

Efek protektif labu kuning terhadap gambaran histopatologik hepar tikus putih yang dipapar uap rokok elektrik

Nurul Azizah^{1*}, Novi Febrianti²

Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Ahmad Dahlan
Jl. Jendral Ahmad Yani (Ringroad Selatan) Tamanan, Banguntapan, Bantul
Daerah Istimewa Yogyakarta 55191

¹ uyuyazizah@gmail.com*; ² novifebrianti@pbio.uad.ac.id

*korespondensi penulis

Abstrak

Rokok elektrik dianggap sebagai rokok sehat karena mempunyai kandungan tar yang lebih rendah dibandingkan rokok kretek. Paparan uap rokok elektrik mengandung radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dalam tubuh, salah satunya organ hepar. Pemberian jus buah labu kuning yang kaya akan antioksidan diharapkan dapat meminimalisir kerusakan organ akibat radikal bebas dari uap rokok elektrik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian jus buah labu kuning terhadap gambaran histopatologik hepar tikus putih yang dipapar uap rokok elektrik. Penelitian ini adalah penelitian eksperimen. Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih galur Wistar jantan yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok K, K-, P1 (konsentrasi 25%), P2 (konsentrasi 50%), dan P3 (konsentrasi 100%). Semua perlakuan (kecuali K) diberi paparan uap rokok elektrik dalam waktu satu jam dua kali sehari selama 28 hari. Pada hari ke-29 tikus dikurbankan dan dilakukan pembedahan. Data kuantitatif penelitian berupa perhitungan jumlah nekrosis pada hepar yang dianalisis menggunakan uji *One Way Anova*. Data kualitatif berupa gambaran histopatologik hepar yang dianalisis secara deskriptif. Hasil menunjukkan bahwa jus buah labu kuning dengan konsentrasi 100% (P3) adalah konsentrasi yang optimal. Disimpulkan bahwa pemberian jus buah labu kuning dapat memperbaiki kerusakan hepar yang dipapar uap rokok elektrik.

Kata kunci: Rokok elektrik, Labu kuning, Hepar

Abstract

The electronic cigarette is considered for a healthy cigarette because it containing tar lower than the usual cigarette. The electric cigarette aerosol produces free radicals which can cause damage to various organs in the body, such as hepar. Pumpkin fruit juice this rich in antioxidant is expected could minimize to damage of the various organs caused because of electric cigarette exposed. This study aims to determine the effect of pumpkin fruit juice (*Cucurbita moschata*) towards the histopathological image of rats (*Rattus norvegicus*) hepar exposed the electric cigarette aerosol. The study was experiment research . The study used 25 of rats male Wistar grouped into 5 groups, including K, K-, P1 (25% of concentrations), P2 (50% of concentrations), and P3 (100% of concentrations). All of the treatment (except K) are exposed to the electric cigarette aerosol in one hour, twice in a day for 28 days. On the 29th day, the rats are sacrificed and do the surgery. The quantitative data of the research are the calculation of the amount of necrosis of hepar that analyzes using One Way ANOVA. The qualitative data is the histopathological image of hepar that analyzed descriptively. The results showed that pumpkin fruit juice with a concentration of 100% (P3) was the optimal concentration. In conclusion,

the addition of pumpkin fruit juice can repair the damage hepar exposed to electric cigarette aerosol.

Keywords: Electronic cigarette, Pumpkin (*Cucurbita moschata*), Hepar

PENDAHULUAN

Menurut data WHO, Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah perokok terbesar di dunia pada tahun 2008 setelah Cina dan India (KemenkesRI, 2017). Berdasarkan data survey WHO pada 31 Desember 2016 menunjukkan bahwa prevalansi pengguna rokok pada orang dewasa laki-laki adalah sebesar 64.9% sedangkan prevalansi pengguna rokok pada orang dewasa perempuan sebesar 2.1% (KemenkesRI, 2017). Data hasil survei Global Adults Tobacco Survey (GATS) tahun 2011, Indonesia memiliki jumlah perokok aktif terbanyak dengan prevalensi perokok laki-laki sebesar 67% (57,6 juta) dan prevalensi perokok wanita sebesar 2,7% (2,3 juta) (Global Adult Tobacco Survey, 2011). Munculnya jenis rokok baru yaitu rokok elektrik yang menyebabkan semakin meningkatnya jumlah perokok aktif. Rokok elektrik dianggap aman bagi kesehatan karena larutan nikotin yang terdapat pada rokok elektrik hanya terdiri dari campuran air, propilen glikol, zat penambah rasa, aroma tembakau dan senyawa-senyawa zat-zat toksik seperti yang terdapat pada rokok konvensional (Bell, 2012; Ann, 2016). Berdasarkan angket yang disebar peneliti pada perokok berjumlah 62 responden, didapat persentase perokok tembakau sebesar 35,48%, lalu sebesar 53,23% adalah pengguna rokok elektrik, dan sisanya sebesar 11,29% adalah perokok tembakau dan elektrik (Tanuwidharja, 2012).

Rokok elektrik memiliki kandungan senyawa kimia yang berbahaya. Rokok elektrik mengandung *Tobacco Specific Nitrosamines* (TSNA) yang bersifat toksik dan *diethylene glycol* dan *glycerin* dari uap rokok elektrik (Canistro et al., 2017). Pada tahun 2009 FDA mensponsori penelitian untuk mengevaluasi rokok elektronik dan menemukan bahwa rokok elektronik masih mengandung nitrosamine tembakau tertentu (TSNA) dan *diethylene glycol* (DEG) yang diketahui menjadi racun dan karsinogen (Bell, 2012; Tanuwidharja, 2012). Kandungan senyawa kimia yang bersifat toksik dan karsinogen dalam rokok elektrik tersebut dapat menyebabkan gangguan pada fungsi organ tubuh, salah satunya adalah organ hepar (Canistro et al., 2017).

Menurut Halliwell & Gutteridge (1999) senyawa aldehid dalam uap rokok dapat menekan SOD yang berfungsi sebagai antioksidan enzimatik. Uap rokok juga menyebabkan terdapat penurunan kadar vitamin C. Hal ini akan semakin memperparah nekrosis hepatosit akibat radikal bebas. Efek negatif dari senyawa kimia uap rokok elektrik dapat diminimalisir dengan

pemberian antioksidan yang banyak terdapat pada berbagai jenis buah-buahan, salah satunya buah labu kuning (*Cucurbita moschata*) yang kaya akan β -karoten, vitamin C, dan vitamin B. Warna kuning cerah pada daging buah menunjukkan bahwa labu mengandung salah satu pigmen karotenoid, diantaranya adalah beta-karoten (Suhatri, Relly, & Elisma, 2011). Betakaroten memiliki kemampuan sebagai antioksidan yang dapat berperan penting dalam menstabilkan radikal berinti karbon, sehingga dapat bermanfaat untuk mengurangi risiko terjadinya penyakit kanker (Astawan & Andreas, 2008).

METODE

Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret-Mei 2018. Perlakuan dan pemeliharaan hewan uji tikus dilakukan di Laboratorium Farmasi Kampus III Universitas Ahmad Dahlan. Rancangan percobaan dilakukan pada penelitian ini adalah Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan 3 perlakuan, 1 kontrol, dan 1 kontrol negatif. Perlakuan dilakukan selama 1 jam dengan 2x pengulangan.

Penelitian dilakukan dengan menggunakan 25 ekor tikus putih galur Wistar jantan yang dikelompokkan menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol (K); kelompok kontrol negatif (K-), P1 (konsentrasi 25%), P2 (konsentrasi 50%), dan P3 (konsentrasi 100%). Semua perlakuan (kecuali K) diberi paparan uap rokok elektrik dalam waktu satu jam dua kali sehari selama 28 hari. Pembuatan konsentrasi jus buah Labu Kuning dibuat dengan menggunakan juicer. Sebelum di juicer, buah labu kuning ditimbang sebanyak 350 gram. Dari 350 gram jus buah labu kuning yang diperoleh, diambil ± 70 mL. Jus buah labu kuning diencerkan secara bertingkat dengan konsentrasi 25%, 50%, dan 100%. Jus buah labu kuning diberikan pada tikus 2 kali sehari dengan setiap pemberiannya sebanyak 2 mL. Konsentrasi jus buah labu kuning yang diberikan kepada tikus dengan 3 perlakuan yakni P1 (konsentrasi 25% jus buah labu kuning); P2 (konsentrasi 50% jus buah labu kuning); dan P3 (konsentrasi 100% jus buah labu kuning) dengan pemberian sebanyak 2 mL/200 g BB.

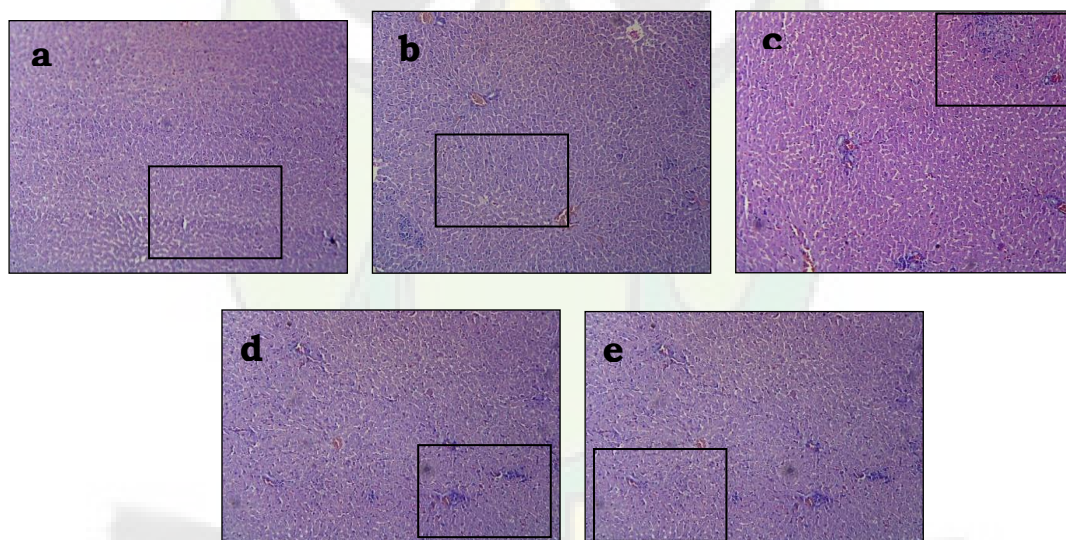
Pada hari ke-29 tikus dikurbankan dengan cara di dislokasi leher yang sebelumnya telah dianestesi menggunakan ketamine. Tikus kemudian dibedah dan diambil organ hatinya untuk mengetahui gambaran histopatologik hepar tikus. Pemeriksaan histopatologik hepar dilakukan untuk mengetahui kemungkinan adanya kerusakan atau perubahan struktur jaringan hepar pada tubuh hewan uji yang disebabkan oleh pemaparan uap rokok elektrik dan pemberian jus buah labu kuning. Pemeriksaan histopatologik hepar ini meliputi pengambilan organ dan pembuatan preparat histopatologik hepar. Pengamatan gambaran histopatologik

hepar tikus dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran 100x dan 400x yang kemudian difoto menggunakan optilab. Perhitungan jumlah nekrosis pada hepar yang dianalisis menggunakan uji *One Way Anova*.

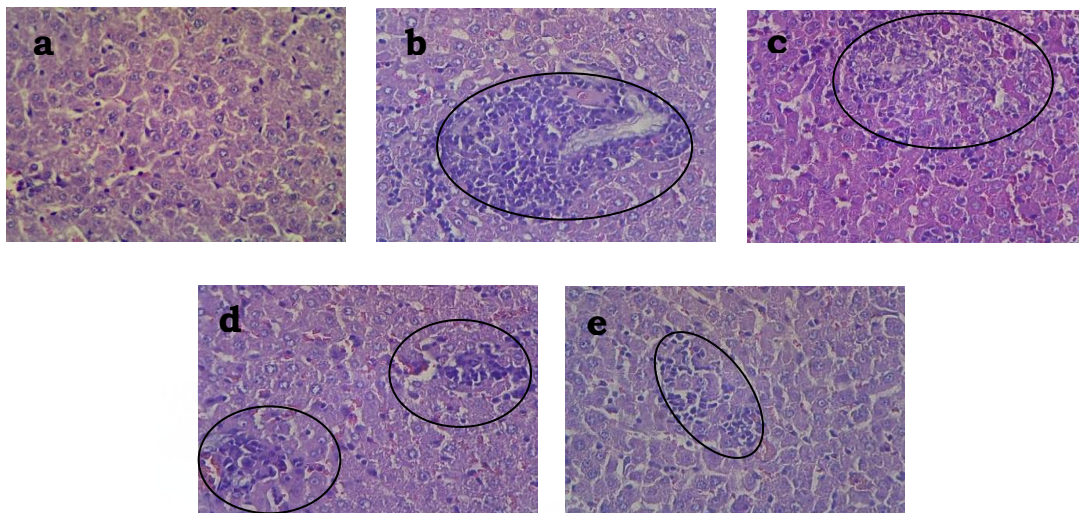
HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Histopatologik Hepatosit

Berdasarkan pengamatan terhadap struktur mikroskopis hepar tikus yang diinduksi dengan paparan uap rokok elektrik dan jus buah labu kuning dengan beberapa varian konsentrasi, maka diperoleh gambaran histopatologik hepar tikus dan jumlah nekrosis hepatosit dari 5 kelompok perlakuan yang diamati di bawah mikroskop dengan perbesaran 100x dan 400x. Adapun hasil pengamatan yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Gambaran histopatologik hepar tikus dengan pewarnaan HE perbesaran 100x. (a) kelompok kontrol (K); (b) kelompok kontrol negatif (K-); (c) kelompok perlakuan 1 (P1); (d) kelompok perlakuan 2 (P2); (e) kelompok perlakuan 3 (P3)



Gambar 2. Gambaran histopatologik hepar tikus dengan pewarnaan HE perbesaran 400x. (a) kelompok kontrol (K) yang tidak mengalami nekrosis; (b) kelompok kontrol negatif (K-); (c) kelompok perlakuan 1 (P1); (d) kelompok perlakuan 2 (P2); (e) kelompok perlakuan 3. (Ket:Gambar 2b-e yang dilingkari mengalami nekrosis)

Hasil pengamatan dari perbesaran 100x dan 400x yang dilakukan terhadap gambaran histopatologik hepar yang dipapar uap rokok elektrik ditemukan adanya hepatosit yang mengalami kerusakan berupa nekrosis. Menurut Halliwell & Gutteridge (1999) hal ini dapat terjadi karena uap rokok banyak mengandung radikal bebas baik pada komponen tar maupun komponen gas. Komponen tar juga mengandung ion besi yang dapat mengkatalisa pembentukan radikal peroksil dan hidrogen peroksida. Kerusakan hepatosit yang mekanismenya didasari oleh kerusakan membran sel adalah nekrosis. Pada pemaparan uap rokok kapasitas proteksi antioksidan juga tertekan. Senyawa aldehid dalam uap rokok dapat menekan SOD yang berfungsi sebagai antioksidan enzimatik. Selain itu, juga menyebabkan terdapat penurunan kadar vitamin C. Hal ini akan semakin memperparah nekrosis hepatosit akibat radikal bebas. Menurut Kumar, Ramzi, Stanley, & Robbins (2004) menyatakan bahwa kerusakan hepar akibat senyawa kimia ditandai dengan lesi atau kerusakan biokimiawi yang memberikan rangkaian perubahan fungsi dan struktur. Beberapa perubahan struktur hepar akibat senyawa kimia yang dapat tampak dalam pengamatan mikroskopis seperti radang, fibrosis, degenerasi dan nekrosis.

Berdasarkan hasil pengamatan kelompok kontrol (K), masih banyak ditemukan hepatosit yang masih normal dengan melihat inti sel heparnya yang masih terlihat jelas. Pada kelompok kontrol (K) ini hanya ditemukan beberapa saja sel yang mengalami nekrosis. Kerusakan ini mungkin disebabkan sebelum adanya perlakuan. Berdasarkan hasil pengamatan pada kelompok kontrol negatif (K-) banyak ditemukan kerusakan hepatosit berupa nekrosis. Kelompok (K-) hanya diberi paparan uap rokok elektrik. Menurut Indayani (2009:5)

kerusakan yang terjadi pada hepar dapat menyebabkan kematian sel atau nekrosis. Nekrosis pada hepatosit timbul karena adanya senyawa toksik yang masuk kedalam hepar yang menyebabkan terjadinya infeksi. Kerusakan pada hepar yang timbul akibat senyawa toksik, dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya jenis senyawa kimia, dosis, dan lamanya paparan dari senyawa tersebut. Menurut Gunawan (2014:23) pemaparan uap rokok elektrik mempengaruhi gambaran histologis (mikroskopis) hepar mencit, ditandai dengan adanya sel hepatosit yang mengalami degenerasi parenkimatososa, binuklear, degenerasi hidropik, dan nekrosis yang meningkat pada perlakuan dibandingkan dengan kontrol.

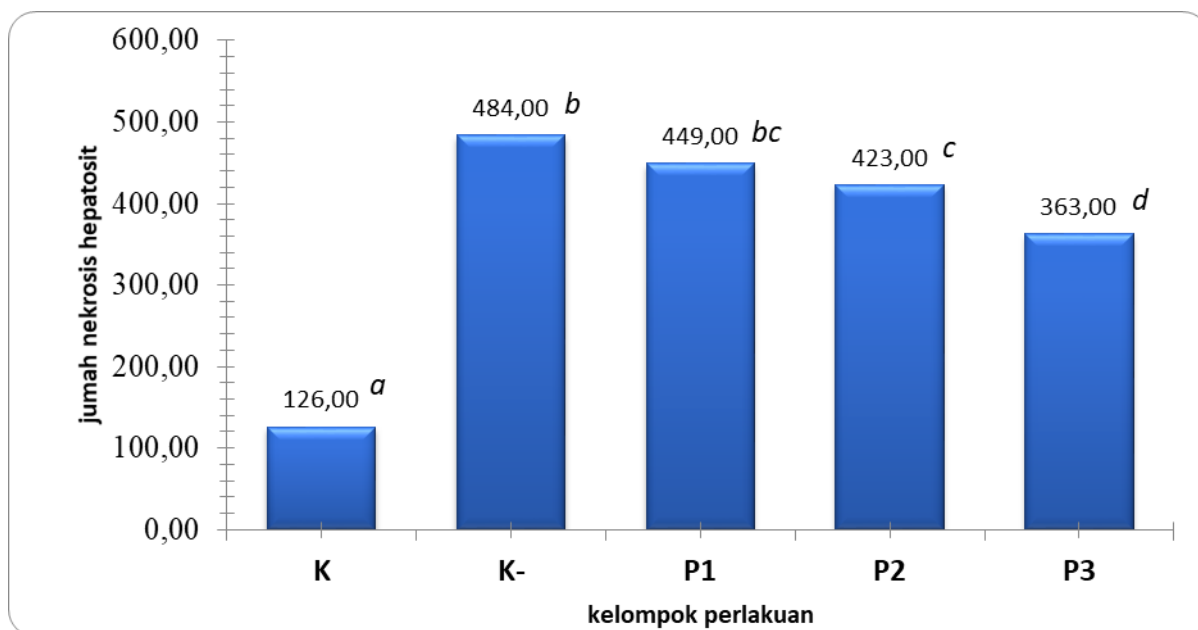
Menurut Pham-Huy, Lien, Hua, & Chuong (2008), jika radikal bebas dalam konsentrasi yang tinggi, radikal bebas akan membentuk stress oksidatif, suatu proses penghancuran yang dapat merusak seluruh sel tubuh. Proses kerusakan tubuh ini terjadi bila tidak diimbangi dengan kadar antioksidan tubuh yang baik. Menurut Werdhasari (2014) tubuh manusia dapat menetralkan radikal bebas bila jumlahnya tidak berlebihan, namun jika berlebihan maka hal tersebut dapat menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif adalah kondisi ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas yang ada dengan jumlah antioksidan di dalam tubuh. Radikal bebas adalah sekelompok bahan kimia baik berupa atom maupun molekul yang memiliki elektron tidak berpasangan pada lapisan luarnya atau kehilangan elektron, sehingga apabila dua radikal bebas bertemu, mereka bisa memakai bersama elektron tidak berpasangan membentuk ikatan kovalen. Radikal bebas bersifat tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul di sekitarnya, sehingga radikal bebas bersifat toksik terhadap molekul biologi/sel.

Menurut Halliwell & Gutteridge (1999) menyatakan bahwa kerusakan hepatosit yang mekanismenya didasari oleh kerusakan membran sel adalah nekrosis pada pemaparan uap rokok kapasitas proteksi antioksidan juga tertekan. Senyawa aldehid dalam uap rokok dapat menekan SOD (*Superoxide dismutase*) yang berfungsi sebagai antioksidan enzimatis. Selain itu, juga menyebabkan terdapat penurunan kadar vitamin C. Hal ini akan semakin memperparah nekrosis hepatosit akibat radikal bebas.

Jumlah Kerusakan Hepatosit

Data kuantitatif yang diperoleh pada penelitian ini berupa jumlah nekrosis hepatosit tikus putih. Perhitungan hepatosit dilakukan dalam 5 bidang pandang yang berbeda dengan perbesaran 400x. Selanjutnya jumlah nekrosis dapat dihitung menggunakan Microsoft Office

Excel dalam tabel dan diagram batang. Berikut adalah Gambar 3 dengan jumlah nekrosis hepatosit tikus.



Gambar 3. Diagram jumlah nekrosis hepatosit per kelompok

Keterangan :

K : Kontrol P1 : Jus buah labu kuning (Konsentrasi 25%)

K- : Kontrol negatif P2 : Jus buah labu kuning (Konsentrasi 50%)

P3 : Jus buah labu kuning (Konsentrasi 100%)

*huruf superskrip yang berbeda menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan.

Berdasarkan gambar diagram di atas dapat dilihat bahwa jumlah nekrosis hepatosit yang paling tinggi terdapat pada kelompok kontrol negatif (K-) sebesar 484 sel dan jumlah nekrosis hepatosit yang paling rendah terdapat pada kelompok kontrol (K) sebesar 126 sel. Berdasarkan hasil pengamatan, pada kelompok kontrol (K) yang hanya diberi pakan dan minum masih banyak ditemukan hepatosit yang masih normal dengan melihat inti sel heparnya yang masih terlihat jelas. Pada kelompok kontrol (K) ini hanya ditemukan beberapa saja sel yang mengalami nekrosis. Jumlah nekrosis pada kelompok ini sebanyak 126 sel. Kerusakan ini mungkin disebabkan sebelum adanya perlakuan. Berdasarkan hasil pengamatan pada kelompok kontrol negatif (K-) banyak ditemukan kerusakan hepatosit berupa nekrosis. Jumlah nekrosis pada kelompok kontrol negatif (K-) merupakan jumlah tertinggi dari semua perlakuan yaitu sebanyak 484 sel. Kelompok negatif (K-) adalah kelompok yang hanya diberi paparan uap rokok elektrik. Pada kelompok ini tidak diberi antioksidan eksogen yang berfungsi sebagai penangkal radikal bebas, sehingga radikal bebas

endogen yang ada di dalam tubuh tidak mampu memerangi jumlah radikal bebas yang berlebih. Menurut Halliwell & Gutteridge (1999), kerusakan pada hepatosit dapat disebabkan oleh uap rokok elektrik mengandung radikal bebas yang bersifat toksik, baik pada komponen tar maupun komponen gas. Selain itu, komponen tar juga mengandung ion besi yang dapat mengkatalisa pembentukan radikal peroksil dan hidrogen peroksida.

Berdasarkan Gambar 3. rerata kerusakan dan pada kelompok perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3), memperlihatkan bahwa jumlah kerusakan hepatosit yang mengalami nekrosis paling tinggi adalah kelompok perlakuan 1 (P1) sebesar 449 sel dan jumlah nekrosis yang paling rendah terdapat pada kelompok perlakuan (P3) sebesar 363 sel. Pada ketiga kelompok perlakuan ini (P1, P2. dan P3) memiliki tingkat jumlah kerusakan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok negatif (K-). Oleh sebab itu, dapat disimpulkan bahwa pemberian jus buah labu kuning dari ketiga varian konsentrasi yang berbeda dapat memberikan pengaruh untuk perbaikan sel hepar, dan konsentrasi yang efektif untuk mengurangi kerusakan hepatosit berupa nekrosis adalah kelompok perlakuan P3 yaitu sebesar 100%.

Berdasarkan hasil pengamatan menunjukkan bahwa terdapat kerusakan akibat pemaparan uap rokok elektrik pada semua kelompok perlakuan, hanya saja jumlah kerusakannya berbeda-beda. Kerusakan pada hepar tersebut diduga terjadi karena meningkatnya radikal bebas akibat zat kimia beracun/toksik yang terkandung dalam uap rokok elektrik.

Hepar sering menjadi organ sasaran karena sebagian besar toksikan masuk ke tubuh melalui sistem gastrointestinal dan setelah diserap, toksikan dibawa oleh vena porta ke hepar. Menurut Indarto (2013) hepatosit adalah jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan radikal bebas, karena hepar merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa xenobiotik yang secara bergilir direduksi oleh penambahan antioksidan. Hepar juga merupakan salah satu organ utama tubuh yang amat rentan karena merupakan filter dari bahan-bahan toksik yang masuk ke dalam tubuh, selain itu hepar memiliki sistem sirkulasi ganda sehingga akumulasi bahan-bahan toksik di hepar lebih besar.

Buah labu kuning mengandung senyawa karoten (α -karoten dan β -karoten). Karoten adalah pigmen utama dalam membentuk warna merah, orange, kuning dan hijau pada buah dan sayur. Karoten mempunyai sifat fungsional sebagai antioksidan yang melindungi sel dan jaringan dari kerusakan akibat adanya radikal bebas dalam tubuh. Karoten juga berhubungan

dengan peningkatan fungsi sistem kekebalan tubuh, melindungi dari kerusakan akibat paparan sinar matahari dan menghambat pertumbuhan kanker (Russel, 2006:690-692).

Beta-karoten di dalam tubuh akan diubah menjadi vitamin A yang bermanfaat untuk pertumbuhan, pemeliharaan jaringan tubuh dan untuk mengurangi resiko timbulnya penyakit kanker dan hepar. Selain senyawa di atas, buah labu kuning juga mengandung senyawa yang bersifat sebagai antioksidan seperti senyawa flavonoid, saponin, dan vitamin C yang dapat melindungi dari serangan negatif radikal bebas. Radikal bebas dapat merusak makromolekul dan menimbulkan berbagai penyakit degeneratif (Kumulaningsih, 2006:22). Ini menunjukkan bahwa aktivitas jus buah labu kuning dapat mencegah radikal bebas dan meminimalisir kerusakan dari sel hepar.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian jus buah labu kuning dapat mengurangi nekrosis pada hepatosit yang berpengaruh positif terhadap gambaran histopatologik hepar tikus putih yang dipapar uap rokok elektrik. Konsentrasi jus buah labu kuning yang efektif dapat meminimalisir kerusakan histopatologik hepar tikus putih yang dipapar uap rokok elektrik adalah konsentrasi 100% dengan pemberian sebanyak 2 mL/200 g BB.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan enzim SPGT dan SGOT untuk mengetahui tingkat kerusakan hepar serta waktu pemaparan uap rokok elektrik yang lebih lama.

REFERENSI

- Ann, M.C.N. (2016). *Should Clinicals Rercommended E-cigarettes to their Patients Who Smoke? Yes*. Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, Kings College London, Annal of Family Medicine (Website www.annfammed.org, diakses pada tanggal 16 Juni 2018).
- Astawan, M., & Andreas, L.K. (2008). *Khasiat Warna-Warni Makanan*. Jakarta: Penerbit PT. Gramedia.
- Bell, K., & Keane, H., (2012). Nicotine control: e-cigarretes, smoking and addiction. *International Journal of Drug Policy*. (Online), <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.drugpo>.
- Canistro, D., fabio, V., Silvia, C., Clara, B.M., Annamaria, B., Mirca, L., Laura, M., Vladimino, C., Maria, T.R.E., Maura, L., Catrina C., Antonello, L., Eleonora, C., Silvia, M., Paola F., Maro, L., Vincenzo L., Clara, M.D.C., Andrea, V., Annamaria, C., Monica, V., Andreas & Monero, P. (2017). E-cigarettes Induce Toxicological Effects that can Raise the Cancer Risk". *Journal Scientific Reports*, 2028 (7), 1-9.

- Fajariyah, S., Utami, T.E., & Arisandi, Y. (2010). Efek Pemberian Estrogen Sintesis (Diethylstilbestrol) terhadap Struktur Hepar dan Kadar SGOT dan SGPT pada mencit (mus musculus) betina strain balb'c. *jurnal ilmu dasar*, 2(1), 76-82.
- Global Adult Tobacco Survey. (2011). *Global Adult Tobacco Survey: Indonesia Report 2011*. 1-183.
- Gunawan, A. (2014). *Gambaran Histologis Hepar Mencit Jantan (Mus musculus L.) Strain DDW Setelah Dipajankan Asap Rokok Elektrik Dengan Rasa Gudang Garam dan Strawberry*. Skripsi. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. (1999). *Free Radical in Biology and Medicine*. London: Claredon Press.
- Helen Keller International. (2000). *Nutrition Bulletin: The need for increasing coverage of vitamin A capsule program to reduce vitamin A deficiency among young children in Cambodia*. Available from Helen Keller, 2(2), 9-12.
- Indarto, M.D. (2013). *Aktivitas Enzim Transaminase Dan Gambaran Histopatologi Hati Tikus (Rattus norvegicus) Wistar Jantan Yang Diberi Fraksi N-heksan Daun Kesum (Polygonum minus Huds.) Pasca Induksi Sisplatin*. Skripsi. Pontianak: Universitas Tanjungpura.
- Indayani, .N.S., Sulisowati, & Sri, R. (2009). Pengaruh Pemberian Deksametason Terhadap Kerusakan Hepar Tikus Jantan (Rattus norvegicus) Galur Wistar. *Artikel Ilmiah* (hlm. 1-7). Malang: Universitas Negeri Malang.
- KemkesRI (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia). (2017). *Merokok, tak ada untungnya banyak sengsaranya*. Juli 18, 2018.
<http://www.depkes.go.id/article/view/17041300002/merokok-tak-adauntung-banyak-sengsaranya.html>.
- Kumalaningsih, S. (2006). *Antioksidan Alami: Penangkal Radikal Bebas, Sumber, Manfaat, Cara Penyediaan dan Pengolahan*. Surabaya: Trubus Agrisarana.
- Kumar, V., Ramzi, S. C., Stanley, L. & Robbins. (2004). *Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 7 Vol. 1*. Terjemahan oleh Awal Prasetyo, Brahm U. Pendit & Toni Priliono. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Lu, F.C. (1995). *Toksikologi Dasar*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Pham-Huy, Lien. A., Hua, H., & Chuong, P. (2008). Free Radicals, Antioxidants in Diseases and Health. *Internasional Journal Biomed Science*, 4(2), 89-96.
- Russell, R.M. (2006). The Multifunctional Carotenoids: Insight Into Their Behaviour. *Journal of Nutrition*, 136, 690-692.
- Suhatri, Relly, S.R.H., & Elisma. (2011). Pengaruh Pemberian Jus Buah Labu Kuning *Cucurbita moschata* (Duch.) Poir. Terhadap Tukak Lambung Tikus Putih Betina yang Diinduksi dengan Etanol Absolut. *Jurnal Farmasi Higea*, 3(2), 121-125.
- Tanuwardja, R.K., & Susanto, A.D. (2012). Rokok Elektrik (*Electronic Cigarette*). *Jurnal Respirasi Indonesia*, 32(1), 53-61
- Werdhasari, A. (2014). Peran Antioksidan Bagi Kesehatan. Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes Kemenkes RI. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 3(2), 2014: 59-68.