

Efek Preventif Isolat Kasein Yoghurt Susu Kambing Terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) dan Histopatologi Lambung yang Dipapar 2,3,7,8-Tetrachloro-Dibenzo-P-Dioxin (TCDD)

The Preventive Effect of Isolate Casein Yoghurt Milk to Malondialdehyde (MDA) Level and Histopatology Picture of Gastric in (*Rattus norvegicus*) Exposed to 2,3,7,8-Tetrachlorinedibenzo-P-Dioxin (TCDD)

Muhammad Habibie Robbie^{1*}, Chanif Mahdi², Ajeng Erika Prihastuti Haskito¹

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Brawijaya

²Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Brawijaya

*email: hbbrobbie@gmail.com

ABSTRAK

Dioksin merupakan senyawa toksik yang termasuk dalam senyawa organoklorin bersifat sangat reaktif dan menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak sel lambung. 2,3,7,8-Tetrachlorinedibenzo-p-dioksin (TCDD) merupakan jenis dioksin yang memiliki toksisitas paling tinggi. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek preventif pemberian yoghurt susu kambing terhadap paparan dioksin yang diamati kadar malondialdehida (MDA) dan gambaran histopatologi lambung. Penelitian bersifat eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibagi 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kontrol kasein, kontrol positif, perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3. Kadar MDA lambung diukur menggunakan metode uji Thiobarbituric Acid (TBA) dengan pengukuran spektrofotometri UV-Vis panjang gelombang 530 nm dan gambaran histopatologi lambung menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE) diamati berupa kerusakan sel mukosa lambung. Kadar MDA lambung dianalisis menggunakan uji statistik *one way* ANOVA, $\alpha=5\%$ dan analisis histopatologi lambung diolah secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan kasein yoghurt susu kambing dengan dosis 600 dan 900 mg/kgBB merupakan dosis terbaik dalam mencegah kenaikan kadar MDA lambung dari tikus putih (*Rattus norvegicus*) terpapar TCDD secara signifikan ($p<0,01$), dan dosis 900mg/kgBB mencegah terjadi erosi sel mukosa lambung. Kesimpulan penelitian yaitu pemberian kasein yoghurt susu kambing mampu mencegah kenaikan kadar MDA dan terjadi erosi sel mukosa lambung akibat TCDD.

Kata kunci: Dioksin, Kasein yoghurt susu kambing, Lambung, MDA, Gambaran histopatologi

ABSTRACT

Dioxins are toxic compounds belonging to organochlorine compounds are highly reactive and produce free radicals that can damage stomach cells. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) is the type of dioxin that has the highest toxicity. This study aims to determine the preventive effect of goat milk yoghurt on exposure to dioxin observed levels of *malondialdehyde* (MDA) and gastric histopathology. Experimental research using Completely Randomized Design (RAL). The white rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 6 groups treatment, such as the normal group, casein control, positive control, treatment 1, treatment 2, and treatment 3. Gastric MDA levels were measured using the Thiobarbituric Acid (TBA) assay method with 530 nm wavelength UV-Vis spectrophotometric measurement and gastric histopathology using Hematoxylin Eosin (HE) staining observed in the form of gastric mucosal cell damage. Gastric MDA levels were analyzed using one way ANOVA statistical test, $\alpha = 5\%$ and gastric histopathology analysis was descriptively processed. The results showed that goat milk yoghurt with dose of 600 and 900 mg / kgBW was the best dose in preventing the increase of MDA level of gastric from white rat (*Rattus norvegicus*) exposed TCDD significantly ($p < 0,01$), and dose 900mg / kgBB prevented erosion of gastric mucosal cells. The conclusion of this research is giving goat milk goat yoghurt able to prevent the increase of MDA level and erosion of gastric mucosal cells caused by TCDD.

Keywords : Dioxin, Casein goat milk yoghurt, Gastric, MDA, Gastric histopathology

PENDAHULUAN

Dioksin merupakan pencemar udara yang dapat timbul dikarenakan berbagai kegiatan seperti hasil samping industri atau pembakaran mengandung klor (UNEP, 2003). 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioksin (TCDD) merupakan jenis dioksin yang paling toksik diantara jenis dioksin yang lain

TCDD dapat mengakibatkan berbagai gangguan kesehatan karena sifat yang persisten dan dapat terbioakumulasi dalam lemak tubuh, seperti gangguan jantung. TCDD merupakan zat kimia yang memproduksi oksigen radikal dalam inti sel. Radikal bebas sebagai senyawa reaktif yang dapat merusak sel pada tubuh. Jika tubuh tidak mampu

menetralisir radikal bebas yang ada, maka radikal-radikal bebas tersebut dapat mengganggu sel jaringan ataupun organ (Price dan Wilson, 2006). Sel jaringan yang dapat terganggu adalah lambung. Malondialdehida (MDA) merupakan salah satu indikator untuk mengukur stress oksidatif yang disebabkan karena terdapat akumulasi radikal bebas (Arkhaesi, 2008). Semakin tinggi kadar radikal bebas pada suatu organ maka semakin tinggi kadar MDA organ tersebut (Luczaj dan Elzbieta, 2003).

Yoghurt merupakan produk yang dihasilkan dari susu yang difermentasikan dengan *starter* Bakteri Asam Laktat (BAL) (Shah, 2003). Komponen protein utama dalam susu

adalah kasein yang merupakan sumber peptida dan memiliki pengaruh kesehatan sebagai antioksidan. Susu fermentasi (yoghurt) terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan susu murni (Liu, 2005).

Penggunaan kasein yoghurt susu kambing diharapkan mampu menjadi alternatif untuk mencegah peningkatan maupun mengurangi jumlah radikal bebas akibat paparan TCDD.

METODE

1.1 Bahan Kimia

Preventif diberikan berupa kasein yoghurt susu kambing, yang dibuat dari susu kambing Peranakan Etawa (PE) segar dari Surabaya Valenta Goat Milk dengan starter yoghurt (*Yógourmet Yoghurt Starter, LYO-SAN. INC 500 Aéroparc, C. P. 598, Lachute, QC.Canada, J8H 4G4*), yang mengandung bakteri *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, dan *Lactobacillus acidophilus*. Induksi TCDD sebagai induktor toksik jantung digunakan 2,3,7,8- *tetrachloro-dibenzo-p-dioxin* (2,3,7,8-TCDD Sigma 48599). Pemberian TCDD dilarutkan dengan minyak jagung setiap 100 ng/ml TCDD dalam 100 ml minyak jagung.

1.2 Pembuatan kasein yoghurt susu kambing

Yoghurt susu kambing disentrifus dengan kecepatan 12000rpm selama 10 menit pada suhu 5°C dan disaring menggunakan kertas saring untuk memisahkan kasein dengan *water soluble extract* (WSE). Hasil penyaringan

yang dihasilkan di *freeze dried* dan disimpan pada suhu -20°C, proses tersebut untuk menjaga kestabilan pH.

1.3 Hewan coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain *Wistar*, jantan, berumur 8-12 minggu dengan berat badan 150-250 gram sebanyak 24 ekor. Hewan coba diadaptasikan selama tujuh hari untuk menyesuaikan dengan kondisi di laboratorium.

1.4 Rancangan penelitian

Penelitian ini dilakukan bersifat eksperimental menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 6 kelompok yang terdiri dari kontrol negatif, kontrol kasein (kasein yoghurt susu kambing dosis 600 mg/kg BB), kontrol positif (TCDD dosis 100 ng/kg BB), perlakuan 1 (kasein yoghurt susu kambing 300 mg/kg BB dan TCDD 100 ng/kg BB), perlakuan 2 (kasein yoghurt susu kambing 600 mg/kg BB dan TCDD 100 ng/kg BB) dan perlakuan 3 (kasein yoghurt susu kambing 900 mg/kg BB dan TCDD 100 ng/kg BB). Volume kasein yoghurt susu kambing dan TCDD yang masuk ke setiap tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 1 ml. Hewan coba dieutanasia dengan cara dislokasi leher, kemudian dibedah dengan membuat sayatan pada bagian abdomen tepat pada linea alba dengan membuka kulit dan fascia. Lambung diperoleh dengan mengeluarkan isi

abdomen terlebih dahulu dan dicuci dengan NaCl fisiologis 0,9%. Lambung dipotong menjadi 2 bagian. Bagian pertama di bungkus dengan *aluminium foil*, dicelupkan kedalam nitrogen cair selama 10 detik, kemudian disimpan dalam lemari es pada suhu 2°C sebagai bahan untuk pemeriksaan MDA. Bagian kedua dimasukkan ke pot organ berisi formaldehide untuk pemeriksaan histopatologi lambung.

1.5 Analisa data

Pengukuran kadar MDA dengan metode TBA menggunakan lambung yang di potong kecil-kecil dan digerus. Dihomogenisasi dengan mensentrifus pada kecepatan 1000rpm selama 10 menit. Supernatan yang dihasilkan diukur absorbansi dengan spektrofotometer pada $\lambda=532$ nm. Data yang diperoleh dari hasil perlakuan dianalisa dengan menggunakan Microsoft Office Excel dan SPSS versi 22 untuk *Windows* dengan analisis ragam *one way Analysis of Variance* (ANOVA) dan uji lanjutan Beda Nyata Jujur (BNJ) $\alpha = 5\%$. Histopatologi lambung dengan metode pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) diamati erosi sel mukosa lambung dengan menggunakan mikroskop Nikon H600L, camera DS Fi2 300 megapixel, pembesaran 400x.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek preventif pemberian kasein yoghurt susu kambing terhadap kadar MDA lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar 2,3,7,8-tetrachlorinedibenzo-p-dioksin (TCDD) menunjukkan perbedaan yang nyata

dari masing-masing kelompok perlakuan yang dapat dilihat pada **Tabel 1**. Hasil pengujian kadar MDA dengan analisa statistika menggunakan uji *one way* ANOVA yang kemudian dilanjutkan dengan uji Beda Nyata Jujur atau *Tukey* dengan tingkat kepercayaan 95%. Rata-rata nilai kadar MDA lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) kelompok perlakuan dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Rata-rata Kadar MDA Lambung

Kel.	Rata-rata kadar MDA(ng/ml)
K (-)	1644,50±89,09 ^a
KK	1588,38±76,63 ^a
K (+)	1928,38±116,10 ^c
P (1)	1857,75±97,01 ^{bc}
P (2)	1715,13±77,45 ^{ab}
P (3)	1685,25±80,35 ^{ab}

Keterangan: Nilai kadar MDA dengan notasi berbeda menunjukkan perbedaan yang nyata ($p<0,05$) antara kelompok perlakuan.

Kelompok K(-) berbeda nyata ($p<0,05$) dengan kelompok K (+) dan kelompok P (1), namun tidak berbeda nyata dengan kelompok P (2) dan P (3), dan bernotasi sama dengan kelompok KK. Nilai kelompok kontrol negatif merupakan standar nilai kadar MDA tikus putih (*Rattus norvegicus*) dalam keadaan normal yang dimana tikus tidak diberikan TCDD. Perbedaan dari kelompok K(-) dan KK, yaitu pada KK diberikan preventif kasein yoghurt susu kambing dengan dosis 600mg/kg BB, sehingga diharapkan terdapat efek perubahan kadar MDA dari preventif yang diberikan. Kelompok KK berbeda

nyata dengan kelompok K (+) dan kelompok P (1), tetapi tidak berbeda nyata dengan kelompok P (2) dan P (3), dan bernotasi sama dengan kelompok K(-). Kadar MDA yang ditunjukkan pada hasil pemeriksaan membuktikan bahwa dalam keadaan tubuh tikus yang sehat masih terdapat kandungan radikal bebas yang didukung dari pernyataan Guyton & Hall (1996) yaitu, konsekuensi dari proses metabolisme tersebut sistem biokimiawi (oksidasi biologi) dalam tubuh mampu menghasilkan radikal bebas sebanyak 2.5% dari total kebutuhan oksigen atau sebanyak 3.4 kg/24 jam.

Pada kelompok K (+) berbeda nyata dengan kelompok K(-), kelompok kontrol kasein, kelompok P (2) dan P (3), namun tidak berbeda nyata dengan kelompok P (1). Menunjukkan paparan TCDD akan memicu terbentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga menyebabkan stress oksidatif pada lambung yang dapat meningkatkan kadar MDA (Doi *et. al.*, 2013).

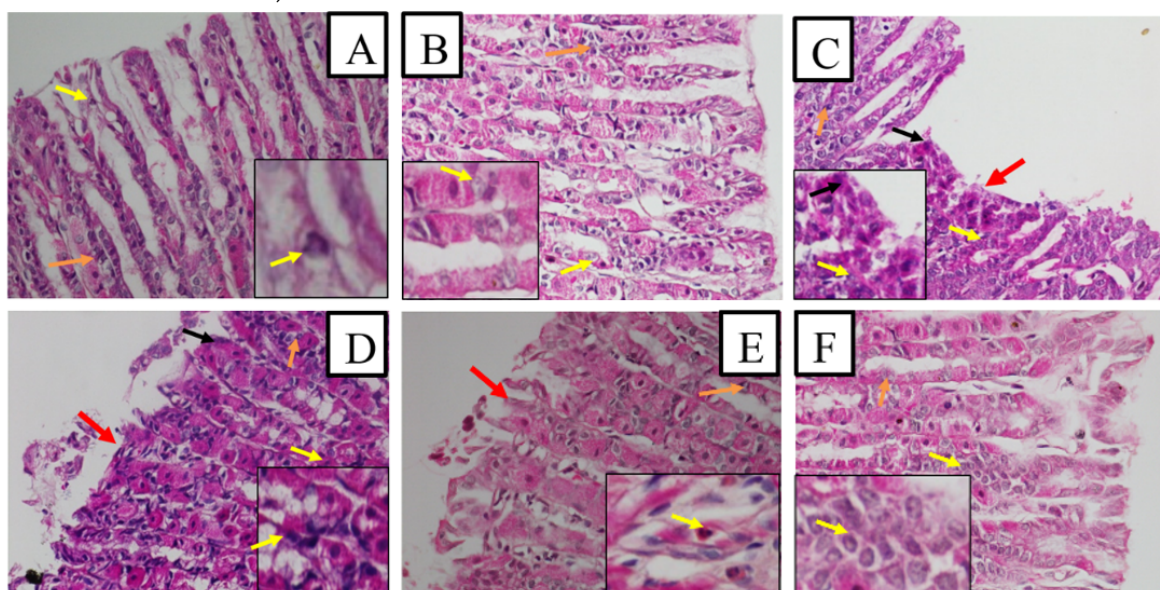
Pada kelompok P (1) berbeda nyata dengan kelompok K(-) dan KK, sedangkan tidak berbeda nyata dengan kelompok K (+), kelompok P (2) dan P (3). Berdasarkan data tersebut, menunjukkan kasein yoghurt susu kambing berperan sebagai antioksidan yang mencegah kenaikan kadar MDA pada lambung walaupun pada kadar preventif 300 mg/kgBB belum menunjukkan rata-rata kadar MDA yang mendekati kadar MDA pada kelompok kontrol negatif (A).

Kelompok P (2) tidak berbeda nyata dengan kelompok KK, kelompok K(-), dan kelompok P (1), namun berbeda nyata dengan kelompok K (+), dan memiliki notasi yang sama dengan kelompok P (3). Pada kelompok P (3) berbeda nyata dengan kelompok K (+), tidak berbeda nyata dengan kelompok K(-) dan kelompok KK, dan mempunyai notasi yang sama dengan kelompok P (2). Berdasarkan hasil uji *Tukey* rata-rata kelompok perlakuan 2 dengan kelompok perlakuan 3 memiliki notasi yang sama dengan kelompok kontrol negatif. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok perlakuan dengan terapi kasein yoghurt 600 mg/kgBB (E) dan 900 mg/kgBB (F) sama-sama memiliki efek penurunan kadar MDA organ lambung yang sama.

Kelompok perlakuan dengan terapi kasein yoghurt susu kambing 600 mg/kgBB (E) dan 900 mg/kgBB (F) menunjukkan penurunan kadar MDA organ lambung dikarenakan yoghurt susu kambing mengandung peptida bioaktif yang bekerja sebagai antioksidan melalui proses penghambatan peroksidasi lipid dengan *scavenger* (perangkap) radikal bebas. Hal ini sesuai dengan pernyataan Korhonen & Pihlanto (2006), bahwa peptida bioaktif yoghurt susu kambing dapat menurunkan kadar MDA melalui penghambatan peroksidasi lipid secara enzimatik dan nonenzimatik. Radikal superoksida ditangkap oleh peptida bioaktif kasein yoghurt susu kambing dan akan mencegah kejadian inisiasi pembentukan radikal lipid yang bersifat

tidak stabil karena kehilangan satu atom hidrogen (H) dari molekul lipid. Selain itu, dapat menghambat transfer elektron molekul oksigen pada radikal peroksil dan mencegah proses propagansi sehingga radikal bebas tidak akan bereaksi dengan oksigen (Kullisaar *et. al.*, 2003).

Hasil histopatologi lambung masing-masing kelompok perlakuan menunjukkan perbedaan kerusakan pada sel mukosa lambung, nekrosis piknotik, infiltrasi sel neutrofil, dan jumlah sel chief.



Keterangan :

- (↑) erosi epitel mukosa lambung;
- (↓) infiltrasi sel neutrofil;
- (▲) nekrosis piknotik;
- (↑) sel chief

Gambar preparat lambung kelompok kontrol negatif (tikus sehat) (A) menunjukkan pada bagian mukosa terlihat adanya epitel kolumnar simplek dengan sel parietal dan sel chief yang masih tertata dan berjajar rapi dengan bentuk silindris simplek. Hal ini sesuai dengan pendapat Puspitasari (2008), sel chief bersifat basofilik karena banyak mengandung mitokondria dan granula untuk memproduksi enzim pepsinogen, sedangkan sel parietal bersifat asidofilik karena sel ini memproduksi HCL atau asam

lambung. Morfologi sel parietal yang berbentuk bulat telur dan besar adalah normal. Terlihat juga masih adanya sel neutrofil dalam jumlah sedikit yang masih normal karena neutrofil memiliki peran untuk melawan agen-agen asing yang bersifat patogen.

Berbeda dengan gambaran histopatologi pada kelompok kontrol positif (C) yang menunjukkan kerusakan sel yang berat. Senyawa TCDD dapat meningkatkan kadar ROS yang terdapat pada lambung. Melalui perantara ROS, TCDD akan menyebabkan peroksidasi lipid pada membran sel dan akan membentuk radikal lipid. Radikal lipid yang terbentuk akan berikatan dengan

oksigen dan membentuk rantai radikal bebas sehingga mengakibatkan stress oksidatif. Induksi TCDD menyebabkan stress oksidatif dimana suatu kondisi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan, merupakan mekanisme etiologis yang penting dari banyak penyakit (Ciftci *et. al.*, 2011; Yoshida *and* Ogawa, 2000). Akibat adanya stress oksidatif dapat mengarah pada adanya kerusakan pada mukosa lambung. Pada gambaran histopatologi terlihat adanya erosi pada epitel yang disertai infiltrasi sel radang (neutrofil) jika dibandingkan dengan kontrol negatif. Erosi yang terjadi pada mukosa lambung sebagai efek dari adanya radikal bebas yang menstimulasi sel darah putih menuju sel mukosa lambung yang terlihat banyak pada gambaran histopatologi. Sel darah putih akan menghasilkan H₂O₂ untuk membunuh beberapa jenis bakteri dan jamur serta untuk pertumbuhan sel, namun ia tidak menyerang sasaran spesifik, sehingga ia juga akan menyerang asam lemak tidak jenuh ganda dari membran sel, organel sel, atau DNA, sehingga dapat menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi sel (Winarti, 2007). Terlihat adanya infiltrasi sel radang yang melibatkan sel inflamasi seperti neutrofil, limfosit, monosit, dan makrofag, namun sel-sel radang yang mendominasi adalah neutrofil.

Neutrofil adalah jenis sel leukosit yang paling banyak dalam bagian sel darah putih yaitu 50-70% diantara sel leukosit yang lain. Terdapat 2 macam

neutrofil yaitu neutrofil batang dan (Stab) dan neutrofil segmen (Polimorfonuklear) (Kiswari, 2014). Perbedaan dari keduanya yaitu neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen yang sering disebut sebagai neutrofil tapal kuda yang mempunyai inti bentuk tapal kuda. Seiring dengan proses terjadinya pematangan, bentuk intinya akan bersegmen dan akan menjadi neutrofil bersegmen. Menurut Riswanto (2013), sel itu mempunyai sitoplasma luas berwarna pink pucat dan granula halus berwarna ungu. Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan tubuh terhadap zat asing terutama terhadap bakteri. Sirkulasi neutrofil dalam darah yaitu sekitar 10 jam dan dapat hidup selama 1-4 hari pada saat berada dalam jaringan ekstravaskuler (Kiswari, 2014). Menurut Fournier (2012), neutrofil bertanggung jawab dalam proses penarikan sel-sel inflamasi lainnya untuk melokalisir terjadinya kerusakan dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi, selain itu neutrofil juga berperan dalam perbaikan mukosa. Satu jam setelah terjadi luka pada jaringan, neutrofil akan tertarik dan menjadi sel dominan pada jaringan yang luka selama 2 hari pertama dan jumlahnya akan meningkat pada hari kedua. Neutrofil akan menfagositosis sel yang rusak dan membunuh bakteri, selain itu neutrofil akan mengeluarkan protease untuk memecah jaringan yang rusak, selanjutnya neutrofil akan mengalami apoptosis (kematian sel

terprogram) dan di degradasi oleh makrofag (Martin and Leibovich, 2005).

Kerusakan sel mukosa lambung oleh TCDD juga mengakibatkan adanya nekrosis. Nekrosis adalah kematian sel yang disebabkan keadaan patologik dan bersifat irrevesibel (Tambayong, 2000). Nekrosis yang terlihat adalah nekrosis piknotik dimana inti sel tampak berwarna gelap dan mengkerut karena DNA berkorelasi menjadi massa yang padat. Menurut Hidayat dkk. (2013), terjadinya paparan zat yang dapat menimbulkan radikal bebas secara terus menerus akan mengakibatkan nekrosis dan kerusakan sel.

Gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan 1 (D) dengan pemberian terapi kasein yoghurt 300 mg/kgBB tidak berbeda jauh dengan gambaran kelompok kontrol positif (C) hanya terlihat berkurangnya erosi pada epitel sel mukosa lambung dan masih terlihat adanya nekrosis piknotik walaupun tidak sebanyak kelompok kontrol positif. Pada kelompok perlakuan 2 (E) dengan terapi kasein 600 mg/kgBB menunjukkan adanya perbaikan dari erosi epitel, tidak adanya nekrosis piknotik, dan disertai berkurangnya sel radang bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1. Pada kelompok perlakuan 3 (F) dengan dosis terapi kasein yoghurt 900 mg/kgBB, nekrosis piknotik dan erosi epitel sudah jauh berkurang menunjukkan hasil yang lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan 3 dan menunjukkan hasil

sama persis dengan lambung tikus yang sehat. Berdasarkan hasil pengamatan pada perlakuan terapi kasein yoghurt 900 mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam menurunkan efek yang ditimbulkan akibat TCDD.

Gambaran histopatologi pada kelompok kontrol kasein (B) dengan terapi kasein yoghurt 600 mg/kgBB, menunjukkan hasil yang sama baiknya dengan kelompok kontrol negatif. Tujuan dilakukan uji kontrol kasein untuk melihat efek yang hanya diberikan kasein saja. Telah terbukti bahwa kasein yoghurt susu kambing berperan sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Kandungan didalamnya mengandung peptida bioaktif dan bakteri asam laktat yang berperan dalam mengeliminasi mikroba patogen (Pessione and Simona, 2016). Kasein susu kambing yang bertindak sebagai antioksidan mengubah radikal peroksil (hasil peroksidasi lipid) menjadi kurang reaktif dan memutus reaksi radikal bebas yang berantai (Jetawattana, 2005).

KESIMPULAN

Pemberian terapi preventif kasein yoghurt susu kambing dengan dosis 600mg/kg BB dan 900mg/kg BB memiliki pengaruh yang sama dan merupakan dosis terbaik karena dapat mencegah peningkatan kadar MDA lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar TCDD dengan penurunan kadar MDA mendekati kadar MDA kelompok normal (K-). Dan dosis 900mg/kg BB merupakan dosis terbaik yang mampu mencegah kerusakan

fundus lambung tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar TCDD.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Laboratorium Kesehatan Masyarakat Veteriner FKH UB, Laboratorium Biosains UB, Laboratorium FAAL FK UB, Laboratorium Patologi Anatomi FK UB dan Laboratorium Pengujian Mutu dan Keamanan Pangan FTP UB yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Arkhaesi, N. 2008. Kadar Malondialdehida (MDA) Serum Sebagai Indikator Prognosis Keluaran Pada Sepsis Neonatorum [Tesis]. Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik dan Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Ilmu Kesehatan Anak. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Ciftci, O., Murat, O. D. and Timurkan, N. 2012. *Protective effects of protocatechuic acid on TCDD-induced oxidative and histopathological damage in the heart tissue of rats*. Toxicology and Industrial Health 29(9) 806-811. Department of Pharmaceutical Toxicology, University of Inonu, Turkey.
- Doi, H., T. Baba, C. Tohyama and K. Nohara. 2013. *Functional Activation of Arylhydrocarbon receptor (Ahr) in primary T-cell by 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. Kedokteran EGC Jakarta 1996; 604.
- Hidayat, A., Christijanti, W., Marianti, A. 2013. Pengaruh Vitamin E terhadap Kadar SGPT dan SGOT Tikus Putih Galur Wistar yang Dipapar Timbal. *Unnes Journal Pangan dan Argoindustri*. 3(4) : 1412-1422.
- Jetawattana, S. 2005. Malondialdehida (MDA), A Lipid Oxidation Product : Free Radicals In Biology and Medicine. *Journal Biology Mediciene*. Department of Radiation Oncology Free Radical and Radiation Biology. The University of Iowa for 77:222, Spring 2005 Iowa City, IA 52242-1181.
- Korhonen, H and Pihlanto, A. 2006. *Bioactive Peptides: Production And Functionality*. *International dairy journal* 16: 945-960.
- Kullisaar, T., Songisepp, E., Mikelsaar, M., Zilmer, K., Vihalemm, T. and Zilmer, M. 2003. Antioxidative Probiotic Fermented Goats Milk Decreases Oxidative-Stress-Mediated Atherogenicity in Human Subjects. *British Journal of Nutrition* 90:449-456.
- Liu, J. R., et al. *Antioxidative Activities Of Kefir*. *Asian-Aust J Anim Sci* 2005; Vol 18, No 4: 567-573.
- Luczaj, W. and Elzbieta, S. 2003. *DNA Damage Caused by Lipid Peroxidation Products*. *Cellular and Molecular Biologi Letter* 8: 391-413.
- Martin, P., and Leibovich, S. J. 2005. *Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad, and the*

- ugly. *Trends in Cells Biology* 15 (11): 599-607.
- Pessione E., and Simona, C. 2016. Bioactive molecules released in food by Lactic Acid Bacteria : Encrypted Peptides and Biogenic Amines. *Journal Frontiers in Microbiology*. Doi : 10.3389/fmicb.2016.D0876.
- Price, S. A. dan Wilson, L. M. 2006. *Patofisiologi. Ed 6*. Jakarta: EGC.
- Puspitasari, D. A. 2008. *Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Putih (Rattus norvegicus) Akibat Pemberian Asam Asetil Salisilat*. Institut Pertanian Bogor.
- Shah, N., Caballero, B., Trugo, L. C., and Finlas, P. M. 2003. Yoghurt: The Product and its Manufacture. In *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition Academic Press: New York, U.S.A.* pp 6252-6259.
- Tambayong, J. 2000. *Patofisiologi untuk Keperawatan*. Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- UNEP. (2003). *Standardized toolkit for identification and quantification of dioxin and furan releases*. Geneva-Switzerland: Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. Diambil 2 September 2004, dari http://www.pops.int/documents/guidance/Toolkit_2003.pdf.
- Yoshida, R., and Y. Ogawa. 2000. *Oxidative Stress Induced by 2,3,7,8-TCDD: An Application of Oxidative Stress Markers to Cancer Risk Assessment of Dioxins*. *Indust. Health. Journal*. 38: 5-14.