

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK IKAN KEMBUNG
SELAMA KEBUNTINGAN TERHADAP INDEKS
APOPTOSIS DAN JUMLAH SEL NEURON
CEREBRUM DAN *CEREBELLUM*
Rattus norvegicus BARU LAHIR**



ALI MADINAH

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK IKAN KEMBUNG
SELAMA KEBUNTINGAN TERHADAP INDEKS
APOPTOSIS DAN JUMLAH SEL NEURON
CEREBRUM DAN *CEREBELLUM*
Rattus norvegicus BARU LAHIR**

**ALI MADINAH
011814653005**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN MINYAK IKAN KEMBUNG
SELAMA KEBUNTINGAN TERHADAP INDEKS
APOPTOSIS DAN JUMLAH SEL NEURON
CEREBRUM DAN CEREBELLUM
Rattus norvegicus BARU LAHIR**

TESIS

Untuk memperoleh gelar Magister Kesehatan
dalam Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi
pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

**ALI MADINAH
011814653005**

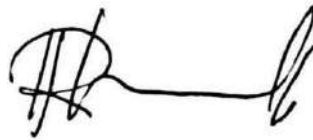
**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL, 21 DESEMBER 2020

Oleh:

Pembimbing I



Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si
NIP. 1962091519900022001

Pembimbing II



Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp.OG (K)
NIP. 195601281986031009

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Ashon Sa'adi, dr., Sp.OG (K)
NIP. 196712241997031003

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Pada tanggal 21 Desember 2020

Panitia Penguji,

Ketua : Dr. Agus Sulistiyono, dr., Sp.OG (K)

Anggota: 1. Prof Dr. Widjiati, drh., M.Si
2. Dr. Hermanto Tri joewono, dr., Sp.OG (K)
3. Dr. Sulistiawati. dr., M.Kes
4. Dr. Ernawati, dr., Sp.OG (K)

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahirobbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga tesis dengan judul Pengaruh Pemberian Minyak Ikan Kembung Selama Kebuntingan Terhadap Indeks Apoptosis dan Jumlah Sel Neuron *Cerebrum* dan *Cerebellum Rattus norvegicus* Baru Lahir dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan tesis ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Prof. Dr. Widjiati, drh., MSi., selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktu serta perhatiannya untuk memberikan bimbingan, saran, dan dukungan selama proses penyusunan tesis.
2. Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp.OG (K)., selaku Pembimbing II yang telah meluangkan waktu serta perhatiannya untuk memberikan bimbingan, saran, dan dukungan selama proses penyusunan tesis.
3. Dr. Ashon Sa'adi, dr., Sp.OG (K)., selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister yang telah memberikan dukungan dan saran selama menembuh pendidikan.
4. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA., selaku Rektor Unair Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan.

5. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Dekan FK Unair Surabaya yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti pendidikan program magister.
6. Para penguji penelitian: Dr. Agus Sulistiyono, dr., Sp.OG (K), Dr. Sulistiawati, dr, M.Kes, dan Dr. Ernawati, dr., Sp.OG (K) yang telah memberikan masukan yang positif dalam penyelesaian tesis ini.
7. Segenap dosen Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister yang telah memberikan ilmu selama mengenyam pendidikan.
8. Dr. Dra. Ettie Rukmigarsari, M.Kes., selaku konsultan penelitian dan analisis data statistik atas bantuannya dalam penelitian hingga selesai
9. Segenap keluarga dan teman-teman yang menjadi semangat utama penulis dalam menyelesaikan usulan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian tesis ini masih jauh dari sempurna. Penulis sangat mengharapkan saran yang membangun demi kesempurnaannya. Penulis berharap semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi pembaca, masyarakat, dan Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi.

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Minyak Ikan Kembung Selama Kebuntingan Terhadap Indeks Apoptosis dan Jumlah Sel Neuron *Cerebrum* dan *Cerebellum Rattus norvegicus* Baru Lahir

Ali Madinah

Anak cerdas merupakan impian setiap orang tua bahkan setiap negara memiliki tujuan untuk menyiapkan generasi penerus yang lebih cerdas. Bangsa yang sehat dan cerdas akan mendukung negara menjadi maju (Joewono, 2013). Generasi cerdas harus didukung dengan kebutuhan gizi yang adekuat (Marangoni *et al.*, 2016). Kekurangan gizi saat kehamilan terutama pada masa pada periode awal kehidupan berpengaruh pada perkembangan sel-sel otak janin (Cusick & Georgieff, 2016). Pasokan DHA dan EPA sangat dibutuhkan terutama selama kehamilan (Zhang *et al.*, 2018). Kekurangan asam lemak omega-3 menimbulkan gangguan saraf dan bisa mengganggu perkembangan sistem saraf (Diana, 2012).

Asam lemak omega-3 (EPA dan DHA) berfungsi untuk pembentukan spingomielin dan merupakan komponen struktural sel saraf (mielin). Dengan demikian dapat mencegah nekrosis dan apoptosis dari motor neuron. EPA berguna untuk pembentukan membran sel dan spingomielin. Diet DHA dianggap berkontribusi terhadap perkembangan dari otak manusia. DHA adalah agen neurobiologis yang dapat mempengaruhi stuktur membran saraf, sinaptogenesis, dan mielinisasi (Nadeak, 2013). Terdapat banyak ikan yang di perairan Indonesia yang memiliki kandungan omega-3 cukup tinggi dan mudah ditemukan, salah satunya adalah ikan kembung. Pertimbangan pemilihan ikan kembung berdasarkan kandungan DHA, EPA, jumlah ikan yang cukup melimpah di perairan Indonesia, secara ekonomis mudah didapat, harga yang relatif murah, dan terjangkau oleh masyarakat.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian minyak ikan kembung selama kebuntingan terhadap indeks apoptosis dan jumlah sel neuron di *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir. Penelitian ini merupakan eksperimental laboratorium dengan desain *posttest-only control group*. Subjek penelitian yang digunakan yaitu *Rattus norvegicus* betina bunting yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok minyak ikan kembung, dan kelompok suplemen omega-3. Masing-masing kelompok terdiri dari 10 induk tikus. Hewan coba diaklimatisasi, ditimbang, lalu dilakukan superovulasi. Perlakuan diberikan pada kebuntingan hari ke 1-17 berupa pakan biasa, minyak ikan kembung, dan suplemen omega-3. Induk dibius dan kemudian dilakukan dekapitasi dan *sectio caesarea* pada usia kebuntingan hari ke-18. Tiga anak *Rattus norvegicus* baru lahir diambil dari masing-masing induk dengan bobot terberat, sedang, dan teringan, dan diambil jaringan otaknya untuk dibuat sediaan. Pewarnaan imunohistokimia dilakukan untuk menilai apoptosis dan *Hematoksiklin-Eosin* untuk menilai sel neuron dengan pembesaran 400x.

Rerata dan standar deviasi indeks apoptosis di *cerebrum* dan *cerebellum* yaitu $4,93 \pm 0,87$ dan $4,48 \pm 1,01$ (K), $2,53 \pm 0,45$ dan $2,25 \pm 0,52$ (P1), dan $3,72 \pm 0,54$ dan $3,29 \pm 0,31$ (P2). Rerata dan standar deviasi jumlah sel neuron di *cerebrum* dan

cerebellum yaitu $49,2 \pm 8,46$ dan $50,8 \pm 5,95$ (K), $89,5 \pm 17,33$ dan $96,2 \pm 16,39$ (P1), dan $69,32 \pm 19,28$ dan $70,1 \pm 15,60$ (P2). Hasil dari uji statistik menunjukkan terdapat pengaruh signifikan indeks apoptosis dan jumlah sel neuron di *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir antara kelompok kontrol, kelompok minyak ikan kembung, dan kelompok suplemen omega-3 dengan nilai $p < 0,05$. Kesimpulan yang dapat ditarik yaitu indeks apoptosis sel neuron di *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir yang diberi minyak ikan kembung pada induk *Rattus norvegicus* selama kebuntingan lebih rendah dibandingkan kelompok lain. Kemudian, jumlah sel neuron di *cerebrum* dan *cerebellum Rattus norvegicus* baru lahir yang diberi minyak ikan kembung pada induk *Rattus norvegicus* selama kebuntingan lebih tinggi dibandingkan kelompok lain.

SUMMARY**The Effect of Giving Mackerel Oil During Pregnancy on Apoptotic Index and the Number of Neuron Cells in the Cerebrum and Cerebellum of Newborn *Rattus norvegicus*****Ali Madinah**

Smart child is the hope of every parent and even every country has a goal to prepare a smarter future generation. A healthy and smart nation will support the country to be developed (Joewono, 2013). The smart generation must be supported by adequate nutritional needs (Marangoni et al., 2016). Malnutrition during pregnancy, especially in the early period of life, affects the development of fetal brain cells (Cusick & Georgieff, 2016). DHA and EPA supplies are needed, especially during pregnancy (Zhang et al., 2018). Lack of omega-3 fatty acids causes nervous disorders and can interfere with the development of the nervous system (Diana, 2012).

Omega-3 fatty acids (EPA and DHA) function for the formation of spingomyelin and are structural components of nerve cells (myelin). Thus it can prevent necrosis and apoptosis of motor neurons. EPA is useful for the formation of cell membranes and spingomyelin. The DHA diet is thought to contribute to the development of the human brain. DHA is a neurobiological agent that can affect nerve membrane structure, synaptogenesis, and myelination (Nadeak, 2013). There are many fish in Indonesian waters which contain omega-3 which is quite high and easy to find, one of which is mackerel. Consideration of mackerel selection based on DHA and EPA content, the number of fish which is quite abundant in Indonesian waters, is economically easy to obtain, relatively cheap price, and affordable by the community.

This study aims to analyze the effect of giving mackerel oil during pregnancy on the apoptotic index and the number of neurons in the cerebrum and cerebellum of newborn *Rattus norvegicus*. This study is a laboratory experimental design with a posttest-only control group. The research subjects used were pregnant female *Rattus norvegicus* which were divided into 3 groups, namely the control group, the mackerel fish oil group, and the omega-3 supplement group. Each group consisted of 10 mother mice. The experimental animals were acclimatized, weighed, then superovulated. The treatments were given on day 1-17 of pregnancy in the form of regular feed, mackerel oil, and omega-3 supplements. Mother was sedated and then performed decapitation and caesarean section at the 18th day of gestation. Three newborns of *Rattus norvegicus* were taken from each parent with the heaviest, medium, and lightest weights, and brain tissue was taken for preparation. Immunohistochemical staining was performed to assess apoptosis and Hematoxycline-Eosin to assess neuron cells with 400x magnification.

The mean and standard deviation of the apoptotic index in the cerebrum and cerebellum in the control group (4.93 ± 0.87 and 4.48 ± 1.01), the group of mackerel oil (2.53 ± 0.45 and 2.25 ± 0.52), and the group giving omega-3 supplements (3.72 ± 0.54 and 3.29 ± 0.31). The mean and standard deviation of

the number of neuron cells in the cerebrum and cerebellum in the control group (49.2 ± 8.46 and 50.8 ± 5.95), the group giving mackerel oil (89.5 ± 17.33 and 96.2 ± 16.39), and the group giving omega-3 supplements (69.32 ± 19.28 and 70.1 ± 15.60). The results of statistical tests showed that there was a significant effect on the apoptotic index and the number of neuron cells in the cerebrum and cerebellum of newborn *Rattus norvegicus* between the control group, the mackerel oil group, and the omega-3 supplement group with p value <0.05 . The conclusion that can be drawn is that the apoptotic index of neuron cells in the cerebrum and cerebellum of newborn *Rattus norvegicus* which were given mackerel oil in the mother of *Rattus norvegicus* during pregnancy was lower than other groups. Then, the number of neuron cells in the cerebrum and cerebellum of newborn *Rattus norvegicus* who were given mackerel oil in the mother *Rattus norvegicus* during pregnancy was higher than the other groups.