



EFEK KEFIR TERHADAP KADAR SUPEROKSIDASE DISMUTASE, MALONDIALDEHYDE PADA MENCIT BALB/C DIINDUKSI STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

Mustika Dewi^{1*)}, Mega Ulfah²⁾

¹⁾ Program Studi Profesi Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Indonesia,
Email: mustikadewi@ub.ac.id, Tlp: 08126719106

²⁾ Program Studi Profesi Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang Indonesia,
Email: megaulfah@ub.ac.id

ABSTRACT

Streptococcus agalactiae are pathogenic bacteria which cause vaginal infection. Vaginal and cervical infections in pregnant women can reduce elasticity of the membranes that cause premature rupture of membranes. This can also impact to neonatal morbidity and mortality in first week of birth. Kefir is known as a probiotic that can act as an immunomodulator. The role of kefir is believed to improve the immune system. The role of kefir in preventing infection is still rarely studied, especially as an immunomodulator and in reducing the number of pathogenic bacteria. This study aimed to evaluate superoxide dismutase (SOD) level, Malondialdehyde (MDA) level, and the population of the colonization *Streptococcus agalactiae* in BALB-C mice fed kefir. This study was true experimental with post test only control group design. Sample was BALB-C mice induced by *Streptococcus agalactiae*. SOD and MDA level was examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and *Streptococcus agalactiae* identification by colony count. The results of the one-way ANOVA analysis showed there was no significant differences between all groups for SOD levels (P 0.393). In the level of MDA there was also no difference between all groups (P 0.204). Whereas in the number of *Streptococcus agalactiae* colonies there was a significant difference (P 0.000) with the smallest number of colonies found at dose of 0.5 ml / day. Conclusion: kefir as a probiotic drink did not affect to the SOD and MDA level of BALB/ C mice induced by *Streptococcus agalactiae*, but kefir affected to number of *Streptococcus agalactiae* colonies. Further research needs to show the relation of kefir as probiotics with proinflammatory and other anti-inflammatory parameters such as interleukin and immunological vaginal mucosa.

Keywords: Kefir, Streptococcus agalactiae, SOD, MDA

ABSTRAK

Streptococcus agalactiae merupakan bakteri patogen yang dapat menyebabkan infeksi vagina. Infeksi vagina dan servik pada ibu hamil dapat menyebabkan berkurangnya elastisitas selaput ketuban sehingga terjadi ketuban pecah dini. Hal ini juga dapat berdampak pada morbiditas dan mortalitas neonatus pada minggu pertama kelahiran. Kefir

dikenal sebagai probiotik yang dapat berperan sebagai imunomodulator. Peranan kefir diyakini meningkatkan sistem imun, terutama sebagai imunomodulator dan menurunkan jumlah bakteri patogen. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kadar Superoksidas Dismutase (SOD), Malondiadehyde (MDA) dan populasi dari koloni bakteri *Streptococcus agalactiae* pada mencit BALB/C yang diberi kefir. Penelitian ini merupakan true experimental dengan post test only control group design. Sampel yang digunakan adalah mencit BALB/C yang diinduksi *Streptococcus agalactiae*. Kadar MDA dan SOD diukur dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan jumlah *Streptococcus agalactiae* diidentifikasi dengan menghitung koloni bakteri. Hasil analisis *one-way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar semua kelompok untuk kadar SOD ($P 0.393$). Pada kadar MOD juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar semua kelompok ($P 0.204$). Namun, pada jumlah koloni *Streptococcus agalactiae* terdapat perbedaan yang signifikan ($P 0.000$) dengan rerata jumlah koloni paling sedikit ditemukan pada pemberian kefir dengan dosis 0.5 ml/hari. Kesimpulan: pemberian kefir sebagai minuman probiotik tidak berpengaruh terhadap kadar SOD dan MDA pada mencit BALB/C yang diinduksi *Streptococcus agalactiae*, namun pemberian kefir berpengaruh terhadap jumlah koloni *Streptococcus agalactiae* pada mukosa vagina. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait efek probiotik kefir dengan parameter proinflamasi dan antiinflamasi lainnya seperti interleukin serta imunologis mukosa vagina.

Kata kunci; kefir, *streptococcus agalactiae*, SOD, MDA.

*Korespondensi: Mustika Dewi. Surel: mustikadewi@ub.ac.id

PENDAHULUAN

Perubahan flora secara cepat seperti gangguan intensitas kulit pada masa kehamilan dan persalinan dapat menyebabkan infeksi atau keadaan di mana mikroorganisme menjadi patogen⁽¹⁾. *Streptococcus agalactiae* merupakan bakteri patogen yang terlibat dalam patogenesis infeksi vagina dengan gejala leukorea⁽²⁾. Pada wanita hamil infeksi pada vagina dapat menyebabkan berkurangnya elastisitas selaput ketuban yang mengakibatkan ketuban pecah dini. Sebagian besar 65% penyebab ketuban pecah dini adalah infeksi. Hal ini meningkatkan morbiditas dan mortalitas yang cukup serius seperti sepsis neonatal pada minggu pertama kelahiran⁽³⁾. Infeksi ini biasanya diberikan antibiotik. Pemberian antibiotik selain membunuh bakteri juga dapat mengurangi bakteri baik dalam tubuh⁽⁴⁾.

Kefir merupakan minuman susu yang difermentasikan dengan kefir grains. Kefir terdiri dari simbiosis berbagai macam bakteri dan khamir, serta mineral yang dibutuhkan tubuh, seperti Cu, Mn, Zn, K, Ca dan vitamin A, B, C, D dan E. Winarsi (2007) menyatakan bahwa kadar MDA yang tinggi dapat ditekan dengan suplementasi isoflavon dan Zn⁽⁵⁾. Kefir berperan sebagai imunomodulator yang dapat mempengaruhi sistem imun humoral maupun seluler. Peranan kefir diyakini dapat meningkatkan sistem imun tubuh sehingga terhindar dari infeksi. Kefir merupakan produk fermentasi yang memiliki cita rasa asam. Kandungan kefir memiliki pH yang berkisar antara 3,88-5⁽⁶⁾. Permentasi kefir dapat berperan sebagai antibakteri pada gram positif dan gram negatif⁽⁷⁾.

Enzim *superoksida dismutase* (SOD) merupakan antioksidan dipertahanan garis depan terhadap radikal bebas⁽⁸⁾.

Enzim ini telah ada di dalam tubuh, namun memerlukan mineral-mineral yang cukup seperti mangan (Mn), Seng (Zn) dan Tembaga (Cu) agar dapat bekerja dengan baik. Aktifitas enzim SOD berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh terutama terhadap aktifitas senyawa oksigen reaktif yang bisa menyebabkan stres oksidatif⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾. Kadar antioksidan yang tinggi biasanya diikuti dengan penurunan kadar MDA. *Malondialdehyde* (MDA) suatu produk akhir peroksidasi lipid yang menggambarkan derajat stress oksidatif. Pengukuran kerusakan jaringan lipid akibat radikal bebas dapat dilakukan dengan mengukur kadar MDA. Kadar MDA yang tinggi menunjukkan adanya oksidasi dalam membrane sel⁽⁵⁾.

Untuk membuktikan *functional food* maka peneliti menggunakan kefir sebagai minuman probiotik guna meningkatkan imunitas dan pencegahan infeksi. Produksi susu kefir etawa sekarang ini sedang banyak dikembangkan ditengah masyarakat sehingga lebih mudah didapat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kefir terhadap kadar MDA dan SOD pada mencit Balb/C yang diinduksi *Streptococcus agalactiae*.

METODE PENELITIAN

Rancangan/Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan *post test only control group design* secara *in vivo*. Intervensi penelitian menggunakan hewan coba mencit model *BALB-C* yang diinduksi dengan *Streptococcus agalactiae*, selanjutnya diberi kefir secara oral selama 7 hari. Setelah hari ke-7

intervensi, dilakukan pengukuran kadar *superoksida dismutase* (SOD), kadar *malondialdehyde* (MDA) serta jumlah koloni *streptococcus agalactiae*⁽¹¹⁾. Bakteri uji yang digunakan adalah *Streptococcus agalactiae*, ditanam pada media agar darah dan disuspensikan dalam medium pepton sehingga diperoleh kerapatan sel bakteri 10^6 cfu/ml.

Sumber Data

Data pada penelitian ini merupakan data primer yang diperoleh dari hasil pemeriksaan SOD dan MDA dengan menggunakan *ELISA kit* serta hitungan hasil uji *count* bakteri *Streptococcus agalactiae* dengan menggunakan *colony counter* bakteri.

Sampel penelitian

Hewan coba mencit betina model *BALB-C* berumur 3 bulan, berat badan 25-35 g, dengan jumlah sampel adalah 25 hewan coba.

Teknik penelitian

Sampel terdiri dari 5 (lima) kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 5 (lima) hewan coba, yaitu; kontrol negatif, K (-), kontrol positif, K (+), kelompok perlakuan (P) diinduksi *Streptococcus agalactiae* dan diberi kefir dengan dosis berbeda, (P1) dosis 0.5 ml/hari, (P2) dosis 1 ml/hari, diberikan dalam dosis 2 x 0.5 ml, (P3) dosis 1.5 ml/hari, diberikan dalam dosis 2 x 0.75 ml. *Streptococcus agalactiae* diinduksi secara intravaginal menggunakan spuit 1 cc sebanyak 20µl/tikus.

Susu Kefir Etawa didapatkan dari Fakultas Peternakan Universitas Brawijaya. Susu kefir dibeli dalam jumlah banyak lalu dialiquot dan

dimasukkan dalam masing-masing botol sesuai jadwal pemberian peroral. Pemberian kefir per oral sesuai dosis dilakukan selama 7 hari, sesuai kapasitas lambung mencit 1.5 ml dengan dosis per kelompok yang telah ditentukan.

Setelah selesai intervensi pemberian kefir, mencit diinduksi bakteri *Streptococcus*, lalu ditunggu selama 24 jam. Selanjutnya dilakukan swab vagina, dan ditanam di media agar darah setelah dilakukan proses serial dilution. Setelah 24 jam, dilakukan uji hitung bakteri. Mencit yang sudah diswab, dibedah untuk pengambilan sampel darah dari jantung. Serum darah yang ada selanjutnya dianalisis dengan ELISA kit untuk mencit, untuk mengukur kadar MDA maupun SOD.

Teknik Analisis

Hasil penghitungan jumlah SOD, MDA dan uji *count* bakteri dianalisis menggunakan *One Way-ANOVA* dengan terlebih dahulu menguji distribusi normal dan homogenitas variannya. Analisis data dilakukan dengan komputersasi menggunakan program SPSS for Windows versi 16.

HASIL PENELITIAN

Hasil Kadar Pengukuran SOD

Paparan kefir dengan berbagai dosis pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar SOD dengan diketahui p value 0.393 (> 0.05). Ditemukan peningkatan rerata kadar SOD 2.6808 ng/ml pada kelompok infeksi dibandingkan kelompok tidak infeksi 2.6524 ng/ml. Paparan susu kefir etawa juga menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar SOD pada setiap

dosisnya, dosis 0.5 ml/hari menunjukkan kadar rerata SOD 2.6754 ng/ml paling tinggi. Sehingga dapat dilihat bahwa paparan susu kefir etawa dengan berbagai dosis mempengaruhi kadar SOD. Pada dosis 0.5 ml/hari terjadi peningkatan kadar SOD dan penurunan kadar MDA. Hal ini sesuai dengan penelitian Winarsi (2007) bahwa ketidakseimbangan antara kadar antioksidan dan banyaknya stress oksidatif terjadi disaat infeksi, begitu juga jika terjadi infeksi pada perempuan dalam siklus reproduksi, seperti pada saat persalinan dan nifas⁽⁵⁾.

Hasil Pengukuran Kadar MDA

Paparan kefir dengan berbagai dosis pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar MDA dengan diketahui nilai p value 0.204 (> 0.05). Rerata kadar MDA pada kelompok infeksi 3.720 nmol/ml tidak jauh berdeda dengan rerata MDA kelompok tidak infeksi 3.5798 nmol/ml. Paparan susu kefir etawa menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar MDA pada setiap dosisnya, dosis 0.5 ml/hari menunjukkan kadar rerata MDA 3.2576 nmol/ml paling rendah. Sehingga dapat dilihat bahwa paparan susu kefir etawa dengan berbagai dosis mempengaruhi kadar MDA dan pada dosis 0.5 ml/hari terjadi penurunan kadar MDA dan pada dosis yang sama terdapat peningkatan kadar SOD. Hal ini sesuai dengan penelitian Asri (2014) yang menyatakan bahwa jika terjadi infeksi maka aktivitas radikal bebas di dalam sel akan meningkat dan diikuti dengan peningkatan kadar MDA⁽⁹⁾

Tabel. 1. Hasil Pengukuran Kadar SOD (ng/ml) Mencit Sesudah Perlakuan

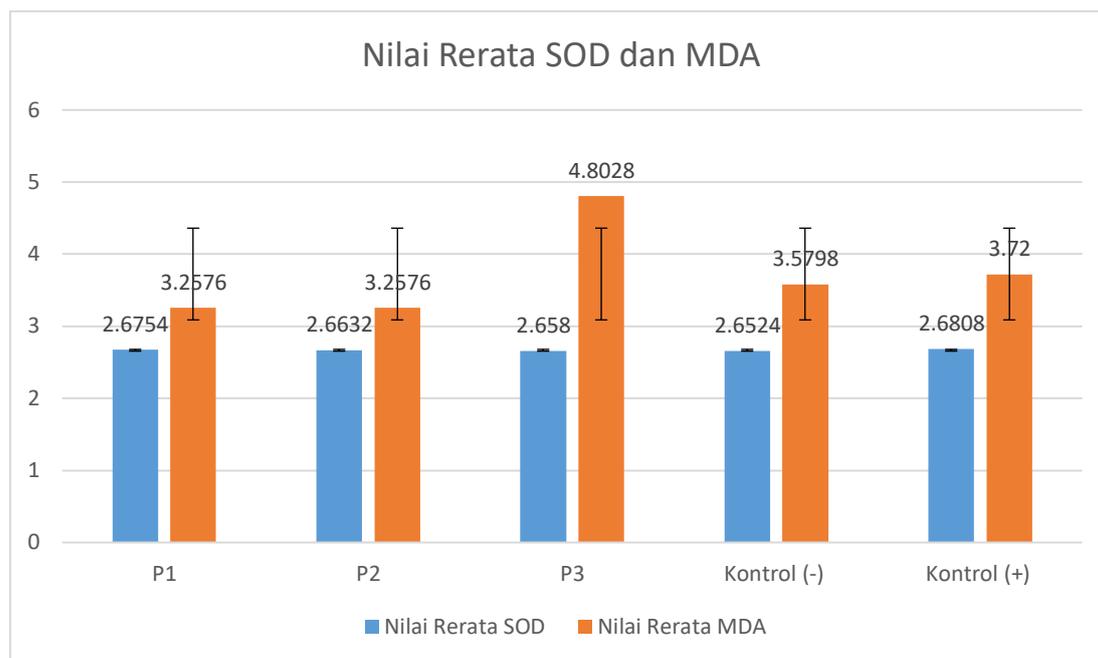
Kelompok Sampel	Mean \pmSD	P Value
P1	2.6754 \pm 0.02726	
P2	2.6632 \pm 0.03121	
P3	2.6580 \pm 0.03818	0.393
Kontrol (-)	2.6524 \pm 0.02954	
Kontrol (+)	2.6808 \pm .03825	

Paparan kefir dengan berbagai dosis pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar SOD dengan diketahui nilai p value 0.393 (> 0.05).

Tabel. 2. Hasil Pengukuran Kadar MDA (nmol/ml) Mencit Sesudah Perlakuan

Kelompok Sampel	Mean \pmSD	P Value
P1	3.2576 \pm 0.27079	
P2	3.2576 \pm 0.77810	
P3	4.8028 \pm 1.21216	0.204
Kontrol (-)	3.5798 \pm 0.94806	
Kontrol (+)	3.7200 \pm 0.37547	

Paparan kefir dengan berbagai dosis pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar MDA dengan diketahui nilai p value 0.204 (> 0.05).



Gambar 1. Rerata kadar SOD dan MDA pada masing-masing kelompok sampel

Pada diagram 1 dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan rerata kadar SOD pada setiap dosisnya, dosis 0.5 ml/hari menunjukkan kadar rerata SOD paling tinggi 2.6754ng/ml.

Diagram tersebut menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar MDA pada setiap dosisnya, dosis 0.5 ml/hari menunjukkan kadar rerata MDA 3.2576nmol/ml paling rendah.

Hasil Penghitungan Jumlah Bakteri

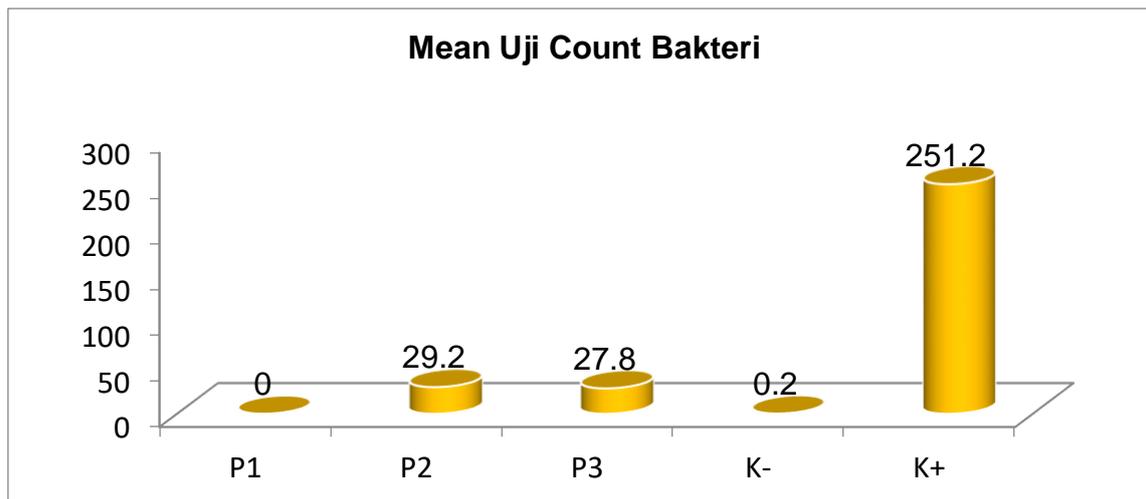
Pada diagram 2 dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan rerata uji count bakteri pada kelompok infeksi 251.2 pada kerapatan 10^6 dibandingkan dengan rerata uji count bakteri pada kelompok tidak infeksi 0.2 pada kerapatan 10^6 .

Tabel. 3. Hasil Uji Count Bakteri Mencit Sesudah Perlakuan

Kelompok Sampel	Mean \pm SD	<i>P Value</i>
P1	0.0000 \pm 0.00000	
P2	29.2000 \pm 33.34217	
P3	27.8000 \pm 28.41127	0.000
Kontrol (-)	0.2000 \pm 0.44721	
Kontrol (+)	251.2000 \pm 90.9846	

Berdasarkan tabel 3 dapat dilihat bahwa hasil uji count bakteri pada kelompok kontrol negatif hampir sama dengan kelompok perlakuan yang diberikan susu kefir etawa,

berkisar antara 0 sampai 29.2×10^6 . Sementara pada kelompok kontrol positif ditemukan hasil yang sangat kontras, dengan uji count bakteri yang 251.20 pada kerapatan 10^6 .



Gambar 2. Rata-Rata Uji Count Bakteri Pada Masing-Masing Kelompok

PEMBAHASAN

Pengaruh Kefir terhadap Kadar SOD

Paparan susu kefir etawa pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar SOD *p value* >0.05 . Namun jika dilihat dari trend kadar SOD pada masing-masing dosis didapatkan perbedaan yang sistematis, dimana pada perlakuan P1 memiliki rerata kadar SOD paling tinggi dengan $2,6754$ ng/ml, P2 dengan $2,6632$ ng/ml, dan P3 dengan $2,658$ ng/ml. Pada P1 dengan dosis 0.5 ml/hari menunjukkan kadar rerata SOD paling tinggi, dan kadar rerata MDA 3.2576 nmol/ml, yang merupakan angka terendah dari pada masing-masing kelompok.

SOD bersama dengan *catalase* dan *glutathion peroxidase* (GSH) merupakan antioksidan lini pertama yang akan diproduksi tubuh sebagai bentuk kompensasi tubuh ketika kadar radikal bebas tinggi di dalam tubuh(8). Menurut Winarsih (2007) ketidakseimbangan antara kadar antioksidan dan banyaknya stress oksidatif terjadi pada saat infeksi. Hal ini juga terjadi pada infeksi pada wanita hamil(5).

Prabowo 2019 dalam penelitiannya yang menggunakan sari bengkung dan *kefir grains* sebagai minuman sinbiotik (kombinasi prebiotik dan probiotik) mendapatkan hasil bahwa minuman sinbiotik berpengaruh terhadap kadar MDA dan aktifitas SOD hepar tikus hiperlipidemia(12). Kefir

memiliki aktivitas antioksidan yang menunjukkan bahwa kefir merupakan minuman potensial sebagai suplemen antioksidan alami yang berguna untuk kesehatan(13).

Pengaruh Kefir terhadap Kadar MDA

Paparan susu kefir etawa dengan berbagai dosis tidak berpengaruh terhadap kadar MDA, dengan nilai *p value* 0.204 (>0.05). Namun pada dosis 1.5 ml/hari terjadi penurunan kadar MDA, dan pada dosis yang sama terjadi peningkatan kadar SOD. Hal ini sesuai dengan yang disampaikan Asni (2009) bahwa jika terjadi infeksi maka aktifitas radikal bebas dalam sel akan meningkat dan diikuti dengan peningkatan kadar MDA.

Penelitian Susanti (2012) mengenai Efek Kefir Terhadap Gambaran Histologis dan Kadar MDA pada Hepar Mencit Putih (*Mus Musculus*) Jantan Galur Balb C yang terpapar formalin menunjukkan adanya perbedaan kadar MDA yang signifikan pada kelompok induksi formalin ($p = 0.023$) dimana Kadar MDA hepar pada kelompok terapi kefir lebih rendah dari kadar MDA hepar kontrol. Diyakini bahwa antioksidan seperti vitamin C, E dan karoten yang terdapat pada kefir mampu melawan Reactive Oxygen Species (ROS) pada mencit yang terpapar formalin sehingga dapat mencegah terjadinya peningkatan kadar MDA(14).

Pengaruh Paparan Kefir terhadap Penurunan Jumlah Koloni Bacteri *Streptococcus Agalactiae*

Paparan susu kefir etawa pada kelompok sampel berpengaruh terhadap uji count bakteri dengan

nilai *p value* 0.000 (< 0.05). Rerata koloni bakteri paling sedikit pada P1 dengan dosis paparan kefir 1.5 ml/hari, menunjukkan uji count bakteri 0.0 pada kerapatan 10^6 , hal ini tidak jauh berbeda dengan kelompok kontrol negatif yaitu 0.2 pada kerapatan 10^6 . Sementara pada kelompok sampel terinfeksi tanpa paparan kefir menunjukkan rerata uji count bakteri 251.2 pada kerapatan 10^6 di angka yang sangat tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wardhani dkk (2017) bahwa pemberian kefir lebih lama yaitu hingga hari ketiga postpartum dalam jumlah yang cukup dapat berperan dalam pencegahan sehingga mampu mempersiapkan sIgA dan β -defensin kedalam kondisi yang optimal dalam persiapan menghadapi paparan suatu bakteri (15).

SIMPULAN

Paparan kefir dengan berbagai dosis pada kelompok sampel tidak berpengaruh terhadap kadar SOD maupun MDA secara statistik. Namun jika dilihat dari trend kadar SOD pada masing-masing dosis didapatkan perbedaan, begitu juga dengan kadar MDA. Dimana pada saat kadar SOD turun, maka kadar MDA naik. Paparan kefir dengan berbagai konsentrasi pada kelompok sampel berpengaruh terhadap jumlah koloni bakteri dengan nilai *p value* 0.000 (< 0.05).

Untuk penelitian selanjutnya perlu dilihat efek probiotik susu kefir etawa dengan parameter proinflamasi dan antiinflamasi serta terkait imunologi mukosa vagina.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada LPPM UB yang telah memberikan fasilitas dana untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dingens AS, Fairfortune TS, Reed S, Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-1073-y>
2. Savini V, Marrollo R, D'Antonio M, D'Amaro C, Fazii P, D'Antonio D. *Streptococcus agalactiae* vaginitis: Nonhemolytic variant on the Liofilchem® Chromatic StreptoB. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(8):1693–5.
3. Andrew G. Buku Ajar Kesehatan Reproduksi. 2nd ed. Studd J, editor. London, UK: EGC; 2010. 146–172 p.
4. Athayde N, Romero R, Maymon E, Gomez R, Pacora P, Yoon BH, et al. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):135–41.
5. Winarsi H. *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, pontensi dan aplikasinya dalam kesehatan*. Yogyakarta: Kanisius; 2007. 77–105 p.
6. . SO, . OC. *Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects*. Pakistan J Nutr. 2003;2(2):54–9.
7. Windayani N, Kurniati T, Rukayadi Y. Antibacterial activity of colostrum kefir against foodborne pathogen bacteria. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2020;472(1).
8. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med* [Internet]. 2018;54(4):287–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.001>
9. Werdhasari A. Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Indones J Biotechnol Med*. 2014;3(2):59–68.
10. Sayuti kesuma; rina yenrina. *Antioksidan Alami dan Sintetik. Antioksidan Alami dan Sintetik*. 2015. 1–97 p.
11. Lyhs U, Kulkas L, Katholm J, Waller KP, Saha K, Tomusk RJ, et al. *Streptococcus agalactiae* serotype IV in humans and cattle, Northern Europe. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(12):2097–103.
12. Prabowo R. Measurement of Malondialdehyde Level and Superoxide Dismutase Activity in the Liver Tissue of the Hyperlipidemic Rats Model after Intervention of Synbiotic Drink from Kefir Milk and Jicama Concentrate (*Pachyrhizus erosus*). 2019;13:p29-92 1/4p.

13. Sayuti kesuma; rina yenrina. ALAMI dan SINTETIK. Padang: Andalas University Press;
14. Ni Made Dwi Aryantini ES. Efek Kefir Terhadap Gambaran Histologis Dan Kadar Malondialdehyde Hepar Mencit Putih (Mus Musculus) Jantan Galur Balb C Dengan Paparan Formalin. *Farmasains J Farm dan Ilmu Kesehat.* 2012;2(1).
15. Wardhani, RK, Sumarno S, Endharti AT. Pengaruh Pemberian Probiotik *Lactobacillus reuteri* Terhadap Presentase Sel T regulator dan Sel T helper 22 Pada Limpa Mencit Nifas yang Diinduksi Bakteri *Staphylococcus aureus*. *J Issues Midwifery.* 2017;1(3):18–28.