



Pengaruh *Infuse Water Lemon (Citrus limon)* terhadap Kadar *Malondialdehyde (MDA)* Plasenta pada Tikus (*Rattus novergicus*) Bunting yang Dipapar Uap Rokok Elektrik

Mamluatul Hikmah^{1*)}, Nurdiana², Ningrum Paramita Sari³

^{1*)} Program Studi Sarjana Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Email: mamluatulhikmah883@gmail.com, Tlp : +6287882230390.

² Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Email: nurdianafarmako.fk@ub.ac.id

³ Program Studi Sarjana Kebidanan, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Email: ningrum.paramita@gmail.com

ABSTRACT

The Placenta is an important organ that perform for the exchange of nutrients and oxygen which is needed by the fetus through retro-placenter blood circulation. The poor maternal environment has an impact on placental development and growth in the fetus, one of them is exposure to electric cigarette vapors as a free radicals. A protection that can neutralize free radicals namely lemon as an antioxidant. This study aims to find out the effects of infused of lemon water (Citrus Limon) in preventing increased levels of mice placental Malondialdehyde (MDA) in pregnant mice (Rattus novergicus) that exposed to electric cigarette vapor. The experimental research design uses the Randomized Post Test Only Control Group Design. 30 animals were split into 5 groups, KN, KP, and the 3 treatment group was exposed to electric cigarette vapor and had been infused with lemon water P1=25; P2=50; P3=100 gr lemon/100 ml water. Lemon water infusion and electric cigarette vapor were given on the 18th day, the 19th day was surgically removed, and MDA levels were measured. Most average placental MDA level KN 0.1162; KP 0.5820; P1 0.3106; P2 0.1828; P3 0.2218 ng/100mg. Anova OneWay results have shown there are differences in placental MDA levels between groups $p = 0,000$ $p < 0.05$. The KP group was significantly different from KN, the P1 group was significantly different from KN, the P1, P2 and P3 groups were significantly different from the KP. However, there has been no significant difference between P3 and P1. In KN there is no difference between P2 and P3, P2 there is no significant difference with P1, and there is no significant difference between P3 and P2. Lemon water infusion can reduce MDA levels in the placenta of pregnant rats exposed to electric cigarette vapor.

Key words: *Electric cigarette, Lemon infused water, MDA, Pregnant rat*

ABSTRAK

Plasenta merupakan organ berperan penting sebagai penyalur pertukaran nutrisi dan oksigen yang diperlukan janin melalui peredaran darah retro-plasenter. Lingkungan ibu yang buruk memberikan dampak terhadap perkembangan plasenta dan pertumbuhan janin, salah satunya paparan uap rokok elektrik sebagai radikal bebas. Perlindungan yang dapat menetralkan radikal bebas yaitu buah lemon sebagai antioksidan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *infuse water lemon (Citrus limon)* dalam

mencegah peningkatan kadar *Malondialdehyde* (MDA) plasenta tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar uap rokok elektrik. Desain penelitian eksperimental menggunakan rancangan *Randomized Post Tes Only Control Group Design*. Hewan coba 30 ekor dibagi menjadi 5 kelompok, Kontrol Negatif (KN), Kontrol Positif (KP), dan 3 kelompok perlakuan dipapar uap rokok elektrik dan diberikan *infuse water* lemon P1=25; P2=50; P3=100 gr lemon/100 ml air. *Infuse water* lemon dan uap rokok elektrik diberikan sampai hari ke-18, hari ke-19 dilakukan pembedahan, dan pengukuran kadar MDA. Rerata kadar MDA plasenta KN 0,1162; KP 0,5820; P1 0,3106; P2 0,1828; P3 0,2218 ng/100mg. Hasil *OneWay Anova* menunjukkan terdapat perbedaan kadar MDA plasenta antar kelompok $p=0,000$ $p<0,05$. Kelompok kontrol positif berbeda signifikan dengan kontrol negatif, kelompok P1 berbeda signifikan dengan kontrol negatif, kelompok P1, P2 dan P3 berbeda signifikan dengan kontrol positif. Namun tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada P3 dengan P1. Kontrol negatif tidak terdapat perbedaan antara P2 dan P3. Pada P2 tidak terdapat perbedaan signifikan dengan P1, serta tidak terdapat perbedaan signifikan P3 dengan P2. *Infuse water* lemon dapat menurunkan kadar *malondialdehyde* plasenta tikus bunting yang dipapar uap rokok elektrik.

Kata kunci: Rokok elektrik, *Infused water* lemon, MDA, Tikus bunting

*Korespondensi: Mamluatul Hikmah. Surel: mamluatulhikmah883@gmail.com

PENDAHULUAN

Kehamilan adalah suatu anugerah yang harus dijaga sebaik mungkin, selama kehamilan pengaruh ibu terhadap pertumbuhan janin sebagian besar melalui plasenta. Plasenta merupakan organ yang berperan penting sebagai penyalur pertukaran nutrisi dan oksigen yang diperlukan oleh janin melalui peredaran darah utero-plasenter. Akan tetapi lingkungan ibu yang buruk memberikan dampak serius terhadap perkembangan plasenta dan pertumbuhan pada janin¹. Lingkungan yang buruk salah satunya dapat berupa paparan asap rokok yang menghasilkan radikal bebas. Studi morfologi menunjukkan bahwa paparan asap rokok sebagai radikal bebas memberikan efek langsung pada struktur dan fungsi plasenta, mengakibatkan penurunan vaskularisasi plasenta yang memicu hipoksia pada janin dan menghasilkan penurunan berat plasenta maupun berat lahir bayi².

Salah satu jenis rokok di masyarakat Indonesia saat ini yang

tengah menjadi fenomena baru adalah rokok elektrik, hingga saat ini peneliti belum memperoleh data yang valid mengenai jumlah perokok elektrik di Indonesia. Berdasarkan data survey oleh *Global Youth Tobacco Survey* GYTS (2014) dalam 30 hari terakhir diperoleh data 2,1% remaja di Indonesia menjadi penghisap rokok elektrik (*vaporizer*), diantaranya 3% remaja laki-laki dan 1,1% remaja perempuan³.

Uap rokok elektrik mengandung banyak senyawa oksidan yang dapat meningkatkan aktifitas radikal bebas, sehingga dapat menyebabkan stres oksidatif dengan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid⁴. Peroksidasi lipid terjadi karena struktur radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) non radikal yang belum stabil akan mencari pasangan elektron lainnya dengan memecah asam lemak tidak jenuh atau *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) dari membran sel dan lipoprotein plasma. Proses tersebut akan menghasilkan F2-isoprostanes (F2-

isoPs), 4-hydroxynonenal (4-HNE), acrolein, dan *malondialdehyde* (MDA)⁵.

Malondialdehyde merupakan produk akhir dari proses peroksidasi lipid, larut dan dapat dijumpai dalam darah. *Malondialdehyde* (MDA) akan berikatan dengan protein, menghancurkan integritas membran sel, merusak aktivitas transport protein, bersifat autoantibodi dan akhirnya memicu kerusakan sel trofoblast pada plasenta⁶.

Menurut Omar dan Wasan pada tahun (2013) mengatakan bahwa terjadi peningkatan kadar MDA secara signifikan pada perokok aktif maupun pasif dengan menggunakan hewan uji tikus dan manusia⁷. Perlindungan yang dapat menetralkan radikal bebas dapat berupa antioksidan. Antioksidan adalah senyawa yang berfungsi menangkal radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh⁸. Antioksidan dapat diperoleh dari berbagai sumber makanan salah satunya yaitu buah lemon (*Citrus limon*) yang kaya akan vitamin C sebagai zat antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. Buah lemon sering diolah menjadi minuman dalam bentuk *infuse water*. *Infuse water* dapat digunakan sebagai salah satu alternatif bagi mereka yang tidak atau kurang suka buah dan tidak sempat mengonsumsi buah. Selain itu, *infuse water* juga dapat mendorong selera seseorang untuk mengonsumsi air lebih banyak⁹.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian *infuse water* lemon (*Citrus limon*) dalam mencegah peningkatan terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA) plasenta tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar uap rokok elektrik.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian ini bersifat eksperimental menggunakan rancangan *Randomized Post Tes Only Control Group Design*. Sampel terbagi ke dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. 30 ekor hewan coba di bagi menjadi 5 kelompok, masing-masing kelompok terdapat 6 tikus bunting. Kelompok (KN) tanpa paparan uap rokok elektrik dan tanpa pemberian infuse water lemon. Pada kelompok (KP) dipapar uap rokok elektrik tanpa pemberian *infuse water* lemon. Sedangkan kelompok perlakuan dipapar uap rokok elektrik dan di berikan *infuse water* lemon dengan 3 dosis yang berbeda (P1 = 25 gr lemon/100 ml air; P2 = 50 gr lemon/100 ml air; P3 = 100 gr lemon/100 ml air).

Populasi dan Sampel

Populasi dan sampel menggunakan *Randomized Post Tes Only Control Group Design* pada penelitian ini yaitu hewan coba tikus (*Rattus novergicus*) bunting jenis strain wistar. Jumlah yang digunakan dalam penelitian ini 30 ekor tikus. Kriteria sampel yang digunakan dalam penelitian yaitu tikus betina bunting, usia tikus 8-10 minggu, tikus dalam keadaan sehat yang ditandai dengan pergerakan aktif, nafsu makan baik, tidak cacat, bulu tidak rontok dan berat badan berkisar 120-200 gram.

Variabel Penelitian

Berisi Variabel bebas pada penelitian ini yaitu paparan uap rokok elektrik dan pemberian *infuse water* lemon (*Citrus limon*) dalam 3 dosis. Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu kadar MDA

plasenta pada tikus bunting (*Rattus novergicus*).

Prosedur Penelitian

Penelitian ini menggunakan liquid rokok elektrik, dalam 60 ml liquid terdapat 9 mg nikotin. Maka, 1 ml liquid terdapat 0,15 mg nikotin. Sehingga penelitian ini menggunakan 20 tetes liquid yang setara dengan 2 ml liquid, 1x pemaparan diberikan 3x penguapan rokok elektrik selama 7 menit 30 detik. Total liquid yang diberikan adalah 6 ml liquid, maka dari itu total nikotin yang diberikan dalam 1x pemaparan rokok elektrik yaitu 0,9 mg nikotin. Pada 1 tetes liquid setara dengan 0,15 ml liquid dan 1 pemberian sama dengan 20 tetes. Pada penelitian ini berat dari buah lemon yang digunakan diantaranya 25 gr lemon, 50 gr lemon dan 100 gr lemon. Pembuatan *infuse water* lemon menggunakan wadah gelas plastik dan didiamkan dalam refrigerator selama 12 jam. Pemberian *infuse water* dan uap rokok elektrik pada kelompok perlakuan dilakukan pada hari pertama hingga ke-18 kebuntingan.

Aklimatisasi pada hewan coba dilakukan selama 7 hari. Setelah itu tikus betina dan jantan dikawinkan dengan perbandingan 1:1 sebelumnya telah dilakukan *swab* vagina dan betina dalam fase proestrus. Apabila keesokan harinya terdapat *vaginal plug* maka dinyatakan hari pertama kebuntingan. Kemudian diberikan tanda spidol *permanent* dan dimasukkan kedalam kelompok sesuai dengan perlakuan. Pada hari ke-19 kebuntingan dilakukan pembedahan, pengambilan plasenta, serta pengukuran kadar

MDA. Pada pengukuran MDA menggunakan metode TBA (*thiobarbituric acid*) dan pembacaan hasil MDA menggunakan spektrofotometer dengan panjang gelombang 532 nm.

Teknik Analisis Data

Penelitian ini dianalisis menggunakan SPSS 23.0, uji normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*, jika data terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene statistic*. Apabila data sudah terdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji ANOVA yang berfungsi untuk membandingkan nilai rata-rata dari setiap kelompok. Selanjutnya dilakukan uji *post hoc* untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda signifikan dari uji ANOVA.

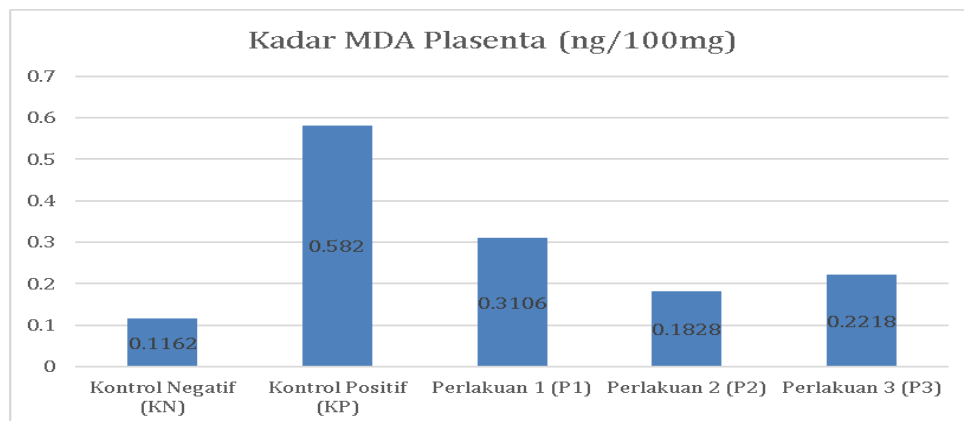
HASIL PENELITIAN

Rata-rata kadar MDA plasenta pada kelompok (KN) sebesar 0,1162 ng/100 mg. Rata-rata kadar MDA plasenta pada kelompok (KP) sebesar 0,582 ng/100 mg. Merupakan kelompok yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok (KN) maupun kelompok (P1), (P2) dan (P3).

Rata-rata kadar MDA plasenta Kelompok (P1) dibanding kelompok (KP) lebih rendah, sama halnya kelompok P2 dan P3 jika dibandingkan dengan kelompok (KP) memiliki rata-rata kadar MDA yang lebih rendah. Namun rata-rata kadar MDA plasenta kelompok P1, P2 dan P3 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif masih menunjukkan hasil rata-rata yang lebih tinggi.

Tabel 1. Hasil Uji Tukey HSD

Kelompok	KN	KP	P1	P2	P3
KN		0,000*	0,024*	0,782	0,394
KP			0,001*	0,000*	0,000*
P1				0,222	0,559
P2					0,961
P3					



Gambar 1. Grafik Rata-Rata Kadar MDA Plasenta Tikus

ANALISIS DATA

Hasil uji normalitas data didapatkan bahwa data dari semua kelompok memiliki sebaran normal (Uji Shapiro-Wilk, $p > 0,05$) dengan nilai ($p = 0,065$). Kemudian dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui varian data yang sama, sedangkan uji homogenitas varian menghasilkan data dengan varian yang sama ($p > 0,05$) dengan nilai ($p = 0,277$). Berdasarkan uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data memenuhi syarat dan dapat digunakan uji *Oneway Anova* pada kelompok. Uji *Oneway Anova* karena data yang digunakan lebih dari 2 kelompok data dan tidak berpasangan.

Berdasarkan hasil pengujian *Oneway Anova* diperoleh ($p = 0,000$) ($p < 0,05$). Dengan demikian maka hasil tersebut terdapat perbedaan kadar MDA plasenta antar kelompok. Pada uji *Post Hoc* dengan menggunakan uji *Tukey HSD* yaitu untuk mengetahui perbedaan kelompok mana yang berbeda secara signifikan.

Pada tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa kelompok kontrol positif (KP) yaitu kelompok yang hanya dipapar uap rokok elektrik berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif (KN) yaitu kelompok tanpa diberi perlakuan apapun dengan nilai ($p = 0,000$). Kelompok P1 dengan (KN) berbeda signifikan yaitu

($p=0,024$). Kelompok perlakuan (P1, P2, dan P3) berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol positif (KP) dengan nilai P1 ($p=0,001$), P2 ($p=0,000$), P3 ($p=0,000$). Namun tidak terdapat perbedaan signifikan pada kelompok perlakuan (P3) dengan (P1). Hal tersebut juga terjadi pada kelompok kontrol negatif (KN) tidak terdapat perbedaan dengan kelompok perlakuan (P2) dan (P3), sedangkan kelompok (P2) dengan (P1) tidak terdapat perbedaan signifikan, serta pada kelompok (P3) dengan (P2) tidak terdapat perbedaan signifikan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini terdapat 5 kelompok sampel terdiri dari kelompok (KN), (KP) dan 3 kelompok perlakuan dengan dosis *infuse water lemon (Citrus limon)* yang berbeda (P1 = 25 gr lemon/100 ml air; P2 = 50 gr lemon/100 ml air; P3 = 100 gr lemon/100 ml air). Pada kelompok kontrol negatif (KN) merupakan kelompok tikus bunting tanpa pemaparan uap rokok elektrik dan tanpa pemberian *infuse water lemon (Citrus limon)* didapatkan hasil rerata kadar MDA plasenta sebesar 0,1162 ng/100 mg. Rerata kadar MDA plasenta pada kelompok ini merupakan rerata paling rendah jika dibandingkan dengan kelompok lain. Hal ini disebabkan pada (KN) tidak diberikan perlakuan apapun. Menurut penelitian Saikumar, *et al* (2013) menyatakan bahwa selama kehamilan terjadi peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar MDA serum seiring bertambahnya usia kehamilan¹⁰. Terjadinya *stress*

oksidatif pada kehamilan, plasenta dan sistem sirkulasi akan mengakibatkan disfungsi kerusakan pada sel endotel plasenta¹¹. Adanya disfungsi sel endotel plasenta akan menyebabkan berkurangnya perfusi darah plasenta, sehingga dapat menimbulkan terjadinya berat lahir rendah, pertumbuhan janin terhambat, dan kelahiran preterm^{12,13,14,15}.

Kelompok positif (KP) dilakukan pemaparan uap rokok elektrik dan tanpa *pemberian infuse water lemon (Citrus limon)* didapatkan rerata kadar MDA plasenta sebesar 0,582 ng/100 mg. Rerata kadar MDA plasenta pada (KP) terjadi peningkatan jika dibandingkan dengan (KN) dan merupakan rerata paling tinggi diantara kelompok penelitian. Rerata kadar MDA plasenta (KP) dengan (KN) ($p=0,000$) didapatkan adanya perbedaan bermakna. Peningkatan kadar MDA plasenta pada kelompok ini berkaitan dengan perlakuan yang diberikan yaitu paparan uap rokok elektrik. Paparan uap rokok elektrik dapat memicu terjadinya stres oksidatif, sehingga mengakibatkan peningkatan aktivitas peroksidasi lipid ditandai tingginya kadar *malondialdehyde* dan rendahnya *superoksida dismutase (SOD)*¹⁶.

Tingginya kadar *malondialdehyde (MDA)* dapat digunakan sebagai indikator peningkatan peroksidasi lipid dan kerusakan membran sel karena MDA lebih stabil⁴. Menurut penelitian Aydogan (2013) menyatakan terdapat perbedaan signifikan kadar MDA serum antara ibu hamil yang merokok dengan ibu hamil yang tidak merokok¹⁷. Konsumsi tambahan antioksidan

dari luar (eksogen) sangat diperlukan untuk memperkuat sistem pertahanan antioksidan dan dapat menangkai terjadinya stres oksidatif serta masalah kehamilan akibat paparan uap rokok elektrik.

Kelompok perlakuan yang merupakan kelompok tikus bunting dengan pemaparan uap rokok elektrik dan pemberian *infuse water* lemon (*Citrus limon*) dengan 3 dosis berbeda (P1 = 25 gr lemon/100 ml air; P2 = 50 gr lemon/100 ml air; P3 = 100 gr lemon/100 ml air), didapatkan rerata kadar MDA plasenta masing-masing sebesar 0,3106 ng/100 mg; 0,1828 ng/100 mg; 0,2218 ng/100 mg. Kelompok ini mengalami penurunan rerata kadar MDA plasenta jika dibandingkan dengan kelompok KP. Sedangkan P1, P2 dan P3 dengan KP menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *infuse water* lemon (*Citrus limon*) dapat menurunkan kadar *malondialdehyde* plasenta pada tikus bunting (*Rattus novergicus*) yang dipapar uap rokok elektrik secara signifikan.

Buah lemon (*Citrus limon*) kaya akan senyawa antioksidan untuk menangkai radikal bebas. Menurut penelitian Nimse (2005) mengatakan bahwa antioksidan alami yaitu vitamin C dan flavonoid dapat mengatasi radikal bebas di dalam tubuh akibat adanya paparan asap rokok¹⁸. Sedangkan menurut penelitian Kurniawati (2018) menyebutkan bahwa buah lemon (*Citrus limon*) aktivitas antioksidannya lebih tinggi daripada jeruk nipis (*Citrus limon*)¹⁹. Pada *infuse water* lemon (*Citrus limon*) salah satunya mempunyai kandungan vitamin C yang dapat menjaga daya tahan tubuh serta

memiliki antioksidan yang bisa mencegah radikal bebas akibat paparan uap rokok elektrik²⁰.

Kelompok perlakuan (P3) mengalami kenaikan dari pada kelompok (P2). Hal ini mungkin saja disebabkan adanya perubahan antioksidan menjadi prooksidan²¹. Menurut Iswara (2010) jika suatu antioksidan diberikan dalam konsentrasi yang terlalu tinggi pada tubuh, maka akan kehilangan sifat antioksidannya dan berubah menjadi prooksidan²². Sedangkan menurut Tang, *et al* (2013) jika senyawa aktif yang tidak terenkapsulasi ketika sampai di lambung akan terjadi banyak kerusakan akibat adanya asam lambung dan sesampainya di usus halus, dengan ukuran partikel senyawa aktif yang relative besar akan menyebabkan sulit untuk diserap sehingga efek fungsionalnya akan lebih rendah²³. Jika efek fungsionalnya yang rendah maka tidak akan mampu secara efektif untuk menangkai adanya radikal bebas tersebut. Hasil penelitian ini pada kelompok perlakuan (P2) dosis *infuse water* lemon (*Citrus limon*) 50 gr lemon/100 ml air lebih efektif dalam menurunkan kadar MDA plasenta tikus (*Rattus novergicus*) bunting yang dipapar uap rokok elektrik dibandingkan dengan P1 dan P3.

SIMPULAN

Pemberian *infuse water* lemon (*Citrus limon*) dapat menurunkan kadar MDA tikus bunting (*Rattus novergicus*) yang dipapar uap rokok elektrik.

Penggunaan dosis efektif pada *infuse water* lemon (*Citrus limon*) yang dapat mencegah penurunan kadar MDA tikus bunting

(*Rattus norvegicus*) yaitu pada dosis kelompok perlakuan (P2) yaitu 50 gr lemon/100 ml.

DAFTAR PUSTAKA

1. Manuaba I. A., Ida B. M. 2014. *Ilmu Kebidanan: Penyakit Kandungan dan Keluarga Berencana Edisi 2*. Jakarta: EGC.
2. Wang N., Tikellis G., Sun C., Pezic A., Wang L., Wells J. et al. 2014. *The Effect of Maternal Prenatal Smoking and Alcohol Consumption on The Placenta-to-Birth Weight Ratio*. *Placenta*, 35: 437-441.
3. Global Youth Tobacco Survey Indonesia Report. 2014. WHO 2014.
4. Repetto M., Semprine J., dan Boveris A. 2012. *Lipid Peroxidation: Chemical Mechanism, Biological Implications and Analytical Determination*. *Intech* 1:3-30.
5. Frijhoff, J., P. G. Winyard, N. Zarkovic, S. S. Davies, R. Stocker, D. Cheng, A. R. Knight, E. L. Taylor, J. Oettrich, T. Ruskovska, A. C. Gasparovic, A. Cuadrado, D. Weber, H. E. Poulsen, T. Grune, H. H. H. W. Schmidt, dan P. Ghezzi. 2015. *Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. Antioxidants and Redox Signaling*. 23(14): 1144-1170.
6. Dalle-Donne I, Rossi R., Colombo. 2006. *Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease*. *Am Assoc Clinical Chemistry*, 52(4) 601-623.
7. Omar, F. A., dan Wasan, T. A. 2013. *Effect of Cigarette Smoking on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Iraqi Men at Baghdad City*. *Internasional Journal of Basic and Applied Science*, 2(1), 47-50.
8. Wulansari, D., & Chairul. 2011. *Penapisan Aktivitas Antioksidan dan Beberapa Tumbuh Obat Indonesia Menggunakan Radikal 2,2-Diphenyl-1 Picrylhydrazyl (DPPH)*. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1), 22-25.
9. Soraya N. 2014. *Infused Water*. Penerbit Penebar Swadaya, Jakarta.
10. Saikumar, P., Jaya, B., dan Devi, M.R. 2013. *Oxidative Stress in Pregnancy*. *Journal of Dental and Medical Solence*, 3 (6): 12-13.
11. Subakir, S.B., Santosa, D.I.S, dan Arfeni. 2008. *Kadar MDA dan HSP 70 pada Plasenta Penderita Preeklamsia*. *Makara, Kesehatan*. 12 (92): 92-94.
12. Simbolon, S.EB., Durry, M., dan Lintong, P. 2013. *Gambaran Histopatologi Plasenta pada Kehamilan dengan Preeklamsia*. *Jurnal e-Biomedik*. 1 (2): 1069-1074.
13. Nelawati, A., Soemardini., dan Prijadi, B. 2016. *Pengaruh Pemberian Vitamin E pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Bunting yang Dipapar Asap Rokok Subakut Terhadap Berat Badan Bayi Lahir Aterm*. *Majalah*

- Kesehatan FKUB, 3 (2): 76-85.
14. Smith, L. 2018. *What Can Go Wrong with the Placenta During Pregnancy?*. (Online). (<https://www.medicalnewstoday.com/articles/309618.php>). diakses 24 juli 2018).
 15. Tincani, A., Nalli, C., Reggia, R., Zatti, S., dan Lojaco, A. 2017. *Obstetric Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome*. *Handbook of Systematic Autoimmune Diseases*, 12, p.107-120.
 16. Jain, A., Agrawal, B.K., Varma, M., Jadhav AA. 2009. *Antioxidant Status and Smoking Habits: Relationship With Diet*. *Singapore Medical Journal*. 50 (6): 624-627.
 17. Aydogan, U., Durmaz, E., Ercan, C.M., Eken, A., Ulutas, O.K., Kavuk, S., et al. 2013. *Effect of Smoking During Pregnancy on DNA Damage and ROS Level Consequences in Maternal and Newborns' Blood*, *Arv Hig Rada Toksikol*. 64 (1): 35-46.
 18. Nimse, Satish. 2005. *Free Radical, Natural Antioxidant and Their Reaction Mechanism*, *RCS Advances*. 5: 27986-28006.
 19. Kurniawati, et al. 2018. *Screening Fitokimia Aktivitas Antioksidan dan Antimikroba pada Buah Jeruk Lemon (Citrus limon) dan Jeruk Nipis (Citrus aurantiifolia)*. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*. 3 (1): 64-76.
 20. Harifah, Ika., Akhmad Mustofa., Nanik Suhartatik. 2017. *Aktivitas Antioksidan Infused Water dengan Variasi Jenis Jeruk (Nipis, Lemon, dan Baby) dan Buah Tambahan (Stroberi, Anggur Hitam, dan Kiwi)*. Fakultas Teknologi dan Industri Pangan. Universitas Slamet Riyadi Surakarta, Jawa Tengah.
 21. Utami, D.F.R. 2010. *Peroksidasi Lipid pada Tikus Hiperkolesterolemia Selama Pemberian Ekstrak Kulit Batang Mahoni (Swietenia macrophylla)*. (Skripsi). Bogor (ID): Institut Pertanian Bogor.
 22. Iswara, R.A.F.W. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Cyclea Barbata L. Miers Terhadap Motilitas Spermatozoa Mencit BALB/C Jantan yang Dipapar Asap Rokok*. (Skripsi). Semarang (ID): Universitas Diponegoro.
 23. Tang, D.W., Yu S.H., Ho YC., Huang, BQ., Tsai GJ., Hsieh, HY., Sung, HW., Mi, FL. 2013. *Characterization of Tea Catechins-Loaded Nanoparticles Prepared from Chitosan and an Edible Polypeptide*. *Journal Food Hydrocolloids*. 30: 33-41. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.04.014.