



## Efek Pemberian Vitamin A terhadap Perubahan Peroksidasi Lipid Paru pada Tikus yang Terpapar Asap Rokok Akut

Rafly Suwandhi Wahid<sup>1</sup>, Peter Kabo<sup>2</sup>, Yulia Yusrini Djibir<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bagian Biomedik Farmakologi, Sekolah Pascasarjana, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

<sup>3</sup>Laboratorium Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

Email: [raflysuwandhi@gmail.com](mailto:raflysuwandhi@gmail.com)

### Artikel info

#### Artikel history:

Received; 21-10-2019

Revised: 27-10-2019

Accepted; 30-10-2019

#### Keyword:

Cigarette Smoke;

Lipid Peroxidation;

Malondialdehyde;

Vitamin A

**Abstract.** *Exposure to cigarette smoke, both acute or chronic, is one of the risk factors for the occurrence of various diseases. The research aimed investigating the lung lipid peroxidase content due to the exposure of cigarette smoke and no-exposure of cigarette smoke, and finding out the influence of vitamin A. This research was conducted in the Biopharmacy Laboratory, Faculty of Pharmacy, Hasanuddin University from April to May 2018. This was the experimental research with the post test only control group design. The research subjects were the white male wistar rats which fulfilled inclusive criterion with the samples as many as 15 rats. The lung lipid peroxidase was assessed from the lung MDA content using the Spectrophotometry and was continued with MDA content calculation. The data were processed using One-Way ANOVA Post Hoc Tukey Test. The first Group, healthy rats as the control group without the cigarette smoke exposure with treatment are just given aqua with sonde. The second group as the negative control group, the rats are just given aqua with sonde they are then exposed with the smoke from 5 cigaretts /day for 45 minutes in 14 days. The third group, the rats are just given vitamin A 50 IU / kgBW X 6.2, they are then given exposed to the cigarette smoke. The research results indicates the second group exposed to cigarette smoke undergoes the lung MDA increase six times then the first group, the healthy control group ( $p < 0.05$ ). The test of the third group with the giving of vitamin A indicates the lung MDA content decrease of 71% and is statistically stated significant on the negative control ( $p < 0.05$ ).*

**Abstrak.** Paparan asap rokok merupakan salah satu faktor untuk timbulnya berbagai macam penyakit, baik paparan akut maupun kronik. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid paru akibat paparan asap rokok dan yang tidak terpapar asap rokok, dan untuk mengetahui pengaruh vitamin A terhadap kadar peroksidasi lipid paru akibat paparan asap rokok. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biofarmasi, Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin, pada bulan April – Mei 2018. Jenis penelitian ini berupa penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group design*. Subjek penelitian adalah tikus wistar jantan putih yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 15 ekor sampel.

Peroksidasi lipid paru dinilai dari kadar MDA paru dengan menggunakan Spektrofotometri dilanjutkan dengan perhitungan kadar MDA paru. Data diolah dengan menggunakan Uji *One-way Anova Post Hoc Tukey*. Pada kelompok 1 tikus sebagai kelompok kontrol sehat tanpa paparan asap rokok dan tanpa perlakuan hanya diberikan aqua via sonde. Kelompok 2 sebagai kelompok kontrol negatif tikus hanya diberikan aqua via sonde lalu diberikan paparan asap rokok 5 batang/ hari selama 45 menit dalam 14 hari. Kelompok 3 tikus diberikan vitamin A 50 IU/kgBB x 6,2 lalu diberikan paparan asap rokok. Hasil penelitian menunjukkan kelompok 2 yang diberikan paparan asap rokok mengalami peningkatan MDA paru enam kali lipat dari kelompok 1 kontrol sehat ( $p < 0.05$ ). Pada uji kelompok 3 dengan pemberian vitamin A menunjukkan penurunan kadar MDA paru sebesar 71 % dan secara statistic dinyatakan signifikan terhadap kelompok kontrol negatif ( $p < 0.05$ ).

**Kata Kunci:**

Asap rokok;  
Peroksidasi lipid;  
Malondialdehid;  
Vitamin A

**Corresponden author:**

Email: raflysuwandhi@gmail.com



artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi CC BY -4.0

## PENDAHULUAN

Kerusakan sel/jaringan pada manusia sering terjadi oleh pengaruh radikal bebas. Banyak studi dilakukan dalam kurun waktu 15 tahun terakhir, untuk mengetahui peran radikal bebas dalam menimbulkan kerusakan sel dan terjadinya bermacam kelainan tubuh. Radikal bebas, terutama radikal bebas oksigen (Reactive Oxygen Species, ROS) dan derivatnya, mampu mengoksidasi membran sel yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda (Polyunsaturated Fatty Acid, PUFA). Proses oksidasi ini dikenal dengan peroksidasi lipid (Hasanah, 2008). Peroksidasi lipid dalam jumlah yang berlebihan berakibat langsung terhadap kerusakan membran sel, hal inilah yang mengawali munculnya berbagai penyakit, seperti jantung koroner, stroke, diabetes melitus, penuaan, dan lain-lain. Malondialdehid sebagai produk akhir peroksidasi lipid, juga dilaporkan sangat toksik terhadap membran sel karena dianggap sebagai inisiator suatu reaksi, karsinogen, dan mutagen (Indrayana, 2008). Dewasa ini manusia mudah terpapar oleh radikal bebas, sehingga menyebabkan potensi terjadinya peningkatan peroksidasi lipid di dalam tubuh. Radikal bebas dapat timbul akibat berbagai proses kimia kompleks dalam tubuh atau ketika tubuh terpapar polusi lingkungan, seperti asap kendaraan bermotor, radiasi matahari, bahan pencemar, dan asap rokok (Indrayana, 2008).

Asap rokok adalah suatu polutan berupa gas dalam bentuk asap yang mengandung berbagai bahan kimia yang memiliki dampak negatif seperti karsinogenesis, iritan dan beracun. Kandungannya kurang lebih 4000 elemen, dan setidaknya 200 diantaranya dinyatakan berbahaya bagi kesehatan. Dalam satu kali hisap, perokok memasukkan kurang lebih 1016 molekul radikal bebas dan berbagai bahan kimia tar, asbestos, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, dan lain-lain ke dalam tubuh (Lal, 2013; Cancer Research UK, 2016). Asap rokok dapat mempengaruhi metabolisme makrofag dengan mengaktifkan makrofag untuk melepaskan

leukotrien B<sub>4</sub>, IL-8 dan TNF- $\alpha$  sehingga menyebabkan peningkatan produksi superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, juga menyebabkan kerusakan oksidatif makromolekul seperti lipid, protein, dan DNA, dapat menghilangkan antioksidan, serta membentuk radikal bebas seperti nitrit oksida (NO), nitrit peroksida (NO<sub>2</sub>) dalam fase gas serta quinone (Q), semiquinone (HQ) dan hydroquinone (HQ<sub>2</sub>) dalam fase tar (Weldimira et al., 2013). Kadar radikal bebas yang lebih besar dibanding anti oksidan dalam tubuh menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif serta memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel (Permatasari dkk., 2013).

Bila radikal bebas dalam tubuh berlebihan maka terjadi perampasan elektron atom komponen struktural maupun fungsional sel kemudian terjadi reaksi berantai dan berdampak negatif (Fatimah, 2014). Sebenarnya, tubuh mempunyai sejumlah enzim dan zat yang dapat menetralkan radikal bebas yang disebut antioksidan (Lal, 2013). Namun tingginya kadar radikal bebas menyebabkan mekanisme pertahanan di dalam tubuh melemah, sehingga antioksidan tidak mampu menetralkan efek radikal bebas. Oleh karena itu, tubuh membutuhkan suplemen antioksidan tambahan yang berasal dari obat, makanan atau minuman (Sinaga, 2012; Darwadi dkk., 2013). Penelitian sebelumnya oleh Lymperaki et al (2015), menunjukkan bahwa terjadi peningkatan neutrofil yang signifikan pada paparan rokok akut sementara pada paparan rokok kronik tidak signifikan. Paparan asap rokok akut pada mencit sebanyak 2 batang 2 kali sehari selama 3 hari terbukti menyebabkan inflamasi akut yang ditandai dengan peningkatan neutrofil (Doz et al., 2008).

Hal ini menunjukkan bahwa merokok termasuk salah satu kebiasaan beresiko yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas. Kandungan Nitrogen Oksida dari asap rokok, merupakan oksidator yang kuat, yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dan menghasilkan MDA. Kadar MDA didalam tubuh dipengaruhi oleh terjadinya kerusakan jaringan akibat dari peroksidasi lipid. MDA adalah hasil utama peroksidasi lipid akibat suatu stress oksidatif (Werdhasari, 2014). Stres oksidatif yang diakibatkan oleh paparan asap rokok sangat berpotensi dicegah oleh zat antioksidan. Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, yaitu enzim-enzim yang bersifat antioksidan, seperti Superoksida Dismutase (SOD), Catalase (Cat), Glutathione Peroksidase (Gpx), serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh, seperti vitamin E, C, pro vitamin A, organosulfur, flavonoid, thymoquinone dan lain-lain. Paparan asap rokok menyebabkan terjadinya penurunan antioksidan endogen, sehingga diperlukan tambahan antioksidan dari luar tubuh untuk mencegah terjadinya stres oksidatif (Werdhasari, 2014).

Berdasarkan uraian di atas maka peneliti penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar peroksidasi lipid paru akibat paparan asap rokok dan yang tidak terpapar asap rokok, dan untuk mengetahui pengaruh vitamin A terhadap kadar peroksidasi lipid paru akibat paparan asap rokok.

## **METODE**

### **Lokasi dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin untuk perkandangan hewan

coba pemberian paparan asap rokok dan pemberian vitamin A di Laboratorium Biofarmasi sedangkan untuk pengambilan kadar peroksidasi lipid paru di laboratorium Farmasi Klinik pada bulan April - Mei 2018.

### **Desain dan Variabel Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan desain *post test only control group design* pada tikus wistar. Variabel penelitian terdiri dari: variabel bebas (Vitamin A), variabel tergantung (Kadar peroksidasi lipid paru), variabel terkontrol (asap rokok), dan variabel perancu (stres, lingkungan).

### **Populasi dan Sampel**

Populasi penelitian ini adalah tikus jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 15 ekor tikus wistar jantan yang dikandangkan dalam kandang yang terbuat dari bahan polypropylene dengan siklus pencahayaan 12 jam, mendapat makan dan minum ad libitum dan suhu kandang 28-32°C. Tikus wistar jantan dipilih karena memiliki karakteristik mirip manusia dari data dasar fisiologis dan metabolisme. Sampel penelitian yang digunakan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### **Metode Pengumpulan Data**

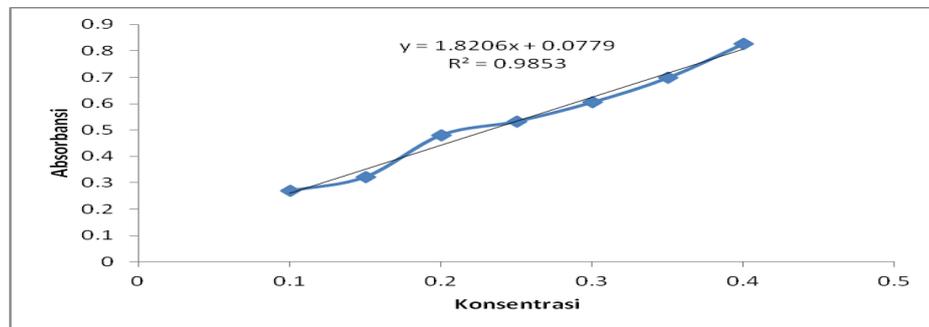
Tikus di adaptasi kemudian dilakukan seleksi kriteria inklusi-eksklusi dan dibagi dalam 3 kelompok masing-masing terdiri atas 6 sampel. Pada kelompok 1 diberi Aqua via sonde Selama 14 hari, kelompok 2 diberi Aqua via sonde dan paparan asap rokok 5 batang/ hari Selama 14 hari, kelompok 3 diberi vitamin A dosis 50 IU/kgBBx6,2 via sonde 4 jam kemudian diberi paparan asap rokok 5 batang/ hari Selama 14 hari. Kemudian dilakukan pengukuran kadar MDA paru lalu data dianalisis.

### **Teknik Analisis Data**

Data yang terkumpul diolah dengan bantuan program Statistical Product of Social Science (SPSS) 20.0 dengan melihat distribusi normalnya menggunakan Kolmogorov-Smirnov. Kemudian data yang terdistribusi normal dilanjutkan dengan metode One Way ANOVA dengan uji Post Hoc menggunakan Tukey. Hasil dinyatakan signifikan apabila  $p < 0.05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Hasil



Gambar 1. Kurva baku yang diperoleh dari pengukuran absorbansi standar TMP (1,1,3,3 tetrametoksiopropana) yang diukur dengan spektrofometri sinar tampak pada panjang gelombang 532 nm.

Penelitian ini dimaksudkan untuk melihat pengaruh pemberian vitamin A terhadap peroksidasi lipid paru akibat paparan asap rokok akut berdasarkan pengukuran kadar MDA dengan metode Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) melalui pengukuran kurva baku. Kurva baku yang diperoleh dari pengukuran absorbansi standar TMP (1,1,3,3 tetrametoksiopropana) yang diukur dengan spektrofometri sinar tampak pada panjang gelombang 532 nm (Gambar 1).

Tabel 1. Rata-rata Kadar MDA Paru

Perlakuan	Absorbansi	Konsentrasi MDA (ppm)	Rata – rata ± SD (ppm)
Kelompok 1 (kontrol)	0.105	0.015	0.036 ± 0.017
	0.118	0.022	
	0.133	0.030	
	0.166	0.048	
	0.184	0.058	
	0.156	0.043	
Kelompok 2 (kontrol negatif)	0.596	0.285	0.214 ± 0.046
	0.354	0.152	
	0.505	0.235	
	0.498	0.231	
	0.421	0.189	
	0.430	0.193	
Kelompok 3 (vitamin A)	0.261	0.101	0.062 ± 0.028
	0.161	0.045	
	0.250	0.095	
	0.141	0.035	
	0.176	0.054	
	0.160	0.045	

Data di atas dikelola menggunakan Statistical Product of Social Science (SPSS) dimana hasil uji normalitas data one-sample kolmogrov-smirnov test terdistribusi normal kemudian dilanjutkan dengan metode One Way ANOVA dengan uji Post Hoc menggunakan Tukey dengan hasil antara kelompok 2

dan kelompok 1 dan 3 yaitu sebesar  $0.000 < 0.05$ , artinya ada perbedaan kadar MDA paru yang signifikan akibat paparan asap rokok (radikal bebas). Hal ini menunjukkan bahwa asap rokok beresiko dapat menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas. Dimana MDA paru merupakan hasil utama peroksidasi lipid akibat suatu stress oksidatif (Tabel 1).

Hasil rata-rata MDA paru antara kelompok 1 atau kelompok kontrol sehat menunjukkan nilai 0,036 ppm yang merupakan nilai terendah MDA paru dari semua kelompok. Pada kelompok 2 atau kelompok kontrol negatif terjadi peningkatan kadar MDA paru yang menunjukkan nilai 0.214 ppm yang merupakan nilai tertinggi dan dinyatakan signifikan secara statistik dari semua kelompok ( $p < 0.05$ ) hal ini menunjukkan bahwa asap rokok memicu terjadinya peningkatan produksi ROS yang berakibat peningkatan aktifitas peroksidasi lipid. Pada kelompok perlakuan yakni kelompok 3 yang diberikan vitamin A menunjukkan nilai 0.062 ppm hal ini jika dibandingkan dengan kelompok 2 secara statistik didapatkan hasil yang signifikan ( $p < 0.05$ ), jika dibandingkan dengan kelompok 1 dinyatakan tidak signifikan secara statistik ( $p > 0.05$ ) atau hampir setara artinya vitamin A memiliki peran sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar MDA paru akibat paparan asap rokok (Tabel 1).

Hal ini sesuai yang dikatakan bahwa vitamin A yang merupakan antioksidan eksogen yang mampu mencegah terjadinya stres oksidatif yang disebabkan asap rokok (Tabel 1). Vitamin A memiliki peran dalam mengurangi konsentrasi radikal peroksida, mampu menstabilkan radikal yang berinti karbon, serta efektif pada konsentrasi rendah oksigen sehingga dapat melengkapi sifat antioksidan vitamin E yang efektif pada konsentrasi tinggi oksigen.

## **Pembahasan**

Penelitian ini menunjukkan bahwa asap rokok mempengaruhi peningkatan kadar MDA paru dan pemberian vitamin A efektif menurunkan kadar MDA paru jika dibandingkan tanpa pemberian antioksidan seperti vitamin A. Asap rokok adalah suatu polutan berupa gas dalam bentuk asap yang mengandung berbagai bahan kimia yang dapat menyebabkan dampak negatif seperti karsinogenesis, iritan dan beracun (Lal, 2013). Kandungannya kurang lebih 4000 elemen, dan setidaknya 200 diantaranya dinyatakan berbahaya bagi kesehatan (Lal, 2013; Cancer Research UK, 2016). Dalam satu kali hisap, perokok memasukkan kurang lebih 1016 molekul radikal bebas dan berbagai bahan kimia tar, asbestos,  $H_2O_2$ , dan lain-lain ke dalam tubuhnya (Cancer Research UK, 2016).

Asap rokok dapat mempengaruhi metabolisme makrofag dengan mengaktifkan makrofag untuk melepaskan leukotrien B<sub>4</sub>, IL-8 dan TNF- $\alpha$  sehingga menyebabkan peningkatan produksi superoksida ( $O_2^-$ ) dan  $H_2O_2$ , juga menyebabkan kerusakan oksidatif makromolekul seperti lipid, protein, dan DNA, dapat menghilangkan antioksidan, serta membentuk radikal bebas seperti nitrit oksida (NO), nitrit peroksida ( $NO_2$ ) dalam fase gas serta quinone (Q), semiquinone (HQ) dan hydroquinone ( $HQ_2$ ) dalam fase tar (Weldimira et al., 2013). Kadar radikal bebas yang lebih besar dibanding antioksidan dalam tubuh menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif serta memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel (Permatasari dkk., 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok akut berpengaruh baik pada hewan maupun manusia. Paparan asap rokok meningkatkan sekresi mediator inflamasi dari berbagai jenis sel yang berbeda diantaranya sel epitel, makrofag dan neutrofil (Metcalf et al., 2014). Penelitian Lympiraki et al (2015), menunjukkan bahwa terjadi peningkatan neutrofil yang signifikan pada paparan rokok akut sementara pada paparan rokok kronik tidak signifikan. Paparan asap rokok akut pada mencit sebanyak 2 batang 2 kali sehari selama 3 hari terbukti menyebabkan inflamasi akut yang ditandai dengan peningkatan neutrofil (Doz et al., 2008).

Hal ini menunjukkan bahwa merokok termasuk salah satu kebiasaan beresiko yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan radikal bebas. Kandungan Nitrogen Oksida dari asap rokok, merupakan oksidator yang kuat, yang menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid dan menghasilkan MDA. Kadar MDA didalam tubuh dipengaruhi oleh terjadinya kerusakan jaringan akibat dari peroksidasi lipid. MDA adalah hasil utama peroksidasi lipid akibat suatu stress oksidatif (Werdhasari, 2014).

Stres oksidatif yang diakibatkan oleh paparan asap rokok sangat berpotensi dicegah oleh zat antioksidan. Berdasarkan sumbernya, antioksidan dibagi menjadi antioksidan endogen, yaitu enzim-enzim yang bersifat antioksidan, seperti Superoksida Dismutase (SOD), Catalase (Cat), Glutathione Peroksidase (Gpx), serta antioksidan eksogen, yaitu yang didapat dari luar tubuh, seperti vitamin E, C, pro vitamin A, organosulfur, flavonoid, thymoquinone dan lain-lain. Paparan asap rokok menyebabkan terjadinya penurunan antioksidan endogen, sehingga diperlukan tambahan antioksidan dari luar tubuh untuk mencegah terjadinya stres oksidatif (Werdhasari, 2014).

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kadar MDA paru meningkat setelah tikus diberikan paparan asap rokok selama 14 hari yang memicu peningkatan radikal bebas akibat stress oksidatif. Vitamin A yang merupakan antioksidan eksogen ternyata memberikan pengaruh perubahan kadar MDA paru lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya diberikan asap rokok.

Dari hasil analisa data sesudah perlakuan jika dibandingkan dari semua kelompok 1-3, bahwa kelompok 1 (kelompok kontrol) memiliki kadar MDA paru yang paling rendah dari kelompok 2 dan 3. Sedangkan kelompok 2 memiliki kadar MDA paru paling tinggi dibandingkan kelompok 1 dan 3. Untuk kelompok 3 (vitamin A) yang memiliki pengaruh dalam menurunkan kadar MDA paru jika dibandingkan dari kelompok 2 tanpa pemberian antioksidan.

## **SIMPULAN**

Peneliti menyimpulkan bahwa kadar MDA paru pada kelompok tikus yang terpapar asap rokok (Kontrol negatif) lebih tinggi dibanding kelompok tikus yang tidak terpapar asap rokok (kontrol). Kadar MDA paru pada kelompok tikus yang terpapar asap rokok (Kontrol negatif) lebih tinggi dibanding kelompok tikus yang terpapar asap rokok dan diberikan Vitamin A.

## SARAN

Peneliti menyarankan agar dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan hewan coba yang tingkat spesiesnya lebih tinggi dari tikus putih, seperti kelinci atau kera. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan waktu yang lebih lama (>14 hari), jumlah dan jenis rokok yang digunakan, cara serta lama pemaparan asap rokok untuk menilai peran Vitamin A serta antioksidan lainnya. Pemaparan asap rokok dilakukan secara individual sehingga mengurangi stress kontak antar tikus yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Alkhairaat Palu yang membantu mendanai penelitian ini dan kepada civitas Akademika Universitas Hasanuddin yang berperan terkhusus Prof. Peter kabo dan ibu Yulia Yusrini Djabir yang berperan dalam memperlancar penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Cancer Research UK. (2016). How Smoking Causes Cancer. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/smoking-and-cancer/how-smoking-causes-cancer>.
- Darwadi R.P dkk. (2013). Pengaruh Terapi Kurkumin Terhadap Kadar Mda Hasil Isolasi Parotis Dan Profil Protein Tikus Putih Yang Terpapar Lipopolisakarida (LPS). Malang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Jurusan Kimia Universitas Brawijaya. *Kimia Student Journal Brawijaya University*. 1(1): 133-9.
- Doz E et al. (2008). Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Inflammation is TLR4/MyD88 and IL-1 R1/MyD88 Signaling Dependent. *J Immunol*. 180: 1169-1178.
- Fatimah I. (2014). Gambaran Kadar Malondialdehid (MDA) Serum Studi Kasus Di Unit Rehabilitasi Sosial Pucang Gading Semarang. *Eprints Undip*.
- Hasanah S.N.R. (2008). Aktivitas Ekstrak Etil Asetat Daun Dewandaru (*Eugenia Uniflora L*) Sebagai Agen Pengkelat Logam Fe dan Penangkap Malonaldehid (MDA). Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Indrayana R. (2008). Efek Antioksidan Ekstrak Etanol 70% Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) pada Serum Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar yang Diinduksi CCl<sub>4</sub>. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Lal J. (2013). Indoor Air Pollution by Tobacco Smoke and Study on Tobacco Use among School and College Students in India. *Universal Journal of Public Health*. (1): 172 - 176.
- Lymperaki E et al. (2015). Effects of Acute Cigarette Smoking on Total Blood Count and Markers of Oxidative Stress in Active and Passive Smokers. *Hippokratia*. 19 (4): 293-297.
- Metcalfe H.J et al. (2014). Effects of Cigarette Smoke on Toll-Like Receptor (TLR) Activation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Macrophages. *Clinical and Experimental Immunology*. 176: 461-472.

- Permatasari F.R dkk. (2013). Studi Terapi Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L.) Terhadap Penurunan Kadar Malondialdehyde (Mda) Pada Organ Testis Dan Jumlah Spermatozoa Tikus (*Rattus Norvegicus*) Hasil Induksi Paparan Asap Rokok. Malang : Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya.
- Sinaga F.A. (2012). Pengaruh Pemberian Virgin Coconut Oil Vco Terhadap Kadar Malondialdehida Tikus Pada Aktifitas Fisik Maksimal. Medan: Fakultas Ilmu Keolahragaan Universitas Negeri Medan.
- Weldimira V et al. (2013). The Influence Of Giving Ethanolic Extract Of Red Ginger (*Zingiber Officinale* Roxb Var *Rubrum*) To The White Rat (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Spermatogenic Cell Count Exposed To Cigarette Smoke. Lampung: Medical Faculty Lampung University.
- Werdhasari A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. *Biotek Medisiana Indonesia*. 3(2): 59-68.