotak plastik berukuran 31,5 x 23 x 9 cm masing-masing untuk 5 ekor tikus, ditutup dengan kawat kasa dan diberi alas sekam yang diganti tiap hari sekali.
- 3) Pemberian pakan standar diberikan setiap hari sekali, sebanyak 40gr/hari/ekor.

4.7.6. Pemberian Ekstrak etanol kulit Apel pada Hewan Coba

Ekstrak etanol kulit apel diberikan mulai hari ke-6 kebuntingan sampai hari ke-18 kebuntingan sesuai dengan kebutuhan antioksidan. Ekstrak etanol kulit apel diberikan peroral dengan menggunakan sonde. Pemberian ekstrak etanol kulit apel diberikan sebelum dipapar asap rokok.

4.7.7. Prosedur Pengambilan Plasenta Hewan Coba

Pada hari ke-19 tikus dibedah dan diangkat bayi serta plasenta tikus. Kemudian plasenta dipisahkan dengan bayi tikus lalu dilakukan penimbangan. Setelah plasenta ditimbang lalu plasenta akan digunakan untuk penelitian variabel yang lain.

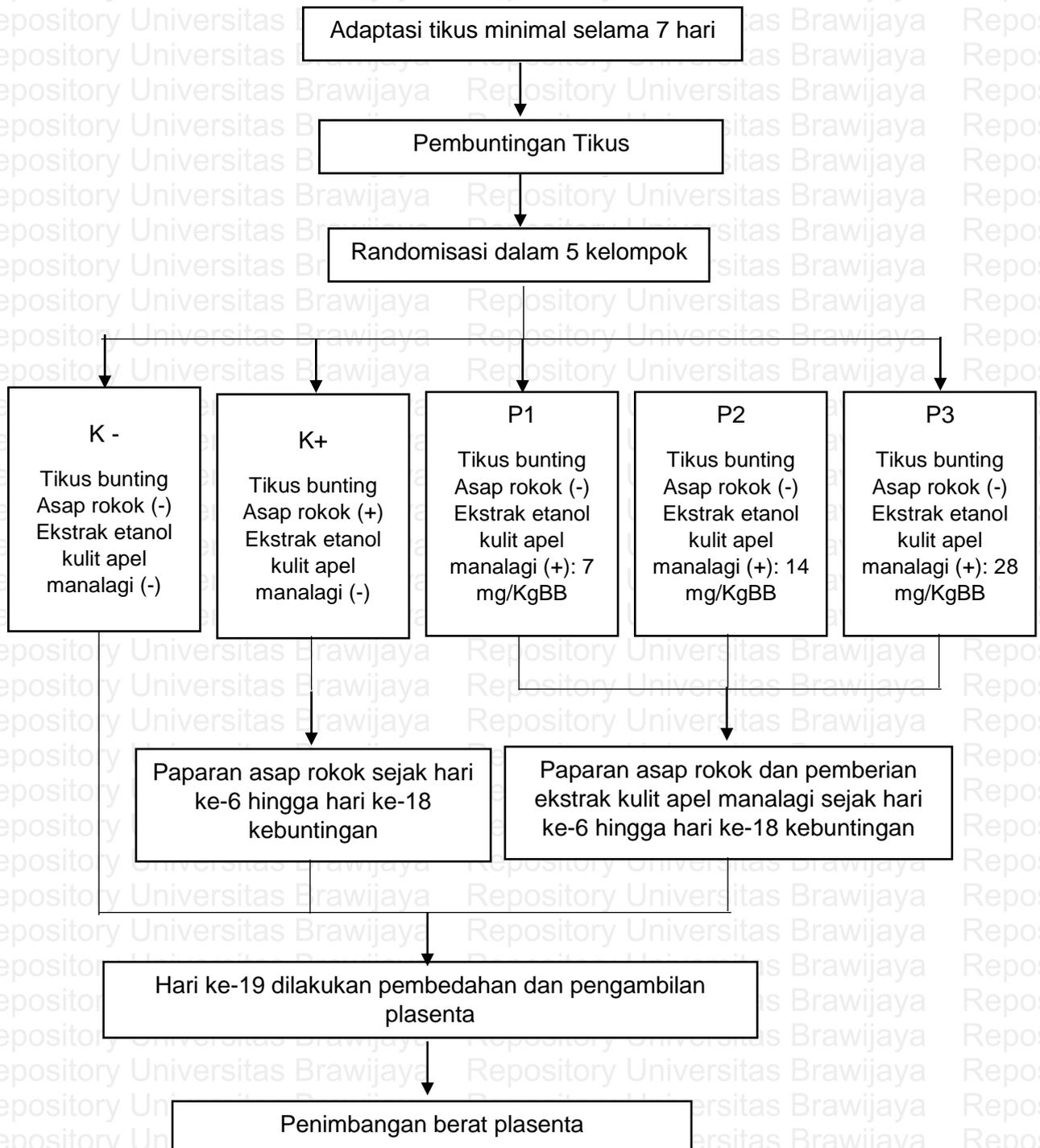


4.7.8. Prosedur Pemaparan Asap Rokok pada Hewan Coba

Pemaparan asap rokok pada hewan coba dilaksanakan pada hari ke-6 hingga hari ke-18 kebuntingan. Menggunakan satu batang rokok kretek dengan paparan selama 7.5 menit untuk 3 ekor tikus bunting dalam satu kali pemaparan. Prosedur pemaparan asap rokok pada tikus adalah sebagai berikut (standar pemaparan asap rokok Laboratorium Farmakologi FK UB).

- 1) Tikus ditimbang berat badannya dengan neraca analitik sebelum dipapar asap rokok,
- 2) Tempat pemaparan dibersihkan dari kotoran dan sisa asap rokok,
- 3) *Power* dan *self voltage* diperiksa,
- 4) Rokok dipasang pada pipa sampai batas merah,
- 5) Tiga ekor dimasukkan ke dalam kotak dan segera ditutup, karena pada *smoking pump* hanya terdapat tiga ruangan,
- 6) Setiap pemaparan asap rokok dilakukan dengan menjalankan pompa selama 7.5 menit untuk satu batang rokok, kemudian alat dimatikan, penutup dibuka, dan selanjutnya tikus yang telah selesai dipapar asap rokok segera dipindahkan ke kandang,
- 7) Setiap pemaparan berikutnya kotak selalu dibersihkan dahulu dari sisa asap rokok hasil perlakuan sebelumnya,
- 8) Pompa tetap dijalankan tanpa rokok untuk mengeluarkan sisa asap,
- 9) Tahap-tahap di atas diulang untuk kelompok tikus berikutnya

4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Skema Alur Penelitian

4.9 Analisis Data

Hasil pengukuran berat plasenta tikus yang diperoleh dari penelitian ini dianalisis secara statistik dengan menggunakan program SPSS 23.0 for Windows7 dengan tingkat signifikansi 0.5 ($p < 0.05$) dan taraf kepercayaan sebesar 95% ($\alpha = 0,05$). Berikut langkah-langkah uji data yaitu:

1. Uji normalitas data: bertujuan untuk mengetahui apakah data memiliki distribusi normal atau tidak. Untuk uji hipotesis, jika distribusi data normal menggunakan uji parametrik. Sedangkan jika distribusi data tidak normal menggunakan uji non parametrik.
2. Uji homogenitas varian: jika varian dalam kelompok homogen, maka asumsi untuk menggunakan Anova terpenuhi.
3. Uji *one way Anova*: bertujuan untuk membandingkan nilai rata-rata dari masing-masing kelompok perlakuan.
4. *Post Hoc test*: bertujuan untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara signifikan dari uji Anova. Uji *Post Hoc* yang digunakan adalah uji *Tukey HSD* dengan tingkat signifikansi 95% ($p < 0.05$)
5. Uji Korelasi Pearson: bertujuan untuk mengetahui hubungan secara signifikan yang telah ditentukan sebelumnya dari hasil *Uji Post Hoc Tukey HSD*.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan ± 2 bulan (18 November 2018-16 Januari 2019) di Lab Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efektivitas Ekstrak Etanol Kulit Apel Manalagi (*Malus Sylvestris Mill*) untuk Meningkatkan Berat Plasenta Tikus (*Rattus Norvegicus*) Bunting yang Terpapar Asap Rokok. Pada penelitian ini terdapat 25 tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok, kelompok K- yang tidak dipapar asap rokok dan tidak diberi ekstrak etanol kulit apel, kelompok K+ ialah kelompok yang diberi asap rokok tetapi tidak diberi ekstrak etanol kulit apel. Sedangkan kelompok P1 dipapar asap rokok dan mendapatkan dosis ekstrak etanol kulit apel 7mg/Kg. Kelompok P2 dipapar asap rokok dan mendapatkan dosis ekstrak etanol kulit apel 14mg/Kg BB. Kelompok P3 dipapar asap rokok dan mendapatkan dosis ekstrak etanol kulit apel 28mg/Kg BB. Paparan asap rokok dan ekstrak etanol kulit apel diberikan mulai hari ke-6 hingga hari ke-18 kehamilan. Pada hari ke-19 kehamilan tikus dibedah dan diambil Plasenta untuk ditimbang menggunakan neraca analitik. Hasil penimbangan berat plasenta tikus lalu dijumlah kemudian dihitung berat plasenta tiap tikus yang melahirkan.

Berikut adalah hasil penimbangan berat plasenta pada masing-masing kelompok:

Tabel 5. 2 Hasil Pengukuran Rata-rata Berat Plasenta Tikus yang Dipapar Asap Rokok dan Ekstrak Etanol Kulit Apel

Kelompok Perlakuan	Rata-rata (g) \pm SD
K-	0,6320 \pm 0,07791
K+	0,5040 \pm 0,04037
P1	0,5720 \pm 0,01483
P2	0,6260 \pm 0,08204
P3	0,7100 \pm 0,07969

Keterangan:

K- : tanpa dipapar asap rokok dan tanpa diberikan ekstrak etanol kulit apel.

K+ : hanya dipapar asap rokok tanpa diberikan ekstrak etanol kulit apel.

P1 : dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 7 mg/KgBB/hari.

P2 : dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 14 mg/KgBB/hari.

P3 : dipapar asap rokok dan diberikan ekstrak etanol kulit apel dengan dosis 28 mg/KgBB/hari.

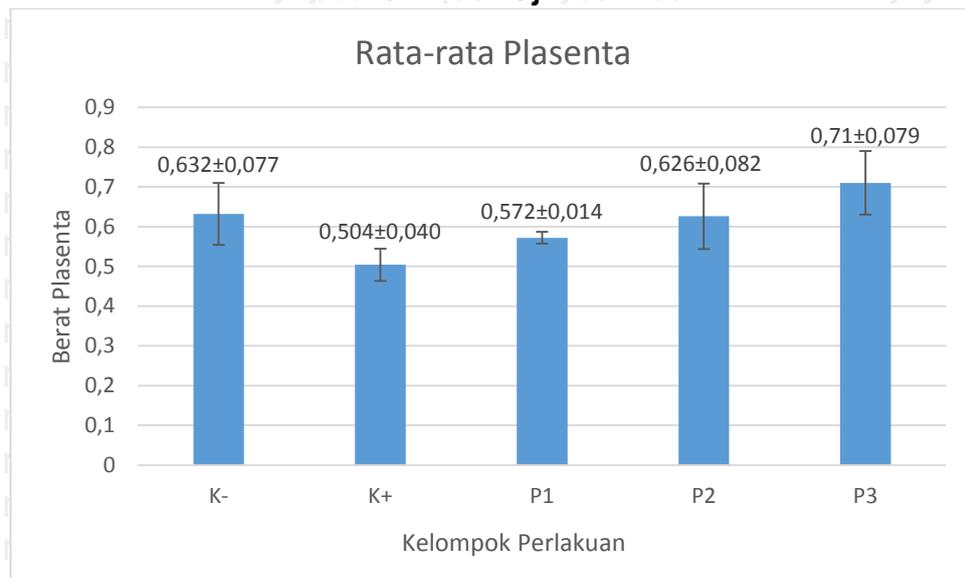
2.4 5.2 Analisis Data

Setelah dilakukan penelitian, data berat plasenta pada tikus yang telah didapat lalu dilakukan analisis untuk mengetahui perbedaan yang signifikan di setiap kelompok. Analisis menggunakan metode One Way ANOVA melalui program komputer SPSS (*Statistical Product Service Solution*) 23.0 for Windows

Sebelum menggunakan uji One Way ANNOVA terlebih dahulu data diuji normalitas dan homogenitas. Data yang didapat pada penelitian ini berat plasenta tikus yang dinyatakan dalam skala numerik. Hasil data yang sudah diuji menggunakan uji normalitas dinyatakan normal dengan uji *Shapiro-Wilk* dengan nilai signifikan 0,164 ($p > 0,05$) dan hasil homogenitas didapatkan nilai signifikan 0,082 ($p > 0,05$) sehingga data yang digunakan homogen, maka syarat One Way ANOVA sudah terpenuhi.

Hasil uji One Way ANOVA ialah $p = 0,001$ ($p < 0,05$) hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan. Pemberian ekstrak etanol kulit apel yang nyata terhadap berat plasenta tikus. Untuk lebih rinci data dapat dilihat pada uji Post Hoc pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Hasil Uji Post Hoc



Dari tabel 5.3 hasil uji Post Hoc lalu dilakukan *Uji Turkey* yang menunjukkan bahwa kelompok yang memberikan perbedaan secara statistik. Kelompok kontrol positif K+ dengan K- memiliki nilai signifikansi ($p = 0,038$), K+ dengan P3 ($p = 0,001$), dan P1 dengan P3 ($p = 0,023$), sehingga dapat diartikan bahwa P3 adalah dosis efektif dapat mencegah penurunan berat plasenta tikus.

Tabel 5.3 Hasil Uji Tukey HSD

Kelompok	K-	K+	P1	P2	P3
K-		0,038*	0,596	0,1000	0,925
K+			0,480	0,052	0,001*
P1				0,684	0,023*
P2					0,280
P3					

$p < 0,05$ adalah berbeda atau bermakna (*)

Selanjutnya, uji kolerasi Pearson didapatkan nilai $p = 0,804$ artinya terdapat hubungan yang kuat antara kedua variable. Arah korelasi bernilai positif maka semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit apel yang diberikan maka mampu mencegah terjadinya penurunan berat plasenta tikus.

Analisa data yang terakhir yaitu uji regresi sederhana untuk mengetahui besarnya pengaruh pemberian ekstrak etanol kulit apel terhadap berat plasenta tikus. Dari hasil analisis regresi ini didapatkan nilai $R^2 = 0,647$. Hasil tersebut menunjukkan bahwa 64,7% penurunan berat plasenta dapat dicegah dengan pemberian ekstrak etanol kulit apel.





BAB 6

PEMBAHASAN

Dari hasil yang didapatkan kelompok yang tidak dipapar asap rokok (K-) memiliki nilai berat plasenta yang normal. Sedangkan pada kelompok yang dipapar asap rokok (K+) mengalami penurunan plasenta yang sangat signifikan dibanding kelompok (K-). Hal ini disebabkan karena radikal bebas didalam rokok yang mengandung bahan toksik yang dapat mempengaruhi penurunan berat plasenta.

Karbonmonoksida dan nikotin yang terkandung dalam rokok dapat mengganggu aliran darah ke rahim dan uterus karena terjadinya pengecilan diameter pada pembuluh darah di plasenta dan tali pusat. Hal ini dapat berpengaruh terhadap aliran darah ibu ke janin dan secara tidak langsung mengganggu fungsi plasenta yaitu memberikan nutrisi dari ibu ke janin (Manuaba,2010). Pada saat kehamilan pertumbuhan dan perkembangan janin berkorelasi dengan pertumbuhan dan perkembangan plasenta. Ukuran dan berat akan menunjukkan pasokan nutrisi dan oksigen ke janin (Mukhlisan dkk, 2013).

Kandungan yang ada di asap rokok dihembuskan oleh perokok aktif lalu dihirup oleh perokok pasif, lima kali lebih banyak mengandung karbon monoksida, empat kali lebih banyak mengandung tar dan nikotin. Ibu hamil yang menghirup asap rokok cenderung akan mengganggu kehamilannya karena kandungan zat kimia pada perokok pasif lebih tinggi dibandingkan perokok aktif (Astuti, 2016).

Seorang wanita hamil terus-menerus menghirup asap rokok saat kehamilan akan menjadi radikal bebas di dalam tubuh. Dimana jika radikal bebas

jumlahnya melebihi batas akan terjadi stress oksidatif yang akan mengakibatkan gangguan fungsi sel, kerusakan struktur sel, molekul termodifikasi yang dapat dikenali dengan sistem imun. Berbagai macam gangguan akibat radikal bebas tersebut dapat memicu terjadinya penyakit (Winarsih, 2007).

Pada penelitian Suparman (2012) jika stres oksidatif terjadi pada saat kehamilan akan mengganggu keseimbangan antara oksidan dan antioksidan, ditandai dengan meningkatnya kadar lipid peroksida (oksidan/radikal bebas) dan menurunnya aktivitas antioksidan. Lipid peroksida sebagai oksidan/ radikal bebas yang toksik ini akan beredar di dalam tubuh dan aliran darah lalu akan merusak membran sel endotel. Keadaan ini dapat mengakibatkan terganggunya fungsi endotel bahkan kerusakan seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai disfungsi endotel (endothelial dysfunction). Akibat yang dapat ditimbulkan dari disfungsi endotel adalah terjadi penurunan perfusi darah plasenta yang nantinya akan mengganggu aliran darah ibu ke janin. Jika perfusi plasenta menurun nantinya akan mempengaruhi kinerja plasenta dan membuat berat plasenta menjadi menurun.

Gangguan aliran darah diplasenta yang disertai dengan hipoksia akan berdampak pada gangguan pertumbuhan janin. Pada kondisi bahan kimia yang mengandung racun meningkat didalam darah serta urin ibu dapat mempengaruhi pertumbuhan dan memungkinkan terjadinya penurunan berat plasenta yang nantinya akan berpengaruh terhadap berat bayi yang dilahirkan.

Dari hasil penelitian kelompok (K-) yang merupakan kelompok dengan berat plasenta normal memiliki nilai signifikan dengan kelompok (K+) yang merupakan kelompok berat plasenta rendah, sedangkan kelompok P1 dan P2



memiliki nilai yang tidak signifikan dengan kelompok (K+), dapat diartikan pada kelompok P1 dan P2 dosis yang diberikan belum mampu untuk mencegah penurunan berat plasenta. Pada kelompok P3 dengan menaikkan dosis yang diberikan memiliki nilai yang signifikan dengan kelompok (K+). Hal ini membuktikan bahwa semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit apel yang diberikan mampu mencegah penurunan berat plasenta tikus bunting yang dipapar asap rokok. Kandungan kulit apel mengandung kuersetin yaitu zat yang dibutuhkan untuk meningkatkan kadar antioksidan guna mencegah berbagai macam penyakit. Kuersetin juga merupakan zat aktif di flavonoid, yang bekerja menekan pembentukan radikal bebas dengan cara penghambatan enzim atau dengan pengelatan ion logam yang terlibat dalam produksi radikal bebas. Selain itu juga sebagai peredam radikal bebas dan anion superoksida. Sehingga stres oksidatif diplasenta dapat dihindari dan penurunan berat plasenta dapat dicegah.

Dari hasil nilai $R^2 = 0,647$ yang berarti bahwa terdapat 64,7% ekstrak etanol kulit apel Manalagi yang dapat mempengaruhi berat plasenta tikus, sedangkan 35,5% dapat dipengaruhi oleh faktor yang lainnya, salah satunya dari proteksi antioksidan endogen.

Hal ini didukung dengan hasil uji korelasi pearson sebesar $r = 0.804$ ($p < 0,05$) yang berarti ada hubungan yang cukup kuat, bahwa semakin tinggi dosis ekstrak etanol kulit apel Manalagi yang diberikan akan mempengaruhi peningkatan berat plasenta tikus. Berdasarkan penelitian yang telah dilaksanakan dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol kulit apel Manalagi sebagai antioksidan dalam membantu mencegah penurunan berat plasenta tikus (*Rattus Norvegicus* bunting yang dipapar asap rokok menjadi terbukti.



Keterbatasan dalam penelitian ini adalah ditemukannya beberapa tikus dalam keadaan mati yang tidak dapat dikendalikan oleh peneliti.



BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol kulit apel Manalagi (*Malus sylvestris* Mill) dapat mencegah penurunan berat plasenta tikus (*Rattus norvegicus*) bunting yang dipapar asap rokok. Dosis efektif yang dapat meningkatkan berat plasenta yaitu pada dosis 28mg/KgBB.

7.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang uji toksisitas dan uji tertatogenitas pada dosis maximum ekstrak etanol kulit apel.



DAFTAR PUSTAKA

- Akbar B. 2010. *Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas*. Jakarta: Adabia Press
- Amasha HA, Jaradeh MS. 2012 Effect of Active and Passive Smoking during Pregnancy on its Outcomes. *Health Science Journal*.
- Amiruddin, R. 2006. Risiko asap rokok dan obat-obatan terhadap kelahiran prematur di Rumah Sakit St. Fatimah Makassar. *J Med Nus Vol 27(4)*.
- Ardhie, Ari muhandari. 2011. Radikal bebas dan peran antioksidan dalam mencegah penuaan. *MEDICINUS 24(1)*.
- Asgharnia, M., N. Esmailpour, M. Poorghorban and Z. Atrkar-Roshan. 2008. Placental Weight And Its Association With Maternal And Neonatal Characteristics. *46(6): 467-472*.
- Astuti, Susi. 2008. Isoflavon kedelai dan potensinya sebagai penangkap radikal bebas. *Vol: 13, No. 2*.
- Astuti, Sri. Ari Indra Susanti¹, Rica Elista. 2016. Gambaran Paparan Asap Rokok pada Ibu Hamil Berdasarkan Usia Kehamilan di Desa Cintamulya Kecamatan Jatinangor Kabupaten Sumeda. *Vol: 2 No 1*.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Tobacco Control Support Centre (TCSC-IAKMI), 2013, Fakta Tembakau Permasalahannya Di Indonesia Tahun 2011, Jakarta.
- Bustan M.N., 2000. *Epidemiologi penyakit tidak menular*, PT. Rineka Cipta, Jakarta.
- Caldwell E, 2001. *Kasus-Kasus Medis Mengenai Merokok, Berhenti Merokok*, LkiS. Pustaka Populer, Yogyakarta, pp. 5-29.
- Cao G., Sofic E., Prior R.L., Antioxidant and Prooxidant Behaviour of Flavonoid: structure-activity relationship. *Free Radical Biology & Medical*, 1997, *22 (5): 749-760*
- Chusnie, T. P. T. and Lamb, A. J. 2005 "Antimicrobial Activity of Flavonoid". *Int. J. Antimicrob. Agent. Vol. 26 343-356*
- Coad, J., Dunstall, M. 2006. *Anatomi & fisiologi untuk bidan*. Jakarta: EGC.
- Cunningham, Leveno, Bloom, et al. 2012. *Obstetri Williams*. Jakarta: EGC.

Devasagayam, TPA., Tilak, JC., Bolor, KK., Sane, K. S., Ghaskadbi, S.S., Lele, RD. 2004. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects. JAPI. 52:794-804.

Eberhardt, MK. 2001. Reaction of reactive oxygen metabolites with important biomolecules, in: reactive oxygen metabolites. Chemistry and medical consequences. CRC press. London.

Farrer H., 2001. Perawatan maternitas (alih bahasa : Andry Hartono), EGC, Jakarta.

Fowles, JF, Bates, M. 2000. The chemical constituents in cigarettes and cigarettes smoke: priorities for harm reduction epidemiology and toxicology. Group ESR; Kenepuu science center, Porirua ne Zealand.

Gondodiputro S. 2007. Bahaya tembakau dan bentuk-bentuk sediaan tembakau. Bagian ilmu kesehatan masyarakat FK UNPAD. 1(2): 9-112

Isroaini, Alif., Nur Saidah. 2012 hubungan Suami Perokok Dengan Terjadinya Berat Badan Lahir Rendah di RSUD Sidoarjo Vol: 4 No 2

Janvier Labs. 2013. Research Model: Sprague Dawley Rat [Online]. Tersedia di: <http://www.janvier-labs.com/rodent-research-models-services/research-models/per-species/outbred-rats/product/sprague-dawley.html> [Diakses: 19 July 2018]

Mahdalena, dkk. 2014. Pengaruh Rokok Terhadap Berat Badan Lahir di RSUD Banjarbaru. Jurnal Skala Kesehatan Volume: 5 No 2.

Mahdalena, Hj. Endang Sri P Ningsih², H. Sugian Noor. 2014. Pengaruh Rokok Terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir di RSUD Banjarbaru. Vol: 5 No 2

Manuaba I. A.C., B.G. Fajar M. 2010. Ilmu Kebidanan Penyakit Kandungan. Jakarta: EGC

Mukhlisan, Hasra, dan Nur Indrawaty Liputo, (2013), Hubungan Berat Plasenta Dengan Berat Badan Lahir Bayi di Kota Pariaman Jurnal Kesehatan Andalas, 2013.

Murray, R, K., Granner, D, K., Rodwell, V, W. 2009. Biokimia Harper. Jakarta: EGC.

Natamiharja & Butar. 2001. Kebiasaan Merokok dan Karies Gigi Spesifik pada sopir-sopir di Medan, Dentika Dent J. 6: 284-289



Nurchayati, Erna. 2014. *Khasiat & Manfaat Dahsyatnya Kulit Apel Untuk Kesehatan Dan Penyembuhan*. Jakarta : Jendela Sehat.

Penny Simkin,P.T, dkk. 2008. *Panduan Lengkap Kehamilan, Melahirkan, dan Bayi*. Jakarta: Perpustakaan Nasional.

Pham-Huy, L.A., HE, H., Pham-Huy,C. 2008. Free Radical, antioxidants in Disease and Health. *International journal of Biomed Science*. 4(2):89-96

Prawirohardjo, S. 2009. *Ilm kebidanan*. Jakarta: PT Bina pustaka

Rahmi, Laila. 2016. *Gambaran Berat Plasenta Terhadap Berat Lahir Bayi*. Vol: 7 No 1

Reynertson, K. A. 2007. *Phytochemical Analysis of Bioactive Constituents From Edible Myrtaceae Fruit*. [Dissertation]. The City University of New York, New York

Robert DJ, 2008. *Placental Pathology, A Survival Guide*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008, 132 (4):641–51.

Rosahdi, Tina Dewi. 2013. *Uji Aktivitas Daya Antioksidan Buah Rambutan Rapih Dengan Metode DPPH*.

Rustanti, E. 2009 “Uji Efektivitas Antibakteridan Identifikasi Senyawa Katekin Hasil Isolasi dari Daun Teh (*Camellia sinensis* L. var. *Assamica*)”. Skripsi. Malang: fakultas Sains dan Teknologi Jurusan Kimia Universitas Islam Negeri Malang.

Setipoe, M. 2000, *Kekhususan Rokok Indonesia*. Jakarta: PT Gramedia Widiasarana Indonesia.

Shofia V, Aulanni'am, & Mahdi C. 2013. Studi Pemberian Ekstrak Rumput Laut Coklat (*Sargassum Prismaticum*) terhadap Kadar Malondialdehid dan Gambaran Histologi Jaringan Ginjal pada Tikus (*Rattus Norvegicus*) Diabetes Melitus Tipe 1. *Kimia Student Journal* 1: 119-125

Subagyo, P., dan Achmad Z,. 2010. *Pemungutan Pektin Dari Kulit dan Ampas Apel Secara Ekstraksi*. Yogyakarta : Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Yogyakarta.

Suhartono, Eko. 2016. *Toksisitas Oksigen Reaktif dan Antioksidan di Bidang Kedokteran dan Kesehatan*. Yogyakarta: Gosyen Publishing

Sukardi., Tri Adilla Kusumawati, Dodyk Praanowo. 2006. *Olahan Apel*. Surabaya: Trubus Agrisarana



Susantiningih, Tiwuk. 2015. *Obesitas dan Stres Oksidatif*. Vol: 5 No 9

Syamsuddin. 2014. *Asap rokok dan Ruangan Ber AC*. Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis vol 4 No 2

Tambayong, J. 2000. *Patofisiologi untuk Keperawatan*. Jakarta: EGC

Untung. 2006. *Apel: Jenis dan Budidayanya*. Penebar Swadaya, Jakarta

Wahdaningsih,dkk. 2011. *AKTIVITAS PENANGKAP RADIKAL BEBAS DARI BATANG PAKIS (Alsophila glauca J. Sm)*. *Majalah Obat Tradisional*, 16(3), 156 – 160, 2011.

Winarsi, hery. 2007. *Antioksidan alamii dan radikal bebas*. Yogyakarta:kanisius

World Health Organization. (2012). *World Health Statistic 2012*. Tersedia dari: <http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/> [Accessed 19 Mei 2018].





Lampiran 1

SURAT KETERANGAN LAIK ETIK



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
 Telp. (0341) 551611 Ext. 188; 569117; 567192 - Fax. 162 (0341) 564735
<http://www.fkub.ac.id> e-mail : kep.fkub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
(“ETHICAL CLEARANCE”)

No. 235 / EC / KEPK – S1– KB / 10 / 2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,
 SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN,
 DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Kulit Apel Manalagi (*Malus sylvestris Mill*) dalam Mencegah Peningkatan Jumlah Leukosit, Kadar Serum LDL (Low Density Lipoprotein), Kadar Malondialdehyde (MDA) Plasenta, Mencegah Penurunan Berat Plasenta, Hemoglobin (Hb), Aktivitas SOD (*Superoxida Dismute*) Plasenta, dan terhadap Berat Badan Bayi Baru Lahir (BBL) Tikus (*Rattus norvegicus*) Bunting akibat Paparan Asap Rokok.

PENELITI : 1. Ziana Zain Nurfadhilah 5. Retno Rahma Dila
 2. Nadya Mufty Ramadhani 6. Nova Dewi Kusuma Hapsari
 3. Fathan Hayati 7. Meiristya Abir Putri Kharima
 4. Khalisa Erwanto

UNIT / LEMBAGA : S1 Kebidanan – Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.

TEMPAT PENELITIAN : Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

DINYATAKAN LAIK ETIK.



Prof. Dr. dr. Moch. Istiadjud ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(HK)
 NIK. 180748583

Catatan :

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan
 Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy.
 Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik

Lampiran 2

Analisis Data

Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Plasenta Tikus	.175	25	.047	.942	25	.164

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway

Descriptives

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					K Neg	5		
K Pos	5	.5040	.04037	.01806	.4539	.5541	.46	.56
P1	5	.5720	.01483	.00663	.5536	.5904	.55	.59
P2	5	.6260	.08204	.03669	.5241	.7279	.53	.72
P3	5	.7100	.07969	.03564	.6111	.8089	.59	.81
Total	25	.6088	.09153	.01831	.5710	.6466	.46	.81

Test of Homogeneity of Variances

Plasenta Tikus

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
2.423	4	20	.082

ANOVA

Plasenta Tikus

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.117	4	.029	6.968	.001
Within Groups	.084	20	.004		
Total	.201	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Plasenta Tikus

Tukey HSD

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Diff erence (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interv al	
					Lower Bound	Upper Bound
K Neg	K Pos	.1280*	.04099	.038	.0053	.2507
	P1	.0600	.04099	.596	-.0627	.1827
	P2	.0060	.04099	1.000	-.1167	.1287
	P3	-.0780	.04099	.348	-.2007	.0447
K Pos	K Neg	-.1280*	.04099	.038	-.2507	-.0053
	P1	-.0680	.04099	.480	-.1907	.0547
	P2	-.1220	.04099	.052	-.2447	.0007
	P3	-.2060*	.04099	.001	-.3287	-.0833
P1	K Neg	-.0600	.04099	.596	-.1827	.0627
	K Pos	.0680	.04099	.480	-.0547	.1907
	P2	-.0540	.04099	.684	-.1767	.0687
	P3	-.1380*	.04099	.023	-.2607	-.0153
P2	K Neg	-.0060	.04099	1.000	-.1287	.1167
	K Pos	.1220	.04099	.052	-.0007	.2447
	P1	.0540	.04099	.684	-.0687	.1767
	P3	-.0840	.04099	.280	-.2067	.0387
P3	K Neg	.0780	.04099	.348	-.0447	.2007
	K Pos	.2060*	.04099	.001	.0833	.3287
	P1	.1380*	.04099	.023	.0153	.2607
	P2	.0840	.04099	.280	-.0387	.2067

*. The mean diff erence is signif icant at the .05 lev el.



Homogeneous Subsets

Plasenta Tikus

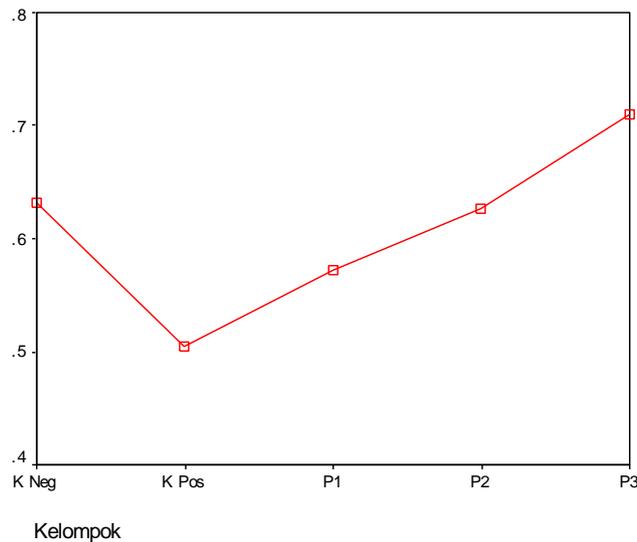
Tukey HSD^a

Kelompok	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
K Pos	5	.5040		
P1	5	.5720	.5720	
P2	5	.6260	.6260	.6260
K Neg	5		.6320	.6320
P3	5			.7100
Sig.		.052	.596	.280

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Means Plots



Correlations

Correlations

		Dosis	Plasenta Tikus
Dosis	Pearson Correlation	1	.804**
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	20	20
Plasenta Tikus	Pearson Correlation	.804**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.
	N	20	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Regression

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.804 ^a	.647	.627	.05835

a. Predictors: (Constant), Dosis

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	.112	1	.112	32.941	.000 ^a
	Residual	.061	18	.003		
	Total	.173	19			

a. Predictors: (Constant), Dosis

b. Dependent Variable: Plasenta Tikus

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.514	.020		25.450	.000
	Dosis	.004	.001	.804	5.739	.000

a. Dependent Variable: Plasenta Tikus



Lampiran 3



Gambar 1: pembedahan tikus



Gambar 2: pemberian ekstrak etanol kulit apel



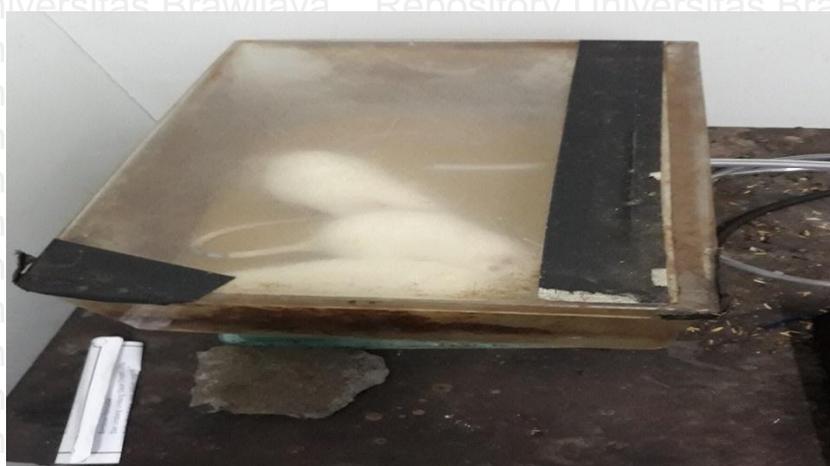
Gambar 3: penimbangan plasenta



Gambar 4: kandang tikus



Gambar 5: ekstrak etanol kulit apel



Gambar 6: pemaparan asap rokok