

DISERTASI

**PENGARUH PEMBERIAN MADU DAN EKSTRAK DAUN KELOR
TERHADAP STRES OKSIDATIF DAN BERAT BADAN LAHIR PADA IBU
HAMIL PEROKOK PASIF**

*THE EFFECT OF HONEY AND MORINGA OLEIFERA EXTRACT
SUPPLEMENTATION ON OXIDATIVE STRESS AND BIRTH WEIGHT
IN PASSIVE SMOKING PREGNANCY*

ANNA KHUZAIMAH

P0200310017



S3 ILMU KEDOKTERAN PROGRAM PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2015



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DISERTASI

**PENGARUH PEMBERIAN MADU DAN EKSTRAK DAUN KELOR
TERHADAP STRES OKSIDATIF DAN BERAT BADAN LAHIR
PADA IBU HAMIL PEROKOK PASIF**

disusun dan diajukan oleh

**ANNA KHUZAIMAH
PO200310017**

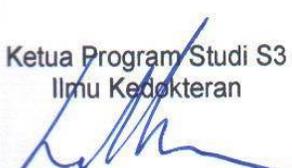
telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 22 September 2015
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi/Penasihat


Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc., Ph.D
(Promotor)


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., SpGK
(Ko-Promotor)


Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K)
(Ko-Promotor)


Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran


Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanudin


Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., Sp.M(K)


Prof. Dr. Syamsul Bachri, SH., MS



UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh

Ucapan mulia *Alhamdulillah* , puji syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan karuniaNya sehingga akhirnya penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan salam senantiasa kepada junjungan kita Nabi Besar Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan pengikutnya yang telah diutus ke dunia ini sebagai Rahmat seru sekalian alam untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Pertama-tama penulis haturkan ucapan terima kasih setulus-tulusnya kepada orang tua tercinta, **ayahanda Drs. H.Muh. Yamin Data, M.Si(alm)** dan **ibunda Hj.Chasjiah Rusdi** yang memelihara, mendidik dengan penuh kasih sayang dan mengisi semangat yang tertanam di jiwa dan pemikiran penulis harapan dan cita-cita mereka menjadi motivasi bagi penulis untuk terus melanjutkan pendidikan setinggi yang bisa dicapai serta berkarya dengan pencapaian terbaik.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, olehnya itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada :

Prof. Dr. Dwia Aries Tina NK, M.A selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Syamsul Bachri, S.H, M.H**, selaku Direktur Pascasarjana, **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp BS**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan **Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp MK(K)** selaku ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas hasanuddin

ah memberikan kesempatan mengikuti pendidikan doktoral ini.

rof. dr. Veni Hadju, Ph.D , selaku promotor, guru maupun sebagai r dalam pengembangan kesehatan tradisional sebagai bidang yang geluti saat ini. **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)** selaku



co promotor, guru maupun sebagai motivator dalam penyelesaian studi ini, **Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K)** selaku co promotor, yang telah memberikan saran dan ide untuk perbaikan disertasi ini, **Dr.dr.Fatmawati, MPH** selaku penguji eksternal, orangtua, guru yang telah berjasa dalam perjalanan karir saya sebagai abdi negara. **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D, Dr.dr. Agussalim Bukhari, Ph.D, M.Sc, Sp.GK, Dr. dr. Armyn Nurdin, MS, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K)** atas bimbingan, arahan, nasehat, maupun pertanyaan, pertanyaan penting yang memperkaya pengetahuan dan memperdalam penulisan disertasi ini.

Disampaikan terima kasih secara khusus dr. Agussalim Bukhari, Ph.D, MSc, SpGK, sebagai penyemangat, sahabat dan teman diskusi yang selalu memberikan semangat dan ide-ide baru dalam penulisan disertasi kami.

Penghargaan dan rasa terima kasih yang tidak terhingga disampaikan kepada saudara-saudaraku, **seluruh staf Balai Kesehatan Tradisional Masyarakat (BKTM) Makassar** yang dengan penuh semangat membantu selama penelitian ini berlangsung, terkhusus kepada **Hj Aminah, SKM, M.Kes**, sebagai penyemangat, sahabat dan teman diskusi serta pendamping dalam pelaksanaan tugas di kantor sehari-hari yang dengan ikhlas membantu selama penyelesaian studi kami. Kepada **dr. Hj. Hadriati Hanafie** sebagai ketua tim lapangan, **Sri Intanrani, S.Si, Apt** sebagai penanggung jawab penyediaan bahan baku penelitian termasuk ekstrak daun kelor, **Lismaniar, S.Gz** sebagai penanggung jawab gizi dan pengolah data, **Muh. Rizman Naim, S.Si** sebagai penanggung jawab laboratorium dan pengolah data. Kepada seluruh bidan PKM Galesong dan Galesong Utara yang tidak

sebutkan namanya satu persatu. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada ibu hamil dan keluarganya atas partisipasinya dalam penelitian ini.



Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Direktorat Jenderal Bina Gizi dan KIA, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah memberikan izin untuk melanjutkan pendidikan doktor ini.

Kepada suami tercinta, *my lovely hero*, **Taufiq Syarifuddin, S. Kom** yang selalu menjadi obor penyemangat bagi penulis terutama pada masa-masa sulit saat penulis harus menyelesaikan studi dan menjalankan amanah mengembangkan institusi baru Kementerian Kesehatan RI dalam waktu bersamaan, dengan kesabaran dan kerelaan untuk menerima berkurangnya waktu penulis menjalankan tugas sebagai istri dan ibu bagi buah hati kami tercinta. Kepada permata hatiku tercinta **Ariqah Althafunnisa** dan **Afiqah Anindya Putri**, terima kasih atas segala pengorbanan dan pengertiannya atas kerelaannya kehilangan sebagian waktu kebersamaan bersama penulis selama menempuh studi ini. *Kepada kalian semua karya ini kupersembahkan.*

Pada akhirnya, penulis harus menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya bila dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan. Semoga penelitian ini memberikan manfaat pada upaya peningkatan kualitas manusia Indonesia melalui peningkatan kesehatan ibu dan perbaikan genom ibu hamil.

Makassar, September 2015

Penulis



Optimized using
trial version
www.balesio.com

PENGARUH PEMBERIAN MADU DAN EKSTRAK DAUN KELOR TERHADAP STRES OKSIDATIF DAN BERAT BADAN LAHIR PADA IBU HAMIL PEROKOK PASIF

ABSTRAK

Madu dan ekstrak daun kelor diketahui memiliki aktivitas antioksidan poten sehingga dapat mencegah stress oksidatif dan kerusakan DNA, serta memperbaiki status hematologik termasuk pada ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan. Tujuan penelitian ini adalah untuk Mengetahui pengaruh pemberian antioksidan alami (madu + ekstrak daun kelor) terhadap stress oksidatif ibu hamil perokok pasif dan berat badan lahir

Penelitian ini menggunakan rancangan non-Randomized Group pre-post test dengan sampel adalah ibu hamil perokok pasif yang tinggal di Kabupaten Takalar Provinsi Sulawesi Selatan. 80 sampel ibu hamil trimester ketiga ikut dalam penelitian ini yang dipilih secara purposive sampling. Sampel dibagi menjadi dua kelompok perlakuan yaitu kelompok MK yang mengkonsumsi madu + ekstrak daun kelor dan kelompok K yang mengkonsumsi ekstrak daun kelor saja selama 90 hari. Sebelum dan sesudah intervensi kedua kelompok dilakukan pengukuran MDA, 8-OHdG, menggunakan ELISA. Setelah intervensi juga dilakukan pengukuran ET-1 umbilikal, berat plasenta dan berat lahir

Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan kadar MDA pada kelompok perlakuan madu + kelor (MK) (1.84 ± 20.03 nmol/ml, $p > 0.05$) sedangkan kelompok perlakuan kelor (K) mengalami peningkatan ($0,22 \pm 15.30$ nmol/ml, $p > 0.05$) dan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok tersebut ($p < 0.05$). Kadar 8-OHdG pada kelompok perlakuan madu+kelor (MK) mengalami penurunan signifikan (6.09 ± 31.89 ng/ml, $p < 0.05$) sedangkan pada kelompok kelor (K) mengalami peningkatan signifikan (6.87 ± 29.41 ng/ml, $p < 0.05$) dan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p < 0.05$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar endothelin-1 pada kedua kelompok perlakuan ($p > 0.05$) dengan rerata pada masing-masing kelompok adalah 157.59 ± 160.67 pg/ml dan 148.38 ± 162.94 pg/ml terdapat perbedaan bermakna berat badan lahir antara kedua k perlakuan ($p < 0.05$) dengan rerata masing-masing kelompok 5.34 g (MK) dan 3025 ± 367.77 (K).



Pemberian madu dan ekstrak daun kelor pada ibu hamil perokok pasif dapat menurunkan stress oksidatif dan mencegah kerusakan DNA serta mencegah berat badan lahir rendah (BBLR). Penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif madu dan ekstrak daun kelor serta lama pemberiannya sehingga efektif mencegah stress oksidatif dan kerusakan DNA termasuk akibat keterpaparan asap rokok lingkungan.

Kata Kunci : *ibu hamil perokok pasif, madu, ekstrak daun kelor, stress oksidatif, BBL*



Optimized using
trial version
www.balesio.com

The Effect of Honey and Moringa Leaf Extract Supplementation on Oxidative Stress and Birth Weight in Passive Smoking Pregnancy

ABSTRACT

The study aims to investigate the effect of honey and moringa leaf extract supplementation on oxidative stress of passive smoking pregnancy and birth weight. The study was conducted in Takalar in non randomised group pre and post test design. A sampel of 80 pregnant mothers in the third trimester were selected with purposive sampling technique. The sampel was divided into 2 treatment groups : HM group (treated with honey and moringa leaf extract) and M group (treated only with moringa leaf extract) for 90 days. MDA and 8-OHdG measurements were performed with ELISA before and after treatment. The measurement of ET-1 umbilical cord, the weight of placenta, and birth weight were conducted after treatment.

The study reveals that a decrease in MDA occurs in HM group not significantly (1.84 ± 20.03 nmol/ml, $p > 0.05$), while in M group increase not significantly (0.22 ± 15.30 nmol/ml, $p > 0.05$) and a significant difference occurs between the two. The 8-OHdG level in HM group decreases significantly (6.09 ± 31.89 ng/ml, $p < 0.05$) while in M group a significant increase occurs (6.87 ± 29.41 ng/ml, $p < 0.05$). A significant difference between the two ($p < 0.05$). No significant difference between the two in the level of endothelin-1 ($p > 0.05$) with an average in each group of 157.59 ± 160.67 pg/ml (HM) and 148.38 ± 162.94 pg/m (M). A significant difference between the two in birth weight ($p < 0.05$) with averages of 3235 ± 385.34 (HM) dan 3025 ± 367.77 (M).

Honey and moringa leaf extract supplementation in passive smoking pregnancy can reduce oxidative stress and prevent DNA damage also prevent Low Birth Weight (LBW). The next research about effective doses of honey and moringa leaf extract also time of the adminitration so that effective to prevent oxidative stress and DNA damage including the effect of secondhand smoke.

Keywords : passive smoking pregnancy, honey, moringa leaf extract, oxidative stress, birth weight



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
UCAPAN TERIMA KASIH	iii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumus Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	8
BAB II TINAJUAN PUSTAKA	10
A. Paparan Asap Rokok Lingkungan dan Kehamilan	10
B. Stres Oksidatif, Kerusakan DNA dan Paparan Asap Rokok Pada Kehamilan	14
C. Antioksidan dan Radikal Bebas	21
1. Antioksidan	21
a. Pengertian Antioksidan	21



b.	Mekanisme Kerja Antioksidan	22
c.	Sistem Pertahanan Antioksidan	25
d.	Sistem Pertahanan Melalui Pemutusan Reaksi Radikal	27
2.	Radikal Bebas	32
D.	Potensi Madu Sebagai Sumber Antioksidan Alami	36
1.	Pengertian Madu	36
2.	Komponen-komponen Madu	37
3.	Komposisi Madu	39
4.	Manfaat Madu	39
5.	Keunggulan Madu	40
6.	Madu Sebagai Antioksidan	42
E.	Potensi Daun Kelor Sebagai Sumber Antioksidan Alami	48
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP		54
A.	Hipotesis Penelitian	57
B.	Definisi Operasional	58
BAB IV METODE PENELITIAN		61
A.	Jenis dan Desain Penelitian	61
B.	Populasi dan Sampel	62
).	Prosedur Penelitian	64
).	Pembuatan Ekstrak Daun Kelor	66
a.	Persiapan Daun Kelor (Pengolahan Pasca Panen)	67



b. Pembuatan Ekstrak Daun Kelor	67
c. Pengkapsulan	68
d. Analisis Kandungan Gizi Ekstrak Daun Kelor	70
e. Analisis Kandungan Antioksidan	70
E. Analisis Madu Yang Digunakan Dalam Penelitian	72
F. Teknik Pengumpulan Data	76
G. Pengolahan dan Analisis Data	78
H. Kontrol Kualitas	79
I. Pertimbangan Etik	80
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	82
A. Hasil Penelitian	82
B. Pembahasan	98
BAB V KESIMPULAN dan SARAN	118
A. Kesimpulan	118
B. Saran	118
DAFTAR PUSTAKA	120
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	139



DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Enzim-enzim Antioksidan dan Fungsinya	26
2. Penelitian Madu dan Antioksidan Pada Berbagai Jaringan	43
3. Kandungan Antioksidan Non-Enzimatik Pada Daun Moringa Oleifera	51
4. Kandungan Gizi Daun Kelor (<i>Moringa Oleifera</i>) per 100 gram	53
5. Penelitian Data Keamanan Ekstrak <i>Moringa Oleifera</i> (Daun Kelor)	68
6. Kandungan Zat Gizi Ekstrak Daun Kelor per 1 gram	70
7. Persen Penangkapan Radikal Bebas (DPPH)	71
8. Kadar Flavanoid yang dinyatakan sebagai Quersetin	71
9. Kadar Fenolic yang dinyatakan sebagai Asam Galat	72
10. Uji Kadar Proksimat Madu	73
11. Uji Parameter Umum	73
12. Uji Zona Hambat Madu	74
13. Data Absorbansi Madu	74
14. Kadar Flavonoid Madu	75
 ar Polifenol Madu	75
15. Karakteristik Responden Berdasarkan Keadaan Sosial dan Komposisi Keluarga	84

17. Karakteristik Responden Berdasarkan Status Obstetrik	85
18. Karakteristik Keterpaparan Asap Rokok Lingkungan Pada Kedua Kelompok Perlakuan	86
19. Kepatuhan Konsumsi Suplemen	87
20. Asupan Zat Gizi Sebelum Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan	88
21. Asupan Zat Gizi Setelah Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan	89
22. Perbedaan Asupan Zat Gizi Sebelum dan Sesudah Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan	90
23. Status Antropometri Ibu Hamil Perokok Pasif Kedua Kelompok Perlakuan	92
24. Karakteristik Stress Oksidatif Sebelum Perlakuan	92
25. Hasil Perbedaan Rata-Rata Kadar Malodealdehyde (MDA) Pretest dan Posttest Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan	93
26. Hasil analisis Velocity MDA pada kedua kelompok Intervensi	94
27. Karakteristik Stress Oksidatif dan Kerusakan DNA Sebelum Perlakuan	94
28. Hasil Perbedaan Rata-rata Kadar 8OHdG Pretest-Posttest Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan	95
Hasil analisis Velocity 8-OHdG pada kedua kelompok Intervensi	96



30. Hasil Perbedaan Rata-Rata Kadar Endothelin-1, Berat Plasenta dan Berat Badan Lahir Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan 97



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Dampak Asap Rokok Lingkungan Terhadap Stres Oksidatif	13
2. Mekanisme Stres Oksidatif Yang Menyebabkan Kerusakan DNA ...	16
3. Pemanfaatan Tanaman Kelor Dalam Pengobatan Tradisional	49



DAFTAR SINGKATAN

DNA	:	Deoxyribonucleid acid
NOS	:	Nitrogen Oxidative Species
MDA	:	Malondealdehyde
8-OHdG	:	8-Hydroxyguanosine
ET-1	:	Endothelin-1
BBLR	:	Berat badan Lahir Rendah
LLA	:	Lingkar Lengan Atas
Hb	:	Hemoglobin
IUGR	:	Intrauterine Growth Retardation
ROS	:	Reactive Oxygen Species
MK	:	Madu + Ekstrak daun Kelor
K	:	Ekstrak daun Kelor
ELISA	:	Enzyme –Linked Immunoasorbant Assay
SOD	:	Superoxide Dismutase
GPx	:	Glutathione Peroksidase
AGB	:	Anemia Gizi Besi
AKG	:	Angka Kecukupan Gizi



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Prevalensi perokok pasif cenderung mengalami peningkatan seiring dengan peningkatan prevalensi perokok di Indonesia, lebih separuh (57%) rumah tangga mempunyai sedikitnya 1 orang perokok, dan hampir semua perokok (91,8%) merokok di rumah. Prevalensi perokok pasif perempuan di Indonesia 66% dengan prevalensi perokok pasif pada wanita yang menikah mencapai 70,4% (Susenas, 2003). Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013, proporsi perokok usia 15 tahun keatas meningkat sebanyak 36.3% dibandingkan tahun 2007 (34,2%). Perokok laki-laki sebanyak 64.9%, dan wanita 2.1%, rerata jumlah batang rokok yang diisap adalah 12.3 batang/hari. Dengan meningkatnya proporsi perokok aktif maka proporsi perokok pasif juga terus mengalami peningkatan dan ibu hamil merupakan salah satu kelompok rentan terhadap paparan asap rokok.

Asap rokok mengandung oksidan dan radikal bebas diperkirakan sekitar $10^{15} - 10^{18}$ molekul radikal bebas setiap hisapan rokok (Amiruddin, 2014). Komponen pada asap rokok mempunyai efek terhadap transport asam

dari ibu ke janin. Nikotin telah dibuktikan mengurangi aktivitas ter utama dari membran mikrovili dan sodium dependen sistem A asenta manusia. Perubahan pada transport asam amino terbukti



signifikan untuk perkembangan IUGR, disebabkan oleh adanya kesenjangan antara kapasitas plasenta untuk mentransport asam amino dan kebutuhan janin. Ibu hamil yang terpapar oleh asap rokok dan status merokok (pasif, aktif) cenderung memiliki ukuran plasenta yang lebih kecil, menandakan adanya gangguan pada pertumbuhan plasenta (Masni, 2012).

Kehamilan adalah suatu kondisi inflamasi yang memperlihatkan sifat rentan terhadap tekanan oksidatif (Kontic-Vucinic *et al.*, 2008). Spesies Oksigen Reaktif (ROS) berhubungan dengan inflamasi diketahui bisa menyebabkan kerusakan DNA (Furness, 2011). Hasil penelitian di Kabupaten Gowa Sulawesi Selatan terdapat 89% ibu hamil mengalami kerusakan DNA, sedangkan di Kota Makassar terdapat 75% ibu hamil pekerja informal mengalami kerusakan DNA (Hadju, 2013). Kerusakan DNA mampu mempengaruhi berbagai macam proses fisiologi yang berhubungan dengan kesehatan kehamilan, dari awal kehamilan serta perkembangan plasenta dan janin. Selanjutnya, kapasitas perbaikan DNA telah terbukti menurun pada wanita hamil. Hal ini mengakibatkan lebih rentan terhadap toksin lingkungan dan faktor endogen yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit (Furness, 2011).



terbentukkan berlebihan dari ROS disebabkan oleh keterpaparan terhadap agen toksik atau berbagai insufisiensi dari mekanisme pertahanan yang menghasilkan cedera stres oksidatif pada membran seluler, DNA dan

protein (Chao *et al.*, 1999; Ambrose *et al.*, 1999). Indeks kerusakan oksidatif pada DNA dan lipid telah digunakan sebagai biomarker pengganti untuk genotoxicity untuk menilai potensi karsinogenik dari polusi lingkungan. 8-hydroxide-oxyguanosine (8-OH-dG) adalah cukup banyak, mudah dideteksi sebagai produk oksidatif kerusakan DNA dan dianggap sebagai biomarker yang relevan dari stress oksidatif seluler (Thompson *et al.*, 1999). Malondialdehyde (MDA), adalah sebuah biomarker lipid peroksidasi, juga telah digunakan untuk menilai endpoint biokimia dalam respon terhadap stress oksidatif. (Thompson, *et al.*, 1999).

Menurut Surinah (2009), Carbonmonoksida (CO) yang terhisap oleh ibu hamil akan terbawa ke aliran darah ibu sehingga menyebabkan penerimaan oksigen bayi maupun plasenta berkurang, yang berarti berkurang pula nutrisi pada janin. Pengaruh buruk selanjutnya plasenta akan lebih lanjut memperluas di daerah rahim untuk mencari daerah permukaan di rahim untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisinya, yang mengakibatkan plasenta akan semakin tipis. Hal ini sesuai dengan penelitian Bekti (2011), stress oksidatif pada plasenta dan sistem sirkulasi menyebabkan disfungsi dan kerusakan sel endotel.

Sejumlah mikronitrien (vitamin dan mineral) diperlukan sebagai enzim atau sebagai bagian dari struktur protein (metalloenzymes)



yang berperan dalam sintesis dan perbaikan DNA, pencegahan kerusakan oksidatif DNA dan pemeliharaan metilasi DNA (Fenech, 2005).

Besi (Fe) dan zat gizi mikro lainnya (Zn, Se, asam folat, vitamin C, vitamin E, vitamin A) memiliki peran yang sangat penting dalam pemeliharaan DNA. Besi (Fe) menghasilkan enzim antioksidan dan sejumlah enzim yang diperlukan untuk metabolisme asam nukleat, serta enzim-enzim untuk sintesis dan perbaikan DNA (Par, 2012; Fenech, 2010). Kekurangan zat besi dapat merusak jalur-jalur biologis dan menyebabkan stress oksidatif, kematian sel, ketidakstabilan genomik dan meningkatkan risiko kanker (Par, 2012).

Gizi mikro telah terbukti mempengaruhi fertilitas, embriogenesis dan plasentasi. Suplementasi gizi mikro telah banyak digunakan untuk pencegahan kelainan pada kehamilan termasuk akibat polusi lingkungan (paparan asap rokok) yang dapat menyebabkan stress oksidatif (Barker, 2010). Salah satu bentuk intervensi spesifik yang direkomendasikan adalah suplementasi besi + asam folat atau multi gizi mikro kepada wanita hamil (Bhutta, 2013).

Disisi lain berdasarkan hasil penelitian Balitbangkes, 2013 di Indonesia, bahwa program pemberian tablet besi + asam folat sebanyak 90



pada ibu hamil hingga kini, cakupannya masih rendah (32,2%) dan insidensi anemia pada ibu hamil juga tetap tinggi (37,1%) (Otulawa, 2015). Masalah keterlambatan dalam mengonsumsi tablet besi + folat (rata-

rata pada trimester kedua) juga masalah kepatuhan ibu hamil dalam mengkonsumsi tablet besi + folat, yang menurut penelitian Bhutta,*et.al.*, (2009) pada 2.378 ibu hamil yang diberikan tablet besi + folat dan multiple micronutrien (MMN) dengan tingkat kepatuhan 75%, signifikan pada berat lahir bayi dari ibu yang mengkonsumsi MMN dibandingkan dengan bayi dari ibu yang mengkonsumsi tablet besi + folat (Iskandar, 2015).

Salah satu potensi bahan pangan lokal yang kaya akan zat gizi mikro dan banyak tersedia namun belum dimanfaatkan secara maksimal adalah madu dan daun kelor. Jenis bahan pangan ini mudah ditemukan di seluruh Indonesia dan pemanfaatannya oleh masyarakat secara tradisional sudah lama digunakan secara empirik.

Aktivitas antioksidan madu umumnya dikaitkan dengan senyawa fenolic dan flavanoid. Madu yang diberikan pada dosis terapi cenderung tanpa prooksidan dan dapat menghasilkan efek sinergis antioksidan. Madu dapat memperbaiki stres oksidatif dengan menyerang radikal bebas OONO-O₂ dan radikal non bebas seperti NO. Penelitian terbaru bahwa madu memperbaiki stress oksidatif dengan mengatur Nrf2, faktor transkripsi intraseluler penting. Bukti juga menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi peradangan yang dibuktikan dengan penghambatan NO dan produksi

andin E. Menurut penelitian Mohameed, Sulaiman, *et.al* (2012),
ikan bahwa madu mempunyai efek protektif terhadap organ



reproduksi (epididimis dan ventral prostat) tikus jantan yang diinduksi dengan asap rokok.

Berdasarkan hasil penelitian pemanfaatan ekstrak daun kelor terhadap jumlah eritrosit pada tikus wistar yang dipapar asap rokok ditemukan terdapat kenaikan jumlah eritrosit pada pemberian ekstrak daun kelor 100 – 200 mg/kg/hari dibandingkan dengan tanpa pemberian ekstrak daun kelor dan dosis 400 mg/kg/hari (Widodo MA, dkk, 2011). Disamping itu penelitian lain mengenai pemanfaatan ekstrak daun kelor terhadap kadar MDA hepar pada tikus wistar yang dipapar asap rokok akut ditemukan terdapat pengaruh pemberian ekstrak daun kelor 400 mg/kg BB sebagai antioksidan terhadap penurunan kadar MDA hepar pada tikus yang dipapar asap rokok akut (Sumarno, Puspita, *et al.*, 2011). Penelitian yang dilakukan oleh Luqman, *et.al.*, 2012 menunjukkan terdapat peningkatan kadar hemoglobin pada tikus yang diberi ekstrak daun kelor 100 mg/kg BB.

Penelitian secara *in vitro* ditemukan bahwa ekstrak daun kelor mengandung senyawa antioksidan non enzimatis yang kuat dan dapat membersihkan radikal bebas, sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan DNA yang bersifat oksidatif. Ekstrak daun kelor mengandung senyawa-senyawa polifenol, flavanoid dan fenol yang



an komponen antioksidan sebagai pembersih radikal bebas. (Sumarno, 2009).

B. Rumusan Masalah

Paparan asap rokok lingkungan pada ibu hamil dapat menyebabkan perubahan metabolik dan biokimia serta respon adaptif pada janin dan ibunya, meningkatkan insiden komplikasi fetal dan maternal seperti gangguan pertumbuhan janin dan penurunan berat dan ukuran janin. Pemberian madu dan ekstrak daun kelor sebagai sumber antioksidan dan mikronutrien alami sangat diperlukan ibu selama kehamilannya, terutama dalam menetralkan radikal bebas dalam tubuh termasuk bahan toksik dari asap rokok lingkungan dan dapat mencegah kerusakan vaskular plasenta sehingga dapat mencegah terjadinya BBLR.

Penelitian-penelitian pemanfaatan madu pada subjek ibu hamil belum ada. Namun penelitian-penelitian pemanfaatan ekstrak daun kelor pada subjek ibu hamil telah banyak dilakukan pada usia kehamilan yang berbeda dengan dosis dan metode ekstraksi yang berbeda pula. Disamping itu beberapa penelitian pada ibu hamil yang menggunakan ekstrak daun kelor saja belum berhasil sepenuhnya untuk menurunkan kadar biomarker stress oksidatif dan kerusakan DNA. Sehingga atas dasar itu maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ekstrak daun kelor dengan memberikan bersama



madu, selain dapat menjadi pengganti minuman teh juga dikenal sumber antioksidan alami sehingga diharapkan dapat bekerja dengan ekstrak daun kelor dalam meningkatkan antioksidan ibu

hamil. Saat ini belum ada penelitian pada manusia yang menunjukkan bahwa madu dan ekstrak daun kelor dapat mencegah stress oksidatif (MDA) dan kerusakan DNA (8-OH-dG) pada ibu hamil yang terpapar asap rokok (perokok pasif) dan dapat mencegah kerusakan vaskular plasenta (endothelin-1) sehingga dapat mencegah berat badan lahir rendah (BBLR).

Adapun masalah penelitian ini adalah untuk menilai apakah pemberian madu dan ekstrak daun kelor dapat mencegah peningkatan stress oksidatif dan kerusakan DNA pada ibu hamil trimester ketiga yang terpapar asap rokok lingkungan (perokok pasif) dan mencegah berat badan lahir rendah (BBLR) ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui besar pengaruh madu dan ekstrak daun kelor terhadap stress oksidatif ibu hamil perokok pasif dan berat badan lahir.

Tujuan Khusus

1. Menilai perbedaan kadar Malondealdehyde (MDA) ibu hamil perokok



pasif sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) dan kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor (K) saja

2. Menilai perbedaan kadar 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) ibu hamil perokok pasif sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) dan kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor (K)
3. Menganalisis pengaruh madu dan ekstrak daun kelor terhadap berat badan lahir pada ibu hamil perokok pasif.

Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk pengembangan ilmu : menjelaskan pengaruh pemberian madu dan ekstrak daun kelor sebagai sumber antioksidan alami terhadap pencegahan stress oksidatif pada ibu hamil perokok pasif dan pengaruhnya terhadap kerusakan vaskular plasenta (hipoksia janin) yang dapat berdampak pada gangguan pertumbuhan janin
2. Sebagai alternatif dalam program perbaikan gizi dan kesehatan ibu khususnya ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan dan untuk mencegah gangguan pertumbuhan janin
3. Mengoptimalkan penggunaan sumber pangan lokal sebagai antioksidan alami masyarakat khususnya kelompok masyarakat rentan seperti ibu hamil.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Paparan Asap Rokok Lingkungan dan Kehamilan

Rokok tembakau yang dihisap ke dalam mulut seorang perokok aktif dikenal sebagai aliran utama (mainstream) dari asap rokok. Aliran samping (sidestream) asap rokok adalah asap yang dipancarkan dari ujung rokok yang dibakar. Asap rokok yang ada di lingkungan adalah kombinasi antara asap aliran samping (85%) dan fraksi kecil dari asap rokok aliran utama yang dihembuskan keluar oleh perokok (15%). Asap rokok aliran samping mengandung konsentrasi komponen gas toksik yang relative lebih tinggi, dibandingkan dengan asap rokok aliran utama. Dari semua kandungan yang ada di dalam rokok, nikotin adalah suatu komponen fase tar yang merupakan bahan adiktif dari asap rokok (Ambrose, 2004).

Asap rokok dengan kandungan bahan kimia lebih dari 3000, khusus nikotin dan CO yang berkontribusi penting terhadap obstetrik, nikotin memicu peningkatan kadar konsentrasi katekolamin plasma maternal yang meningkatkan tekanan darah ibu. Nikotin juga menurunkan prostaglandin

- I. Secara khusus dalam plasenta terjadi penghambatan siklus Meningkatkan tekanan darah ibu dan menghambat prostaglandin otin menyebabkan penurunan aliran darah ke janin. Pada jalur vili



korionik menderita hypoksia yang berdampak pada parenkim. Nikotin dan CO merangsang peningkatan apoptosis pada plasenta ibu yang terpajan asap rokok. Dengan meningkatnya insidens apotosis jumlah sel parenkim terbatas dan digantikan oleh jaringan fibrous.

Plasenta ibu perokok maupun yang terpajan asap rokok secara signifikan mengalami peningkatan jumlah dan ukuran sinsitia bila dibandingkan dengan plasenta normal. Peningkatan villous kolagen dan peningkatan penebalan membran subtrofoblast menyebabkan penebalan plasenta barrier antara janin dan darah ibu dan ini yang menyebabkan menurunnya pertukaran material yang melalui plasenta. Hal inilah sebagai penyebab BBLR pada ibu yang terpajan asap rokok (Ashfaq, 2006).

Karen L.Law menjelaskan bahwa ibu merokok atau terpajan asap rokok selama hamil menyebabkan gangguan terhadap janin melalui mekanisme :

1. Asap rokok mengintervensi fungsi normal plasenta sehingga bahan-bahan metabolik asap rokok melalui plasenta dari ibu ke janin bekerja sebagai vasokonstriktor, mengurangi aliran darah uterin sampai 38%.
2. Nikotin dalam asap rokok bekerja sebagai neuroteratogen yang



ngintervensi perkembangan janin khususnya perkembangan sistem af pusat (Karean L.Law ; Laura R Stroud; Linda L, 2003).

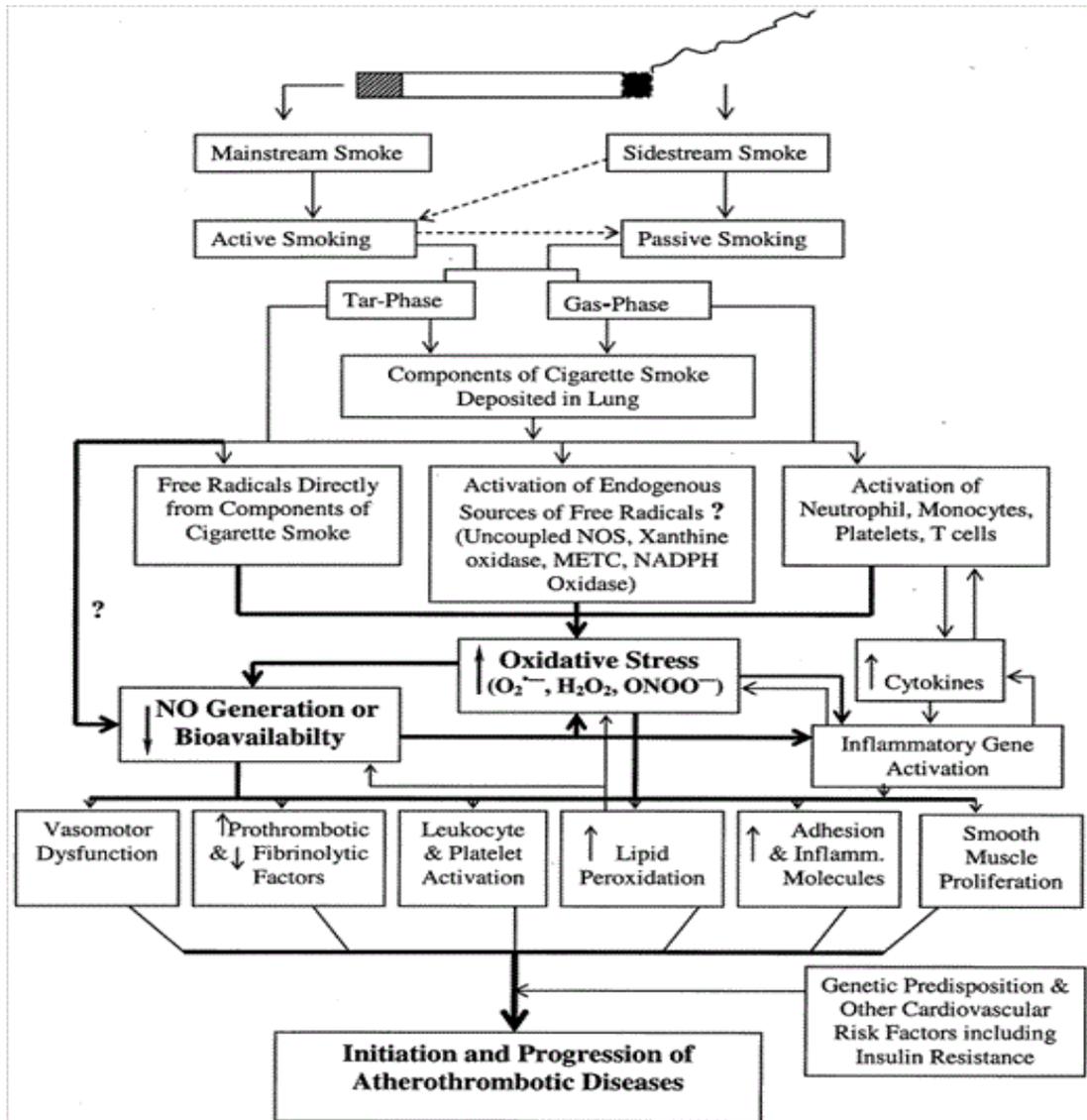
Samuel S Gidding, Wane Morgan dan Cheryl (2005), lebih jelas menjelaskan mekanisme pajanan asap rokok terhadap kejadian BBLR dan berat plasenta dengan beberapa mekanisme :

1. Kandungan tembakau seperti nikotin, CO dan polisiklik hidrokarbon, diketahui dapat menembus plasenta. Beberapa dari bahan tersebut dapat dideteksi pada bayi baru lahir dari seorang ibu yang menghisap asap rokok.
2. Carbon monoksida mempunyai afinitas berikatan dengan hemoglobin membentuk karboksihemoglobin, yang menurunkan kapasitas darah mengangkut oksigen ke janin.
3. Rokok (nikotin) menyebabkan vasokonstriksi arteri umbilikal dan menekan aliran darah plasenta.
4. Telah terjadi perubahan struktur plasenta pada perokok dan meliputi penipisan membran dasar, peningkatan kolagen dalam stroma villi, dan beberapa kapiler janin menjadi lebih kecil. Perubahan ini mempengaruhi aliran darah di plasenta. Kombinasi *hypoxia intrauterine* dan plasenta yang tidak sempurna mengalirkan darah diyakini menjadi penghambat pertumbuhan janin.



meskipun hampir sebagian menghubungkan kebiasaan ibu yang merokok dengan terhambatnya pertumbuhan janin, beberapa studi juga telah

menggambarkan efek merokok dari suami. Seorang suami yang merokok berhubungan dengan penurunan berat bayi sebesar 112 g (Amiruddin, 2005).



Gambar 1. Dampak Asap Rokok Lingkungan Terhadap Stress Oksidatif



B. Stres Oksidatif, Kerusakan DNA dan Paparan Asap Rokok Pada Kehamilan

Stress oksidatif terjadi bila produksi radikal bebas melebihi antioksidan alami dalam tubuh. Radikal bebas bersifat tidak stabil dan sangat reaktif, tetapi akan menjadi stabil bila berikatan dengan elektron asam nukleat, lemak, protein, karbohidrat atau molekul. Spesies oksigen reaktif berfungsi untuk fungsi fisiologis seperti pengiriman signal sel, apoptosis dan pertahanan mikroorganisme, tetapi bila terjadi ketidakseimbangan, akan terjadi efek yang merusak (Nisha,2011 dalam Otulawa , 2015).

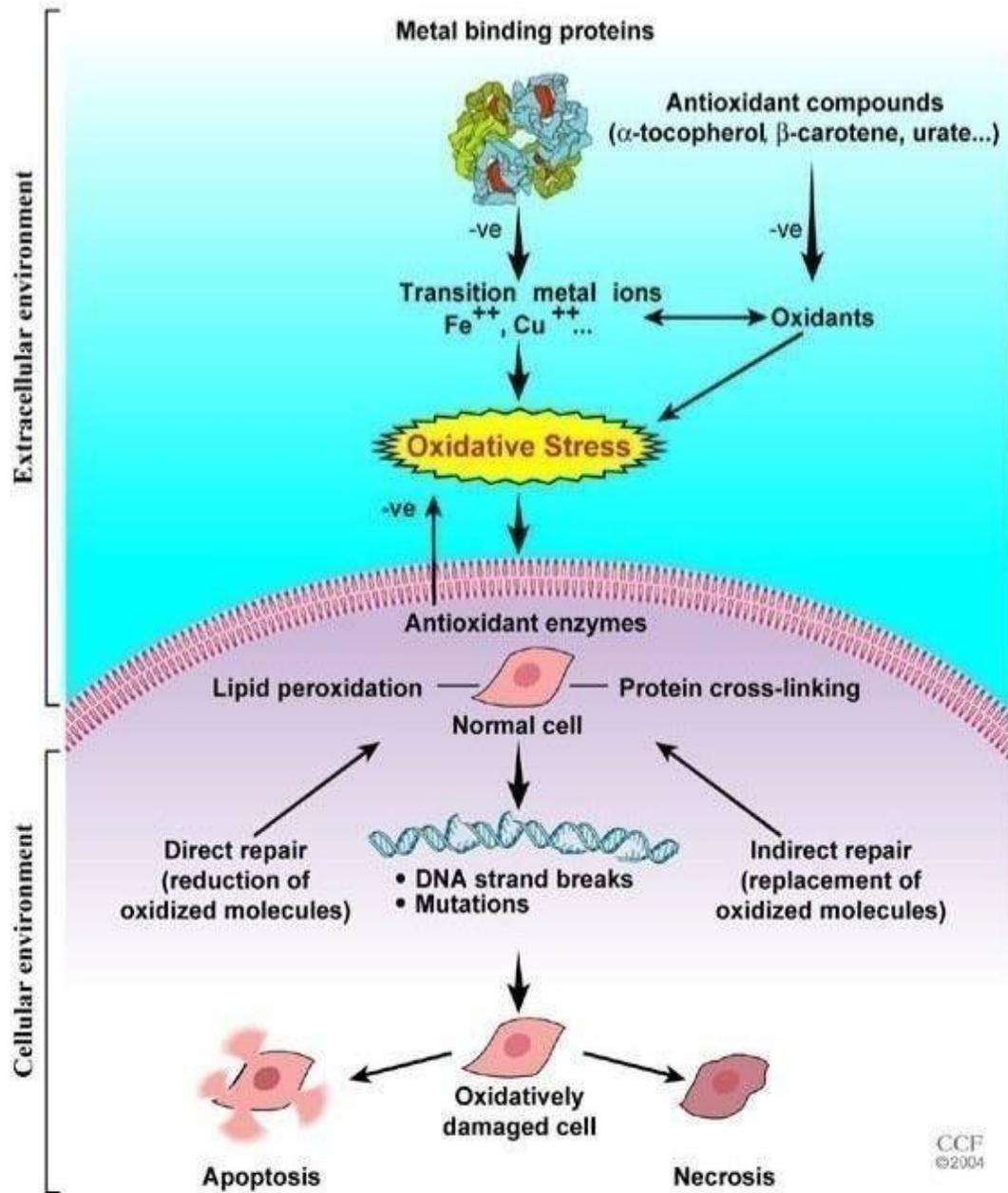
Stress oksidatif adalah akibat dari menurunnya level antioksidan atau meningkatnya level ROS yang diikuti oleh peroksidasi lipid. Radikal bebas seperti super oxide dan hydroxyl radical dapat mengoksidasi protein dan membran sel yang mendasari terjadinya disfungsi. Dalam kondisi normal radikal bebas terbentuk selama metabolisme sel berlangsung akan tetapi segera dinetralsir oleh antioksidan intraseluler seperti Catalase (CAT), Superoxide Dismutase (SOD), dan Gluthathione peroxidase atau oleh antioksidan ekstraseluler seperti transferin, albumin dan laktoferin dalam plasma, dan juga pemberian vitamin E dan vitamin C.

Stress oksidatif diketahui meningkat dalam kehamilan normal. Hal ini berkembang dari peningkatan metabolisme, peningkatan basal dan peningkatan konsumsi energi. Organ utama yang



memproduksi radikal bebas adalah plasenta, dengan vaskularisasi yang tinggi dan kaya mitokondria dan makrofag. Organel sel-sel memproduksi oksidan dalam jumlah yang besar yang dapat merusak plasenta. Namun untuk mencegah kerusakan ini, maka produksi antioksidan juga meningkat. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya radical scavenger seperti SOD, catalase bilirubin, glutathione peroksidase, dan glutathion reductase. Juga terjadi peningkatan uptake vitamin C oleh mekanisme ATP atau melalui proses difusi jika konsentrasinya cukup. Vitamin E menurun selama kehamilan dan dapat ditingkatkan dengan suplementasi oral. Oleh karena itu dalam kehamilan normal, peningkatan level oksidan diimbangi dengan peningkatan level antioksidan, sehingga tidak terjadi kerusakan oksidatif yang berat.





mbar 2. Mekanisme Stres Oksidatif Yang Menyebabkan Kerusakan DNA



Sebagaimana diketahui bahan asap rokok mengandung banyak oksidan, hal ini sering dikaitkan dengan hipotesis timbulnya efek buruk dari merokok, yang dihasilkan melalui proses kerusakan oksidatif terhadap senyawa biologis tertentu.

Pertumbuhan janin terhambat berhubungan dengan hipoksia intrauterine, telah dibuktikan bahwa paparan terhadap lingkungan yang hipoksia akan meningkatkan ET-1 yang bersirkulasi. Endothelin-1 memegang peranan penting dalam fisiologi regulasi fungsi jantung normal dan peningkatan ET-1 berhubungan dengan patologi jantung, diantaranya penyakit jantung koroner (Calemajer ,1997).

Endothelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor poten yang terutama dihasilkan oleh sel endotel, tapi berbagai penelitian menyatakan bahwa zat ini juga dihasilkan oleh sel amnion dan tali pusat. Zat ini merupakan salah satu mediator yang berhubungan dengan regulasi aliran darah plasenta. ditemukan terjadinya peningkatan respon kontraktilitas pembuluh darah plasenta dari pasien dengan pertumbuhan janin terhambat dibandingkan wanita hamil normal (Raitakari , Calemajer, 2000).

Masa kehamilan dan pertumbuhan janin sangat rentan terhadap stress oksidatif karena mereka sering mengalami hiperoksia, peradangan/infeksi pat berkontribusi pada peningkatan radikal bebas (Knuppel , 2012). kehamilan dan bayi lahir prematur, mempunyai faktor antioksidan



yang lebih rendah sehingga memicu ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas yang memicu kerusakan jaringan.

DNA terdapat di dalam mitokondria dan inti sel. DNA mitokondria mudah mengalami kerusakan oksidatif karena tidak adanya protein protektif (histon) serta lokasinya berdekatan dengan system yang memproduksi ROS. Radikal hidroksil mengoksidasi Guanosin atau tymin, masing-masing menjadi 8-Hidroksi-2 deoksiguanosin (8-OHdG) atau glikol tamin, sehingga mengubah DNA dan mengakibatkan terjadinya mutagenesis atau karsinogenesis. 8-OHdG telah menjadi biomarker biologis untuk stress oksidatif.

8-OHdG adalah basa nukleotida termodifikasi, yang sangat sering dipelajari dan dideteksi sebagai produk kerusakan DNA yang diekskresi melalui urin saat terjadi perbaikan DNA. Meskipun lebih dari 20 modifikasi basa telah teridentifikasi, namun produk utama dari kerusakan DNA oksidatif adalah 8-OHdG. Hubungan antara kerusakan DNA dan penggunaan 8-OHdG sebagai biomarker telah diteliti pada kehamilan. Kerusakan DNA yang ditandai dengan meningkatnya 8-OHdG juga telah ditunjukkan meningkat pada komplikasi kehamilan (Kim, 2005;Furness, 2011).

DNA yang berubah dapat diperbaiki oleh enzim DNA glikosilase (DNA glycosylase). Sejumlah kecil kerusakan 'base' DNA akibat oksidasi dalam sel-sel tubuh individu sehat. Tetapi konsentrasi DNA yang



mengalami kerusakan tersebut meningkat pada peradangan kronis atau dipengaruhi stress oksidatif. Apabila stress oksidatif sangat tinggi, sistem perbaikan DNA menggunakan enzim glikosilase tersebut tidak cukup, sehingga akan menginduksi timbulnya mutagenesis dan atau kasinogenesis (Muchtadi, 2008).

Kehamilan merupakan proses inflamasi sehingga meningkatkan kerentanan terhadap stress oksidatif (Kontric Vucinic, 2008). Peningkatan stress oksidatif dapat memicu serangan radikal bebas pada molekul-molekul. Proses inflamasi berhubungan dengan Reactive Oxygen Species (ROS) dan Nitrogen Oxidative Species (NOS) yang dapat menyebabkan single dan double strand breaks (SSB/DSB) DNA (Burcham,1999). Kemampuan perbaikan DNA, telah terbukti menurun pada ibu hamil, menyebabkan mereka lebih rentan terhadap toksin endogen dan lingkungan yang dapat menimbulkan penyakit (Skoner, 1995). Selama 8 minggu pertama kehamilan, trofoblas masuk ke dalam arteri spiralis untuk melindungi kerusakan DNA embrio dari stress oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan sirkulasi plasenta (Mistry, 2011).

Kelainan DNA dapat mempengaruhi berbagai proses fisiologis yang berhubungan dengan kehamilan, mulai tahap awal maturasi oocyte, kualitas sampai akhir proses gestasi yang terlibat dalam perkembangan dan janin (Furness, 2011). Kerusakan DNA telah diteliti



berhubungan dengan kelainan pada akhir kehamilan seperti preeklamsia dan Intrauterine Growth Restriction (IUGR) (Furness,2010).

Selama kehamilan, terjadi replikasi DNA yang sangat cepat sehingga terjadi peningkatan peluang terjadinya kerusakan genom dan epigenom. Kerusakan genom dapat menyebabkan penghambatan pada pembelahan sel, perlambatan siklus sel, dan apoptosis yang berlebihan atau kematian sel yang menyebabkan gangguan pada invasi trofoblas dan plasenta abnormal. Kerusakan genom dan defek pada metabolisme satu karbon dapat mengganggu proses metilasi, meningkatkan homosistein dan ketidakstabilan kromosom yang berakibat pada berkurangnya proliferasi, diferensiasi dan invasi trofoblas yang memicu defek remodeling pada arteri spiralis dan mengurangi sirkulasi uteroplasental serta berakibat pada komplikasi akhir kehamilan termasuk preeklamsia dan IUGR (Furness,2008).

Pengukuran kerusakan DNA penting pada kehamilan karena janin terpapar oleh berbagai agen dan obat-obatan yang masuk melalui plasenta. Kerusakan DNA telah dipelajari lebih baik dan beberapa kerusakan telah teridentifikasi seperti kehilangan kromosom, single dan double strand breaks, fragmentasi DNA dan oksidasi basa (Furness, 2011).



C. Antioksidan dan Radikal Bebas

1. Antioksidan

a. Pengertian Antioksidan

Antioksidan berasal dari kata *anti* yang berarti melawan, dan *oksidan* berarti oksidasi dan berhubungan dengan oksigen. Oksigen diperlukan oleh sel-sel jaringan untuk menghasilkan energi dari glukosa (karbohidrat), asam lemak (lemak) atau asam amino (protein). Energi diperlukan oleh tubuh untuk melangsungkan berbagai macam proses metabolisme, antara lain pertumbuhan, pemeliharaan jaringan tubuh, perlawanan terhadap mikroba patogen. Selain dihasilkan energi, dalam proses oksidasi tersebut diproduksi juga hasil sampingan berupa radikal oksigen (spesies oksigen reaktif = *reactive oxygen species* = ROS) dan radikal bebas lain (Muctadi,2010; Ponstan ,2011).

Wanasundara dan shahidi (2005) mengklasifikasikan antioksidan ke dalam dua golongan utama yaitu antioksidan primer dan antioksidan sekunder. Antioksidan primer disebut sebagai antioksidan tipe 1 atau *chain-breaking antioxidant*. Struktur kimia senyawa antioksidan ini berfungsi sebagai akseptor atau penangkal radikal bebas sehingga mencegah atau menghambat oksidasi lipid. Antioksidan primer mampu mendonorkan atom elektron kepada radikal bebas seperti radikal lipid, menghasilkan turunan



lipid dan radikal antioksidan yang lebih stabil dibandingkan dengan radikal lipid. Radikal antioksidan primer memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap radikal peroksil dibandingkan dengan lipid. Sebagian besar antioksidan primer adalah minipolihidroksi fenol dengan berbagai variasi substitusi pada struktur cincin. Efektivitas antioksidan dipengaruhi oleh energi ikatan hidrogen, resonansi delokalisasi, dan kerentanan terhadap antioksidan.

Antioksidan sekunder sering diklasifikasikan sebagai *preventive antioxidant*. Aktivitas antioksidan golongan sekunder bekerja melalui beberapa mekanisme untuk menghambat kecepatan reaksi oksidasi. Perbedaan utama antara antioksidan primer dan antioksidan sekunder, yaitu antioksidan sekunder tidak merubah radikal bebas menjadi molekul yang stabil. Antioksidan sekunder bekerja sebagai kelator bagi prooksidan atau katalis ion logam, menyediakan atom hidrogen untuk antioksidan primer, mendekomposisikan hidroperoksida menjadi spesies nonradikal, dan inaktivasi singlet oksigen.

b. Mekanisme Kerja Antioksidan

Setiap sel dalam tubuh membutuhkan oksigen untuk untuk tetap hidup. Namun, oksigen juga berpotensi merusak sel-sel tubuh Karena proses



. Proses oksidasi akan melepaskan radikal bebas yang memiliki efek
pada sel. Radikal bebas adalah sekelompok zat kimia yang memiliki

elektron tidak berpasangan karena kehilangan atau mendapat elektron. Untuk mencegah hal ini, antioksidan dapat membalikkan kerusakan yang disebabkan oleh oksidasi sampai batas tertentu.

Pada dasarnya, antioksidan berfungsi menghentikan proses oksidan dengan menetralkan radikal bebas yang terbentuk selama oksidasi. Saat menetralkan radikal bebas, antioksidan pada akhirnya juga mengalami oksidasi. Untuk alasan inilah maka tubuh membutuhkan pasokan konstan antioksidan. Radikal bebas yang terbentuk selama oksidasi berada dalam keadaan yang sangat tidak stabil sehingga memiliki kecenderungan melepaskan elektron atau menyerap elektron dari sel.

Setiap kali sebuah elektron dilepaskan atau ditangkap oleh radikal bebas, maka akan terbentuk radikal bebas yang baru. Radikal bebas terbentuk akan terus melakukan hal yang sama. Dengan cara ini, rantai radikal bebas tercipta. Jika kondisi ini terus terjadi dalam waktu yang lama, sel tubuh akan menjadi rusak. Antioksidan seperti beta karoten, vitamin C, dan vitamin E membantu mengubah radikal bebas yang tidak stabil ke dalam bentuk yang stabil. Artinya rantai radikal bebas akan terhenti sehingga menghentikan pula proses oksidasi (Lien, *et.al.*,2008).



etika antioksidan menghancurkan radikal bebas, antioksidan harus pertahankan dalam tubuh. Jadi, sementara dalam sistem tertentu

antioksidan efektif melawan radikal bebas, dalam sistem lain antioksidan yang sama bisa jadi tidak efektif. Juga, dalam keadaan tertentu, antioksidan bahkan dapat bertindak sebagai misalnya pro-oksidan dapat menghasilkan ROS toksik/RNS (Pam Huy,2008).

Lobo, et.al, 2010 menjelaskan ada empat mekanisme sistem pertahanan antioksidan dalam organisme aerobik terhadap stress oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif, sebagai berikut :

- 1) Sistem pertahanan pertama atau *preventive antioxidant*, bekerja dengan cara menekan terbentuknya senyawa radikal bebas. Penekanan radikal bebas dapat dilakukan dengan cara mendekomposisi senyawa non radikal hidroperoksida dan hidrogen peroksida diantaranya adalah katalase, glutathion peroksidase, fosfolipid
- 2) Pada sistem pertahanan kedua atau *radical scavenging antioxidant*, bekerja dengan cara menangkap radikal bebas untuk menghambat rantai inisiasi dan mematahkan reaksi propagasi pada proses oksidasi. Antioksidan yang termasuk dalam golongan ini diantaranya adalah vitamin C, vitamin E, ubiquinol, karotenoid, flavonoid, dan sebagainya.



Pada sistem pertahanan yang ketiga, bekerja dengan cara memperbaiki kerusakan dan membangun membran yang telah rusak.

Antioksidan yang masuk dalam kelompok ini adalah lipase, protease, DNA repair *enzyme*, dan transferase.

- 4) Pada sistem pertahanan terakhir (keempat) berupa proses adaptasi, dimana tubuh memproduksi enzim antioksidan yang sesuai untuk ditransfer ke sisi tertentu pada waktu dan konsentrasi yang tepat.

c. Sistem Pertahanan Antioksidan

Antioksidan merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap radikal bebas dan ROS. Sistem pertahanan tubuh terhadap radikal bebas dan ROS dibagi dua kelompok besar, yaitu pertama sistem pertahanan preventif dan kedua sistem pertahanan melalui pemutusan rantai reaksi radikal. Sebuah molekul dapat berperan dalam salah satu atau kedua kelompok tersebut.

Sistem pertahanan preventif menghambat pembentukan senyawa-senyawa ROS atau merusak pembentukannya. Dalam cairan ekstraseluler, yang terutama berfungsi adalah sistem kelasi metal, sebaliknya dalam sel, senyawa-senyawa ROS tersebut dirusak oleh sistem enzim.

Jenis antioksidan yang berfungsi sebagai sistem pertahanan dalam cairan ekstraseluler, diantaranya adalah protein plasma yang mempunyai kemampuan mengkelat metal seperti CU^{2+} atau Fe^{3+} dan sekaligus menghambat reaksi Fenton dan pembentukan radikal yang sangat toksik OH , LOO^* atau LO^* . Selain itu, dalam cairan ekstraseluler terdapat



beberapa jenis senyawa antioksidan dapat menangkap senyawa-senyawa ROS pada saat pembentukannya. Diantaranya adalah asam urat, glukosa, taurin, bilirubin, estrogen, betakaroten, sistein, melatonin, retinoid dan flavanoid.

Antioksidan yang berfungsi sebagai sistem pertahanan di dalam cairan intraseluler adalah berupa berbagai macam enzim yang berperan dalam proses degradasi senyawa-senyawa ROS intraseluler. Jenis antioksidan ini biasa disebut antioksidan enzimatik, yaitu Superoksida dismutase (SOD), Katalase (CAT) dan Glutation peroksidase (GPx). Enzim-enzim tersebut dapat mengkonversi spesies oksigen reaktif (ROS) menjadi molekul non reaktif.

Tabel 1. Enzim-enzim Antioksidan dan Fungsinya

Enzim	Fungsi
Superoksida dismutase	Menghilangkan superoksida
Katalase	Menghilangkan hydrogen peroksida
Glutation peroksidase	Menghilangkan hydrogen peroksida
Glutation disulfida reduktase	Mereduksi glutathione teroksidasi
Glutation-S-transferase	Menghilangkan hidroperoksida lipid
Metionin sulfoksida reduktase	Memperbaiki residu metionin teroksidasi
Peroksidase	Dekomposisi hydrogen peroksida & hidroperoksida lipid

Lee, et.al., 2004



d. Sistem Pertahanan Melalui Pemutusan Reaksi Radikal

Antioksidan yang berperan sebagai pemutus reaksi radikal dikenal dengan antioksidan non-enzimatis. Antioksidan jenis non-enzimatis diantaranya, vitamin E (Alfa-Tokokferol), Vitamin C (asam askorbat) vitamin A dan Kerotenoid, Riboflavin (vitamin B₂).

Vitamin A

Beta-karoten dapat menangkap singlet oxygen (¹O₂) karena adanya ikatan rangkap pada rantai karbonnya. Energi untuk reaksi ini dibebaskan dalam bentuk panas sedemikian rupa sehingga sistem regenerasi tidak diperlukan. Beta-karoten juga bereaksi dengan senyawa-senyawa radikal peroksi, pertama-tama membentuk radikal karotenoid peroksil, dan kemudian membentuk kerotenoid peroksida.

Vitamin E

Vitamin E merupakan senyawa felonik yang penting dalam tubuh. Senyawa felonik dapat menangkap radikal bebas. vitamin E merupakan antioksidan larut lemak yang utama, dan terdapat dalam bentuk membran sel dimana vitamin ini mereduksi radikal lipida lebih cepat dari pada oksigen. Vitamin E terdapat pula dalam lipoprotein yang bersirkulasi.



itamin E dari bahan pangan sebagai antioksidan yang paling aktif leltatokoferol, sedangkan dalam tubuh manusia yang paling berfungsi

adalah alfa-tokoferol, Vitamin E bereaksi dengan radikal bebas lipida membran sel membentuk vitamin E radikal sedikit reaktif yang memutus propagasi dari reaksi rantai radikal, Vitamin E radikal mengalami regenerasi dengan adanya glutathione dan Vitamin C (Muchtadi, 2008).

Vitamin C (Asam Askorbat)

Asam askorbat vitamin larut air utama sebagai sumber antioksidan. Antioksidan ini menjadi bagian penting dalam sistem pertahanan tubuh, merupakan bagian dari pertahanan pertama terhadap ROS dalam plasma, dan juga berperan dalam sel. Asam askorbat dapat menangkap secara efektif sekaligus O_2^* dan 1O_2 . Asam askorbat dapat memutuskan reaksi radikal yang dihasilkan melalui lipoperoksidasi. Asam askorbat bereaksi secara langsung pada air dengan radikal LOO^* , lalu berubah menjadi askorbil sedikit reaktif. Asam askorbat mempunyai peranan penting dalam perlindungan DNA. Vitamin C dapat meregenerasi vitamin E. (Muchtadi, 2008).

Sebagai antioksidan vitamin C bekerja sebagai donor elektron dengan cara memindahkan satu elektron ke senyawa logam Cu (Cuprum). Selain itu, Vitamin C dapat menyumbangkan elektron ke dalam reaksi biokimia intraseluler dan ekstraseluler. Vitamin C mampu menghilangkan senyawa



reaktif dalam sel netrofil, monosit, protein lensa dan retina. Vitamin C pat bereaksi dengan Fe-ferritin. Diluar sel, Vitamin C mampu

menghilangkan senyawa oksigen reaktif, mencegah LDL teroksidasi, mentransfer elektron ke dalam tokoferol teroksidasi dan mengabsorpsi logam dalam saluran cerna.

Sebagai antioksidan, Vitamin C dapat langsung bereaksi dengan anion superoksida, radikal hidroksil, oksigen singlet dan lipid peroksida. (Adi, 2009; Nadiu, 2003)

Heaton (2002) telah meneliti peranan diet antioksidan terhadap kerusakan DNA pada anjing dewasa. Anjing yang diberikan makanan dengan campuran bahan sumber antioksidan (vitamin C, vitamin E, taurin, lutein, lycopene dan β -karoten) mengalami peningkatan kadar antioksidan setelah empat minggu intervensi, dimana keadaan yang sama tidak terjadi pada kelompok kontrol. Setelah 8 minggu suplementasi terjadi penurunan kerusakan DNA pada kelompok intervensi. Penurunan kerusakan DNA tersebut mengindikasikan peningkatan perlindungan DNA terhadap radikal bebas atau peningkatan perbaikan DNA yang rusak oleh antioksidan.

Penelitian terhadap sopir bus dan polisi kota (bukan perokok) di Praha menunjukkan bahwa pemberian suplemen vitamin C dapat menurunkan kerusakan DNA total. Vitamin C dapat cenderung melindungi integritas DNA

(Adi, 2007; Bagryantseva, 2010). Hasil penelitian pada subjek perokok dapat memberikan hasil yang sama. Melalui pemberian suplemen



vitamin C sebesar 500 mg/hari selama 6 minggu menurunkan kadar 8-OHdG (Moller, 2002; Cooke,1998).

Vitamin C intraseluler berperan untuk melindungi sel terhadap stres oksidatif dengan mencegah ROS dan melindungi kerusakan DNA (Bevan, 2010). Penelitian secara in vitro menunjukkan bahwa kekurangan vitamin C telah terbukti meningkatkan kerusakan DNA dan pada dosis yang lebih tinggi meningkatkan sitotoksitas hidrogen peroksida pada limfosit manusia. Kemampuan vitamin C untuk menetralkan radikal bebas secara in vitro bisa menurunkan kerusakan pada gen-gen penekan tumor sehingga bisa menurunkan risiko kanker (Thomas,2011), Data epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi bahan makanan yang kaya akan vitamin C menurunkan risiko kanker sampai 50% (Block, 1994).

Prado dkk (2010) telah membandingkan tingkat kerusakan DNA pada masyarakat pedesaan dengan kebiasaan mengkonsumsi sayuran dan buah yang tinggi dengan masyarakat kelompok penduduk perkotaan yang kurang mengkonsumsi sayur dan buah. Tingkat kerusakan DNA pada penduduk pedesaan lebih rendah dari penduduk perkotaan. Penurunan tingkat kerusakan DNA tersebut dikaitkan dengan asupan mikronutrien (vitamin C,



E, karotenoid dan flavonoid) dari makanan yang biasa dikonsumsi masyarakat setempat. Demikian juga dengan hasil intervensi berupa asupan brokoli pada subjek perokok dapat meningkatkan

perlindungan terhadap H_2O_2 sehingga dapat mencegah kerusakan DNA (Riso, 2010). Hasil-hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa konsumsi makanan segar yang merupakan sumber antioksidan alami (non-enzimatis) dapat mencegah kerusakan DNA, Antioksidan baik yang bersumber dari vitamin A, vitamin C dan vitamin E berperan penting dalam menangkal dan menekan aktivitas radikal bebas dalam tubuh.

Pemberian suplemen vitamin C dosis tunggal maupun kombinasi vitamin A atau vitamin E secara bermakna dapat mengurangi kerusakan oksidatif di dalam tubuh. Demikian juga dengan pemberian diet sumber vitamin C seperti anggur dapat menurunkan kerusakan DNA sampai 2%. Pengaruhnya akan lebih nyata pada individu yang tidak merokok dibandingkan dengan perokok (Sram, 2012; Thomas, 2011).

Sebagai zat penyapu radikal bebas, vitamin C dapat langsung bereaksi dengan anion superoksida, radikal hidroksil, oksigen singlet dan lipid peroksida. Sebagai reduktor asam askorbat akan mendonorkan satu elektron membentuk semi dehidroaskorbat yang tidak bersifat reaktif dan selanjutnya mengalami reaksi disproporsionasi membentuk dehidroaskorbat yang bersifat tidak stabil. Dehidroaskorbat akan terdegradasi membentuk asam oksalat

dan asam treonat. Oleh karena kemampuan vitamin C sebagai penghambat radikal bebas, maka peranannya sangat penting dalam menjaga integritas membran sel (Suhartono *et al.* 2007; Winarsih, 2007).



Berdasarkan hasil ulasan yang dilakukan oleh Thomas P, dkk, (2001) menunjukkan bahwa diet atau suplemen yang mengandung antioksidan (vitamin A, vitamin C, dan vitamin E) terbukti dapat mengurangi kerusakan DNA pada berbagai kelompok usia. Pemberian B-karoten 30 mg/hari dan vitamin C 300 mg/hari pada wanita usia 20-21 tahun menurunkan kerusakan micronucleus (MN) sebesar 59% (Umegaki dalam Thomas, 2011). Suplementasi vitamin C 1000 mg/hari selama 7 hari yang dilanjutkan dengan pemberian vitamin E 335 mg/hari selama 7 hari, baik pada laki-laki maupun wanita usia 19 – 23 tahun, menurunkan kerusakan MN sebesar 49% (Schneider dalam Thomas, dkk, 2011). Suplementasi vitamin A 6 mg/hari, vitamin C 100 mg/hari dan vitamin E 100 mg/hari serta selenium 50 ug/hari, pada pria usia 39-51 tahun selama 12 minggu menurunkan kerusakan MN 39% (Smolkova dalam Thomas, dkk, 2011). Pemberian makanan berupa anggur (polifenol 300 mg) pada pria usia 21 – 26 tahun dapat menurunkan kerusakan MN sebesar 20% setelah 2 jam mengkonsumsi makanan tersebut (Greenrod dalam Thomas, dkk, 2011).

2. Radikal Bebas

Radikal bebas adalah suatu molekul atom atau beberapa grup atom mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit valensi. Atom atau molekul elektron tersebut sangat labil dan reaktif atau mengambil elektron dari zat atau senyawa yang ada disekitarnya.



Pengambilan elektron suatu zat atau senyawa lain oleh radikal bebas mengakibatkan zat atau senyawa tersebut kekurangan elektron, dengan demikian menyebabkan zat atau senyawa tersebut menjadi radikal. Proses reaksi ini berantai terus menerus, sampai produk akhir dapat dikeluarkan dari tubuh. Pengambilan elektron oleh radikal bebas dapat juga disebut sebagai peristiwa oksidasi (Jones , 2008; Muchtadi, 2010; Harliansyah, 2011).

Radikal bebas dapat dihasilkan secara endogen maupun eksogen baik dalam keadaan normal maupun patofisiologis. Radikal bebas dapat mengoksidasi biomolekul seperti protein, lemak, DNA dan juga mengakibatkan kematian sel (Harliansyah, 2011).

ROS dan radikal bebas lain berguna untuk memerangi mikroba patogen, tetapi jika jumlahnya berlebihan akan membahayakan tubuh karena dapat merusak sel-sel jaringan yang berada disekitarnya. ROS dan radikal lainnya terus mencari elektron dari molekul-molekul yang ada disekitarnya, dan apabila tidak dapat dikendalikan (oleh antioksidan) maka reaksinya akan berlangsung secara terus-menerus.

Turunan radikal bebas dan ROS seperti O_2 , H_2O_2 , dan OH , berkembang secara terus-menerus di dalam tubuh manusia sebagai dampak dari paparan



kimia eksogen di lingkungan dan/atau sejumlah proses metabolisme. Normalnya, ROS yang dihasilkan terdetoksifikasi oleh antioksidan

yang ada di dalam tubuh dan terdapat keseimbangan antara ROS yang dikembangkan dan antioksidan yang ada di dalam tubuh tersebut. Namun, karena produksi ROS berlebihan dan/atau lemahnya pertahanan antioksidan, maka keseimbangan ini terhambat sehingga membantu meningkatkan ROS yang memuncak pada stres oksidatif. ROS siap menyerang dan merangsang kerusakan oksidatif pada berbagai macam biomolekul termasuk protein, lipida, lipoprotein, dan DNA (Sreelatha, 2009).

ROS dan radikal bebas lainnya dapat merusak membran sel, dan kemudian merusak komponen sel termasuk inti sel dan DNA, dan berakibat matinya sel. Selain itu menyebabkan kematian sel, destruksi tersebut juga meninggalkan berbagai macam hasil sisa yang tidak mudah dibuang tubuh. Akumulasi hasil-hasil sisa tersebut dapat menimbulkan bermacam-macam penyakit degeneratif bahkan akhirnya menyebabkan kematian (Muchtadi, 2008).

Radikal bebas dan ROS dapat menyebabkan oksidasi lipid, oksidasi protein dan terputusnya pita DNA. Subjek yang terpapar oleh radikal bebas dan ROS atau mengalami penuaan akan mengalami peningkatan pada produk hasil oksidasi DNA seperti *8-hidroxydeoxyguanosine* (8-OHdG).



etidakseimbangan antara radikal bebas dan ROS dengan lain, menyebabkan timbulnya stres oksidatif (oxidative stress). Stres

oksidatif dapat disebabkan karena kurangnya mengkonsumsi bahan makanan sumber antioksidan atau meningkatnya produksi radikal bebas dan ROS yang disebabkan oleh toksin dari lingkungan seperti merokok, atau tidak cukupnya aktivasi fagosit misalnya pada kondisi infalamsi kronis. ROS berhubungan dengan berbagai penyakit penuaan seperti aterosklerosis, kanker, stroke, serangan jantung dan sebagainya. ROS juga dapat menginduksi apoptosis (kematian) sel-sel dalam tubuh (Muchtadi, 2008; Harliansyah, 2011; Arif S, 2013).

Setiap mitokondria dan inti sel memiliki DNA masing-masing. DNA mitokondria lebih mudah mengalami kerusakan oksidatif karena tidak adanya protein protektif (histon), serta lokasinya berdekatan dengan sistem yang memproduksi ROS. Radikal hidroksil mengoksidasi guanine menjadi 8-hidroksil-2-deoksiguanosisn (8-OHdG) atau timin menjadi glikol timin. Akibat dari perubahan tersebut dapat menyebabkan mutagenesis atau karsinogenesis. 8-OHdG sudah menjadi indikator (marker) biologis untuk stress oksidatif (Muchtadi, 2008).

DNA yang berubah dapat diperbaiki kembali oleh enzim DNA glikosilase (DNA repair enzyme). Dalam sel-sel tubuh manusia ditemukan jumlah kecil kerusakan “basa” DNA akibat oksidasi. Namun, asi “basa” DNA yang mengalami kerusakan tersebut meningkat pada a peradangan kronis seperti traumatoid arthritis, atau dibawah



pengaruh stres oksidatif misalnya akibat merokok. Apabila stres oksidatif sangat tinggi, system perbaikan DNA menggunakan enzim glikosilase tersebut tidak cukup, sehingga akan menginduksi terjadinya mutagenesis atau kanker (Muchtadi, 2008).

D. Potensi Madu Sebagai Sumber Antioksidan Alami

1. Pengertian Madu

Menurut *Codex Standard for Honey* (1981), madu merupakan pemanis alami yang dihasilkan oleh lebah madu dari nektar bunga yang sedang mekar atau dari sekresi bagian tanaman selain bunga atau sekresi bagian tanaman selain bunga yang diisap oleh serangga, yang dikumpulkan lebah, diubah dan dicampurkan dengan zat-zat tertentu dari tubuh lebah sendiri, disimpan dan dibiarkan dalam sisiran madu hingga matang. Madu adalah bahan yang rasanya manis yang dihasilkan oleh lebah madu (*Apis Mellifera*) dan berasal dari sari bunga atau dari cairan yang berasal dari bagian-bagian tanaman hidup yang dikumpulkan, diubah dan diikat dengan senyawa-senyawa tertentu oleh lebah dan simpan dalam sarangnya.

Madu merupakan cairan alami yang umumnya mempunyai rasa manis, dihasilkan oleh lebah madu dari sari bunga tanaman atau bagian lain dari tanaman atau ekskresi serangga (SNI, 2004). Lebah menambahkan enzim enzim anti mikroba selama diastase (amilase), invertase dan glukosa



oksidase. Diastase berperan dalam menguraikan glikogen menjadi gula-gula sederhana, invertase menguraikan sukrosa menjadi fruktosa dan glukosa oksidase berperan dalam memproduksi hidrogen peroksida serta glukosa asam glukonik (Suarez *et al.*, 2010). Lebah menurunkan kadar hingga sekitar 50%, selanjutnya akan memasukkannya ke sel madu yaitu sel-sel yang terdapat dibagian atas sisiran. Lebah pekerja masih terus mengipasi madu di dalam sel sampai kadar air mencapai sekitar 20%, selanjutnya sel ditutupi atau disegel dengan malam (wax). Madu dalam sel yang tersegel disebut madu matang dan sudah siap dipanen. Proses pembentukan madu yang melibatkan banyak bunga dari berbagai tanaman dan banyak lebah menyebabkan madu dari setiap koloni lebah memiliki komposisi kimia, penampilan fisik, maupun ciri biologi yang khas.

2. Komponen-komponen Madu

Menurut Codax *Standard for Honey* (1981), komponen utama madu adalah glukosa dan fruktosa. Fruktosa adalah gula utama disebagian besar madu. Perbandingan pada tikus yang diberi makanan pada fruktosa dan madu, pada tikus yang diberi madu memiliki α -tocopherol tinggi pada plasma, rasio α -tocopherol/triacyglycerol lebih tinggi, konsentrasi NOx /ang lebih rendah dan lebih rendah kerentanan hati untuk peroksidasi ta ini menunjukkan potensi gizi dengan mengganti fruktosa dengan ada diet. Konsumsi madu (2 g/kg berat badan) dan fruktosa



mencegah transformasi etanol diinduksi eritrosit pada tikus (Yamada,*et.al*, 1999 dikutip dari Singh, *et.al*, 2012). Pada manusia pemulihan lebih cepat dari etanol intoksikasi setelah pemberian madu telah dilaporkan sementara laju eliminasi etanol yang lebih tinggi juga telah dikonfirmasi (Onyesom, 2004 dikutip dari Singh, *et.al*, 2012). Data menunjukkan bahwa glukosa dan fruktosa pada madu memberikan suatu efek sinergis dalam saluran pencernaan dan pancreas. Efek ini kemudian dapat meningkatkan penyerapan fruktosa usus dan/atau merangsang sekresi insulin. Hasil menunjukkan bahwa fruktosa meningkatkan penyerapan glukosa hati dan sintesis glikogen dan penyimpanan melalui masing-masing pengaktifan glikokinase hati dan glikogen sintase. Data juga menunjukkan efek menguntungkan dari fruktosa pada kontrol glikemik, glukosa dan mengatur hormone nafsu makan, berat badan, asupan makanan, oksidasi karbohidrat dan pengeluaran energi.

Senyawa-senyawa lain yang terkandung dalam madu adalah protein, asam amino, enzim, asam-asam organic, mineral, tepung sari bunga, sukrosa, maltose, melezitosa dan oligosakarida lainnya termasuk dekstrin. Warna madu bervariasi dari hampir tidak berwarna sampai coklat gelap.

Konsistensinya dapat encer, kental atau berkristal. Cita rasa dan aromanya

-beda, tergantung dari sumber asalnya, tetapi tidak mengandung ahan tambahan. Sihombing (1997) menyatakan, bahwa madu yang



sudah matang kadar airnya rendah dan kandungan fruktosa (gula buah) tinggi. Kandungan air yang rendah akan menjaga madu dari kerusakan untuk jangka waktu relative lama.

3. Komposisi Madu

Persentase gula dalam madu berkisar antara 95 – 99% dari bahan kering madu. Sebagian besar dari gula dalam madu adalah gula sederhana fruktosa dan galaktosayang mencapai 85 – 95% dari total gula. Persentase yang besar dari gula sederhana ini berpengaruh terhadap karakteristik sifat dan nutrisi madu. Kadar air dalam madu mempengaruhi umur simpan madu, hanya madu dengan kandungan air kurang dari 18% yang dapat disimpan dengan sedikit resiko terhadap fermentasi. Asam organik dalam madu mempengaruhi keasaman dan karakteristik rasa madu. Enzim-enzim utama dalam madu adalah invertase, diastase dan glukosa oksidase. Hidroksimetilfulfural (HMF) merupakan hasil sampingan dari kerusakan fruktosa. Keberadaan HMF menjadi indikator kerusakan madu (Krell, 1996).

4. Manfaat Madu

Menurut Saragih *et.al.* (1981), pemberian madu pada anak-anak dapat meningkatkan kadar haemoglobin. Sebagai perbandingan anak yang tidak madu kandungan haemoglobinnya hanya naik 4% selama 40 hari, an yang mengomsumsi madu disamping makanan yang normal,



kandungan haemoglobin naik 23% pada waktu yang sama. Madu bagi menu bayi sangat baik terutama bila dicampur dengan susu. Hal ini mungkin disebabkan madu banyak mengandung zat besi, sementara susu ibu dan susu sapi hanya mengandung sedikit saja. Madu dengan kadar gula dan levulosanya yang tinggi mudah diserap oleh usus bersama zat-zat organik lain sehingga dapat bertindak sebagai stimulan bagi pencernaan dan memperbaiki nafsu makan. Peranan madu bagi anak-anak yang sedang tumbuh sangat penting karena di dalam madu terdapat asam folat, yaitu suatu asam yang banyak pengaruhnya terhadap makhluk yang sedang tumbuh. Asam folat dapat memperbaiki susunan darah, jumlah eritrosit meningkat dan kadungan haemoglobin.

Menurut Saragih *et.al.* (1981), sejak zaman dulu madu telah digunakan sebagai obat masuk angin, tidak saja dalam bentuk madu tanpa campuran maupun campuran dengan bahan lain, misalnya dengan kombinasi susu hangat atau *lemon juice* (jus lemon). Berbagai literatur menunjukkan, mungkin hal ini disebabkan kandungan madu akan Mn dan Fe yang dapat membantu proses pencernaan dan penyerapan bahan pangan. Madu telah dicoba untuk pengobatan radang usus kecil serta lambung dan memberikan hasil yang baik, terbukti madu dapat membantu mengurangi keasaman dan membantu mencegah terjadinya perdarahan lambung.



5. Keunggulan Madu

Madu adalah cairan manis alami yang berasal dari nektar tumbuhan yang diproduksi oleh lebah madu. Secara dominan mengandung monosakarida dan oligosakarida yang mengandung 181 unsur lainnya (Gheldof, 2002; Bogdanov, 2006). Madu juga mengandung unsur bioaktif seperti campuran phenol, flavonoid, asam organik, turunan karotenoid, metabolit nitrit oksida (NO), asam askorbat, produk reaksi Malliard, bahan aromatik, trace elements, vitamin, asam amino dan protein (Wang, 2011; Bogdanov, 2008). Sejumlah enzim seperti glukosa oksidase, diastase, invertase, phosphatase, katalase dan peroksidase juga terkandung di dalam madu (Bogdanov, 2008). Bukti menunjukkan bahwa madu dapat memiliki efek kesehatan yang menguntungkan seperti gastoprotektif (Gharzouli *et.al*, 2002 dikutip dari Erejuwa, 2012), hepatoprotektif (Al-Waili, 2006 dikutip dari Erejuwa, 2012), reproduksi (Erejuwa *et.al*, 2010 dikutip dari Erejuwa, 2012) antibakteri (Tan, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, 2012), anti-jamur (Koc, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, 2012) dan anti-inflamasi (Kassim, *et.al*, 2010 dikutip dari Erejuwa, 2012). Madu juga mengandung konstituen bioaktif lain seperti asam organik, asam askorbat, trace elemen, vitamin, asam amino, protein dan produk reaksi Malliard (Bogdanov, 2008).



6. Madu Sebagai Antioksidan

Madu terbukti sebagai antioksidan. Hal ini disebabkan kandungan Polifenol pada madu. Polifenol merupakan unsur penting pada madu dimana 56 sampai 500 mg/kg total polifenol ditemukan pada jenis madu yang berbeda (Gheldof, 2002). Polifenol pada madu utamanya flavonoids (seperti quercetin, luteolin, kaempferol, apigenin, chrysin, galangin) asam fenol dan turunan asam fenol. Unsur-unsur inilah yang merupakan bahan antioksidan lipoprotein in vitro pada serum manusia (Gheldof, 2003). Keadaan “stress oksidatif” menunjukkan ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan protektif pada organism. Proteksi terhadap oksidasi dapat mencegah penyakit kronis (Ames, 1993 dikutip dalam Bodganov, 2008).

Aktivitas antioksidan madu umumnya dikaitkan dengan senyawa fenolik dan flavonoid (Khalil, *et.al*, 2011, Van den Berg, 2008, Beretta *et.al*, 2007, Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012). Fenolik utama dan senyawa flavonoid dalam madu termasuk ellagic asam galat asam syringic, asam benzoat, asam sinamat, asam ferulat, myricetin, asam chlorogenic, asam caffeic, hesperetin, asam coumaric, isoramnetin, chrysin, quercetin, galangin, luteolin dan kaempferol (Kaasim, *et.al*, 2007, Hussein, *et.al* 2011, *et.al*, 2007, Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012).
ara beberapa dari senyawa bioaktif seperti alangin, kaempferol,



quercetin, isorhamnetin dan luteolin yang ditemukan disebagian besar sampel madu, yang lain seperti hesperetin dan naringenin yang ditemukan dibeberapa varietas madu (Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012).

Tabel 2. Penelitian Madu dan Antioksidan Pada Berbagai Jaringan

Jaringan/studi/design	Status Oksidatif Stress		Referensi
	Kontrol	Intervensi	
GIT Rats with TNBS-induced colitis	↑MDA; ↑MPO; ↓SOD; ↓CAT; ↓GPx and ↓GSH	↓MDA; ↓MPO; ↑SOD; ↑CAT; ↑GPx and ↑GSH	Medhi, 2008 dan Bhilsel, 2002 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Liver Rats or mice with trichlorfon-, NEMor CCl4- induced liver injury or obstructive jaundice	↑GPx; ↑CAT; ↓GSH; ↑MDA and TAC	↓GPx; ↓↑CAT; ↑GSH; ↓MDA and TAC	Eraslan, et.al, 2010 Yao, et.al, 2011 Kilicogun, et.al, 2008 Korkmaz, et.al, 2009 El Denshary, et.al, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Pancreas Rats with STZ- induced diabetes	↑SODI; ↑GPx; ↓CAT and ↑MDA	↓SODI; ↓GPx; ↑CAT and ↓MDA	Erejuwa, et.al, 2010 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Kidney Rats with STZ- induced diabetes (diabetic SD) or with CCl4-induced nephrotoxicity	↑MDA; ↑TAS; ↓CAT; ↓GPx; ↓GST; ↓GR; ↑SOD; and ↓GSH	↓MDA; ↓TAS; ↑CAT; ↑GPx; ↑GST; ↑GR; ↓SOD; and ↑GSH	Erejuwa, et.al, 2010, El-Denshary, et.al, 2011, Erejuwa, et.al, 2009, Erejuwa, et.al, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
hypertension	↑MDA; ↑GST; ↑TAS; ↑CAT;	↓MDA; ↓GST; ↓TAS; ↓CAT;	Erejuwa, et.al, 2011, Rohlfing, et.al, 2012 dalam Erejuwa, et.al, 2012



Rats with diabetes (diabetic WKY)	↔MDA; ↔CAT; ↑GPx; ↔GR; ↓TAS; and ↔GHS/GSSG	↔MDA; ↔CAT; ↓GPx; ↓GR; ↔TAS; and ↑GHS/GSSG	Erejuwa, et.al, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Rats with both diabetes and hypertension (diabetic SHR)	↔MDA; ↓CAT; ↓GPx; ↓GR; ↓TAS; ↔GHS ; and ↔GHS/GSSG	↔MDA; ↔CAT; ↑GPx; ↑GR; ↑TAS; ↑GHS ; and ↑GHS/GSSG	Erejuwa, et.al, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Plasma/serum MNU-induced oxidative stress	↑MDA; and ↑NO	↓MDA; and ↑NO	Mabrouk, et.al, 2002 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Alloxan- or STZ- induced diabetic rats or non-diabetic rats	↑GPx; ↑NO; and ↑formation of glycated products (fructosamine and glycated haemoglobin)	↑GPx; ↑NO; ↑TAS and ↓glycated products (fructosamine and glycated haemoglobin)	Erslan,G, et.al, 2010, Erejuwa, et.al, 2011 Yao, et.al, 2011 Hassan, et.al, 2010 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Reproductive Organs Testis of rats exposed to cigarette smoke	↑MDA; ↓TAS; ↓SOD; ↓CAT and ↑GPx	↓MDA; ↑TAS; ↑SOD; ↑CAT and ↓GPx; ↑GSH	Mohamed, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Seminal oxidative stress in male cyclists undergoing intensive cycling training	↓TAS; ↓SOD; and ↓CAT	↓MDA; ↓ROS; ↑SOD; ↑CAT and ↑TAS	Bashkaran, et.al, 2011 dalam Erejuwa, et.al, 2012
Other tissues or cells Whole blood and erythrocytes of young (2 months) and middle-aged (9 months) rats	Whole blood : ↑DNA damage; Erythrocytes: ↓GPx and ↑CAT	↓DNA damage; Erythrocytes: ↑GPx and ↓CAT	Eraslan, et.al, 2010 Harsch, et.al, 2003 Dalam Erejuwa, et.al, 2012
Endothelial	↑ROS and ↓GSH	↓ROS and ↑GSH	Beretta, et.al, 2007 Erejuwa, et.al, 2012



In inflammation	↑NO and ↑prostaglandin E(2)	↓NO and ↓prostaglandin E(2) and ↓inflammation	Kassim, et.al, 2011 and Owoyele, et.al, 2001 dalam Erejuwa, et.al, 2011
-----------------	--------------------------------	---	--

TNBS, trinitrobenzene sulfonic acid; MPO, myeloperoxidase; NEM, Nethylmaleimide; TAC or TAS, total antioxidant capacity or status; 8-IP, 8-isoprostane; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPx, glutathione peroxidase; GR, glutathione reductase; glutathione S-transferase; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione; MDA, malondialdehyde; ↑ = increased/enhanced; ↓ = recuded/attenuated; ↔ = no significant effect.

Efek menguntungkan dari antioksidan yang berbeda, khususnya vitamin C dan E, telah ditemukan dalam berbagai model penyakit pada tikus dan manusia (Kohler, *et.al*, 2011, Rodrigo, *et.al*, 2008 Shardogorodsky, *et.al*, 2010, Ma, *et.al*, 2012, Singh, *et.al*, 2010 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Namun beberapa hal buruk juga dilaporkan untuk beberapa antioksidan atau vitamin ini (Rietjens, *et.al*, 2002 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Meskipun mereka memiliki khasiat, mekanisme aksi antioksidannya yang sedikit rumit dalam arti bahwa aktivitas antioksidan untuk regenerasi mereka ke dalam bentuk antioksidan aktif (Halliwell, *et.al*, 1996, Bowry, *et.al*, 1996 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Oleh karena itu, hal ini menunjukkan bahwa suplementasi dengan antioksidan seperti terutama pada dosis tinggi dapat mengganggu keseimbangan fisiologis halus antara antioksidan (Rietjens, *et.al*, 2002, Bowry, *et.al*, 1996 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012).

Penyakit yang ditandai dengan stres oksidatif, seperti ketidakseimbangan dalam pertahanan antioksidan endogen disebabkan oleh stresogen diberikan dalam bentuk antioksidan, bukannya memperbaiki



lebih lanjut dapat memperburuk stress oksidatif (Singh, *et.al*, 2010, Rietjens, *et.al*, 2002, Halliwell, *et.al*, 1996, Bowry, *et.al*, 1996 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Dalam beberapa kasus, vitamin ini memperburuk penyakit dan meningkatkan mortalitas (Heinone, *et.al*, 1994 dalam dalam Erejuwa, *et.al*, 2012) sebagian besar percobaan yang digunakan vitamin C dan E sebagai antioksidan pilihan pertama dan ditandai dengan t seleksi dosis. Sebagai contoh, penelitian bahwa dosis besar suplementasi diet α -tokoferol mengganggu atau menggantikan γ -tokoferol melindungi terhadap peroxynitrite-induced lipid oksidasi, bukti menunjukkan bahwa γ -tokoferol penting untuk menghilangkan secara efisien spesies nitrat peroxynitritederived (Bowry, *et.al*, 1992, Christen, *et.al*, 1997 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa γ -tokoferol adalah inhibitor yang lebih baik pada nitrogen dioksida-dimediasi nitrosasi dari α -tokoferol (Coonet, *et.al*, 1993 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012).

Singkatnya, sebagai akibat dari kurangnya data, masih belum jelas apakah madu akan lebih aktif atau mujarab ketimbang vitamin C atau E dalam mengatasi stres oksidatif. Namun, madu diberikan pada dosis terapi cenderung tanpa sifat pro-oksidan sering dikaitkan dengan vitamin C dan E.

Keuntungan lain dari madu selain vitamin C dan E kenyataan bahwa madu



ari beberapa konstituen bioaktif. Beberapa konstituen ini dapat silkan efek sinergis antioksidan. Selain itu, tidak seperti vitamin C

atau E yang membutuhkan yang lainnya untuk regenerasi ke bentuk aktif, hal ini tidak terjadi pada madu. Jika salah satu unsur antioksidan dalam madu memiliki sifat pro-oksidan, akan ada antioksidan yang cukup untuk regenerasi. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa madu dapat memperbaiki stres oksidatif dengan menyerang radikal bebas seperti OONO-O₂ (Estevinho, *et.al*, 2008 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012) dan radikal non-bebas seperti NO (Bilsel, *et.al*, 2002 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa madu memperbaiki stres oksidatif dengan mengatur Nrf2, faktor transkripsi intraseluler penting (Erejuwa, *et.al*, 2009 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Bukti juga menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi peradangan yang dibuktikan dengan penghambatan NO dan produksi prostaglandin E(2) (Bilsel, *et.al*, 2002, Kassim, *et.al*, 2011 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Selain itu, penelitian telah membuktikan implikasi dari stres oksidatif dan peradangan pada patogenesis dan komplikasi dari berbagai penyakit kronis seperti diabetes mellitus dan hipertensi (Vaziri, *et.al*, 2008, Erejuwa, *et.al*, 2012). Oleh karena itu, mengingat antioksidan dan efek anti-inflamasi madu (Kilicoglu, *et.al*, 2008, Erejuwa, *et.al*, 2009, Erejuwa, *et.al*, 2010, Erejuwa, *et.al*, 2011, Erejuwa, *et.al*, 2012, Kassim, *et.al*, 2011, Owoyele, *et.al*, 2011), penggunaan madu mungkin akan lebih menguntungkan

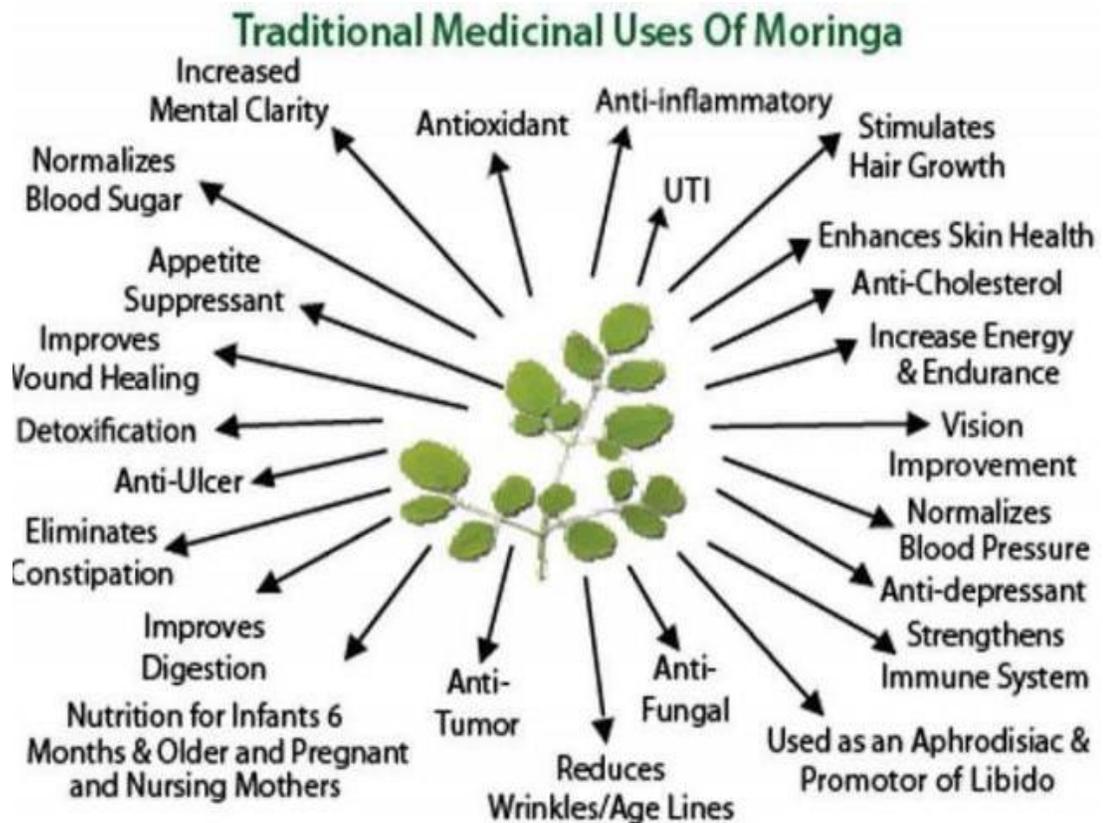
erapa antioksidan diselidiki sebelumnya seperti vitamin C dan E.



E. Potensi Daun Kelor Sebagai Sumber Antioksidan Alami

Tanaman kelor telah dikenal selama berabad-abad sebagai tanaman multiguna, padat dan berkhasiat obat. Mengandung senyawa alami yang lebih banyak dan beragam dibanding jenis tanaman lainnya yang ada. Tanaman kelor mengandung 46 antioksidan yang melindungi tubuh dari radikal bebas, 18 asam amino (8 diantaranya esensial) yang dibutuhkan tubuh untuk membangun sel-sel baru, 36 senyawa antiinflamasi serta 90 nutrisi alami seperti vitamin dan mineral. Tumbuhan ini lebih banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan di India, namun tumbuhan ini sebenarnya berasal dari Negara-negara di Afrika, Arab, Asia Tenggara, Pasifik, Kepulauan Karibia dan Amerika Selatan. Terdapat 12 varietas dari *Moringa*, namun *Moringa oleifera* adalah yang terbaik dari semua spesies genus *Moringaceae* (Sreelatha, 2009).





Gambar 3. Pemanfaatan Tanaman Kelor Dalam Pengobatan Tradisional

Moringa oleifera yang umumnya dikenal dengan (famili: Moringaceae) merupakan tumbuhan bergizi dan bisa digunakan sebagai obat dengan beberapa kandungan mineral, vitamin, asam amino, dll. Tumbuhan ini lebih banyak dibudidayakan dan dimanfaatkan India, namun aslinya tumbuhan ini berasal dari negara-negara di Afrika, Arab, Asia Tenggara, Pasifik, Kepulauan Karibia dan Amerika Selatan. Terdapat 12 varietas dari Moringa, *Moringa oleifera* adalah yang terbaik dari semua spesies genus *ceae* (Sreelatha , 2009).



Moringa oleifera disebut “Sayur Ajaib” karena berguna sebagai obat dan makanan (Verma, 1976). Hampir semua bagian dari tumbuhan ini: akar, kulit pohon, karet, daun, buah (kelopak), bunga, biji dan minyak bijinya telah digunakan untuk segala macam penyakit pada obat-obatan lokal atau tradisional di Asia Selatan, termasuk perawatan inflamasi dan penyakit infeksi serta yang berkaitan dengan gangguan kardiovaskular, gastrointestinal, hematologi, dan hepatorenal. Bunga dan akarnya digunakan untuk obat rumahan bagi orang-orang untuk tumor, bijinya untuk tumor abdominal, daun-daunnya digunakan sebagai kompres rasa sakit, digosokkan pada dahi untuk meringankan sakit kepala dan diketahui memiliki fungsi pencahar (Morimitsu, 2000; Anwar, 2007).

Di Indonesia, tumbuhan kelor memiliki beberapa nama sesuai dengan daerah asalnya. Di pulau Buru dikenal dengan sebutan *Kerol*, *Marangghi* (Madura), *Moltong* (Flores), *Kelo* (Gorontalo), *Keloro* (Bugis), *Kawano* (Sumba), *Parongge* (Bima), *hau fo* (Timor). Di dalam bahasa Indonesia populer termasuk dalam bahasa Jawa, Sunda, Bali dan Lampung, penduduk setempat lebih mengenalnya dengan sebutan *kelor* (Jonni, 2008; Widjiatmoko, 2011).

Beberapa daerah di tanah air lebih mengenal kelor hanya sebagai untuk sayuran. Daun kelor mengandung berbagai zat gizi yang (Fuglie, 1999) seperti protein beserta asam-asam aminonya, a vitamin dan mineral penting. Menurut Sreelatha (2009)



mengandung sejumlah antioksidan yang bersifat non-enzimatis seperti vitamin A, vitamin C dan vitamin E yang potensial (tabel 6). Menurut Broin M (2013) daun kelor kering mengandung vitamin A 15620 IU dan vitamin C 773 mg setiap 100 gram bahan kering. Setiap Kandungan vitamin sumber antioksidan berbeda antara daun kelor muda dengan daun dewasa. Daun dewasa memiliki kandungan vitamin A, vitamin C dan vitamin E yang lebih tinggi dari daun muda (Sreeletha , 2009)

Tabel 3. Kandungan Antioksidan Non-Enzimatik Pada Daun Moringa Oleifera

Parameter	Daun Dewasa	Daun Muda
Asam askorbat (mg/g)	6.60±0.01 ^a	5.81±0.01
Tokoferol (µg/g)	6.53±0.01 ^a	5.63±0.008
Karotenoid (mg/g)	92.38±0.11 ^a	85.20±0.14

Sumber : Sreeletha , 2009.

Berdasarkan hasil penelitian in vitro menunjukkan bahwa ekstrak daun *moringa oleifera* dewasa memiliki kemampuan enzim yang lebih kuat dalam membersihkan radikal bebas. Lebih lanjut dilaporkan bahwa ekstrak daun *Moringa oleifera* baik yang dewasa dan muda secara signifikan menurunkan kerusakan DNA yang dirangsang oleh H₂O₂ pada DNA. Ekstrak daun *Moringa oleifera* tidak menyebabkan kerusakan DNA apapun sebagaimana yang terlihat pada ikatan DNA yang tetap utuh. Keadaan sebaliknya terlihat

ndisi tanpa ekstrak moringa oleifera, dimana terjadi kerusakan DNA luas yang dirangsang oleh H₂O₂. (Sreelatha, 2009).



Antioksidan alami yang ada dalam ramuan herbal bertanggungjawab dalam menghambat atau mencegah dampak buruk dari stres oksidatif. Ramuan herbal mengandung pembersih radikal bebas seperti senyawa polifenol, flavonoid, dan fenol. Senyawa-senyawa tertentu dari terpenoid, steroid dan fenol seperti tanin, kumarin dan flavonoid memiliki pengaruh protektif dalam kaitannya dengan fungsi antioksidannya .(Sreelatha, 2009).

Kandungan antioksidan pada *Moringa oleifera* antara lain alkaloid, fitosterol, tannins, fenolik dan flavonoid (Rajanandh *et al*, 2012). Menurut Logu (2005), daun kelor juga mempunyai kandungan vitamin C 120 mg dalam 100 gram pada bagian daunnya. Bahan-bahan yang terkandung tersebut mempunyai aktivitas antioksidan yang sangat kuat yang mampu mencegah terjadinya ox-LDL. Manfaat flavonoid untuk melindungi struktur sel, meningkatkan efektifitas vitamin C, antiinflamasi, mencegah keropos tulang dan sebagai antibiotik (Waji, 2009). Vitamin C yang terdapat pada daun kelor berperan dalam metabolisme lemak melalui peningkatan laju ekskresi kolesterol yang dibuang dalam bentuk asam empedu, peningkatan kadar HDL dan penurunan penyerapan kembali asam empedu dan konversinya menjadi kolesterol, juga berperan dalam pembentukan kolagen, sehingga mampu mencegah aterosklerosis. Tidak menutup kemungkinan bahwa daun



berperan pula dalam proses inflamasi kronis seperti aterosklerosis (Waji, 1996)

Tabel 4. Kandungan Gizi Daun Kelor (*Moringa oleifera*) per 100 gram

Nutritional Analysis	Satuan	per 100 gram bahan		
		Polong	Daun Segar	Serbuk Daun
NUTRISI				
Kandungan Air	(%)	86.9	75.0	7.50
Kalori	Cal	26.0	92.0	205.0
Protein	gram	2.5	6.7	27.1
Lemak	gram	0.1	1.7	2.3
Karbohidrat	gram	3.7	13.4	38.2
Serat	gram	4.8	0.9	19.2
Mineral	gram	2.0	2.3	-
Kalsium (Ca)	mg	30.0	440.0	2003.0
Magnesium (Mg)	mg	24.0	24.0	368.0
Fospor (P)	mg	110.0	70.0	204.0
Potassium (K)	mg	259.0	259.0	1324.0
Copper (Cu)	mg	3.1	1.1	0.6
Zat Besi (Fe)	mg	5.3	0.7	28.2
Asam Oksalat	mg	10.0	101.0	0.0
Sulphur (S)	mg	137	137.0	870.0
VITAMIN				
Vitamin A - B carotene	mg	0.10	6.80	16.3
Vitamin B - Choline	mg	423.00	423.00	-
Vitamin B1 - Thiamin	mg	0.05	0.21	2.6
Vitamin B2 - Riboflavin	mg	0.07	0.05	20.5
Vitamin B3 - Nicotinic Acid	mg	0.20	0.80	8.2
Vitamin C - Ascorbic Acid	mg	120.00	220.00	17.3
Vitamin E - Tocopherols Acetate	mg	-	-	113.0
ASAM AMINO *)				
Arginine	mg	360	406.6	1325
Histidine	mg	110	149.8	613
Lysine	mg	150	342.4	1325
Tryptophan	mg	80	107	425
Phenylalanine	mg	430	310.3	1388
Methionine	mg	140	117.7	350
Threonine	mg	390	117.7	1188
Leucine	mg	650	492.2	1950
Isoleucine	mg	440	299.6	825
Valine	mg	540	374.5	1063
<p>*While Gopalan, et al. Melaporkan kandungan asam amino dalam satuan per gram N (nitrogen), tabel ini telah dikonversi ke mg per 100 gram daun untuk memudahkan.</p> <p>Sumber : Hakim Bey, All Things Moringa, 2010.</p>				



BAB III

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

Dari hasil studi kepustakaan yang telah dilakukan secara sistematis memberikan landasan teori maupun asumsi tentang kerangka konsep yang akan diteliti. Konsep yang dimaksudkan adalah :

1. Berbagai studi telah menggambarkan bahwa ibu hamil yang merokok selama kehamilan berhubungan dengan menurunnya berat bayi yang dilahirkan. Ibu yang merokok diidentifikasi sebagai faktor modifikasi risiko terbesar BBLR (Wang, 2002). Sebuah riveuw tentang efek nikotin terhadap kehamilan, menyebutkan efek farmakodinamik nikotin menyebabkan fetal hypoksemia melalui reduksi darah dari plasenta (Oncken, 2000).
2. Kehamilan merupakan kondisi rentan stress dan mengakibatkan perubahan fisiologik dan fungsi metabolik. Perubahan ini akan menyebabkan timbulnya Reactive oxygen species (ROS). Keadaan ini kalau tidak diimbangi produksi antioksidan yang memadai akan timbul stress oksidatif.
3. Stress oksidatif adalah akibat dari menurunnya level antioksidan atau meningkatnya level ROS yang diikuti oleh peroksidasi lipid. Radikal bebas seperti super oxide dan hydroxyl radical dapat mengoksidasi



protein dan membran sel yang mendasari terjadinya disfungsi. Dalam kondisi normal radikal bebas terbentuk selama metabolisme sel berlangsung akan tetapi segera dinetralkan oleh antioksidan intraseluler seperti Catalase (CAT), Superoxide Dismutase (SOD), dan Glutathione peroxidase atau oleh antioksidan ekstraseluler seperti transferin, albumin dan laktoferin dalam plasma, dan juga pemberian vitamin E dan vitamin C.

4. Kadar MDA pada wanita hamil lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak hamil (Patil, dkk, 2006). Peningkatan kadar MDA sejalan dengan usia kehamilan, meningkat dari trimester pertama, kedua dan ketiga. Sebaliknya terjadi penurunan kadar antioksidan enzimatik seperti superoxide dismutase(SOD), glutathione peroxidase(GSHPx) dan catalase(CAT) pada wanita hamil. Pada penelitian lain, (Patil, 2008) menunjukkan adanya penurunan yang bermakna pada sejumlah kadar antioksidan nonenzimatik, seperti Vitamin-E, Vitamin-C, dan Vitamin-A pada wanita hamil. Penurunan kadar antioksidan yang lebih besar terjadi pada kehamilan trisemester ketiga.
5. Peningkatan radikal bebas menyebabkan kerusakan DNA yang ditandai dengan peningkatan 8-OHdG.



izi mikro telah terbukti mempengaruhi fertilitas, embriogenesis dan asentasi. Suplementasi gizi mikro telah banyak digunakan untuk encegahan kelainan pada kehamilan termasuk akibat polusi

lingkungan (paparan asap rokok) yang dapat menyebabkan stress oksidatif. (Barker, 2010).

7. Salah satu potensi bahan pangan lokal yang kaya akan zat gizi mikro dan banyak tersedia namun belum dimanfaatkan secara maksimal adalah madu dan daun kelor, kedua pangan lokal ini telah terbukti mengandung antioksidan alami dan zat gizi mikro lainnya yang sangat dibutuhkan oleh ibu hamil.

Dari studi pustaka tersebut selanjutnya diturunkan variabel-variabel baik yang sifatnya independen maupun dependen dan diduga mempunyai hubungan langsung maupun hubungan tidak langsung dengan kerusakan DNA dan berat badan lahir pada ibu hamil perokok pasif. Berdasarkan hal tersebut data ditelusuri hubungan antara variabel independen dan variabel dependennya. Seperti diketahui bahwa dalam suatu penelitian tidak mengharuskan diikutkannya semua variabel ke dalam alur pikir variabel. Dengan demikian maka tujuan penelitian akan tercapai dan pertanyaan dalam penelitian tersebut dapat terjawab. Rangkuman hasil telaah kepustakaa yang telah dilakukan menyajikan variabel-variabel yang dianggap terlibat dalam penelitian ini baik sebagai variabel independen maupun variabel dependen sebagai berikut :



1. Variabel bebas : suplementasi madu + ekstrak daun kelor, suplementasi ekstrak daun kelor saja
2. Variabel kendali : umur, paritas, jarak kehamilan, riwayat kehamilan, status perokok pasif
3. Variabel antara : konsentrasi 8- Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), Malondealdehyde(MDA), endothelin-1 umbilikal,
4. Variabel tergantung : berat badan lahir
5. Variabel perancu : Status gizi, asupan makanan, pendidikan, pekerjaan

A. Hipotesis Penelitian

1. Konsentrasi Malondealdehyde (MDA) lebih rendah pada kelompok ibu hamil perokok pasif yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) dibandingkan kelompok ibu hamil perokok pasif yang diberi ekstrak daun kelor (K).
2. Konsentrasi 8- Hidroksi-2 deoksiguanosin (8-OHdG) lebih rendah pada kelompok ibu hamil perokok pasif yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) dibandingkan kelompok ibu hamil perokok pasif yang diberi ekstrak daun kelor (K).



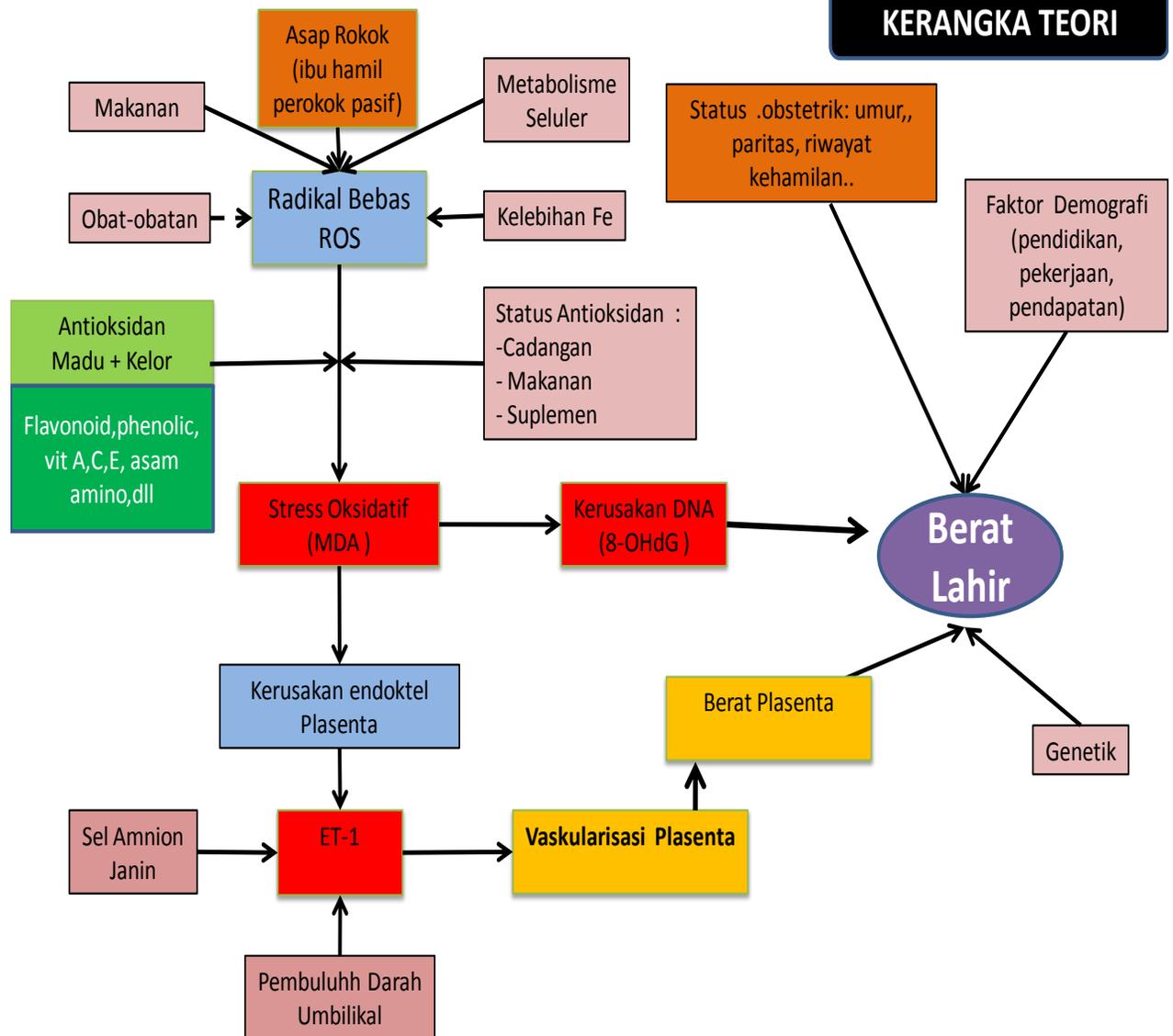
3. Berat badan lahir bayi pada kelompok ibu hamil perokok pasif yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) lebih tinggi dibandingkan kelompok ibu hamil perokok pasif yang hanya diberi ekstrak daun kelor (K).

B. Definisi Operasional

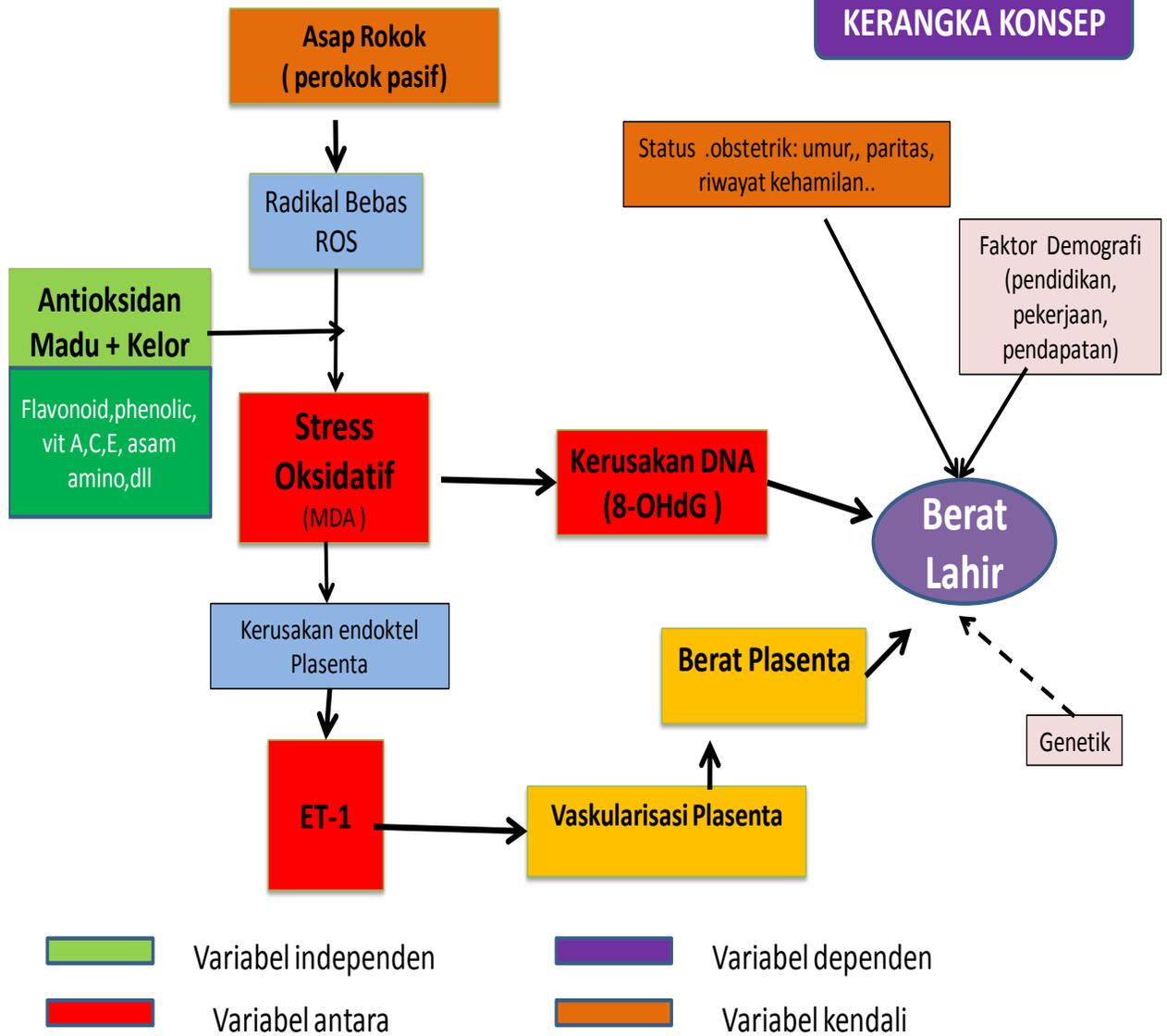
Variabel	Definisi Operasional	Skala	Kriteria Objektif
Stres oksidatif	Konsentrasi hasil oksidasi lipid (MDA) dalam darah yang diukur menggunakan metode ELISA	Rasio	
Kerusakan DNA	Konsentrasi 8-OHdG dalam darah yang diukur menggunakan metode ELISA	Rasio	
Kadar Endothelin-1	Kadar vasokonstriktor poten yang dihasilkan terutama oleh sel endotel tali pusat yang berhubungan dengan keadaan hipoksia intrauterine yang diukur menggunakan metode ELISA	Rasio	
Ibu hamil perokok pasif	Ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan (terutama suami, anggota keluarga lainnya)	Nominal	
Status gizi	Keadaan fisik tubuh sebagai hasil interksi/penggunaan makanan oleh tubuh, ditentukan berdasarkan IMT, kenaikan BB selama hamil dan LLA	Nominal	Baik : Jika kenaikan BB sesuai umur kehamilan, $IMT \geq 18,5$ dan $LLA \geq 23,5$ cm Kurang : jika kenaikan BB tidak memenuhi standar , $IMT < 18,5$ dan $LLA < 23,5$ cm
Asupan zat gizi	Jumlah zat-zat gizi yang dikonsumsi ibu hamil dari makanan selama sehari, dibandingkan dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG), diukur dengan metode recall 24 jam	Nominal	Baik : jika asupan $> 80\%$ AKG Kurang : jika $AKG < 80\%$
BBL)	Berat badan bayi yang ditimbang 24 jam pasca persalinan menggunakan timbangan digital	Rasio	Normal : berat lahir ≥ 2500 gram Kurang : jika berat lahir < 2500 gram



KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi eksperimen dengan rancangan penelitian Eksperimen semu (Quasy Eksperiment). Model rancangan penelitiannya adalah rancangan *Non-Randomized Group pre-post test*. Pada desain ini kelompok perlakuan 1 maupun kelompok perlakuan 2 dipilih secara simple random sampling. Rancangan penelitian dapat dilihat pada gambar berikut ini :

	Sebelum	perlakuan	setelah
Kelompok perlakuan 1	O1	X1	O2
Kelompok perlakuan 2	O3	X2	O4

Keterangan :

O1,O3 : Kadar MDA, 8-OHdG, sebelum intervensi

O2,O4 : kadar MDA, 8-OHdG,endothelin-1, berat badan lahir, berat plasenta setelah intervensi

X1 : pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK)

X2 : pemberian ekstrak daun kelor (K)



B. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah seluruh ibu hamil trimester ketiga di beberapa kecamatan di Kabupaten Takalar Provinsi Sulawesi Selatan yaitu Kecamatan Galesong Utara dan Kecamatan Galesong.

Subyek penelitian adalah anggota ibu hamil trimester ketiga yang memenuhi kriteria inklusi yang ada di beberapa puskesmas di Kecamatan Galesong dan Galesong Utara yaitu Puskesmas Galesong, Puskesmas Aeng Toa, Pustu Boddia, Pustu Palalakkang, Pustu Bonto lanra, Pustu Aeng Batu-Batu. Pertimbangannya adalah pada wilayah tersebut status kesehatan, masalah gizi, dan keadaan sosial ekonomi yang relatif sama dan mempresentasikan wilayah pedesaan secara keseluruhan dengan bidan desa yang aktif melakukan edukasi kepada ibu hamil melalui kelas ibu hamil.

Adapun kriteria inklusi adalah :

- a. Umur kehamilan 5 – 6 bulan
 - b. Tidak sedang menderita penyakit kronik (DM, hipertensi)
 - c. Kehamilan tunggal
 - d. Suami merokok atau anggota keluarga lainnya
 - e. Tidak alergi madu
 - f. Tidak mengonsumsi multivitamin dan mineral lain selama penelitian selain tablet besi folat
- tersedia menandatangani informed consent



Kriteria eksklusi :

- a. Ibu hamil yang menderita hiperglikemia (DM), hipertensi, preeklampsia atau eklampsia, serta penyakit jantung
- b. Ibu hamil dengan gagal ginjal

Cara pemilihan subjek dengan metode purposive sampling, yaitu teknik penentuan sampel berdasarkan kriteria tertentu, dimana dalam penelitian ini yang menjadi pertimbangan penelitian adalah kesanggupan sampel dalam mengikuti program intervensi.

Rumus yang digunakan untuk menentukan besar sampel berdasarkan Wawolumaya (1998), Dahlan (2010), Sastroasmoro dan Ismael (2009) adalah :

$$n = \frac{2\sigma^2(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

n = jumlah sampel penelitian

Z α = Tingkat kepercayaan 95% (1,96)

Z β = Power test yang digunakan 80% (0,842)

σ = standar deviasi penelitian sebelumnya 1,26 gr(Anang, 2013)

Δ = perbedaan kadar Hb antar kelompok penelitian 0,81 g/dl
(Anang, 2013)]

$$n = \frac{2 \times 1,26^2 (1,96 + 0,842)^2}{0,81^2}$$

$$n = 39,99 \approx 40 \text{ orang}$$



Berdasarkan perhitungan tersebut maka jumlah sampel dalam setiap kelompok adalah minimal 40 orang, sehingga dibutuhkan 80 ibu hamil untuk 2 kelompok. Setelah digenapkan dengan kemungkinan drop out 10% maka total subyek penelitian adalah 88 ibu hamil.

Semua ibu hamil yang memenuhi criteria sampel dibagi menjadi dua kelompok secara simple random sampling. Kelompok pertama adalah kelompok ibu hamil yang menerima madu dan suplemen ekstrak daun kelor. Kelompok kedua adalah ibu hamil yang menerima ekstrak daun kelor saja

C. Prosedur penelitian

Pelaksanaan penelitian diawali dengan kegiatan sosialisasi dan koordinasi dengan Dinas Kesehatan, kepala puskesmas, bidan dan kader posyandu di wilayah penelitian. Kemudian dilakukan training kepada petugas lapangan tentang prosedur penelitian, teknik wawancara, pengisian kuisisioner, recall 24 jam, pengukuran BB, TB, LILA, pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan MDA dan 8-OHdG, pengambilan sampel darah plasenta untuk pemeriksaan endothelin-1, berat plasenta, BBL. Enumerator penelitian ini adalah staf Balai Kesehatan Tradisional Masyarakat (BKTM) Makassar.



Skrining sampel dimulai dengan mendata ibu hamil yang iksakan kehamilan di puskesmas, pustu dan aktif mengikuti kelas ibu di wilayah penelitian. Dengan pertimbangan bahwa ibu hamil yang

mengikuti kelas ibu hamil akan memperoleh edukasi terkait perawatan selama kehamilan sehingga dapat membantu kepatuhan dalam mengkonsumsi suplemen yang diberikan selama penelitian.

Sampel yang memenuhi criteria inklusi akan diberikan penjelasan tentang prosedur penelitian dan diminta untuk menandatangani informed consent. Setelah itu responden akan diwawancarai dan dilakukan pengambilan sampel darah.

Selanjutnya melakukan pembagian kelompok sampel menjadi dua kelompok secara simple random sampling. Kelompok perlakuan 1 yang akan mendapatkan madu dan ekstrak daun kelor, dan kelompok perlakuan 2 akan mendapatkan ekstrak daun kelor saja. Intervensi dilaksanakan selama 12 minggu (90 hari).

Distribusi kapsul kelor akan dilakukan setiap akhir minggu sekaligus memberikan edukasi kepada ibu hamil dan melaksanakan senam ibu hamil melalui kelas ibu hamil. Kapsul yang didistribusikan sudah dikemas dalam plastik berisi 2 kapsul (@ 500 mg) untuk diminum setiap harinya pagi dan malam serta besi folat 1 tablet setiap hari diminum pada siang hari. Sedangkan madu diberikan satu botol untuk diminum selama 2 minggu dosis 2x20 ml setiap hari diminum pagi dan sore hari sebagai pengganti waktu minum teh/kopi. Dengan pertimbangan bahwa ibu hamil dianjurkan untuk



rangi konsumsi teh/kopi selama kehamilan karena teh mengandung cukup tinggi yang dapat mengganggu absorpsi zat besi selama ilan.

Distribusi kapsul dan madu dilakukan oleh peneliti dan dibantu oleh staf Balai kesehatan Tradisional Masyarakat Makassar. Sedangkan monitoring tentang keluhan dan kepatuhan mengkonsumsi suplemen tersebut dilakukan oleh bidan desa dan bidan puskesmas menggunakan kartu kontrol.

Setiap minggu akan dilakukan pengukuran BB, recal 24 jam dan pemantauan kesehatan ibu hamil secara menyeluruh. Jika responden tidak mengkonsumsi ekstrak kelor dan madu selama lebih dari 2 minggu karena lupa, sengaja atau persalinan lebih awal maka akan dikeluarkan sebagai sampel dan apabila jumlah sampel tidak memenuhi akan dilakukan penambahan jumlah sampel sesuai batas minimal yang telah ditentukan pada setiap kelompok.

Diakhir intervensi yaitu minggu terakhir saat persalinan dilakukan pengambilan sampel darah (MDA, 8-OHdG, endothelin-1) pengukuran antropometri, recall 24 jam, wawancara status kesehatan ibu, pengukuran BBL, dan berat plasenta.

D. Pembuatan Ekstrak Daun Kelor

Proses pembuatan ekstrak daun kelor dilakukan di laboratorium Biofarindo Institut Pertanian Bogor (IPB) bekerja sama dengan Balai Kesehatan Tradisional Masyarakat (BKTM) Makassar. Melalui beberapa sebagai berikut :



a. Persiapan Daun Kelor (Pengolahan Pasca Panen)

Tahap persiapan diawali dengan pemetikan/pengambilan daun kelor di lapangan/kebun. Daun kelor yang dipilih dalam penelitian ini berasal dari Kabupaten Gowa dan Takalar. Pohon kelor yang dipilih memiliki daun subur dan segar, kemudian dipetik daunnya. Setiap pohon yang terpilih dipetik daun yang sudah dewasa, yaitu daun yang berwarna hijau tua, berada mulai tangkai ke sepuluh dari pucuknya (berwarna hijau kekuningan). Berdasarkan penelitian (Sreeletha S, 2009), daun kelor yang dewasa memiliki aktivitas antioksidan yang lebih kuat dibandingkan daun yang lebih muda.

Daun kelor yang sudah dipetik kemudian dicuci dengan cara mencelupkan ke dalam air dan menyiramnya dengan air mengalir beberapa kali. Setelah dicuci lalu ditiriskan dengan cara menggangingkan selama 2 jam, lalu dirontokkan agar terpisah dari tangkainya. Selanjutnya daun kelor tersebut dikeringkan dengan menggunakan oven dengan suhu 30 – 40 °C selama 3 – 4 jam atau sampai kering dengan kadar air < 10%.

b. Pembuatan Ekstrak Daun Kelor

Daun kelor yang telah kering digrinding dengan Mesh 60 kemudian diekstraksi dengan aquadest. Hasilnya kemudian diperas dan disaring menggunakan kain kasa untuk memisahkan ekstrak dan ampasnya. Ekstrak dirotavapor dilanjutkan dengan proses pengeringan beku menggunakan freeze dryer hingga diperoleh ekstrak kering. Dilakukan



grinding dengan Mesh 100 untuk memperoleh tepung ekstrak. Selanjutnya dilakukan kontrol kualitas melalui pemeriksaan kadar air, mikroba, dan organoleptik.

c. Pengkapsulan

Campurkan ekstrak kering + tepung jagung (filler) dengan perbandingan 4 : 1, kemudian dilakukan pengisian kapsul, selanjutnya dilakukan keseragaman bobot. Setiap kapsul terdiri dari 400 mg ekstrak+ 100 mg tepung jagung. Adapun pemberian dosis ekstrak daun kelor sebesar 1000 mg per hari didasarkan pada pertimbangan beberapa penelitian tentang keamanan penggunaan ekstrak daun kelor sebagai berikut :

Tabel 5. Penelitian Data Keamanan Ekstrak *Moringa Oleifera* (Daun Kelor)

No	Judul Penelitian	Subyek	Temuan
1	Toxicological evaluation of aqueous leaf extract of moringa oleifera lam (wodele,et.al, 2012, J. Ethnopharmacology	Wistar albino mice	Pada estimasi LD (50) 1585 mg/kg , tidak berbeda bermakna terhadap kualitas sperma, parameter hematologi,dan biokimia
2	Micro and macro-elmental composition and safety evaluation of the nutraceutical moringa oleifera leaves, J Aseidu-Gyekye,et.al, 2014, Journal of Toxicology vol .2014	Male Sprague-Dawley Rat	- Terdapat 14 macroelemen dan 21 microelemant pada ekstrak dsaun kelor - estimasi lethal LD (50) > 5000 mg/Kg pada toksisitas akut seluruh tikus masih hidup dan tidak terjadi perubahan histopatologi. Konsumsi daun kelor tidak boleh melebihi 70 gr/hari untuk mencegah toksistas secara kumulatif
3	Experimental assessment of moringa oleifera leaf and fruit for its antistress, antioxidant, and scavenging potential using in vitro and in vivo assays, Luqman S, et.al, 2012, Evid based Complement Alternat Med (2012)	Mice	Pemberian dosis tunggal ekstrak daun kelor (water extract) 10 – 100 mg/Kg dapat meningkatkan hemoglobin pada tikus
	Subacute toxicity evaluation of moringa oleifera leaves aqueous and ethanol extracts	Swiss Albino Rats	Pemberian single dose LD50 aqueous extract secara oral berhubungan dengan



	in Swiss Albino rats Josepine,N, Kasalo, Gabriel S Bimenya,et.al, 2012, Int. J. Med.Plants. Res, 9 November 2012		moderate liver necrosis, glomerular nephritis dan interstitial nephritis, chronic myocarditis---- mild subacute toxicity
5	Effect of moringa oleifera aqueous leaf extract on some hematological indices in wistar rats Otitiju,O, Nwamarah,JU,et.al, Chemical and Process Engineering Research, vol.18, 2014	Wistar rat	Moringa oleifera extract dapat meningkatkan PCV, RBC, HB Sedangkan disisi lain juga dapat meningkatkan WBC yang kemungkinan merupakan respons toksikologik
6	Abortifient activity of medicinal plant"moringa oleifera" in rats N.sethi, D.Nath,et al, 1988, Ancient Science Life, Vol. VII, 1988	Rat	Setelah pemberian ekstrak moringa oleifera 175 mg/kg selama 5 – 10 hari maka seluruh hewan coba mengalami aborsi
7	A double blind randomized controlled trial on the use of moringa oleifera for augmentation of the volume of breast milk among non- nursing mothers of preterm infants	Human	Suplementasi ekstrak daun kelor 250 mg 2x kali sehari terhadap ibu menyusui 3-5 hari postpartum meningkatkan produksi ASI.
8	Effect of moringa oleifera capsules on lipid and glucose levels Mark Anthony S sandova, et.al, 2013, Acta Medica Philipina, Vol.47.No.3, 2013	Human	Capsul moringa oleifera diberikan dengan dosis 3x2 kapsul /hari (tiap kapsul 350mg) , total 2100 mg/hari --- tidak ada perbedaan
9	Pengaruh pemberian ekstrak tepung daun kelor (Moringa Oleifera) terhadap Jumlah eritrosit pada tikus wistar yang dipapar asap rokok M.Aris Widodo, Endang Sutjiati, dkk, 2011	Tikus Wistar	terdapat kenaikan jumlah eritrosit pada perlakuan pemaparan asap rokok dengan pemberian ekstrak tepung daun kelor 100- 200 mg/kg/hari dibandingkan dengan perlakuakn pemaparan asap rokok tanpa pemberian ekstrak daun kelor
10	Peran antioksidan pada ekstrak tepung daun kelor (Moringa oleifera) terhadap kadar MDA (hepar) pada tikus 'rattus novergicus strain wistar yang dipapar asap rokok akut Sumarno, Theresia Puspita,dkk,	Tikus wistar	Terdapat pengaruh pemberian ekstrak tepung daun kelor (Moringa Oleifera) 400 mg/Kg BB sebagai antioksidan terhadap penurunan kadar MDA hepar pada tikus yang dipapari asap rokok akut

Berdasarkan tabel di atas maka dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah dosis minimum tetapi mempunyai potensi sebagai sumber antioksidan dan nutrisi yang tinggi serta aman bagi ibu hamil yaitu antara 500 mg dalam 2 kali pemberian (± 1000 mg/hari).



d. Analisis Kandungan Gizi Ekstrak Daun Kelor dan Tepung Kelor

Berdasarkan hasil analisis kandungan zat gizi ekstrak daun kelor per 1 gram yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut :

Tabel 6. Kandungan Zat Gizi Ekstrak Daun Kelor per 1 gram

No	Parameter	Satuan	Hasil Uji
1	Lemak	g	0,1
2	Serat kasar	g	0,004
3	Karbohidrat	g	0,62
4	Protein	g	0,24
5	Vitamin A	µg	72,62
6	Vitamin C	mg	12,91
7	Fe (besi)	mg	0,11
8	Vitamin E	µg	14,96
9	Ca (Calcium)	mg	64,3
10	Mg (Magnesium)	mg	9,6
11	Zn (Zinc)	mg	0,05
12	Cu	tt	tt
13	K (Kalium)	mg	25,9
14	Se (Selenium)	mg	0,006
15	P (Phospor)	Mg	3,3

Sumber : Data primer 2015 (Laboratorium Kimia Makanan Fakultas Peternakan Unhas)

e. Analisis Kandungan Antioksidan

Adapun analisis kandungan antioksidan ekstrak daun kelor yang kan dalam penelitian ini sebagai berikut :



Tabel 7. Persen Penangkapan Radikal Bebas (DPPH)

Konsentrasi (ppm)	Rerata absorbansi	% penghambatan radikal bebas	IC ₅₀ (mg/ml)
600	0,192	78,66	0,1483
500	0,210	76,71	
400	0,276	69,34	
300	0,337	62,60	
200	0,446	50,43	

Sumber : Data primer 2015 (Laboratorium Biofarmaka fakultas farmasi Universitas Hasanuddin)

Berarti aktivitas antioksidan ekstrak daun kelor yang digunakan dalam penelitian ini tergolong sedang yaitu 148,33 µg/ml (June, et al, 2003), berbeda dengan penilaian antioksidan penelitian Safaa Y, et al, 2010 bahwa aktivitas antioksidan < 1 mg/ml adalah mempunyai aktivitas antioksidan yang tinggi.

Tabel 8. Kadar Flavanoid yang dinyatakan sebagai Quersetin

Konsentrasi(ppm)	Absorbansi	Konsentrasi	% Kadar
5000	0,453	4,508	0,2817
5000	0,446	4,435	0,2772
5000	0,4528	4,519	0,2824

Sumber : Data primer 2015 (Laboratorium Biofarmaka Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin)

Konsentrasi flavanoid pada 5000 ppm setara dengan 4,5 g/L. Dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1000 mg. Konsentrasi flavanoid lebih tinggi



Tabel 9. Kadar Fenolic yang dinyatakan sebagai Asam Galat

Konsentrasi(ppm)	Absorbansi	Konsentrasi	% Kadar
400	0,319	6,225	1,565
400	0,307	6,039	1,510
400	0,306	6,016	1,505

Sumber : Data primer 2015 (Laboratorium Biofarmaka Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin)

Konsentrasi fenolic pada 400 ppm setara dengan 6,2 g/L sedangkan dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1000 mg sehingga konsentrasi fenolic lebih tinggi.

E. Analisis Madu Yang Digunakan Dalam Penelitian

Bahan yang dipakai dalam penelitian untuk kelompok studi adalah madu murni yang berkualitas yang terdapat tanda telah mendapatkan rekomendasi oleh dokter klinik sehat, telah diuji mikroorganismenya, kadar proksimat, dan kadar antioksidan yaitu madu sehat, pemberian dosis intervensi diberikan berdasarkan penelitian Yaghoobi, et.al (2008) terhadap orang dewasa dengan usia 20 – 60 tahun yaitu maksimal 70 g madu yang dilarutkan dengan 250 ml air, namun dalam penelitian ini hanya diberikan 40 gram perhari dikonsumsi 2x2 sdm per hari selama 90 hari. Berikut ini adalah tabel-tabel analisis kandungan madu



Tabel 10. Uji Kadar Proksimat Madu

No.	Parameter	Unit	Hasil (BBLK)	Hasil (Laboratorium Peternakan)	Metode
1	Kadar Air	%	19,42	15,3	Gravimetrik
2	Protein	%	0,18	0,16	Kjeldhal
3	Lemak	%	1,468	0,06	Gravimetrik
4	Vitamin C	%	0,03	0,016	Spektrofotometrik
5	Karbohidrat	%	76,21	84,5	Spektrofotometrik
6	Vitamin E	%	0,0018	-	Spektrofotometrik
7	Sukrosa	%	2,4	5,93	Spektrofotometrik
8	B-karoten	%	0,0014	0,46	Spektrofotometrik
9	Glukosa	%	-	61,3	Spektrofotometrik
10	Sera kasar	%	-	0,02	Gravimetrik

Sumber : Jayadi Y, 2014

Tabel 11. Uji Parameter Umum

Sampel	Bentuk	Parameter	Satuan	Hasil	Metode
Madu Sehat	Cair	Kadar Air	%	17,09	SNI 01-2891-5.1-1992
		Total Asam	MI NaOH 1N/kg	22,91	SNI 01-3545-2004
		pH	--	3.69	pH meter
		Padatan tdk larut air	%	2,42	SNI 01-2891-13-1992
		Kadar abu	%	0,06	SNI 01-2891-6.1-1992
		Gula pereduksi	%	69,29	Spektrofotometri

Sumber : Jayadi Y, 2014



Tabel 12. Uji Zona Hambat Madu

Sampel	Bentuk	Parameter	Satuan	Hasil	Metode
Madu Sehat	Cair	E-Coli	APM per 25 ml	Negatif	IK Q305.4.1.M4
		Salmonella	APM per 25 ml	Negatif	IK Q305.4.1.M5
		Staphylococcus aureus	APM per 25 ml	Negatif	IK Q305.4.1.M2
		Pseudomonas aeruginosa	APM per 25 ml	10*)	IK Q305.4.1.M7
		Kapang dan khamir	Sel/ml	10*)	IK Q305.4.1.M9

Sumber : Jayadi Y, 2014

Tabel 13. Data Absorbansi Madu

Konsentrasi	Absorbansi	Rata-rata absorbansi	% Penangkapan Radikal Bebas	Log konsentrasi (X)	Probit (y)
Blanko	0.714	0.714	0		
1000	0.586	0.586	17.927	3	4.0778
1250	0.514	0.525	26.517	3.097	4.3755
	0.537				
	0.523				
1500	0.458	0.463	35.107	3.176	4.6132
	0.472				
	0.460				
1750	0.387	0.393	46.265	3.243	4.9053
	0.395				
	0.396				
2000	0.295	0.299	58.077	3.301	5.2023
	0.309				
	0.294				

Sumber : Jayadi Y,2014

% Penangkapan Radikal Bebas =



$$y = a + bx \rightarrow x = (y-a)/b$$

x = log konsentrasi (IC₅₀)

y = nilai probit

$$y = 3671X - 6979$$

$$a = -6979$$

$$b = 3671$$

$$y = \text{Probit dari IC}_{50} \rightarrow 50\% = 5$$

$$X = 3,26314$$

$\text{IC}_{50} = 1.832,92 \mu\text{g/ml} = 1,83 \text{ mg/ml}$ ---- aktivitas antioksidan tinggi

(Saffa, *et al* 2010)

Tabel 14. Kadar Flavonoid Madu

Kode	Absorbansi	Persentase
Blanko	0	
5000 ppm 1	0.041	0.017813
5000 ppm 2	0.058	0.023125
5000 ppm 3	0.059	0.023438

Sumber : Jayadi Y, 2014

Tabel 15. Kadar Polifenol Madu

Kode	Absorbansi	Persentase
Blanko	0	
5000 ppm madu	2.377	0.000475
5000 ppm madu 1	2.360	0.000472
5000 ppm madu 2	2.041	0.000408
10000 ppm madu	4.379	0.000438
10000 ppm madu 1	4.033	0.000403
10000 ppm madu 2	4.144	0.000414



15000 ppm madu	22.370	0.001491
15000 ppm madu 1	20.930	0.001395
15000 ppm madu 2	20.949	0.001397

Sumber : Jayadi Y, 2014

F. Teknik Pengumpulan data

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini meliputi karakteristik demografik, status kehamilan, status gizi, keterpaparan asap rokok, status hematologik, kerusakan DNA, stress oksidatif, berat lahir, berat plasenta, endothelin-1 umbilikal.

1. Status gizi ditentukan dengan antropometri dan food recall 24 jam untuk menilai AKG yang dilakukan oleh petugas lapangan terlatih yaitu petugas gizi
2. Stress oksidatif (MDA) dalam darah ditentukan dengan metode ELISA Bioassay Technology Laboratory. Dan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Sebagai berikut : Plate, standard solution, standar antibody,dan biotin, Elisa solution, Chromogen solution Adan B ,disimpan dalam suhu ruangan sebelum digunakan. Sampel serum disimpan dalam suhu ruangan 10–20 menit, kemudian sentrifuse (2000 – 3000 rpm) selama 20 menit. tambahkan antibody label, biotin dan solusi Elisa pada sampel serum dan standar secara bersamaan. Cuci plate 5 kali, lalu



tambahkan chromogen solution A dan B . Inkubasi selama 10 menit pada temperature 37°C, tambahkan stop solution, baca nilai OD dalam 10 menit.

3. Kerusakan DNA ditentukan berdasarkan konsentrasi 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) dalam darah yang diperiksa menggunakan metode ELISA : Bioassay Technology Laboratory, dan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Sebagai berikut : Plate, standard solution, standar antibody, dan biotin, Elisa solution, Chromogen solution A dan B, disimpan dalam suhu ruangan sebelum digunakan. Sampel serum disimpan dalam suhu ruangan 10 – 20 menit, kemudian sentrifuse (2000 – 3000 rpm) selama 20 menit. Tambahkan antibody label, biotin dan solusi Elisa pada sampel serum dan standar secara bersamaan. Cuci plate 5 kali, lalu tambahkan chromogen solution A dan B. Inkubasi selama 10 menit pada temperature 37°C, tambahkan stop solution, baca nilai OD dalam 10 menit.

4. Kadar endothelin-1 umbilikal ditentukan menggunakan metode ELISA Bioassay Technology Laboratory. Dan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium RS Pendidikan Universitas Hasanuddin. Sebagai berikut: Plate, standard solution, standar antibody, dan biotin, Elisa solution, Chromogen solution Adan B, disimpan dalam suhu ruangan sebelum digunakan. Sampel serum disimpan dalam suhu ruangan 10–20 menit, kemudian sentrifuse (2000 – 3000 rpm) selama 20



menit. Tambahkan antibody label, biotin dan solusi Elisa pada sampel serum dan standar secara bersamaan. Cuci plate 5 kali, lalu tambahkan chromogen solution A dan B. Inkubasi selama 10 menit pada temperatur 37°C, tambahkan stop solution, baca nilai OD dalam 10 menit.

5. Berat badan lahir dikumpulkan dengan cara menimbang berat badan bayi pada hari pertama kelahiran, maksimal 24 jam setelah lahir menggunakan timbangan digital berskala 10 gram.

G. Pengolahan dan Analisa Data

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program SPSS for Windows. Data asupan gizi diolah melalui program Nutrisurvey. Selanjutnya data dianalisis melalui uji statistik sebagai berikut :

1. Nutrisurvey untuk melihat AKG ibu hamil
2. Analisis univariat dan bivariat untuk memperoleh gambaran karakteristik responden
3. Uji normalitas dan homogenitas dilakukan menggunakan uji Shapiro Wilk dan Levene test
4. Analisis bivariat :
 - Uji t dua sampel berhubungan untuk menguji perbedaan kadar MDA, konsentrasi 8-OHdG, sebelum dan sesudah intervensi pada



masing-masing kelompok intervensi apabila distribusi data normal, dan uji wilcoxon apabila distribusi data tidak normal

- Untuk melihat perbedaan rerata perubahan antar kedua kelompok digunakan uji t tidak berpasangan (independent t test) apabila distribusi data normal dan uji U-mann Whitney apabila distribusi data tidak normal

H. Kontrol Kualitas

Kontrol kualitas adalah supervise dan control semua aspek operasional dalam proses penelitian mulai dari persiapan samapai pada pengolahan data.

Untuk mendapatkan data dengan validitas dan reliabilitas yang tinggi maka dilakukan kontrol kualitas sebagai berikut :

1. Standarisasi lapangan

Petugas lapangan dilatih untuk mengidentifikasi sampel. Selain itu dilatih pula untuk teknik pengukuran. Sebelum dilakukan pelatihan dibuat juga manual yang memuat seluruh prosedur pengukuran.

Prosedur ini diuji coba terlebih dahulu sebelum pelatihan.

2. Standarisasi instrumen yang digunakan.

Alat ukur berupa timbangan berat badan, Spymomanometer

Digital dan fotometer distandarisasi sebelum digunakan. Demikian pula akan dilakukan uji coba kuesioner sebelum digunakan atau diambil kuesioner yang sudah dilakukan penelitian sebelumnya.



3. Kontrol lapangan

Kontrol lapangan dilakukan dengan :

- a. Validasi oleh petugas kontrol kualitas, terutama untuk memastikan suplemen diminum setiap hari sesuai aturan yang telah ditentukan. Kepatuhan minum suplemen dilakukan melalui kartu control yang diberikan kepada subyek dan diawasi oleh anggota keluarga dan bidan desa. Selain itu tetap ,mengedukasi subyek melalui kegiatan kelas ibu hamil agar tetap mengkonsumsi suplemen secara teratur dan benar serta mendengar informasi terkait dengan keluhan atau pengalaman selama mengkonsumsi suplemen tersebut.

- b. Supervisi kegiatan pengumpulan data.

Kontrol manajemen data melalui entry data. Dilakukan entry data secara double sehingga akan segera diketahui bila ada kesalahan dalam entry.

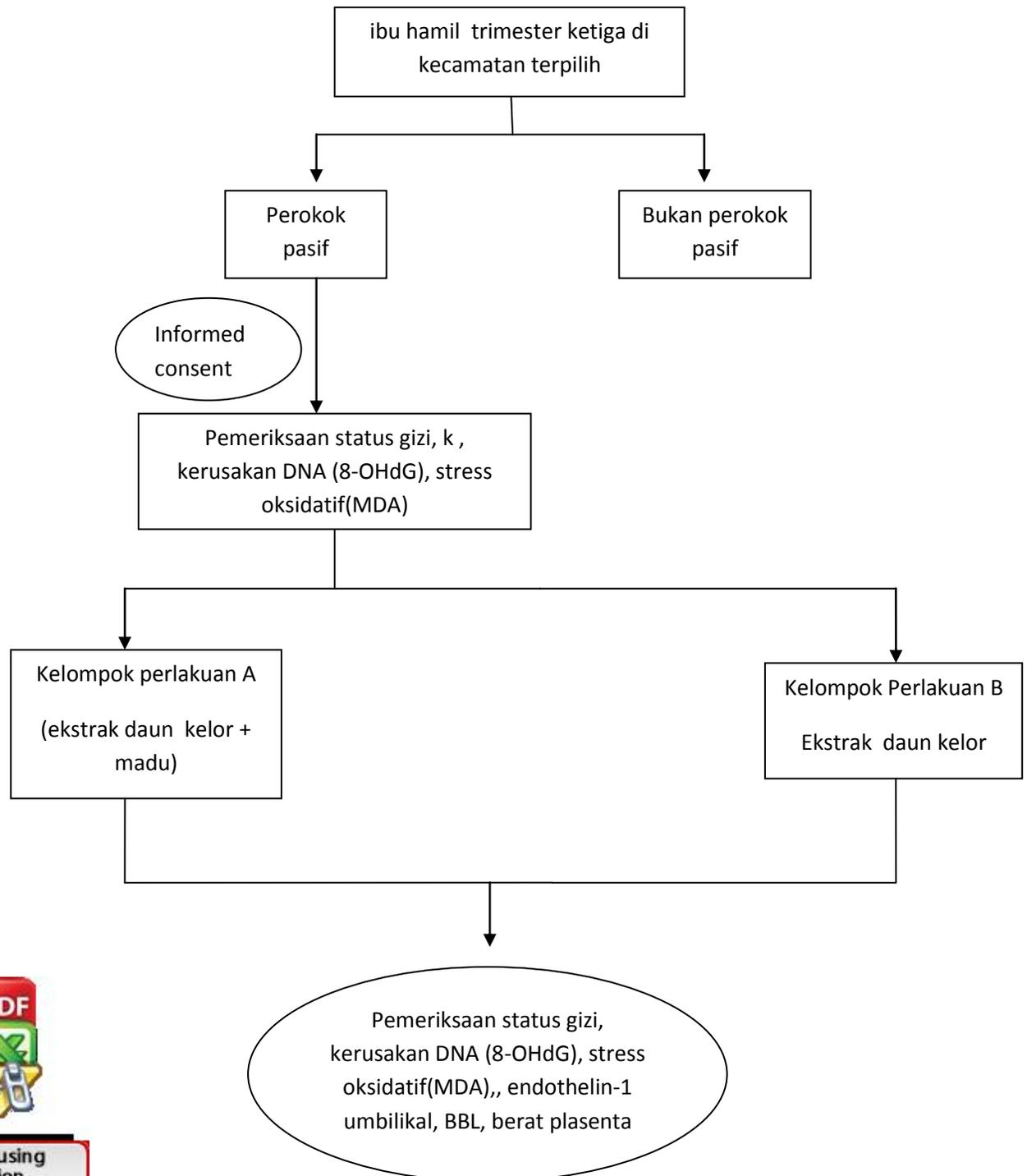
I. Pertimbangan Etik

Penelitian ini mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Nomor ; 0207/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2015. Sebelum pelaksanaan pengukuran wawancara diberikan penjelasan tentang tindakan yang akan dilakukan dan setiap responden dan setelah itu diminta persetujuan untuk ikut



berpartisipasi dalam penelitian ini dengan menandatangani informed consent.

ALUR PIKIR PENELITIAN



BAB IV

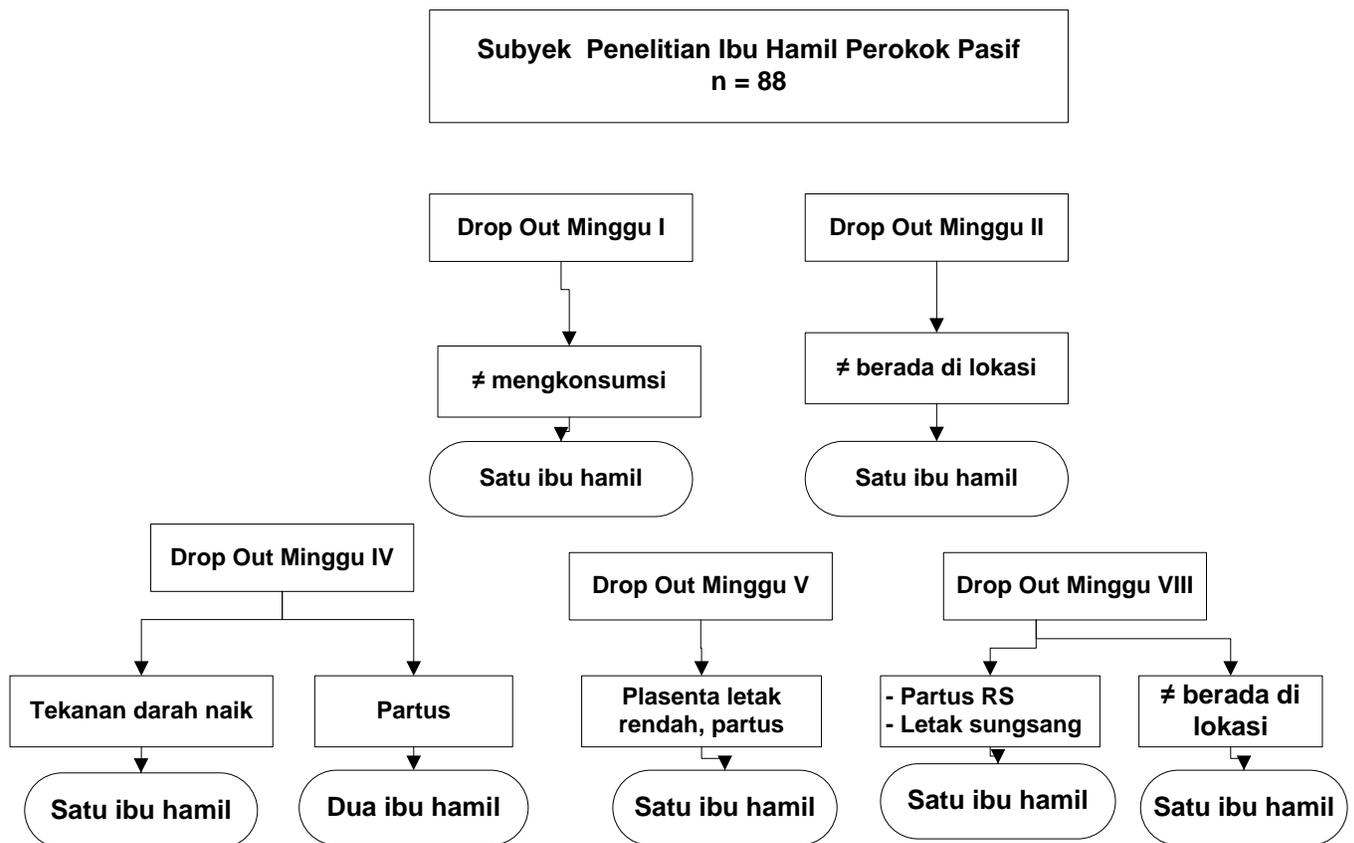
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Kecamatan Galesong Utara dan Kecamatan Galesong Kabupaten Takalar Provinsi Sulawesi Selatan. Pengumpulan data dilakukan selama dua bulan yaitu November – Desember 2014 dan dilakukan intervensi pada bulan Januari – Maret 2015. Sebanyak 88 ibu hamil sebagai subyek penelitian kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang diberikan madu + ekstrak daun kelor (MK) sebagai kelompok perlakuan A dan kelompok perlakuan B diberikan ekstrak daun kelor saja (K). Berikut gambaran pelaksanaan penelitian :



Pelaksanaan Penelitian



Jumlah sampel yang yang diintervensi sampai dilakukan analisis data adalah 80 orang dengan hasil nanalisis sebagai berikut :

1. Karakteristik Subyek penelitian

Tabel 16 menunjukkan sebagian besar ibu hamil pada kedua kelompok sebagian besar berumur 20 – 35 tahun (80% dan 72.5%) dengan pendidikan sebagian besar SMP (57.5 5 dan 52.5%), pekerjaan ai ibu rumah tangga (95.% dan 90 %) dan pekerjaan suami sebagian



besar adalah pedagang (72.5 dan 70 %). Jumlah anggota keluarga terbanyak 5 – 8 orang (55 % dan 70%). Berdasarkan hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada perbedaan diantara kedua kelompok ($p>0.05$).

Tabel 16. Karakteristik Responden Berdasarkan Keadaan Sosial Ekonomi Keluarga

Variabel	MK		K		Nilai p
	n	%	n	%	
<i>Umur :</i>					
< 20 tahun	4	10	7	17.5	0.18
20 – 35 tahun	32	80	29	72.5	
>35 tahun	4	10	4	10	
<i>Pendidikan</i>					
SD	12	30	14	35	0.36
SMP	23	57.5	21	52.5	
SMA	5	12.5	5	12.5	
<i>Pekerjaan</i>					
Ibu rumah tangga	38	95	36	90	0.05
Pedagang,dll	2	5	4	10	
<i>Pekerjaan suami</i>					
Buruh	8	20	11	27.5	0.28
Pedagang	29	72.5	28	70	
Lain-lain	3	7.5	1	2.5	
<i>Jumlah anggota keluarga</i>					
2- 5 orang	13	32.5	10	25	0.26
5- 8 orang	22	55	28	70	
>8 orang	5	12.5	2	5	

Sumber : Data primer, 2015

Table 17 menunjukkan sebagian besar ibu hamil pada kedua kelompok berumur 20 – 35 tahun yaitu 80% pada kelompok madu + ekstrak kelor (MK) dan 72,5% pada kelompok ekstrak daun kelor (K) dengan paritas 1 – 2 (80%) pada kelompok MK, dan kelompok K memiliki paritas 0 (45%) paritas 1 – 2 (50%). Sedangkan jarak kehamilan pada kedua kelompok an besar ≥ 24 bulan yaitu kelompok MK (47.5%) dan kelompok K



(42,5%). Adapun riwayat kehamilan sebelumnya pada kedua kelompok sebagian besar normal yaitu kelompok MK (72,5%) dan kelompok K (80%). Sedangkan riwayat melahirkan BBLR pada kelompok MK (20%) dan kelompok K (15%). Tidak terdapat perbedaan bermakna status obstetrik pada kedua kelompok ($p>0.05$)

Tabel 17. Karakteristik Responden Berdasarkan Status Obstetrik

Variabel	MK		K		Nilai p
	n	%	N	%	
<i>Umur :</i>					
<20 tahun	4	10	7	17.5	0.18
20 – 35 tahun	32	80	29	72.5	
>35 tahun	4	10	4	10	
<i>Umur Kehamilan</i>					
20 – 23 minggu	18	45	16	40	0.90
24 -26 minggu	22	55	24	60	
<i>Paritas</i>					
0	32	80	18	45	0.06
1-2	32	20	20	50	
≥3	0	0	2	5	
<i>Jarak kehamilan</i>					
<12 bulan	9	22.5	15	37.5	0.97
12-23 bulan	14	35	6	15	
≥ 24 bulan	17	42.5	19	47.5	

Sumber : Data primer, 2015

2. Karakteristik Keterpaparan Asap Rokok Lingkungan

Tabel 18 menunjukkan ibu hamil pada kedua kelompok merupakan perokok pasif (status suami perokok) dengan perbedaan pada frekuensi keterpaparan asap rokok di dalam rumah lebih tinggi pada kelompok ekstrak kelor (K) (82.5%) dibandingkan kelompok madu + ekstrak daun kelor (MK)

dengan nilai $p<0.05$, dan pada kelompok MK lebih banyak sebagai sedang (80%) sedangkan pada kelompok K lebih banyak sebagai



perokok ringan (75%) dengan nilai $p < 0.05$. Adapun jumlah orang yang merokok di dalam rumah pada kedua kelompok sebagian besar hanya 1 orang yaitu 72.5% dan 77,5% dengan nilai $p < 0.05$. Selain itu kebiasaan ibu hamil tidak menggunakan masker lebih tinggi pada kelompok MK (97.5%) dibandingkan kelompok K (80%) dengan nilai $p < 0.05$. Terdapat perbedaan bermakna karakteristik keterpaparan asap rokok lingkungan pada kedua kelompok sebelum perlakuan.

Tabel 18. Karakteristik Keterpaparan Asap Rokok Lingkungan Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Variable	KM		K		Nilai p
	n	%	n	%	
<i>Keterpaparan asap rokok dalam rumah</i>					
Ya	32	80	33	82.5	0.00
Tidak	8	20	7	17.5	
<i>Jumlah batang rokok per hari</i>					
1-11 (perokok ringan)	5	12.5	30	75	0.00
12-22 (perokok sedang)	32	80	8	20	
23 + (perokok berat)	3	7.5	2	5	
<i>Jumlah orang yang merokok di dalam rumah</i>					
1 orang	29	72.5	31	77.5	0.00
> 1 orang	11	27.5	9	22.5	

Sumber : Data primer, 2015

3. Kepatuhan Mengonsumsi Suplemen

Kepatuhan mengonsumsi suplemen baik madu maupun daun kelor pada kedua kelompok rata-rata di atas 85%, demikian pula kepatuhan mengonsumsi besi folat sebagian besar > 85%. Tidak terdapat perbedaan



carakteristik kepatuhan mengonsumsi suplemen pada kedua kelompok ($p > 0.05$)

Tabel 19. Kepatuhan Konsumsi Suplemen

Kepatuhan konsumsi Suplemen (%)	MK		K		Nilai p
	n	%	n	%	
Madu:					
> 90	35	87.5			
85 - 90	5	12.5			
< 85	0	0			
Ekstrak daun kelor :					
> 90	35	87.5	28	70	0.17
85 - 90	3	7.5	4	10	
< 85	2	5	8	20	
Besi folat :					
> 90	22	55	19	47.5	0.80
85 - 90	4	10	17	42.5	
< 85	14	35	4	10	

Sumber : Data primer, 2015

4. Karakteristik Asupan Zat Gizi

Data asupan gizi pada tabel 20 memperlihatkan bahwa asupan energi dan protein pada kelompok madu + ekstrak daun kelor (MK) maupun kelompok ekstrak daun kelor (K) telah memenuhi Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang dianjurkan pada ibu hamil (>80%). Asupan zat gizi mikro yang telah memenuhi AKG pada kedua kelompok adalah vitamin D, as. panthotenat, vitamin B12, phosphor, Besi (Fe). Asupan zat gizi mikro yang belum memenuhi AKG pada kedua kelompok adalah vitamin A, vitamin E, Vitamin B1, vitamin B2, niasin, vitamin B6, vitamin C, magnesium, dan zink (<80%). Tidak terdapat perbedaan bermakna karakteristik asupan zat gizi pada kedua kelompok sebelum perlakuan ($p > 0.05$) kecuali asupan vitamin

D ($p < 0.05$).



Tabel 20. Asupan Zat Gizi Sebelum Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Zat Gizi	Asupan Zat Gizi(X±SD)		Nilai p	AKG	%AKG	
	MK	K			MK	K
Energi (kkal)	2004.42±195.39	1909.02±225.41	0.84	2550	78.60	74.86
Lemak (g)	29.48±18.42	30.88±14.59	0.36	85	35.00	36.33
Protein (g)	62.56±8.68	61.66±7.62	0.43	76	82.30	81.13
Karbohidrat	363.99±52.88	336.73±38.23	0.58	349	104.30	96.48
Vitamin A(µg)	364.01±170.81	313.30±150.53	0.94	700	52.00	44.76
Vitamin D(µg)	13.37±4.97	14.35±4.36	0.02	15	89.10	95.68
Vitamin E (eq)	4.28±1.34	4.26±1.23	0.49	15	28.50	28.37
Vitamin B1(mg)	0.62±0.14	0.60±0,12	0.72	1.4	43.90	43.04
Vitamin B2(mg)	0.64±0.17	0.65±0.25	0.94	1.7	37.40	38.24
Niasin(mg)	9.46±2.00	9.61±2.01	0.047	16	59.10	60.03
As. Pantotenat(mg)	6.60±1.07	6.22±0.77	0.69	8	82.50	77.72
Vitamin B6(mg)	1.08±0.28	0.99±0.19	0.74	1.6	67.30	61.72
Asam folat(µg)	375.36±40.14	350.54±95.56	0.89	600	62.60	22.00
Vitamin B12(µg)	3.61±1.39	2.98±0.81	0.51	2.6	138.70	114.71
Vitamin C(mg)	24.72±21.12	19.71±7.22	0.67	85	29.10	23.20
Kalsium (mg)	246.40±250.42	208.53±106.50	0.18	1300	19.00	15.43
Magnesium(mg)	248.26±52.93	236.51±44.05	0.42	360	69.00	65.70
Phospor(mg)	962.76±177.44	933.33±137.28	0.53	700	137.50	133.30
Besi (mg)	41.73±2.09	41.64±1.42	0.27	39	107.00	106.80
Seng(mg)	6.86±1.09	6.44±0.97	0.72	20	34.30	32.21

Sumber : Data primer, 2015

Tabel 21 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna asupan zat gizi setelah intervensi antara kedua kelompok ($p>0.05$).



Tabel 21. Asupan Zat Gizi Setelah Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Zat Gizi	Asupan Zat Gizi(X±SD)		Nilai p	AKG	%AKG	
	MK	K			MK	K
Energi (kkal)	1476.10± 2378.50	1849.00± 2335.80	0.39	2550	74.87	78.40
Lemak (g)	34.19±13.38	22.94±8.58	0.76	85	40.20	26.98
Protein (g)	66.99±9.96	64.90±6.09	0.42	76	88.10	85.39
Karbohidrat	364.66±20.4 1	374.88±15. 31	0.26	349	104.50	107.42
Vitamin A(µg)	452.84±162. 90	352.94±12 9.14	0.56	700	64.70	50.42
Vitamin D(µg)	15.83±6.88	15.96±4.29	0.96	15	105.50	106.40
Vitamin E (eq)	4.25±1.43	5.52±6.55	0.86	15	28.70	27.38
Vitamin B1(mg)	0.63±0.15	0.65±0.13	0.51	1.4	45.00	46.43
Vitamin B2(mg)	0.63±0.19	0.66±0.22	0.01	1.7	36.90	38.97
Niasin(mg)	11.18±2.36	11.12±2.31	0.92	16	69.90	69.48
As. Pantotenat(mg)	6.54±0.62	15.81±24.6 7	0.78	8	81.80	82.66
Vitamin B6(mg)	1.25±0.35	2.72±9.71	0.12	1.6	77.80	73.91
Asam folat(µg)	372.17±39.6 0	364.53±95. 34	0.84	600	62.00	24.30
Vitamin B12(µg)	3.88±2.13	6.93±16.28	0.20	2.6	149.10	122.50
Vitamin C(mg)	48.13±14.07	23.05±8.31	0.55	85	56.60	26.70
Kalsium (mg)	388.16±373. 42	226.51±98. 74	0.05	1300	29.90	17.42
Magnesium(mg)	292.86±57.5 6	276.68±43. 35	0.44	360	81.30	76.85
Phospor(mg)	1004.79±21 7.41	973.00±97. 03	0.02	700	143.50	139.00
Besi (mg)	42.32±1.36	41.79±1.04	0.60	39	108.50	107.20
Seng(mg)	6.84±1.03	6.89±0.75	0.07	20	34.00	34.43

Sumber : Data primer, 2015

Asupan zat gizi ibu hamil sebagian besar tidak mengalami perubahan yang signifikan setelah intervensi selama 3 bulan kecuali vitamin B2, as. pantothenat dan phosphor.



Adapun perbedaan asupan zat gizi ibu hamil sebelum dan setelah nsi pada kedua kelompok adalah terdapat perbedaan bermakna

asupan protein, karbohidrat, vitamin A, vitamin D, niasin dan magnesium, vitamin B6 dan vitamin C ($p < 0.05$) sedangkan asupan zat gizi lainnya tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0.05$) dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 22. Perbedaan Asupan Zat Gizi Sebelum dan Sesudah Intervensi Pada Kedua Kelompok Perlakuan

Zat Gizi	T0 X±SD	T3±SD	Nilai P	Δ(T3-T0) X±SD	Nilai p
Energi (kkal)					
MK	2004.42±195.391	2076.55±134.7019	0.00	-72.12± 162.50	0.10
K	909.02±225.41	56.21±4237.77	0.36	-939.19± 4210.56	
Lemak (g)					
MK	34.19±13.38	34.19±13.38	0.58	-4.71±23.71	0.48
K	30.88±14.59	22.94±8.58	0.64	7.94±16.35	
Protein (g)					
MK	62.56±8.68	66.99±9.96	0.58	-4.43±10.95	0.04
K	61.66±7.62	64.90±6.09	0.06	-3.23±8.22	
Karbohidrat					
MK	363.99±52.88	364.66±20.41	0.02	-0.67±49.05	0.01
K	336.73±38.23	374.88±15.31	0.11	-38.15± 37.34	
Vitamin A (µg)					
MK	364.01±170.81	452.84±162.90	0.07	-88.82± 199.14	0.01
K	313.30±150.53	352.94±129.14	0.67	-39.63± 204.91	
Vitamin D (µg)					
MK	13.37±4.97	15.83±6.88	0.15	-2.46±7.50	0.01
K	14.35±4.36	15.96±4.29	0.02	-1.60±4.89	
Vitamin E (eq)					
MK	4.28±1.34	4.25±1.43	0.56	0.03±1.86	0.31
K	4.26±1.23	5.52±6.55	0.02	-1.26±6.20	
Vitamin B1 (mg)					
MK	0.62±0.14	0.63±0.15	0.08	-0.01±0.17	0.14
K	0.60±0,12	0.65±0.13	0.01	-0.47±0.13	
Vitamin B2 (mg)					
MK	0.64±0.17	0.66±0.22	0.93	-0.12±0.20	0.94
K	0.65±0.25	0.66±0.22	0.00	0.01±0.26	
Niasin (mg)					
MK	9.46±2.00	11.18±2.36	0.11	-1.71±2.67	0.00
K	9.61±2.01	11.12±2.31	0.01	-1.51±2.30	
...tenat (g)					
MK	6.60±1.07	6.54±0.62	0.04	0.05±1.04	0.29
K	6.22±0.77	15.81±24.67	0.16	-9.59±24.86	



Vitamin B6					
(mg)					
MK	1.08±0.28	1.25±0.35	0.69	-0.16±0.43	0.00
K	0.99±0.19	2.72±9.71	0.09	-1.73±9.66	
Asam folat					
(µg)					
MK	350.54±95.56	364.53±95.34	0.00	-13.90± 53.13	0.64
K	375.36±40.14	372.17±39.60	0.27	3.19±51.11	
Vitamin B12					
(µg)					
MK	3.61±1.39	3.88±2.13	0.99	3.19±51.11	0.42
K	2.98±0.81	6.93±16.28	0.62	-3.94±16.36	
Vitamin C					
(mg)					
MK	24.72±21.12	48.13±14.07	0.69	-23.41± 26.11	0.00
K	19.71±7.22	23.05±8.31	0.43	-3.34±11.68	
Kalsium (mg)					
K	208.53±106.50	226.51±98.74	0.00	-17.98± 90.23	0.04
MK	246.40±250.42	388.16±373.42	0.00	-141.75± 299.23	
Magnesium					
(mg)					
MK	248.26±52.93	292.86±57.56	0.62	-44.60± 75.04	0.00
K	236.51±44.05	276.68±43.35	0.21	-40.16± 55.28	
Phospor (mg)					
MK	962.76±177.44	1004.79±217.41	0.26	-42.03± 254.25	0.11
K	933.33±137.28	973.00±97.03	0.07	-39.67± 143.21	
Besi (mg)					
MK	41.73±2.09	42.32±1.36	0.95	-0.58±2.51	0.13
K	41.64±1.42	41.79±1.04	0.52	-0.15±1.66	
Seng (mg)					
MK	6.86±1.09	6.84±1.03	0.18	0.02±1.32	0.17
K	6.44±0.97	6.89±0.75	0.00	-0.44±0.94	

Sumber : Data primer, 2015

5. Status Gizi

Secara umum status gizi ibu hamil sebelum intervensi pada kedua kelompok tergolong normal berdasarkan indikator Lingkar Lengan Atas (LILA \geq 23.5cm). Berdasarkan hasil uji statistik ditemukan terdapat perbedaan berat badan ibu hamil dan LILA antara kelompok madu + ekstrak daun kelor

dan kelompok ekstrak daun kelor (K) ($p < 0.05$) seperti pada tabel di bawah ini :



Tabel 23. Status Antropometri Ibu Hamil Perokok Pasif Kedua Kelompok Perlakuan

Variabel	Kelompok MK (X±SD)	Kelompok K (X±SD)	Nilai p
Berat Badan (kg)	59.83±11.49	57.88±8.63	0.01
Tinggi Badan (cm)	153.98±6.39	152.53±6.35	0.16
LILA (cm)	25.58±2.73	24.78±2.02	0.048

Sumber : Data primer, 2015

6. Stres Oksidatif

Berdasarkan table 24 di bawah menunjukkan terdapat perbedaan bermakna terhadap karakteristik stress oksidatif (MDA) sebelum intervensi pada kedua kelompok perlakuan ($p < 0.05$) dan kadar MDA pada kelompok MK lebih tinggi dibandingkan kadar MDA pada kelompok K. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan perbedaan status keterpaparan asap rokok pada kedua kelompok, dimana kelompok MK sebagian besar adalah perokok pasif sedang sedangkan kelompok K sebagian besar adalah perokok ringan (tabel 18).

Tabel 24. Karakteristik Stress Oksidatif Sebelum Perlakuan

Variabel	Kelompok MK (X±SD)	Kelompok K (X±SD)	Nilai p
MDA	26.30±12.21	15.64±13.05	0.00

: Data primer, 2015

Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas data kadar malondialdehyde (MDA) dilakukan menggunakan uji Shapiro Wilk dan



Levene test ditemukan bahwa kadar MDA tidak berdistribusi normal dengan nilai $p < 0.05$ dan variannya homogen dengan nilai $p > 0.05$.

Untuk menganalisis perbedaan pengaruh pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK) dan pemberian ekstrak daun kelor saja (K) terhadap kadar MDA pada ibu hamil perokok pasif dapat dilakukan dengan terlebih dahulu menganalisis data pretest-posttest pada masing-masing kelompok MK dan kelompok K dengan menggunakan *uji Wilcoxon* dan ditemukan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0.05$) pada kelompok K dan kelompok MK. Untuk menganalisis perbedaan pengaruh pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK) dan pemberian ekstrak daun kelor saja (K) terhadap kadar MDA maka dilakukan analisis uji mann Whitney seperti pada tabel berikut :

Tabel 25. Hasil Perbedaan Rata-Rata Kadar Malondealdehyde (MDA) Pretest dan Posttest Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan

Malondealdehyde (MDA) nmol/ml	Pretest $\bar{X} \pm SD$	Posttest $\bar{X} \pm SD$	Nilai p	$\Delta(T3-T0)$ $\bar{X} \pm SD$	Nilai p
MK	26.30 \pm 12.21	24.45 \pm 14.22	0.09	-1.84 \pm 20.03	0.00
K	15.64 \pm 13.05	15.86 \pm 10.97	0.23	0.22 \pm 15.30	

Sumber : Data primer, 2015

Berdasarkan hasil analisis perbedaan kadar Malondealdehyde (MDA) sebagai biomarker stress oksidatif (tabel 25) menunjukkan kelompok K mengalami peningkatan kadar MDA (0.22 \pm 15.30 nmol/ml) $p > 0.05$, sedangkan pada kelompok MK kadar MDA mengalami penurunan



(1.84±20.03 nmol/ml) $p>0.05$. Meskipun tidak terdapat perbedaan secara bermakna pre-posttest terhadap kedua kelompok.

Berdasarkan hasil analisis velocity MDA pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 26. Hasil analisis Velocity MDA pada kedua kelompok Intervensi

Velocity (%)	Kelompok MK (X±SD)	Kelompok K (X±SD)	Nilai p
MDA	7.87±76.39	34.8±110.42	0.21

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa laju penurunan kadar MDA pada kelompok MK rata – rata sebesar 7.87% sedangkan pada kelompok K laju peningkatannya rata-rata sebesar 34.8 %. Meskipun terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara kedua kelompok ($p>0.05$)

7. Kerusakan DNA

Berdasarkan tabel 27 di bawah menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap karakteristik kerusakan DNA (8-OHdG) sebelum perlakuan terhadap kedua kelompok (>0.05).

Tabel 27. Karakteristik Stress Oksidatif dan Kerusakan DNA Sebelum Perlakuan

Variabel	Kelompok MK (X±SD)	Kelompok K (X±SD)	Nilai p
8-OHdG	47.62±54.99	38.56±49.39	0.44

: Data primer, 2015



Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas data kadar 8-OHdG yang dilakukan menggunakan uji Shapiro Wilk dan Levene test ditemukan bahwa kadar 8-OHdG tidak berdistribusi normal dengan nilai $p < 0.05$ dan variannya homogen dengan nilai $p > 0.05$ (lampiran1).

Untuk menganalisis perbedaan pengaruh pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK) dan pemberian ekstrak daun kelor saja (K) terhadap kadar 8-OHdG pada ibu hamil perokok pasif dapat dilakukan dengan terlebih dahulu menganalisis data pretest-post test kelompok MK dan kelompok K dengan menggunakan *uji Wilcoxon* dan ditemukan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$) oleh karena itu maka untuk menganalisis perbedaan pengaruh pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK) dan pemberian ekstrak daun kelor saja (K) terhadap kadar 8-OHdG maka dilakukan analisis uji mann Whitney dengan membandingkan data pretest-posttest kelompok MK dan kelompok K seperti pada tabel berikut :

Tabel 28. Hasil Perbedaan Rata-rata Kadar 8OHdG Pretest-Posttest Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan

8 OhdG(ng/ml)	Pretest X±SD	Posttest X±SD	Nilai p	Δ(T3-T0) X±SD	Nilai p
MK	47.62±54.99	41.53±50.05	0.02	-6.09±31.89	0.00
K	38.56±49.39	45.43±13.50	0.04	6.87±29.41	

Sumber : Data primer, 2015



Berdasarkan hasil analisis perbedaan pre-posttest kadar 8-OHdG ai biomarker kerusakan DNA (tabel 28) menunjukkan kelompok MK

mengalami penurunan kadar 8-OHdG (-6.09 ± 31.89 ng/ml) sedangkan pada kelompok K mengalami peningkatan (6.87 ± 29.41 ng/ml) . Terdapat perbedaan secara bermakna pre-posttest terhadap kedua kelompok perlakuan ($p < 0.05$).

Berdasarkan hasil analisis velocity 8-OGdG pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 29. Hasil analisis Velocity 8-OHdG pada kedua kelompok Intervensi

Velocity (%)	Kelompok MK (X±SD)	Kelompok K (X±SD)	Nilai p
8-OHdG	7.19±25.06	28.37±76.34	0.01

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa laju penurunan kadar 8-OHdG pada kelompok MK rata – rata sebesar 7.19% sedangkan pada kelompok K laju peningkatannya rata-rata sebesar 28.37 %. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p < 0.05$). Hal ini kemungkinan disebabkan peran antioksidan dalam tubuh yang mampu mencegah terjadinya kerusakan DNA.

8. Berat Badan Lahir, Kadar Endothelin-1, Berat Plasenta

Berdasarkan hasil analisis ditemukan terdapat perbedaan bermakna berat badan lahir antara kelompok madu + ekstrak kelor (MK) dibandingkan 1 kelompok ekstrak kelor (K) ($p < 0.05$), sedangkan kadar endothelin-1 berat plasenta tidak terdapat perbedaan antara kedua kelompok 5).



Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas data kadar Endothelin-1 yang dilakukan menggunakan uji Shapiro Wilk dan Levene test ditemukan bahwa kadar Endothelin-1, berat badan lahir dan berat plasenta tidak berdistribusi normal dengan nilai $p < 0.05$ dan variannya homogen dengan nilai $p > 0.05$ (lampiran 1)

Untuk menganalisis perbedaan pengaruh pemberian madu + ekstrak daun kelor (MK) dan pemberian ekstrak daun kelor saja (K) terhadap kadar Endothelin-1 plasenta, berat badan lahir dan berat plasenta pada ibu hamil perokok pasif dilakukan analisis uji Mann Whitney dengan membandingkan kelompok madu + ekstrak kelor (MK) dan kelompok ekstrak daun kelor saja (K) seperti pada tabel berikut :

Tabel 28. Hasil Perbedaan Rata-Rata Kadar Endothelin-1, Berat Plasenta dan Berat Badan Lahir Terhadap Kedua Kelompok Perlakuan

Variabel	MK X±SD	K X±SD	Nilai p
Endothelin-1 (pg/ml)	157.59±160.67	148.38±162.94	0.80
Berat Badan Lahir (g)	3235±385.34	3025±367.77	0.02
Berat plasenta(g)	522±137.69	492±69.91	0.21

Sumber : Data primer, 2015



B. Pembahasan

1.1 Pengaruh Pemberian Madu + Ekstrak Daun Kelor Terhadap Stress Oksidatif (Malondealdehyde(MDA)) Pada Ibu Hamil Perokok Pasif

Ketidakseimbangan antara radikal bebas dan ROS dengan antioksidan, menyebabkan timbulnya stres oksidatif (oxidative stress). Stres oksidatif dapat disebabkan karena kurangnya mengkonsumsi bahan makanan sumber antioksidan atau meningkatnya produksi radikal bebas dan ROS yang disebabkan oleh toksin dari lingkungan seperti merokok, atau tidak cukupnya aktivasi fagosit misalnya pada kondisi inflamasi kronis. ROS berhubungan dengan berbagai penyakit penuaan seperti aterosklerosis, kanker, stroke, serangan jantung dan sebagainya. ROS juga dapat menginduksi apoptosis (kematian) sel-sel dalam tubuh (Muchtadi, 2008; Harliansyah, 2011; Arif , 2013).

Proses kehamilan menyebabkan terjadi peningkatan tekanan oksidasi sehingga terjadi peningkatan pula pada hasil oksidasi, seperti MDA. Patil, dkk (2006) menemukan bahwa kadar MDA pada wanita hamil lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal (tidak hamil). Peningkatan kadar MDA meningkat sejalan dengan usia kehamilan, yaitu dari trimester pertama, kedua, dan ketiga. Disisi lain, kadar antioksidan baik yang bersifat enzimatik

n non-enzimatik mengalami penurunan pada wanita hamil. Kadar SOD, α , dan Catalase pada wanita hamil lebih rendah dibandingkan dengan



wanita tidak hamil, dan terus mengalami penurunan seiring pertambahan usia kehamilan (Patil, 2007). Pada penelitian lain, Patil (2008) menunjukkan adanya penurunan yang bermakna pada sejumlah kadar antioksidan nonenzimatik, seperti Vitamin-E, Vitamin-C, dan Vitamin-A pada wanita hamil. Penurunan kadar antioksidan yang lebih besar terjadi pada kehamilan trisemester ketiga.

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa rata-rata kadar MDA ibu hamil perokok pasif pada kedua kelompok sebelum intervensi berbeda secara bermakna ($p < 0.05$), berarti bahwa kondisi stres oksidatif (MDA) berbeda dimana kadar MDA kelompok MK lebih tinggi 10,66 nmol/ml dibandingkan kelompok K. Hal ini menunjukkan peran komponen asap rokok sebagai radikal bebas dan sumber radikal bebas dan ROS lainnya didalam tubuh, dimana tidak terjadi keseimbangan dengan antioksidan didalam tubuh yang menyebabkan tingginya kadar MDA sebelum intervensi melebihi kadar MDA ibu hamil normal menurut Suhail (2009) yaitu 7.08 nmol/ml.

Rata-rata kadar MDA ibu hamil yang mendapatkan madu + ekstrak daun kelor (MK) pre-post test secara berurutan adalah 26.30 ± 12.21 dan 24.45 ± 14.22 nmol/ml ($p > 0.05$) dengan laju penurunan 7.87%, sedangkan kelompok yang hanya mendapatkan ekstrak daun kelor (K) rata-rata kadar



pre-post test secara berurutan adalah 15.64 ± 13.05 dan 15.86 ± 10.97 nmol/ml ($p > 0.05$) dengan laju peningkatan 34.68%. Tidak terdapat perbedaan signifikan pre-posttest pada kedua kelompok perlakuan

menunjukkan bahwa pemberian madu + ekstrak daun kelor maupun ekstrak daun kelor saja belum mampu menurunkan kadar MDA sampai batas normal MDA pada ibu hamil (7.08 nmol/ml), meskipun pemberian madu + kelor dapat menurunkan kadar MDA(1,84 nmol/ml) dibandingkan ekstrak daun kelor saja. Hal ini terjadi kemungkinan karena ekstrak daun kelor saja tidak dapat meningkatkan level antioksidan ibu hamil sehingga terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan ROS dengan kadar antioksidan baik enzimatis maupun nonenzimatis sehingga perlu ditambahkan antioksidan alami lainnya yaitu madu, disamping itu kadar antioksidan di dalam tubuh yang berasal dari cadangan antioksidan tubuh dan dari asupan makanan lainnya juga sangat berpengaruh.

. Adapun sumber radikal bebas dapat berasal dari paparan asap rokok (tabel 4), obat-obatan dan makanan serta dari metabolisme seluler ibu hamil tersebut yang dapat meningkatkan ROS di dalam tubuh. Sedangkan kadar antioksidan di dalam tubuh dipengaruhi oleh adanya cadangan antioksidan di dalam tubuh, asupan makanan dan suplemen antioksidan lainnya.. Pada kelompok MK mengalami penurunan (1,84 nmol/ml) dibandingkan dengan kelompok K (0,22 nmol/ml) meskipun hasilnya tidak bermakna namun kemungkinan adanya interaksi antara madu dan ekstrak daun kelor yang dapat menurunkan stress oksidatif pada kelompok MK tersebut. Hal ini



dengan penelitian Nadimin, 2015, menemukan terjadi peningkatan MDA ($0,55 \pm 1,57$ nmol/ml) pada kelompok ibu hamil yang diberi ekstrak

daun kelor saja. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kelor secara tunggal maupun dikombinasi dengan besi folat dengan tingkat kepatuhan minum suplemen >90% belum dapat menurunkan kadar MDA. Berbeda dengan kelompok yang diberi madu dan ekstrak daun kelor dengan tingkat kepatuhan >90% dapat mencegah peningkatan stres oksidatif terutama pada ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan dengan menghambat reaksi pembentukan radikal bebas yang memicu terjadinya peroksidasi lipid ditandai dengan kurangnya pembentukan MDA meskipun dalam penelitian ini belum dapat menurunkan sampai batas normal MDA pada ibu hamil. Perlu dipertimbangkan pemberian madu + ekstrak daun kelor I pada awal kehamilan sehingga penurunan kadar MDA dapat signifikan.

Penelitian Mohammed, 2011, menemukan bahwa madu dapat menurunkan kadar MDA, meningkatkan kadar antioksidan total (TAS), meningkatkan kadar Superoxide Dismutase (SOD) dan meningkatkan catalase (CAT) pada testis tikus yang terpapar asap rokok (Erejuwa et al, 2012). Aktivitas antioksidan madu umumnya dikaitkan dengan senyawa fenolik dan flavonoid (Khalil, *et.al*, 2011; Van den Beg, 2008; Beretta *et.al*, 2007; Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012). Fenolik utama dan senyawa flavonoid dalam madu termasuk ellagic asam galat asam syringic, asam benzoat, asam sinamat, asam ferulat, myricetin, asam chlorogenic, caffeic, hesperetin, asam coumaric, isoramnetin, chrysin, quercetin, in, luteolin dan kaempferol (Kaasim, *et.al*, 2007; Hussein, *et.al*, 2011; t, *et.al*, 2007; Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012).



Madu diberikan pada dosis terapi cenderung tanpa sifat pro-oksidan sering dikaitkan dengan vitamin C dan E. Keuntungan lain dari madu selain vitamin C dan E kenyataan bahwa madu terdiri dari beberapa konstituen bioaktif. Beberapa konstituen ini dapat menghasilkan efek sinergis antioksidan. Selain itu, tidak seperti vitamin C atau E yang membutuhkan yang lainnya untuk regenerasi ke bentuk aktif, hal ini tidak terjadi pada madu. Jika salah satu unsur antioksidan dalam madu memiliki sifat pro-oksidan, akan ada antioksidan yang cukup untuk regenerasi. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa madu dapat memperbaiki stres oksidatif dengan menyerang radikal bebas seperti $OONO-O_2$ (Estevinho, *et.al*, 2008 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012) dan radikal non-bebas seperti NO (Bilsel, *et.al*, 2002 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa madu memperbaiki stres oksidatif dengan mengatur Nrf2, faktor transkripsi intraseluler penting (Erejuwa, *et.al*, 2009 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Bukti juga menunjukkan bahwa madu dapat mengurangi peradangan yang dibuktikan dengan penghambatan NO dan produksi prostaglandin E (2) (Bilsel, *et.al*, 2002, Kassim, *et.al*, 2011 dalam Erejuwa, *et.al*, 2012). Selain itu, penelitian telah membuktikan implikasi dari stres oksidatif dan peradangan pada patogenesis dan komplikasi dari berbagai penyakit kronis seperti diabetes mellitus dan hipertensi (Vaziri, *et.al*, 2008, Erejuwa, *et.al*,



Oleh karena itu, mengingat antioksidan dan efek anti-inflamasi madu (Erejuwa, *et.al*, 2008; Erejuwa, *et.al*, 2009; Erejuwa, *et.al*, 2010; Erejuwa, *et.al*, 2011; Erejuwa, *et.al*, 2012; Kassim, *et.al*, 2011; Owoyele, *et.al*, 2011),

penggunaan madu mungkin akan lebih menguntungkan dari beberapa antioksidan diselidiki sebelumnya seperti vitamin C dan E.

1.2 Pengaruh Pemberian Madu + Ekstrak Daun Kelor Terhadap Kerusakan DNA Pada Ibu Hamil Perokok Pasif

Kerusakan DNA meningkat pada ibu hamil normal dibandingkan dengan ibu yang tidak hamil. Kerusakan DNA ibu hamil trimester ketiga lebih tinggi dibandingkan ibu tidak hamil ($p < 0.01$) yang diukur menggunakan Comet Assay yang menunjukkan tingginya DNA strand breaks karena stress oksidatif (Jiang, 2012).

Kehamilan merupakan suatu proses inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan suseptibilitas oleh stress oksidatif (Kontric Vucinic, 2008). Peningkatan stress oksidatif dapat memicu serangan radikal bebas pada molekul-molekul penting seperti lemak, protein, termasuk enzim dan DNA (Jauniaux, 2006). Proses inflamasi berhubungan dengan reactive oxygen species (ROS) dan nitrogen oxidative species (NOS) yang dapat menyebabkan single and double strand breaks (SSB/DSB) DNA (Burcham, 1999). Kemampuan perbaikan DNA, telah terbukti menurun pada ibu hamil, membuat mereka lebih peka terhadap racun endogen dan lingkungan termasuk asap rokok lingkungan yang bisa menyebabkan timbulnya penyakit (Mystri, 1995). Selama delapan minggu kehamilan tropoblast masuk ke arteri spiralis untuk melindungi kerusakan DNA embrio dari stress oksidatif yang menyebabkan gangguan sirkulasi plasenta (Mystri, 2011).



Kelainan DNA dapat mempengaruhi berbagai proses fisiologis yang berhubungan dengan kehamilan, mulai tahap awal maturasi oocyte, kualitas sperma sampai akhir proses gestasi yang terlibat dalam perkembangan plasenta dan janin (Furness, 2011). Kerusakan DNA telah diteliti berhubungan dengan kelainan akhir kehamilan seperti preeklamsia dan intrauterine growth restriction (IUGR).

Pengukuran kerusakan DNA penting pada kehamilan karena janin terpapar oleh berbagai agen dan obat-obatan yang masuk melalui plasenta. 8-OHdG adalah basa nukleotida termodifikasi, yang sangat sering dipelajari dan dideteksi sebagai produk kerusakan DNA yang dieksresi dalam urin saat terjadi perbaikan DNA. Meskipun lebih dari 20 modifikasi basa telah teridentifikasi, produk utama dari kerusakan DNA adalah 8-OHdG sebagai biomarker telah diteliti pada kehamilan (Kim, 2005; Furness, 2011).

Kerusakan DNA yang terjadi pada masa ibu hamil dapat menyebabkan IUGR, sehingga mempengaruhi hasil kehamilan, seperti BBLR. Hasil penelitian Negi, dkk, (2011) menunjukkan bahwa kadar 8-OHdG sebagai biomarker kerusakan DNA, lebih tinggi secara signifikan pada bayi-bayi BBLR. Tingkat kerusakan DNA (kadar 8-OHdG) berkorelasi negatif dengan berat badan lahir ($r = -0,626$). Semakin rendah berat badan lahir ditemukan semakin tinggi kadar 8-OHdG pada tali pusat (Negi R, 2011).

n yang sama pernah dilaporkan oleh Kim (2005) dimana kadar 8-OHdG dan MDA ibu hamil berkorelasi negatif dengan berat badan lahir bayi.



Semakin tinggi kadar 8-OHdG dan MDA dalam urine ibu maka semakin rendah berat badan lahir bayi.

Studi tentang kemampuan perbaikan DNA dilakukan oleh Skoner (1995) menunjukkan bahwa kemampuan perbaikan DNA menurun 50% lebih rendah dibandingkan setelah 6 minggu pasca melahirkan. Tidak ada perbedaan signifikan pada kapasitas perbaikan DNA diantara tiga trimester tersebut. Kerusakan yang melebihi kemampuan untuk perbaikan dapat menimbulkan mutasi permanen (Baumeister, 2009 dalam Otulawaa, 2015).

Kadar 8-OHdG sebelum intervensi pada kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna ($p>0.05$), ini berarti bahwa kerusakan DNA pada kedua kelompok sama dan tidak melebihi kadar 8-OHdG pada kehamilan normal ($48,34\pm 8,45$ ng/ml).

Adapun hasil penelitian ini didapatkan bahwa rata-rata kadar 8-OHdG ibu hamil perokok pasif yang mendapat madu dan ekstrak daun kelor (MK) pre-post test secara berurutan adalah 47.61 ± 54.99 ng/ml dan 41.53 ± 50.04 ng/ml ($p<0.05$) dengan laju penurunan 7.18%, sedangkan kelompok yang hanya mendapatkan ekstrak daun kelor (K) rata-rata kadar 8-OHdG pre-post test secara berurutan adalah 38.56 ± 49.39 ng/ml dan 45.42 ± 53.86 ng/ml ($p<0.05$) dengan laju peningkatan 28.37 %. Meskipun kadar 8-OHdG pada



kelompok baik pre-posttest tidak melebihi kadar 8-OHdG ibu hamil ($48,34\pm 8,45$ ng/ml). Hasil analisis statistik kadar 8-OHdG kelompok mendapatkan madu + ekstrak daun kelor (MK) dan kelompok kelor

(K) menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$). Pada penelitian ini ditemukan bahwa terjadi penurunan pada kelompok yang diberi madu+ekstrak daun kelor (MK) (6.09 ng/ml) dibandingkan dengan kelompok yang diberi ekstrak daun kelor(K) mengalami peningkatan (6.87ng/ml). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian antioksidan alami (madu dan ekstrak daun kelor) terutama pada trimester ketiga kehamilan dapat mencegah peroksidasi lipid mengakibatkan kerusakan DNA yang ditandai dengan penurunan kadar 8-OHdg pada kelompok yang diberi madu +ekstrak daun kelor sedangkan kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor saja mengalami peningkatan. Penelitian ini sejalan dengan Nadimin (2015) yang menemukan terjadi peningkatan kadar 8-OHdG pada kelompok yang diberikan ekstrak daun kelor saja 0.49 ± 2.18 ng/ml. Hal ini diduga bahwa interaksi madu dan ekstrak daun kelor mampu menangkap radikal bebas, mengaktifasi antioksidan enzimatik dan menghambat oksidasi sehingga kerusakan DNA dapat diperbaiki dan dicegah.

Studi intervensi zat gizimikro terhadap kerusakan DNA memberikan hasil yang berbeda-beda, dipengaruhi oleh berbagai hal seperti : status gizi dan kesehatan pada saat diberikan, komposisi suplemen, dosis, bentuk sediaan (sintetik atau alami) serta kondisi lingkungan seperti suhu dan kondisi oksigen (woodhill, 2012 dalam Otulawa, 2015).



Berdasarkan hasil analisis madu dan ekstrak daun kelor sebagai zat r gizimikro alami yang digunakan oleh peneliti ditemukan bahwa

ekstrak daun kelor yang digunakan mempunyai IC50 %yaitu 0,1483 mg/ml , memiliki aktivitas antioksidan yang cukup tinggi. Ekstrak daun kelor yang digunakan dalam penelitian ini mengandung senyawa-senyawa seperti polifenol, flavonoid dan fenol yang merupakan komponen antioksidan sebagai pembersih radikal bebas. Madu yang digunakan dalam penelitian ini juga mengandung senyawa komponen antioksidan (polifenol, flavanoid dan fenol). Aktivitas antioksidan madu, juga tergolong memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi, umumnya dikaitkan dengan senyawa fenolik dan flavonoid (Khalil, *et.al*, 2011; Van den Beg, 2008; Beretta *et.al*, 2007; Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012). Fenolik utama dan senyawa flavonoid dalam madu termasuk ellagic asam galat asam syringic, asam benzoat, asam sinamat, asam ferulat, myricetin, asam chlorogenic, asam caffeic, hesperetin, asam coumaric, isoramnetin, chrysin, quercetin, galangin, luteolin dan kaempferol (Kaasim, *et.al*, 2007; Hussein, *et.al*, 2011; Beretta, *et.al*, 2007; Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012). Sementara beberapa dari senyawa bioaktif seperti alangin, kaempferol, quercetin, isorhamnetin dan luteolin yang ditemukan disebagian besar sampel madu, yang lain seperti hesperetin dan naringenin yang ditemukan dibeberapa varietas madu (Petrus, *et.al*, 2011 dikutip dari Erejuwa, *et.al*, 2012).

Di samping itu madu dan ekstrak daun kelor yang digunakan dalam penelitian ini juga mengandung vitamin antioksidan yaitu vitamin A, vitamin C dan vitamin E. Vitamin C adalah pemutus rantai yang dapat menghentikan



proses propagasi peroksidasi. Vitamin C juga dapat membantu siklus oksidasi vitamin E dan glutathione. Antioksidan baik non enzimatis maupun enzimatis berperan melawan efek toksik lipid peroksidasi dan radikal oksigen serta sekaligus dapat mengurangi jumlah lipid peroksida yang terbentuk. Penelitian membuktikan bahwa terjadi kecenderungan penurunan semua antioksidan non enzimatis dan enzimatis, seperti glutathione tereduksi, vitamin E, vitamin C dan vitamin A pada wanita hamil trimester ketiga dibandingkan wanita tidak hamil (Patil, dkk, 2009).

Penelitian secara in vitro menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor mengandung senyawa antioksidan non enzimatis yang kuat dapat membersihkan radikal bebas, sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap kerusakan DNA yang bersifat oksidatif (Screeletha, 2009).

Penelitian terhadap sopir bus dan polisi kota (bukan perokok) di Praha menunjukkan bahwa pemberian vitamin C dapat menurunkan kerusakan DNA total. Vitamin C dapat melindungi integritas DNA (Novotna, 2007; Bagryanseva, 2010). Hasil penelitian pada perokok juga memberikan hal yang sama melalui suplementasi vitamin C 500 mg/hari selama 6 minggu menurunkan kadar 8-OHdG (Moller,2002; Cooke,1998).

Hasil penelitian berupa asupan brokoli pada subyek perokok dapat meningkatkan perlindungan terhadap H_2O_2 sehingga dapat mencegah kerusakan DNA (Piso, 2010).



1.3 Pengaruh Pemberian Madu dan Ekstrak Daun Kelor Terhadap Berat Badan Lahir Pada Ibu Hamil Perokok Pasif

Ketika plasenta mengalami perkembangan, ibu dan janinnya membutuhkan aliran darah yang tinggi sebab kemajuan dan gangguan pada kehamilan pada lapisan sel endotelial dari dinding pembuluh darah sangatlah serius. Pembuluh darah umumnya menggunakan oksida nitrat (NO) dalam memberikan signal untuk mengawali vasodilatasi. Terdapat sel-sel otot tertentu di sekitar dinding pembuluh darah yang mengontrol aliran darah tambahan dengan cara memperluas pembuluh itu sendiri. Vasodilatasi (dengan mengendurkan sel otot pada dinding pembuluh) mengarah pada meningkatnya aliran darah yang dibutuhkan untuk pertumbuhan uterus dan janin (Edemann & Schiffrin, 2004). Radikal bebas yang berlebih di dalam darah akan menghambat kemampuan proses signal vasodilatasi; oleh karena itu, vasokonstriksi (penyempitan dan kontraksi pembuluh darah) menyebabkan pengurangan aliran darah ke janin dan plasenta, yang dapat berakhir pada kelahiran prematur, praeklampsia dan/atau IUGR (Stein dkk, 2008).

Rokok mengandung ratusan komponen kimia yang bersifat racun dan oksidatif. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa radikal bebas dalam rokok menyebabkan disfungsi endotelial. Disfungsi endotelial merupakan satu tanda-tanda paling awal aterosklerosis, penyebab utama an jantung dan stroke. Pembuluh darah yang terpapar dengan asap



rokok akan menyerupai pipa yang kaku dan kasar. Akibatnya, pembuluh darah tidak dapat melebar untuk melewatkan darah (terutama saat volume darah meningkat).

Menurut Halliwell and Gutteridge, 1999, asap rokok mengandung oksidan dan radikal bebas yang diperkirakan jumlahnya $10^{15} - 10^{18}$ molekul radikal bebas setiap hisapan rokok. Radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok dapat merusak membrane sel. Radikal hidroksi dapat menimbulkan peroksidasi lipid. Malonaldehyde (MDA) merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid dan menggambarkan stress oksidatif. Pada penelitian Abdu F (2013) terhadap tikus wistar yang hamil diinduksi dengan nikotin dan diberi ekstrak daun kelor menemukan antioksidan pada ekstrak daun kelor dapat mencegah neurotoksisitas dari nikotin dengan menurunkan kadar MDA pada jaringan otak tikus wistar dan embrionya. Dan menyimpulkan bahwa efek protektif ekstrak daun kelor terhadap kadar MDA, kemungkinan karena kandungannya yang mampu menangkap radikal bebas, mengaktivasi antioksidan enzimatik dan menghambat oksidasi.

Hal ini sesuai dengan penelitian Becti, 2011, stress oksidatif pada plasenta dan sistem sirkulasi menyebabkan disfungsi dan kerusakan sel endotel. Salah satu pertanda disfungsi endotel yang berhubungan erat dengan hipoksia adalah endothelin-1. Endothelin-1 memegang peranan ; dalam fisiologi regulasi fungsi jantung normal. Selain itu endothelin-1



sangat berhubungan dengan patofisiologi perkembangan kelainan jantung saat dewasa nanti.

Plasenta manusia adalah organ multifungsi yang menyediakan oksigen, homeostasis cairan, nutrisi dan sinyal endokrin bagi janin selama dalam kandungan sampai terjadinya persalinan (Cosmi EV, Marinoni E, 2003). Endothelin-1 adalah vasokonstriktor poten yang terutama dihasilkan oleh sel endotel dan dihasilkan juga oleh sel amnion dan tali pusat (Fried G, Sand a, Ostlund E, 2003). Plasenta, amnion, dan pembuluh darah umbilikal mengandung mRNA dan prepro ET-1 dan reseptor ET-1 dengan afinitas yang tinggi.

Adapun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar endothelin-1 kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) adalah 157.59 ± 160.67 pg/ml dan rata-rata kadar endothelin-1 kelompok yang diberi ekstrak daun kelor saja (K) adalah 148.38 ± 162.94 pg/ml. Kadar endothelin-1 dalam penelitian ini lebih tinggi dari kadar endothelin-1 pada pertumbuhan janin normal yaitu 28,5 pg/ml (Wilkes, et.al, 1996). Kadar ET-1 dalam penelitian ini meskipun melebihi kadar ET-1 normal dalam plasma namun belum menyebabkan menyebabkan hipoksia janin dan gangguan nutrisi janin hal ini ditandai dengan berat plasenta dalam batas normal pada kedua kelompok demikian pula dengan berat badan lahir dalam batas normal..



Apakah kemungkinan yang menjadi penyebab tingginya kadar ET-1 dalam penelitian ini adalah (1) radikal bebas dari komponen asap rokok yang berpengaruh langsung pada vaskuler plasenta. (2) Plasenta sendiri

mengandung banyak mitokondria yang meningkatkan metabolisme oksidatif untuk menghasilkan energi. Proses metabolisme ini meningkatkan penggunaan oksigen dan jika O₂ yang tersedia tidak digunakan maksimal maka akan terjadi stress oksidatif salah satunya berupa peningkatan ET-1.

(3) Sumber ET-1 pada plasenta tidak hanya dari plasenta tetapi juga berasal dari janin atau endotel pembuluh darah umbilikal. Kadar ET-1 yang tinggi tidak sejalan dengan berat plasenta dimana rata-rata berat plasenta pada kedua kelompok masih dalam batas normal (500 – 600 gram) dengan berat plasenta rata –rata pada masing masing kelompok adalah kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) adalah 522.75 ± 137.69 gram sedangkan berat plasenta rata-rata pada kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor saja (K) adalah 492 ± 69.915 gram. Sejalan dengan itu berat badan lahir pada kedua kelompok (>2500 gram) dengan BBL rata-rata pada kedua kelompok adalah Rata-rata berat badan lahir bayi pada kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) adalah 3235 ± 385.34 gram sedangkan pada kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor saja (K) adalah 3025 ± 367.77 gram. Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi positif antara berat plasenta dengan berat badan lahir pada ibu hamil perokok pasif, hal ini dimungkinkan karena kedua kelompok ini diberi suplemen madu + ekstrak daun kelor dan ekstrak daun kelor saja, yang



ndung antioksidan cukup tinggi yang mampu menangkal radikal bebas asap rokok, mengaktifasi antioksidan enzimatik dan menghambat si serta mencegah kerusakan DNA pada janin. Disamping itu madu

dan kelor juga mengandung asam amino penting untuk pertumbuhan janin. Terdapat pula peran dari cadangan antioksidan dalam tubuh, asupan makanan yang mengandung antioksidan tertentu yang berinteraksi dengan madu dan ekstrak daun kelor dalam mencegah meningkatnya stress oksidatif pada plasenta. Berbeda dengan penelitian Rath G, et.al, 2001, menemukan berat plasenta berkorelasi negatif dengan berat badan lahir pada ibu hamil perokok pasif tanpa intervensi, hal ini kemungkinan disebabkan karena mekanisme kompensasi yang menyertai peningkatan ukuran plasenta yang dihubungkan dengan merokok (Rath G, et.al, 2001).

Berdasarkan hasil uji statistik ditemukan tidak terdapat perbedaan kadar endothelin-1 pada kedua kelompok dan keduanya melebihi kadar ET-1 pada pertumbuhan janin normal. Kadar ET-1 kelompok yang diberi madu + ekstrak daun kelor (MK) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi ekstrak daun kelor saja (K) ($p > 0.05$). Hal ini kemungkinan berhubungan dengan keterpaparan asap rokok lingkungan yang lebih tinggi pada kelompok MK sebagai perokok sedang (11 – 22 batang rokok/hari) sedangkan pada kelompok K sebagai perokok ringan (1 – 11 batang/hari). Hasil penelitian ini juga menunjukkan korelasi positif antara tingginya stres oksidatif pada ibu hamil (MDA) dengan stres oksidatif pada plasenta (Et-1) meskipun dalam penelitian ini stres oksidatif plasenta tidak menyebabkan

kan vaskuler plasenta yang serius sehingga transport O₂ dan nutrisi dapat dipertahankan.



Sejumlah antioksidan yang terkandung dalam madu dan ekstrak daun kelor. Sejumlah antioksidan seperti selenium, glutathione peroksidase, Seng, Tioreduksin reduktase, Selenoprotein B, Tembaga, dan Mangan superoxide dismutase (Cu/Zn dan Mn SODs) digunakan untuk melindungi plasenta dari keadaan stress oksidatif (Vandelelie,2005).

Perubahan perkembangan plasenta normal selama sembilan bulan terhadap kelompok yang terpajan rokok adalah plasenta mengalami perubahan morfologi, intensifikasi degeneratif dan proses penuaan. Perubahan ini meliputi peningkatan fibrosis, penebalan membrane subtrofoblast yang berlebihan, pembesaran dan jumlah sintia per unit area dan tingginya incidence apoptosis dalam sel-sel perenkim plasenta. Hal ini juga ditemukan oleh Tominaga yang menemukan formasi sinsitia yang berlebihan menyebabkan kondisi hypoksia pada plasenta. Hal ini yang tidak dilakukan dalam penelitian ini sehingga tidak dapat melihat berat plasenta pada kedua kelompok berhubungan dengan mekanisme kompensasi.

Asap rokok dengan kandungan bahan kimia lebih dari 3000, khusus nikotin dan CO yang berkontribusi penting terhadap obstetric, nikotin memicu peningkatan kadar konsentrasi katekolamin plasma maternal yang meningkatkan tekanan darah ibu. Nikotin juga menurunkan prostaglandin

al. Secara khusus dalam plasenta terjadi penghambatan siklus
1. Meningkatkan tekanan darah ibu dan menghambat prostaglandin
kotin menyebabkan penurunan aliran darah ke janin. Pada jalur vili



korionik menderita hypoksia yang berdampak pada parenkim. Nikotin dan CO merangsang peningkatan apoptosis pada plasenta ibu yang terpajan asap rokok. Dengan meningkatnya incidens apotosis jumlah sel parenkim terbatas dan digantikan oleh jaringan fibrous.

Ibu hamil yang terpapar oleh asap rokok dan status merokok (pasif, aktif) cenderung memiliki ukuran plasenta yang lebih kecil, menandakan adanya gangguan pada pertumbuhan plasenta (Masni, 2012) adanya paparan asap rokok selama kehamilan dapat menimbulkan efek pada peningkatan konsentrasi serum thiocyanate dan berpengaruh terhadap berat plasenta (Aycicek, *et.al*, 2011). Dalam penelitian ini berat plasenta rata-rata dalam batas normal.

Plasenta ibu perokok maupun yang terpajan asap rokok secara signifikan mengalami peningkatan jumlah dan ukuran sinsitia bila dibandingkan dengan plasenta normal. Peningkatan villous kolagen dan peningkatan penebalan membran subtrofobblast menyebabkan penebalan plasenta barrier antara janin dan darah ibu dan ini yang menyebabkan menurunnya pertukaran material yang melalui plasenta. Hal inilah sebagai penyebab BBLR pada ibu yang terpajan asap rokok (M.Ashfaq, 2006).



2. Kebaharuan Penelitian (Novelty)

Temuan-temuan baru dalam penelitian ini adalah :

1. Memberikan bukti baru yang valid mengenai penjelasan pemanfaatan madu dan ekstrak daun kelor sebagai antioksidan alami untuk mencegah peningkatan stress oksidatif dan kerusakan DNA pada ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan
2. Memberikan bukti baru yang valid mengenai penjelasan pemanfaatan madu dan ekstrak daun kelor sebagai antioksidan alami untuk mencegah berat badan lahir rendah (BBLR) pada ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan
3. Memberikan bukti baru dan valid mengenai pemanfaatan madu dan ekstrak daun kelor untuk menurunkan proses inflamasi (jumlah leukosit) terhadap ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan
4. Memberikan bukti baru dan valid mengenai penjelasan tentang manfaat madu dan ekstrak daun kelor untuk mencegah anemia melalui peningkatan kadar hemoglobin terhadap ibu hamil yang terpapar asap rokok lingkungan

Dengan demikian penemuan penelitian ini memberikan bukti empirik mengenai keunggulan pemberian madu dan ekstrak daun kelor .



3. Keterbatasan Penelitian

1. Tidak dilakukan pemeriksaan kadar antioksidan enzimatis dan non enzimatis dalam serum ibu hamil seperti SOD, glutathione, vitamin A, vitamin C dan vitamin E sehingga tidak dapat mengontrol secara langsung kenaikan kadar antioksidan tersebut setelah dilakukan intervensi
2. Kadar MDA, 8-OHdG yang diperiksa pada ibu hamil perokok pasif tidak dibandingkan dengan subyek yang tidak hamil dan terpapar asap rokok lingkungan . Hal ini dapat membuktikan pengaruh kondisi fisiologis kehamilan terhadap parameter tersebut
3. Tidak dilakukan pemeriksaan kerusakan DNA (8-OHdG) janin untuk mengetahui kerusakan DNA pada janin



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Terjadi penurunan tidak signifikan kadar MDA pada kelompok MK (1,84 nmol/ml, $p=0.09$) sedangkan kelompok K terjadi peningkatan tidak signifikan (0.22 nmol/ml, $p=0.23$). Madu + kelor dapat mencegah peningkatan stres oksidatif ibu hamil perokok pasif.
2. Terjadi penurunan signifikan kadar 8-OHdG pada kelompok MK (6.09 ng/ml, $p=0.04$) sedangkan kelompok K terjadi peningkatan (6,87 ng/ml, $p=0.02$). Madu + kelor dapat mencegah kerusakan DNA ibu hamil perokok pasif.
3. Terdapat perbedaan bermakna BBL kelompok MK lebih tinggi 210 g dibandingkan kelompok K ($p=0.02$). Madu + Kelor mencegah berat badan lahir rendah (BBLR) pada ibu hamil perokok pasif.

B. Saran

1. Saran aplikatif yaitu pemanfaatan kearifan lokal (madu dan daun kelor) sebagai antioksidan alami perlu diterapkan dalam program pemerintah untuk mencegah kerusakan DNA ibu hamil dan mencegah BBLR. Perlunya kerjasama lintas program/lintas sektor (bidang kesehatan, pertanian, kehutanan dan lembaga penelitian) dalam penyediaan



produk madu dan daun kelor berkualitas(bahan baku, proses produksi, kontrol kualitas, distribusi) untuk memenuhi kebutuhan masyarakat sebagai alternatif peningkatan status kesehatan masyarakat.

2. Saran teoritik yaitu perlu penelitian lebih lanjut mengenai manfaat madu dan daun kelor sebagai penangkal radikal bebas terutama untuk kelompok rentan seperti ibu hamil, balita dan usila dengan rancangan penelitian yang lebih komprehensif.



DAFTAR PUSTAKA

Abdu Faiza, 2013. *Effect of moringa oleifera extract on nicotine induced neurotoxicity in female rat and their embryos*, Global Veterinaria,11(2): 131-138, 2013

Adi sawatika AP, 2013, *Kadar malondealdehyde (MDA) pada abortus inkomplit lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal*, tesis, program magister ilmu biomedik Universitas Udayana

Agarwal A, Gupta S, Sharma RK, 2005, *Role of oxidative stress in female reproduction*, *Reproductive Biology and Endocrinology* , 2005, 3 : 28

Al- Delaimy WK, 2002, *Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke*, Tobacco Control, 2002 :11:176-182

Allen LH, 2000. *Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome* , *Am J Clin Nutr*,71 :1280S-4S

Amiruddin R, Hasmi, 2014, *Determinan Kesehatan ibu dan anak*, *Trans info media* Jakarta

Ambrose JA, Barua RS,2004, *The pathology of cigarette smoking and cardiovascular disease*, *J.Am.Coll.Cardiol* 43:1731-1737

Anwar F, Latief S, Ashraf M, Gilani AH, 2007. *Moringa oleifera : a food plant with multiple medicinal uses*, *Phytother Res* 21 : 17 – 25



Iu J,-Gyekye, et.al,2014, *Micro and macroelemental composition and safety evaluation of the nutraceutical moringa oleifera leaves*, *Journal of toxicology*

Aslan M, Horoz M, Kocyigit A, Ozgonul S, Celik H, Erel O, 2006 *Lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with iron deficiency anemia*, Mutat res. 601(2006)144-149

Augood C, Duckit K, Templeton AA, 1998. *Smoking and female infertility : a Systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod 13(June(6)) 1532 – 1539

Aydogan U, Durmaz E, et al, *Effects of smoking during pregnancy on DNA Damage and ROS level consequences in maternal and newborns blood*, , Arh Hig Radia Toksikology, 2013;64 : 35 – 46

Baker PN, et al, 2009 *A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy*. Am J. Clin. Nutr, 89 :1114-24

-----, 2013 *Riset Kesehatan Dasar*, Balitbangkes Kemenkes RI

Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ et.al, 2003, *Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase*, *Circulation* 107 : 2342-2347

Barua,RS, Ambrose JA, Eales Reynolds LJ, De Voe MC, Zervas JG, Saha DC, 2001, *Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium dependent vasodilatation*, *Circulation* 104 : 1905 – 1910



Barker DJP,2010. *The early original of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. European Journal of Heart Failure* 819-825

Benowitz N, Goniewicz ML,et. Al, 2010, *Urine Cotinine underestimates exposure to the tobacco derived lung carcinogen 4-(Methylnitrosamine)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanone in Passive compared with active smokers*, cancer epidemiology biomarkers and prevention journal.

Beel JL, Smyth A, et al, 2007, *Environmental Tobacco smoke and fetal health : systematic review and meta analysis*, Archives of Disease in Childhood- fetal and Neonatal Edition , 2008 ;93:F351 – F361 (

Bhutta Z, Rizvi A, Raza F, Hotwani S, Zaidi S, Moazzam HS, et al, 2009. *Maternal micronutrient supplementation study group . a comparative evaluation of multiple micronutrient and iron-folic acid supplementation during pregnancy in Pakistan : Impact on pregnancy outcomes*, Food Nutr Bull 2009:30:S496 -505

Bhutta ZA et al. 2008 *Maternal and child undernutrition what works? Intervention for maternal and child undernutrition and survival*, Lancet: 371 : 417 -40

vanov, et.al. 2008. Honey for nutrition and health: a review. Journal of the American College of Nutrition, 27;6, pp. 677–689.



Broin M, 2013 *The nutritional value of moringa oleifera lam leaves : what can we learn from figures? Moringa new*. Diakses tanggal April 2015

Buhimschi IA, Buhimschi CS, Pupkin M, Weiner CP, 2003, *Beneficial impact of term labour : non enzymatic antioxidant reserve in the human fetus*. Am.J Obstet Gynecol 2003 : 189 : 181-188

Burcham P.C, 1999, *Internal hazards:baseline DNA damage by endogenous products of normal metabolism*, Mutat res

Calemajer DS, 1997, *Endothelial dysfunction: Does it matter?is it reversible ?* J.Am Coll Cardiol;30:325-33

CDC's , 2010, *Pediatric and pregnancy nutrition surveillance system (PNSS) : PNSS Health Indicators*

Cetin I, Berti C, Calabrese S, 2010, *Role of micronutrients in the periconceptional period*. Human Reproduction Update, Vol.16, No.1 pp. 88 – 95

Christian P, Khattry SK, Katz J, Pradhan EK, Leclercq SC, et.al, 2003. *Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomized community trial*. Br med J, 2003; 326 : 571-6

Chumark P, 2005. *Antiatherosclerotic activities of water extract of Moringa Oleifera lam leaves*. Doctoral hesis. Mahidol University



› JF, 2006, *Influence of endurance exercise and diet on human placental development and fetal growth*, Placenta 27(June-July (6-7), 527 -534

Danileviciute A, Garzuleviciene R, et al, 2012, *Low Level Maternal Smoking and Infant Birthweight Reduction : Genetic Contributions of GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms*, BMC Pregnancy and Childbirth, 2012,12:161 doi: 10.1186/1471-2393-12-161

De Assis KR, Ladeira MS, Bueno RC, Dos santos BF,et.al, 2009 *Genotoxicity of cigarette smoking in maternal and newborn lymphocyte*, Mutat Res 679(September – Oktober (1-2) 72 – 78

Diatta SB, 2001, *Supplementation for pregnant and breast feeding women with moringa oleifera powder.*

Dideholm M, Stridsberg, et.al, 2006, *Decreased maternal lipolysis in intrauterine growth restriction in the third trimester*. BJOG. An International Journal of Obstetric & Gynaecology , Vol. 13, Issue 2,jan 13 , 2006

Erika O, 2011 *Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcomes in Vietnam*, Bull World Health Organ, 2011; 89 :127 – 136

Erejuwa et.al, 2012. Honey: A Novel of Antioxidant. Molecules, 17, 4400-4423.

Erejuwa,et.al, 2012. Fructose Might Contribute to the Hypoglycemic Effect of Honey. Molecules 2012, 17, 1900-1915.



1 M, et al, 2005. *Low intake of calcium, folate, nicotinic acid, vitamin E, retinol, β carotene and high intake of pantothenic acid, biotin and*

riboflavin are significantly associated with increased genome instability . Result from dietary intake and micronucleus index survey in South Australia. Vol. 26 no.5 pp 991 -999

Fenech M, Bonassi S, 2010. *The effect of age, gender, diet and life style on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lysphocytes. Vol. 26 no. 43- 49*

Fenech, et al, 2011. *Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention , current staus and road map to future. Am J. Clin Nutr;(9):1438S – 54S*

Fenech M, 2003, *Nutritional treatment of genome instability , a paradigm shift in disease prevention and in the setting of recommended dietary allowances, Nutrition Research , 16. 109 -122*

Fenech M, 2010 *Micronuclei and their association with sperm abnormalities infertility, pregnancy loss, pre eclampsia and intrauterine growth restriction in human, vol. 26, no. 1, pp 36 – 76*

Florek E, Piekoszewski W, et al. 2007, *Biomarkers of Carcinogenic compounds of tobacco smoke constituents in the urine of delivering women, Archives of Perinatal MNeicine, 13(3), 55 – 60. (y)*

Florek E, Piekoszewski W, et al. 2011, *Effect of Maternal Tobacco Smoking or Exposure To second Hand Smoke on The level of 4-Methylnitrosamino)-1-1(3-Pyridil)-1-Butanol (NNAL) in Urine o Mother and the first urine of newborn, Journal of Physiology and Pharmacology , 2011,62,3,377-383 (z)*



- Fortier I, Marcoux S, et al, 1994, *Passive Smoking during Pregnancy and the Risk of Delivering a Small for Gestational Age infant*, American Journal of Epidemiology, 139 (3) ; 294 – 301
- Fuglie L.J, 2007. *The moringa tree: a local solution to malnutrition* . unpublished manuscript
- Endermann DH, Schiffrin B, 2004, *Role of Oxidative Stress in Female Reproduction*, Journal of American, Reproductive, Biology Endocrinology, 3:28
- Frederick I.O, QWilliams MA, et.al, 2008, *Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain and other maternal characteristics in relation to infant birth weight* , matern Child Health J, 2008;12(5): 557 – 567
- Friis H, Gomo E, Nyazema N, et.al, 2004, *Effect of multimicronutrient supplementation on gestational length and birth size: a randomized, placebo controlled , double blind effectiveness trial in Zimbabwe*. Am.J.Clin Nutr, 2004; 80 :178 -84
- Furness ,FLD, et al, 2011 *DNA damage and heakth pregnancy*, Journal of reproductive immunology
- Ghebereselassie D, Mekonnan Y et.al, 2011, *The effect of moringa stenopetalla on blood parameters and histopathology of liver and kidney of mice*. ethopian Journal of health development 25(1) 51-57
- eviciene R, Danileviciute A,et.al, 2009, *Maternal smoking, GSTM1 and GSTT1 polymorphism and susceptibility to adverse pregnancy*



outcomes, International journal of Environmental Research and Public Health

Guyton C, 2007 *Medical Physiology*. 5th edn. Elsevier Pub

Guldenstein H, Levy N, et.al, 2012, *Involvement of Haptoglobin in preventing of oxidative stress cause by hemoglobin in preeclampsia*, *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012,3, 1037 – 1042,

Hadju V, Russeng SS, Bahar B, Muis M, 2013, *Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor kepada ibu hamil pekerja informal terhadap stress kerja, status gizi, kerusakan DNA, dan pertumbuhan bayi*. Laporan penelitian Universitas Hasanuddin, Makassar

Hanke W, KaLINKA j, ET AL. 1999, *Passive smoking and pregnancy outcome in Central Poland*, *Human and Experimental Toxicology*, April 1999, vol. 18, 265 – 271

Hartati Bahar, 2010. *Kondisi sosial budaya berpantang makanan dan implikasinya pada kejadian anemia ibu hamil. Studi kasus pada masyarakat pesisir wilayah kerja puskesmas Abeli Kendari*

Heaton PR, Catrina F, Reed Sarah J. Mann, et.al, 2002 *Role of dietary antioxidants to protect against DNA damage in adult dogs*. *J. Nutr* 1 June 2001, vol.132 no. 6

Hernowati, Tinny Endang, Susanto, Hendra, 2009, *Efek nutrisi tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) varietas NTT terhadap status gizi tikus wistar KEP*, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang



Hong YC, Kim H, et.al, 2001, *Maternal Genetic Effects on Neonatal Susceptibility to Oxidative Damage from Environmental Tobacco Smoke*, Oxford University Press.

Hong YC, Lee KH, et al. 2002, *Genetic Susceptibility of term pregnant women to oxidative Damage*, Toxicology Letter 129 (2002), 255-262

Hrasko Z, Orvos H, Novak Z, et.al, 2008. *Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intrauterine growth retardation*, redox Report,13,1 p 11 – 16

Huybreghts L, et.al,2009, *Prenatal food supplementation fortified with multiple micronutrient increases birth length ; a randomized controlled trial in Rural Burkina faso*, Am.J.Clin.Nutr; 90 : 159- 600

Ishaq MI,,2015. *Efek pemberian ekstrak daun keloe terhadap peningkatan berat badan dan kejadian anemia pada ibu hamil di kabupaten Gowa*, Program Pasca sarjana Universitas Hasanuddin, Makassar

Jaiswal D, et.al. *Effect of Moringa oleifera lam leaves aquos extract therapy on hyperglycemic rats*. Kournal of ethenopharmacology 392 – 396

Jauniaux, E., Poston, L., and Burton G.J. 2006. *Placental-related disease of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution*. Hum Reprod. 12 (6) :747-755.

Jie Qui, Xiaochaum He, et al.2013, *Passive smoking and preterm birth in urban China*, American Journal of Epidemiology, May ,17, 2014

Jones D.P. 2008. *Radical-free biology of oxidative stress*. Am.J.Physiol 295: C849-C868, 2008.

Jonni MS, dkk, 2008. *Cegah Malnutrisi dengan Kelor*. Kanisius, Jakarta.



MS, dkk, 2008. *Cegah malnutirisi dengan kelor*, Kanisius Jakarta

ne N, kasalo, GabrielS, Bimenya,et.al, 2012, *Subacute toxicity evaluation of moringa oleifera leaves aqueous and etanol extracts in swiss albino rats*, Int.J.Med.Plants Res, 9 November 2012

Joshi SR, Mehendale SS, Dangat KD, et.al,2010. *High maternal plasma antioxidant concentration associated with preterm delivery*. Ann Nutr Metab;53 :276 – 82

Kaestel P, Michaelsen KF, Aaby P, Friis H. *Effects of prenatal micronutrient supplements on birth weight and perinatal mortality: A randomised controlled trial in Guineau Bissau*. Eur J Clin Nutr 2005;59:1081-9.

Kamath, U., Rao, G., Kamath, U.S., and Rai, L. 2006. *Maternal and Fetal indicators of Oxidatif stress during intrauterine Growth retardation (IUGR)*. J Obstet Gynecol India. 21 (1) : p. 111-115.

Kharb S, Gulati N, Ghalaut VS et al. *Vitamin E concentration in normal pregnant women*. J Obstet Gynecol India 2000;50(1):48-9.

Kho, E.M., North, R.A., Chan, E., Stone, P.R., Dekker, G.A., McCowan, L.M., 2009. *Changes in Doppler flow velocity waveforms and fetal size at 20 weeks gestation among cigarette smokers*. BJOG 116 (September (10)), 1300-1306.

Kaiser LL, Allen L; American Dietetic Association. *Position of the American Dietetic Association: Nutrition and Lifestyle for A Healthy Pregnancy Outcome*. J Am Diet Assoc. 2002;102:1479-1490.

Kim YJ, Hong YC, Leeb KH, Parkc HJ, Parkd EA, Moona HS, Ha EH. 2005. *Oxidative stress in pregnant women and birth weight reduction*. Reduction Toxicology 19 (2005) 487-492

Kim SR, H. Wipfli, et al., 2008, *Method Validation for measurement of hair nicotine level in nonsmokers*, John Wiley & Sons, Ltd, Medline



el R.A., Hassan., M.I., McDermott J.J., Tucker J.M., Morrison J.C. *Oxidative Stress and Antioxidants: Preterm Birth and Preterm*

Infants. Medicine; Obstetrics and Gynecology: Preterm Birth – Mother and Child. January 27, 2012 under CC By 3.0 license.

Kobe, K., Nakai, A., Koshino, T., and Araki, T. 2002. *Effect of Regular Maternal Exercise on Lipid Peroxidation Levels and Antioxidant Enzymatic Activities Before and After Delivery*. J Nippon Med Sch. 69 (6): p. 542-548.

Kontic-Vucinic O, Terzic M, Radunovic N, 2008 *The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy*. J. perinat.Med 36(4): 282-290

Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. 2003. *Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia*. Biol Trace Elem Res. 2003 Winter;96(1-3):117-23.

Lobo V, Patil, A. Phatak, and N. Chandra. *Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health*. Pharmacogn Rev 2010 Juli-Desember, 4 (8) : 118-126.

Luo YJ, Wen XZ, et al, 2012, *Interaction between Maternal Passive Smoking during Pregnancy and CYP1A1 and GSTs Polymorphisms on Spontaneous Preterm Delivery*, Harvard University ,s DASH , March 16, 2014 9 : 56 :30

Luqman S,et.al, 2012, *Experimental assessment of moringa oleifera leaf and fruit for its antistress, antioxidant, and scavenging potential using in vitro and in vivo assays*, Evid based Complement Alternat Med, 2012

Madhikarmi NL, Murth KRS. 2011. *Effect of iron deficiency anemia on lipid peroxidation and antioxidant systems*. Journal of College of Medical Sciences-Nepal,2011,Vol-7,No-4, 34-43



thony s Sandova, et.al, 2013 *Effect of moringa oleifera capsules on lipid and glucose levels*, Acta Medica Philipina, vol 47, No.3, 2013

- Martin TR, Bracken MB, 1985, *Association of Low Birth Weight with Passive Smoke Exposure in Pregnancy*, American Journal of Epidemiology
- Masni, Rika Handayani, Furqaan Naiem. *Hubungan Paparan Asap Rokok dengan Berat Plasenta dan Berat Badan Lahir Bayi di RSUD Syekh Yusuf Kabupaten Gowa Tahun 2012*. Media Gizi Pangan Volume 12: 2012 edisi 2.
- Mayhan WG, Sharpe GM, 1996. *Effect of nicotine on endothelium dependent arteriolar dilatation in vivo*. Am.J.Physiol 272:H2337-2342
- Mistry HD and Williams PJ. 2011. *The Importance of Antioxidant Micronutrient in Pregnancy*. Hindawi Pub.Corp.
- Morales E, Sunyer J, et. Al, 2009, *GSTM1 Polymorphism Modify The Effect of maternal Smoking During pregnancy on Cognitive Functioning in Preschoolers*, International Journal of Epidemiology , feb, 24, 2009
- Mutiara T.K. 2011. *Uji efek pelancar ASI tepung daun kelor (Moringa oleifera (Lamk)) pada tikus galur wistar*. Laporan hasil penelitian tidak dipublikasikan. Universitas Brawijaya, Malang.
- Myatt, L., and Cui, X. 2004. *Oxidative Stress in The Placenta*. Histochem Cell Biol. 122:369-382.
- Nakano. 2014. *Oxidative DNA Damage and Body Iron Status*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584903004325#qr7> (diakses 9 Januari 2014)
- Negi R., Pande D., Kumar A., Basau S., Khanna R.S., Khanna H.D. 2011. *In vivo oxidative DNA damage, protein oxidation and lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress in preterm low birth weight infants*. J.Med.Sci., 11(2):77-83.



- Nisha K, 2011, *Antioxidants and their protective action against DNA damage*. International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences. Vol3, suppl 4
- Osrin D, Vaidya A, Shrestha Y, Baniya RB, Manandhar DS, Adhikari RK, Filteau S, Tomkins A, Costello AM. *Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: Double blind, randomised controlled trial*. Lancet 2005;265:955-62.
- Olugbemi,TS, Mutayoba,SK and Lekule FP, 2010, *Moringa oleifera leaf meal as a hypocholesterolemic agent in laying hen diets*. Livestock Research for Rural Development, 22
- OtitojuO, Nwamarah JU, et.al 2014, *Effect of moringa oleifera aqueous extract on some haematological indices in wistra rats*, Chemical and Process engineering Research, vol 18, 2014
- Otulawa A, Salam A,Syauki Y, et.al, 2014, *Effect of moringa oleifera leaf extracts supplementation in preventing maternal DNA damage*, International journal of scientific and research publications, vol4,(11), Nov 2014
- Paisley, T. S, Joy, E.A., and Price, R.J. 2003. *Exercise during pregnancy: Apractical approach*. Curr Sports Med Rep. 2: p. 325-330.
- Par D, Franke SIR, Fenech 2012. *Iron and genom stability ; an update* .Mutation Research 733(2012):92-99
- Patil, S. B., Kodliwadmth, M.V., and Sheela, M. K. 2006. *Lipid peroxidation and nonenzymatic antioxidants in normal pregnancy*. J Obstet Gynecol India Vol. 56, No. 5: p.399-401. 128



Patil, S. B., Kodliwadmth, M.V., and Sheela, M. K. 2007. *Study of Oxidative Stress and Enzymatic Antioxidants in Normal Pregnancy*. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 22 (1): p. 135-137.

Patil, S. B., Kodliwadmth, M.V., and Sheela, M. K. 2008. *Correlation Between Lipid Peroxidation and Non-Enzymatic Antioxidants in Pregnancy Induced Hypertension*. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 23 (1): p. 45-48.

Perlstein TS, Lere RT, 2006. *Smoking , metalloproteinase and vascular disease, Arterioscler Thromb vasc. Biol* 26 : 250 -256

Pfanner R.M, de Pee S., Martin W., Bloem M.W. et.al. 2005. *Community and International Nutrition: Food-for-Work Programs in Indonesia Had a Limited Effect on Anemia*. The American Society for Nutritional Sciences J.Nutr. 135:1423-1429.

Poston L, Igosheva N, Mistry H.D, Seed P.T., Shennan A.H, Rana S, Karumanchi S.A, Chappell L.C. 2011. *Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders*. Am.J.Clin.Nutr: Vol 94(6) 1980-1985.

Potdar N, et.al. 2008. *First-trimester increase in oxidative stress and risk of small for gestational age fetus*. BJOG 637-642.

Prado R.P, Santos B.F.D, Pinto C.L.S, Assis K.R.C, Slvadori D.M.F, Ladaira M.S.P. 2010. *Pengaruh Diet pada Kerusakan DNA Oksidatif, Misincorporation Urasil, dan Kemampuan Perbaikan DNA*. Mutagenesis (2010) 25 (5):483-487.



h S. et.al. 2009. *Effects of Prenatal Multimicronutrient Supplementation on Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis*. CMAJ; 180(12):E99-E108

- Prawirohardjo S, 2008 *Ilmu kebidanan*. PT Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta
- Qusti SY, Abo-khatwa AN, Lahwa MA, 2010, *Screening of antioxidant activity and phenolic content of selected food items cited in holly quran*, EJBS2(1), Jan-March 2010
- Raitakari OT, Calemajer DS, 2000, *Testing for endothelial dysfunction*, Ann Med, 2000;32:294-304
- Rath G, Jain AK, Bastia B, Sood M, Mukhrejee A, 2001, *The effects of passive smoking on the terminal villi of human placenta*, J. anat. Soc India 50(1) 19-23.
- Reddy P, Naidoo RN, et.al, 2013, *Correlation between Glutathione S-Transferase Mu -1(GSTM1) and Glutathione S – transferase pi gene (GSTP1) polymorphisms and markers of inflammatory stress in pregnant females*, Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences, vol 5(3), pp 52 – 59, March, 2013
- Riso P, D. Martini, P. Moller, S. Loft, G. Bonacina, M. Moro, M. Porrini. *DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers*. Mutagenesis 25 (2010) 595-602.
- Rossner P, Tabashidze N, et al, 2011, *Genetic, Biochemical, and Environment Factors Associated with pregnancy Outcomes in Newborns from the Czech Republic*, Environmental Health Perspective, Feb 2011, 119(2) 265 – 271 (u)
- Rubin DH, Lweventhal JM, et.al, 1986, *Effect of passive Smoking on Birth Weight*, Lancet, Volume 328, pages 415-417, 23 August 1986.
- 2007, *Preventing smoking and exposure top secondhand smoke before, during and after pregnancy*, Centre for Disease Control



----- , 2012, *Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 109 tentang Pengamanan Bahan Yang Mengandung zat adiktif berupa Produk Tembakau bagi Kesehatan,*

Saragih, Y.P., I.L. Ikram, dan N.N. Effendi. 1981. *Madu, Teknologi, Khasiat, dan Analisa.* Ghalia Indonesia, Jakarta

Sari WE, Wiknjosastro, 2008, *Korelasi antara fraksi ejeksi jantung dengan kadar endothelin-1 tali pusat pada pertumbuhan janin terhambat dan normal,* vol 32, No.3, Juli 2008

Sastry BVR, 1991. *Placental toxicology: Tobacco smoke, abused drugs, multiple chemical interactions and placental function.* *Reproduction, fertility and development* , 3:355-372

Sethi N, Nath D, et.al, 1988, *Abortifacient activity of medicinal plant "moringa oleifera" in rats,* *Ancient Science Life,* vol VII, 1988

Sharif R, Thomas P, Zalewski P, Fenech M. 2012. *Role of Zinc in Genomic Stability.* *Mutation Research* vol 733; 1-2, May 2012, page 111-121.

Silalahi J. 2006. *Antioksidan dalam Diet dan Karsinogenesis.* *Cermin dunia kedokteran* No. 153; 2006.

Siddhuraju and Becker K, 2003. *Antioxidants properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree leaves.* *Journal of Agricultural and food chemistry* 15(1), 2144-2155

Singh, et.al, 2012. *Honey As Complementary Medicine: A Review.* *International Journal Of Pharma and Biosciences,* 3: 13-31.



JM, Sigmon J, Larcom LL, 1995 *Suppressed DNA repair capacity of peripheral lymphocytes in pregnant women.* *Mol. Cell. Endocrinol.* 108 February 179-183

- Song Y, et.al. 2009. *Dietary zinc restriction and repletion affects DNA integrity in healthy men*. Am J Clin Nutr: 90:321-8.
- Song, L, Leonard SW, Traber MG, Ho E. 2009. *Zinc Deficiency Affects DNA Damage, Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, and DNA Repair in Rats*. The Journal of Nutrition. 109, May 2009. Doi: 10.3945/Jn.109.106369
- Sram R.J, 2012, Binkova B., Rossner P. 2012. *Vitamin C for DNA Damage Prevention*. Mutation Research 733 (2012) 34-49.
- Sreelatha S, Padma P.R. 2009. *Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Moringa oleifera Leaves in Two Stages of Maturity*. Plant Food Hum Nutr (2009) 64:303-311.
- Srikanth V et al. 2014. *Improvement of Protein Energy Malnutrition by Nutritional Intervention with Moringa Oleifera among Anganwadi Children in Rural Area in Bangalore, India*. International journal of scientific study. Vol.2, issue 1, April 2014.
- Stein P, Scholl TO, Schluter MD, et al. *Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome*. Free Res. 2008;42:841-8.
- Suarez, M. A. Sara., T. Stefania, R. Enrico. E. Bertoli, & M. Battino. 2010. *Contribution of hoey in nutrition and human health: a review*. J. MediterrNutrMe-tab315
23.<http://www.springerlink.com/content/g1771u466wvr2h26/fulltext>.
- Sumarno, Puspita T, Wahyuningsih R, 2011, *Peran antioksidan pada ekstrak daun kelor (Moringa Oleifera) terhadap kadar MDA(hepar) pada tikus Rattus novergicus strain wistar yang dipapar asap rokok akut*.
- ang, Utomo B, Hidayat A, Kusharisupeni, Subarkah. *Preventing low birthweight through maternal multiple micronutrient supplementation:*



a cluster-randomized, controlled trial in Indramayu, West Java. Food Nutr Bull 2009;30:S488-95.

Susanti E, 2011, Gen endothelin-1 pada preeklamsi dan kehamilan , Volume 13, Nomor 1, hal 01-08

Syah MN. 2013. *Analisis Status Gizi Mikro (Besi, Folat, dan Seng) dan Kerusakan DNA pada Anemia Ibu Hamil di Kecamatan Bontonompo dan Bontonompo Selatan Kabupaten Gowa Tahun 2012.* Tesis. Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Tamimi RM, Hankinson SE, et al, 2004, *Manganese Superoxide Dismutase Polymorphism, Plasma Antioxidants, Cigarette Smoking, and Risk of Breast Cancer*, Cancer of Epidemiology Biomarkers and Prevention, June 2004, 13 : 989

-----, *Environmental Tobacco Smoke, Air Quality Guidelines*, World Health Organization,

Toripah SS, Abidjulu J, Wehantouw F, 2014, *Aktivitas antioksidan dan kandungan total fenolik ekstrak daun kelor (moringa Oleifera lam)*, Pharmacon, vol.3, 4 November 2014, 2302 – 2493

Vardavas C, Fthenou E, et al, 2011, *Exposure to Different Sources of Second – hand Smoke during pregnancy and its effect on urinary cotinine and tobacco specific nitrosamine (NNAL) concentrations*, Tobacco Control doi :10.1136/tobaccocontrol-2011-050144. ,

Wang J, Li QX. 2011. Chemical composition, characterization, and differentiation of honey botanical and geographical origins. Adv Food Nutr Res. 62: 89-137



WF. 2011. *Senam Hamil Meningkatkan Antioksidan Enzimatik, Kekuatan Otot Panggul, Kualitas Jasmani, dan Menurunkan Kerusakan Oksidatif Pada Wanita Hamil.* Disertasi. Program Doktor

Program Studi Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas
Udayana Denpasar.

Wiktor, H. 2004. *Oxidative DNA Damage in Placentas From Normal and Pre-eclamptic Pregnancies*. *Vicows Arch.* 445:74-78.

Widodo MA, Sutjiati E, Dwi Arestha Y, 2011, Pengaruh pemberian ekstrak daun kelor (*Moringa Oleifera*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus wistar yang dipapar asap rokok

Winarsi, Hery. 2007. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas Potensi dan Aplikasi dalam Kesehatan*. Yogyakarta. Kanisius.

Wodele, et.al,2012, *Toxicological evaluation of aqueous leaf extract of moringa oleifera lam in wistar albino mice*, *J.ethnopharmacology*



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

N a m a : **dr. Hj. Anna Khuzaimah, M.Kes**
NIP : 19710406 200212 2 001
Pangkat / Gol : Pembina / IV a
A g a m a : Islam
Tgl. Lahir : Ujungpandang, 6 April 1971
Jabatan : Kepala Balai Kesehatan Tradisional Masyarakat
(BKTM) Makassar
Ditjen Bina Gizi KIA Kementerian Kesehatan RI
Alamat Kantor : Jl. Perintis Kemerdekaan KM.11 Makassar
Telp. (0411) 584172, Fax. (0411) 584172
Alamat Rumah : Komp. Bukit Delta Mas Blok J No. 2 Makassar
Telp. (0411) 4721516
Email : annakhuzaimah71@gmail.com

Pendidikan Formal :

1978 – 1983 : Sekolah Dasar Negeri Pembangunan I
Ujungpandang
1983 – 1986 : Sekolah Menengah Pertama Negeri 6 Ujungpandang
1986 – 1989 : Sekolah Menengah Atas Negeri 2 Ujungpandang
1989 – 1996 : Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
Makassar
2000 – 2002 : Magister Kesehatan Masyarakat, Kosentrasi
Epidemiologi Program Pasca Sarjana Universitas
Hasanuddin, Makassar
 sekarang : Mahasiswa S3 Ilmu Kedokteran Program Pasca
Sarjana Universitas Hasanuddin, Makassar

Pelatihan / Workshop :

- 2003 : Short Course on Environmental Epidemiology, Griffith University, Brisbane, Australia
- 2003 : Pelatihan Fasilitator Kesehatan Kerja, Pusdiklat Kesehatan, Makassar
- 2004 : Pelatihan Fasilitator Kesehatan Kerja Lanjutan, Jakarta
- 2006 : Health Systems Research Workshop : TB Operational Research Proposal Development, Yogyakarta
- 2006 : General Emergency Life Support (GELS)
- 2007 : Pelatihan Penyelidikan dan Pengendalian KLB Avian Influenza, Jakarta
- 2008 : Protokol, Metode Penatalaksanaan Henti Jantung dan Paru
- 2012 : Pelatihan ilmu Akupunktur Dasar, Kolegium Ilmu Akupunktur Indonesia
- 2012 : Diklat Kepemimpinan Tingkat III , Jakarta
- 2014 : Workshop Health Life, A.G.E & AGE, The Role of Nfkb Inhibitor to Fight ROS for Decreasing A.G.E and to Increase AGE, Jakarta
- 2014 : Workshop Health Life, Uric Acid, Managing The Power of Xanthin Oxidoreductase into Revitalizing Le Chatelier's Principle, Jakarta
- 2014 : Workshop Health Life, Bone & Joint, Revitalize Proteoglycans Protective Power to Balance Osteoblast and Osteoclast Mechanism, Jakarta



- 2014 : Workshop Health Life, Autoimmune, From Surface Receptor to Non-Self Antigens Achieving the Ag-Ab Complex Restorations Approaches, Jakarta
- 2014 : Konferensi Nasional Tradisional SPA Indonesia

Riwayat Pekerjaan :

- 1996 – 1999 : Kepala Puskesmas CampaE, Kotamadya Parepare
- 2000 – sekarang : Dosen Luar Biasa Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Hasanuddin, Makassar
- 2000 – 2002 : Dosen Yayasan Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia, Makassar
- 2000 – sekarang : Dosen Yayasan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia Timur, Makassar
- 2000 – 2010 : Dosen Luar Biasa Fakultas Kesehatan Masyarakat Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Makassar (STIKMA)
- 2002 – 2004 : Staff Balai Teknik Kesehatan Lingkungan (BTKL)Makassar
- 2004 – 2011 : Kepala Seksi Surveilans Epidemiologi Balai Teknik Kesehatan Lingkungan Makassar dan Pemberantasan Penyakit Menular (BTKL – PPM) Kelas I Makassar
- 2011 – sekarang : Kepala Balai Kesehatan Tradisional Masyarakat (BKTM) Makassar

Riwayat Organisasi :



- 1993 : Ketua KOHATI Himpunan Mahasiswa Islam (HMI) Komisariat Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

- 1990 – 1996 : Bidang Konsolidasi Jamaah, Mahasiswa Pecinta Mushallah (MPM) Universitas Hasanuddin
- 1990 – 1993 : Pengurus SENAT Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Bidang Kemahasiswaan
- 1989 – 1996 : Pengurus Nasyiatul Aisyiah Wilayah Provinsi Sulawesi Selatan
- 1996 – sekarang : Pengurus Aisyiah Wilayah Provinsi Sulawesi Selatan
- 1996 – 1999 : Anggota Ikatan Dokter Indonesia Kotamadia Parepare
- 2000 – sekarang : Anggota Ikatan Dokter Indonesia Kota Makassar
- 2002- sekarang : Pengurus Perhimpunan Ahli Epidemiologi Indonesia (PAEI) Sulawesi Selatan
- 2011 – sekarang : Anggota Perhimpunan Dokter Herbal Medik Indonesia Cabang Sulawesi Selatan
- 2012 – sekarang : Anggota Sentra Pengembangan, Penerapan dan Pengobatan Tradisional (SP3T) Sulawesi Selatan
- 2013 – sekarang : Anggota Indonesia Community of Functional and Advanced Medicine (ICFAM)

Piagam Penghargaan :

- 1993 : Mahasiswa Berprestasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
- 1998 : Dokter Teladan Puskesmas Kotamadia Pare-pare
- 1999 : Dokter Berprestasi Kotamadia Pare-pare
- 2002 : Penghargaan sebagai Mahasiswa Cumlaude pada S2 Kesmas Universitas Hasanuddin
- : Penghargaan satya lencana karya satya 10 tahun

