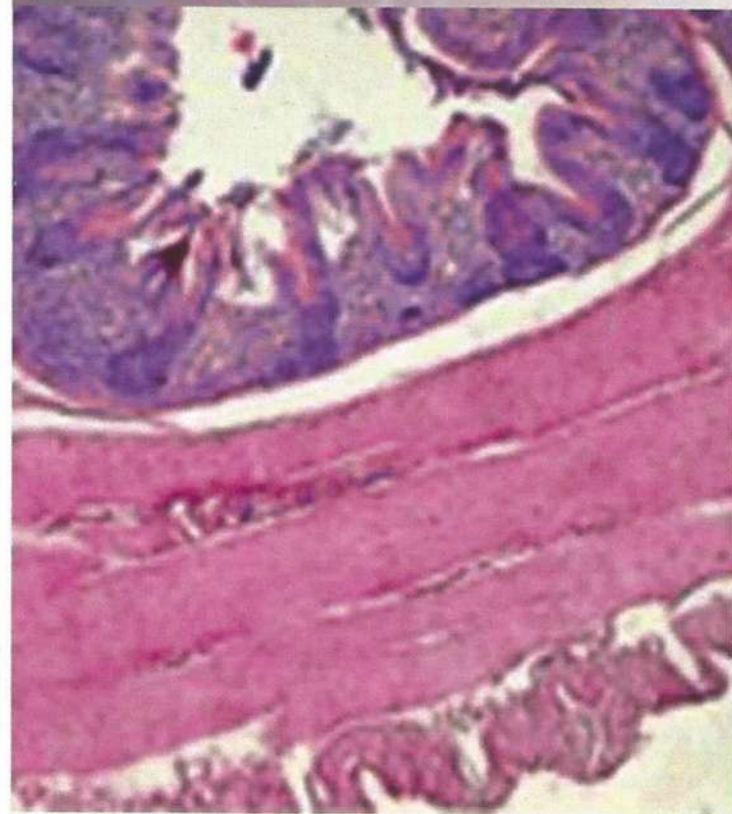


ISSN 1979-1305

VETERINARIA *Medika*



Vet Med | Vol. 8 | No. 2 | Hal. 111-226 | Surabaya, Juli 2015

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA

DAFTAR ISI

- 1 The Effect of Acupuncture on Sodium, Potassium, and Chloride Blood Plasma in Thoroughbred Horse after Exercise 111-116
Igo Syaiful Ihsan, R.T.S. Adikara, Fedik A. Rantam, Dady S. Nazar
- 2 Efek Suplementasi Insulin Transferin Selenium (ITS) pada Media Pembekuan Embrio Tahap Morula terhadap Persentase Perkembangan Embrio Tahap Blastula 117-124
Cita Kristianti, Widjiati, Epy Muhammad Luqman, Kuncoro Puguh Santoso
- 3 Gambaran Histopatologi Hepar Mencit (*Mus musculus*) Akibat Pemaparan Insektisida Karbofuran 125-130
Iman Aji Wijoyo, Epy Muhammad Luqman, Koesnoto Supranianondo, Sri Chusniati
- 4 Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Nekrosis Sel Alveolar Tipe II Paru Mencit Bunting (*Mus musculus*) yang Dipapar Asap Rokok 131-136
Eka Dian Sofiana, Widjiati, Epy Muhammad Luqman, Abdul Samik
- 5 Gambaran Histopatologi Saluran Pencernaan Larva Instar IV Nyamuk *Aedes aegypti* setelah Perendaman dengan Senyawa Aktif (*Passiflora Foetida Linn*) dan Potensinya sebagai Bioinsektisida 137-144
Pudji Hastutiek, Agus Sunarso
- 6 Pengaruh Perbedaan Durasi *Thawing* Semen Beku terhadap Kualitas Spermatozoa Kambing Peranakan Ettawa 145-150
Beta Purnama Sari, Wurlina, Hani Plumeriastuti, Suherni Susilowati
- 7 Protein Plasma Seminalis Sapi Mempertahankan Kualitas Spermatozoa Kambing Kacang setelah Ekuilibrasi pada Proses Pembekuan 151-160
Suherni Susilowati
- 8 Potensi Infusa Bawang Putih (*Allium Sativum*) terhadap Gambaran Histopatologi Sekum Ayam Broiler yang Diinfeksi *Escherichia Coli* 161-168
Pramita Nindya Saraswati, Wurlina, Bambang Sektiari Lukiswanto, Sri Agus Sudjarwo

- 9 Efektifitas Pemberian *Haemopoitik Stem Cell* pada Induk Mencit (*Mus musculus*) Bunting yang Dipapar *Plumbum* terhadap Penurunan Jumlah Sel Nekrosis dan Ekpresi Caspase-3 pada Plasenta 169-178
Kamal Musthofa, Widjiati, Pudji Srianto
- 10 Protective Effect Of Binahong Leaf Extract (*Anredera Cordifolia* (Ten.) *Steenis*) To Renal Histopathological Of Rat (*Rattus norvegicus*) Induced With Borax ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) 179-186
Waridah Ilahiah Basari, Djoko Galijono, Arimbi
- 11 Efektifitas Antibakteri Cuka Apel Varietas Anna Produk Sendiri dan Kemasan terhadap Pertumbuhan Bakteri *Staphylococcus Aureus* Secara In Vitro 187-192
Candra Dwi Atma, Erni Rosilawati S.I., Eduardus Bimo A
- 12 Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Manggis (*Garsinia mangostana L.*) Terhadap Jumlah Sel Trofoblas Plasenta pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diberi Paparan Asap Rokok 193-198
Cristianita M. Tany, Widjiati, Sri Pantja Madyawati
- 13 Analisis Respon Imun Humoral (IgG) pada Kelinci yang Diimunisasi dengan Protein *Leucocytozoon caulleryi* 199-206
Dony Chrismanto, Didik Handijatno, Fedik Abdul Rantam, Nunuk Dyah Retno Lastuti
- 14 Isolation of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Dog Nasal Swab With Oxacillin Screen Agar Confirmation Test 207-214
Nanis Nurhidayah, Mustofa Helmi Effendi, Nenny Harijani, Fedik Abdul Rantam
- 15 Efektivitas Pemberian Prostaglandin $\text{F}_2\alpha$, *Pregnant Mare Serum* serta Kombinasi *Pregnant Mare Serum Gonadotropin* dan *Human Chorionic Gonadotropin* terhadap Angka Kebuntingan dan Jumlah Anak pada Mencit 215-220
Yeni Finayah, Wurlina, Nove Hidajati, Pudji Srianto
- 16 Pemberian Multiprobio Melalui Air Minum terhadap Performan Produksi Ayam *Broiler* 221-226
Sabrina Atiyoti Setya Putri, Wurlina, Muhamad Anam Al Arif

Pengaruh Ekstrak Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap Nekrosis Sel Alveolar Tipe II Paru Mencit Bunting (*Mus musculus*) yang Dipapar Asap Rokok

Effect of Mangosteen Rind Extract (*Garcinia mangostana L.*) to Necrosis Alveolar Type II Cell of Lungon Pregnant Mice (*Mus musculus*) Exposed by Cigarette Smoke

Eka Dian Sofiana¹, Widjiati², Epy Muhammad Luqman², Abdul Samik²

¹PPDH Fakultas Kedokteran Hewan Unair

²Fakultas Kedokteran Hewan Unair

Kampus C Unair, Jl.Mulyorejo Surabaya-60115.

Tlp. 031-5992785 Fax. 0315993015

e-mail: Drh.Ekadiansofiana@gmail.com

Abstract

The aim of this research was to determine effect of mangosteen rind extract (*Garcinia mangostana L.*) to decrease necrosis alveolar type II cell of lung on pregnant mice exposed by cigarette smoke. Cigarette smoke exposure increased *Reactive Oxygen Species* (ROS) that damage alveolar type II cell of lung. Mangosteen rind extract was needed as a good arrester to obstruct ROS since it had antidote such *xanthone*. The sample of this research was 20 pregnant mice. The mice divided into five groups: K-, K+, P1, P2 and P3. K- was given aquadest. K+ was given cigarette smoke exposure. P1 was given cigarette smoke exposure and treated by mangosteen rind extract 50 mg/kg BW. P2 was given cigarette smoke exposure and treated by mangosteen rind extract 100 mg/kg BW. P3 was given cigarette smoke exposure and treated by mangosteen rind extract 150 mg/kg BW respectively during 12 days. The result showed that there were significant differences of the number necrosis alveolar type II cell of lung in each group. Data was analyzed using ANOVA and Tukey test. The conclusion of this research was mangosteen rind extract can decrease necrosis alveolar type II cell of lung on pregnant mice by cigarette smoke exposure. The effective dose of mangosteen rind extract was 100 mg/kg BW.

Keywords: *Garcinia mangostana L.*, necrosis, alveolar type II cellof lung, pregnant mice, cigarette smoke

Pendahuluan

Menurut WHO (2000), Indonesia merupakan negara ke lima terbanyak yang masyarakatnya mengkonsumsi rokok. Kondisi sosial masyarakat yang mengkonsumsi rokok jauh lebih banyak dibanding mengonsumsi alkohol, ganja dan narkoba lainnya (Widodo dkk., 2007). Pada tahun 2007 prevalensi wanita yang terpapar asap

rokok di lingkungan rumah lebih tinggi (54,5%) daripada laki-laki (26%) dan diantara 54,5% wanita tersebut adalah wanita yang sedang hamil (Rahayu dkk., 2013). Wanita hamil yang berada di lingkungan perokok tidak sedikit, bahkan cenderung meningkat setiap tahun (WHO, 2000).

Wanita hamil akan mengalami gangguan pada paru yang terus-menerus terpapar asap rokok. Kerusakan paru pada wanita hamil akan berdampak negatif pada janin (Florek *et al.*, 2009). Wanita hamil yang terpapar asap rokok selama kehamilan memiliki dampak negatif yaitu, menjadi faktor resiko yang signifikan untuk berat bayi lahir rendah (BBLR) (Ramadhan, 2012). Wanita hamil membutuhkan konsumsi oksigen lebih dari pada wanita yang tidak hamil untuk memenuhi peningkatan kebutuhan metabolik jaringan ibu dan janin (Florek *et al.*, 2009). Kejadian BBLR pada wanita hamil perokok pasif diakibatkan oleh menurunnya kapasitas oksigen (O_2) di dalam darah, sehingga janin menerima O_2 lebih sedikit (Sirajuddin dkk., 2011).

Paparan asap rokok dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Adanya peningkatan ROS akibat paparan asap rokok diimbangi dengan sistem pertahanan antioksidan. Pada saat level ROS meningkat melebihi sistem pertahanan antioksidan, terjadilah *oxidative stress* (Rahayu dkk., 2013). Kerusakan *oxidative* akan memberikan efek biologis mulai dari mutagenesis dan kematian sel. Asap rokok diketahui memiliki berbagai efek yang merusak, salah satunya menyebabkan nekrosis sel alveolar tipe II paru (Hoshino *et al.*, 2001).

Sel alveolar tipe II paru adalah sel pertahanan pertama paru dari lingkungan luar. Sel ini juga memproduksi surfaktan untuk mengurangi tegangan permukaan. Sel alveolar tipe II paru memfasilitasi pertukaran gas dengan meminimalkan jarak difusi antara gas alveolar dan darah. Kerusakan sel alveolar tipe II paru menyebabkan peningkatan permeabilitas epitel (Aoshiba and Nagai, 2003). Kerusakan sel alveolar tipe II paru menyebabkan difusi oksigen dalam paru menurun, sehingga oksigen terlarut dalam darah yang akan dialirkan ke seluruh tubuh termasuk plasenta juga akan berkurang (Hoshino *et al.*, 2001).

Tubuh memerlukan asupan antioksidan dari luar agar tidak terjadi kerusakan sel yang lebih lanjut akibat peningkatan ROS (Rahayu dkk., 2013). Antioksidan merupakan senyawa yang dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan yang diakibatkan oleh ROS dengan jalan meredam aktivitas ROS atau memutus rantai reaksi oksidasi yang disebabkan oleh ROS (Miryanti dkk., 2011).

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) berpotensi sebagai antioksidan alami. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan dengan kandungan senyawa *xanthone* (Miryanti dkk., 2011). Senyawa *xanthone* merupakan komponen terbesar dalam ekstrak kulit buah manggis serta memiliki kemampuan sebagai antioksidan kuat (Jung *et al.*, 2006). Menurut Miryanti dkk. (2011) senyawa *xanthone* dibutuhkan oleh tubuh sebagai penyeimbang agar tidak terjadi ROS.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) terhadap kerusakan sel alveolar tipe II paru mencit bunting (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok, sehingga kejadian BBLR dapat dicegah.

Materi dan Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan hewan coba mencit (*Mus musculus*) betina strain Balb/C berumur 2,5 bulan dengan berat badan 20-30 gram. Bahan lain yang digunakan antara lain: rokok kretek, alkohol 70%, formalin 10%, pewarna Haematoxylin Eosin (HE), minyak emersi. Bahan yang digunakan untuk membuat ekstrak kulit buah manggis adalah serbuk kulit buah manggis, ethanol, CMCNa 1%, aquadest steril. Bahan yang digunakan dalam superovulasi mencit betina adalah *Pregnant Mare Serum Gonadotropin* (PMSG) (Folligon[®], Intervet, Boxmeer, Holland), *Human Chorionic Gonadotropin*

(hCG) (Chorulon[®], Intervet, Boxmeer, Holland). Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: kotak paparan asap rokok berbentuk persegi panjang dengan ukuran tinggi 28 cm, panjang 36 cm, lebar 31 cm yang dimodifikasi dibuat vakum sehingga asap tidak keluar kotak. Kandang, *sput* 1 ml, gunting bedah, *scalpel*, pinset, sonde, *pipet*, pot organ, mikroskop. Alat yang digunakan untuk pembuatan ekstrak adalah corong buchner, labu hisap, pompa vakum, gelas ukur, kertas saring, toples, rotavapor, korek, kaki tiga dan api bunsen.

Perlakuan

Penelitian ini menggunakan lima kelompok perlakuan, masing-masing kelompok berisi empat ekor tikus. Kelompok kontrol terdiri dari kelompok kontrol negatif (K-) yang hanya diberi aquades secara peroral dan kelompok kontrol positif (K+) yang dipapar asap rokok selama 12 hari (umur kebuntingan hari ke 6–17). Kelompok perlakuan terdiri dari kelompok perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2) dan perlakuan 3 (P3) yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah manggis secara peroral. Dosis 50 mg/kg BB, 100 mg/kg BB dan 150 mg/kg BB, sebagai terapi selama 12 hari (umur kebuntingan hari ke 6–17) pada masing-masing kelompok perlakuan.

Pada umur kebuntingan hari ke enam, mencit bunting dipapar asap rokok. Cara pemaparan asap rokok yaitu, 16 ekor mencit bunting (K+, P1, P2, P3) dimasukkan ke dalam kotak paparan berbentuk persegi panjang dengan ukuran tinggi 28 cm, panjang 36 cm, lebar 31 cm yang sudah disambung dengan rokok yang dibakar dan asapnya dialirkan ke dalam kotak tertutup melalui selang. Paparan asap rokok diberikan sebanyak 1 batang rokok kretek selama 10 menit (Sumarsono dkk., 2012). Satu jam setelah pemaparan asap

rokok, 12 ekor mencit bunting (P1, P2, P3) diberikan terapi ekstrak kulit buah manggis dengan cara sonde (peroral) dengan dosis P1: 50 mg/kg BB, P2: 100 mg/kg BB dan P3: 150 mg/kg BB selama 12 hari (umur kebuntingan hari ke 6–17). Pada hari ke delapan belas mencit bunting, dilakukan pembedahan untuk diambil organ paru pada mencit.

Pembuatan preparat histopatologi paru menggunakan pewarnaan Haematoxylin Eosin (HE) dan dilakukan di Departemen Patologi Veteriner Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Pengamatan dilakukan dengan cara menghitung jumlah sel alveolar tipe II paru yang nekrosis menggunakan mikroskop. Pengamatan sel alveolar tipe II dihitung pada satu irisan paru dalam sediaan histopatologi untuk tiap ulangan dalam satu perlakuan dengan menggunakan pembesaran 1000x terhadap lima lapangan pandang yang berbeda. Hasil rerata penghitungan tersebut disusun dan dianalisis dengan menggunakan uji statistik parametrik, yaitu menggunakan *Analysis Of Variance* (ANOVA) pada tingkat kepercayaan 5% dan apabila terdapat perbedaan nyata antar perlakuan dilanjutkan dengan uji post hoc Tukey (Kusriningrum, 2012).

Hasil dan Pembahasan

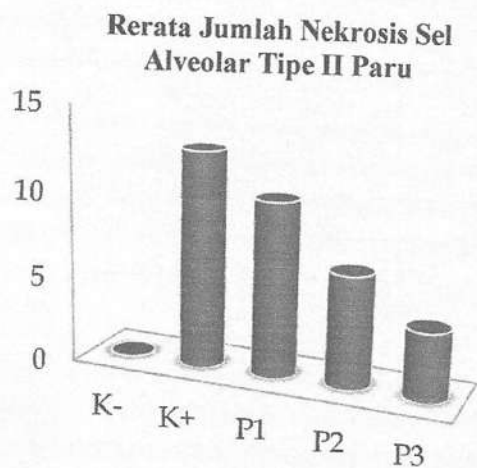
Hasil uji statistik *Analysis Of Variance* (ANOVA) menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0.05$). Selanjutnya dilakukan uji jarak berganda Tukey dengan hasil yang diperoleh menunjukkan perlakuan K- berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan K+, P1, P2, dan P3. Perlakuan K+ berbeda nyata ($p < 0.05$) dengan K-, P1, P2, dan P3. Berikut ini adalah gambaran sel alveolar tipe II paru mencit bunting.

Tabel 1. Rerata jumlah nekrosis sel alveolar tipe II paru \pm SD (Standart Deviasi) mencit bunting (*Mus musculus*)

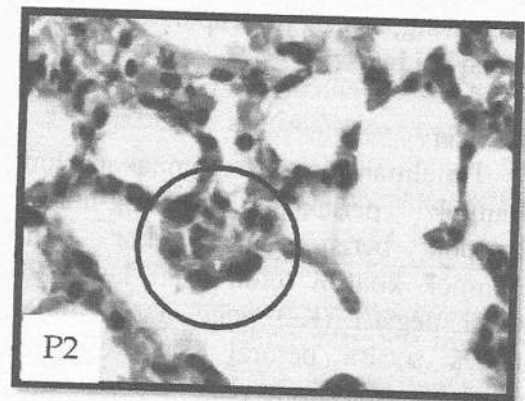
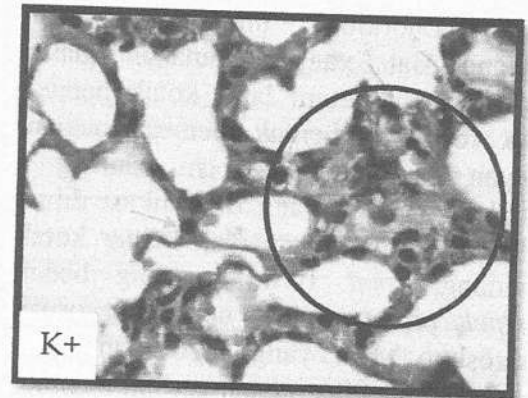
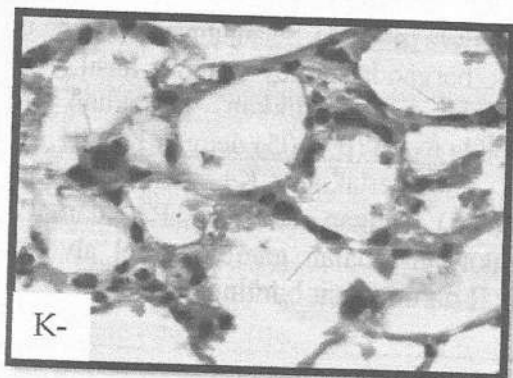
Perlakuan	Rerata jumlah sel \pm SD
K-	0,05 ^a \pm 0,10
K+	12,65 ^c \pm 0,98
P1	10,25 ^d \pm 0,66
P2	6,60 ^c \pm 1,14
P3	4,00 ^b \pm 0,34

Keterangan : Superskrip yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($p < 0.05$).

Hasil pemeriksaan histopatologi paru mencit bunting yang telah diberikan perlakuan ekstrak kulit buah manggis menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap jumlah sel alveolar tipe II paru yang nekrosis pada Gambar 1.



Gambar 1. Jumlah rerata nekrosis sel alveolar tipe II paru mencit bunting (*Mus musculus*) pada berbagai perlakuan



Gambar 2. Histopatologi sel alveolar tipe II paru mencit bunting (*Mus musculus*) (Pewarnaan *Hematoxylin Eosin*; perbesaran 1000 kali; Mikroskop Olympus[®] CX-41)

Hasil perlakuan K+ sebagai kontrol positif menunjukkan nilai tertinggi banyaknya jumlah sel alveolar tipe II paru yang nekrosis dibandingkan dengan K-, P1, P2 dan P3. Pada perlakuan P1, P2 dan P3 menunjukkan berkurangnya jumlah sel alveolar tipe II paru yang nekrosis mencit bunting yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak kulit buah manggis dengan berbagai dosis. Pada kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan adanya peningkatan jumlah nekrosis sel alveolar tipe II paru bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif (K-).

Asap rokok mengandung berbagai zat kimia yang dapat meningkatkan ROS. Keberadaan ROS yang berlebih dalam tubuh dapat merusak sel alveolar tipe II

paru (Aoshiba and Nagai, 2003). ROS akibat paparan asap rokok bisa berupa radikal hidroksil ($\text{OH}\cdot$) di dalam tubuh yang dapat merusak sel. Kematian sel secara nekrosis terjadi akibat peningkatan aktivitas ROS yang merusak membran sel. Membran sel yang rusak menyebabkan ion Ca^{2+} dari ekstraselular akan masuk ke dalam intraselular (sitoplasma) yang menyebabkan kadar ion Ca^{2+} meningkat dalam sitoplasma (Mitchell *et al.*, 2008). Peningkatan kadar ion Ca^{2+} dalam sitoplasma menyebabkan pengaktifan enzim-enzim intraselular, seperti fosfolipase, protease, endonuklease dan ATPase. Enzim fosfolipase dan protease yang aktif akan menyebabkan kerusakan pada membran sel, karena enzim-enzim ini memetabolisme struktur fosfolipid dan protein yang terdapat di membran sel. Enzim endonuklease akan menyebabkan kerusakan pada inti sel. Peningkatan enzim ATPase akan menyebabkan penurunan pembentukan ATP. Penurunan ATP juga disebabkan oleh kegagalan mitokondria dalam proses fosforilasi oksidatif, yang akhirnya membuat sel tersebut akan mati (nekrosis) (Mitchell *et al.*, 2008).

Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang nyata ($p < 0,05$) diantara perlakuan dosis ekstrak kulit buah manggis (P1, P2 dan P3). Hal ini disebabkan dalam ekstrak kulit buah manggis mengandung senyawa *xanthone* yang berperan sebagai antioksidan. *Xanthone* di dalam ekstrak kulit buah manggis akan menghambat kerusakan pada membran sel dengan cara memberikan atom hidrogen secara cepat pada radikal lipid dan mengubahnya menjadi bentuk yang lebih stabil. Turunan radikal antioksidan yang dihasilkan lebih stabil dibandingkan radikal lipida, karena akan terjadi delokalisasi perbaikan elektron dari ikatan rangkap pada cincin benzene sebagai indikasi oleh ikatan isomer valensi (Mansour, 2013).

Hasil analisis jumlah nekrosis sel alveolar tipe II paru menunjukkan pemberian ekstrak kulit buah manggis pada (P2) dosis

100 mg/kg BB memberikan penurunan terhadap jumlah nekrosis sel alveolar tipe II paru yang paling baik dibandingkan (P1) dosis 50 mg/kg BB dan (P3) dosis 150 mg/kg BB. Perlakuan P1, P2 dan P3 tidak berbeda nyata, P2 menunjukkan efek yang meningkat pada perbaikan sel alveolar tipe II paru, namun akan menurun pada konsentrasi yang lebih tinggi.

Penurunan efek ekstrak pada dosis atau konsentrasi yang lebih tinggi, disebabkan oleh adanya enzim GST- π . Enzim GST- π merupakan enzim yang normal dikeluarkan hepar pada saat tubuh terpapar bahan asing apapun, termasuk adanya paparan ekstrak. Enzim GST- π berperan untuk detoksifikasi. Adanya paparan dosis atau konsentrasi ekstrak yang berlebih, akan mengakibatkan dan memicu aktivitas enzim GST- π untuk mendegradasi atau memetabolisme dirinya-sendiri, sehingga aktivitas ekstrak akan menurun (Griscelli *et al.*, 2004).

Ekstrak kulit buah manggis mengandung senyawa aktif yang memiliki potensi besar sebagai alternatif untuk berbagai pengobatan. Senyawa aktif yang terkandung dalam ekstrak kulit buah manggis adalah *xanthone* yang memiliki potensi besar sebagai antioksidan kuat untuk meredakan aktivitas ROS (Kaihena *et al.*, 2015).

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit buah manggis (*Garcinia mangostana L.*) dapat menurunkan nekrosis sel alveolar tipe II paru mencit bunting (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok.

Daftar Pustaka

- Aoshiba, K. and A. Nagai. 2003. Oxidative Stress, Cell Death, and Other Damage to Alveolar Epithelial Cells Induced by Cigarette Smoke. Tobacco Induced Disease. 1 (3): 219-226.

- Florek, E., E. Ignatowicz and W. Piekoszewski. 2009. Effect of Pregnancy and Tobacco Smoke on The Antioxidant Activity of Rutin in An Animal Model. *Pharmacological Reports*. 1: 935-940.
- Griscelli, A.B., S. Koscielny and N. Brousse. 2004. High Level of Glutathione-S-Transferase π Expression in MantleCell Lymphomas. *vClinical Cancer Research*. (10): 3029-3034.
- Hoshino, Y., T. Mio., S. Nagai., H. Miki., I. Ito and T. Izumi. 2001. Cytotoxic effects of cigarette smoke extract on an alveolar type II cell-derived cell line. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*. 281 (2): L509-L516.
- Jung, H.A., B.N. Su., W.J. Keller., R.G. Mehta and A.D. Kinghorn. 2006. Antioxidant xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (*Mangosteen*). *Journal of Ethnopharmacol*. 90 (3): 161-166.
- Kaihena, M., Syamsu., Y. Yasir and M. Hatta. 2015. The effect of the petroleum ether extracts from mangosteen pericarp (*Garcinia mangostana* L.) on interferon-gamma and interleukin-12 activities in albino wistar rats (*Rattus norvegicus*) Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Microbiological Research*. 3 (1): 8-13.
- Kusriningrum, R.S. 2012. Perancangan Percobaan. Cetakan Kedua. Airlangga University Press. Surabaya. 15.
- Mansour, N. A. A. 2013. Antioxidant Activity of Crude Extract from Mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) Pericarp on The Lung Rat Wich Exposure by Cigarette [Thesis]. Master of Agriculture Product Technology. Faculty of Agricultural Technology. Brawijaya University.
- Miryanti, Y.I.P.A., L. Sapei., K. Budiono dan S. Indra. 2011. Ekstraksi Antioksidan dari Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.). Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat. Bandung.
- Mitchell, R.N., V. Kumar., A.K. Abbas and N. Fausto. 2008. Robbins & Cotran Buku Saku Dasar Patologis Penyakit. EGC. Jakarta. Edisi 7.
- Ramadhan, N. 2012. Hubungan ibu hamil Perokok Pasif dengan Kejadian Bayi Berat Lahir Rendah. *Jurnal Ilmiah STIKES U'Budiyah*. 1 (2).
- Rahayu, I.D., B. Prijadi dan A.N.D. Lovita. 2013. Pengaruh Pemberian Vitamin E terhadap Kadar Hemoglobin Maternal Tikus Bunting yang Dipapar Asap Rokok Subakut. Fakultas Kedokteran. Universitas Brawijaya.
- Sirajuddin, A. Tamrin., R. Hartono dan Manjilala. 2011. Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kejadian Berat Badan Lahir Bayi di Sulawesi Selatan. *Media Gizi Pangan*. Jurusan Gizi Politeknik Kemenkes Makassar. 11 (1).
- Sumarsono, P., I. Wahyuni, S.L. Adrenalin, C.M.H. Nugroho dan B.D. Anggara. 2012. Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kejadian Apoptosis Plasenta dan Luaran Kebuntingan pada Mekanisme Gangguan Kebuntingan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). Usulan Penelitian. Universitas Airlangga.
- Widodo, E., B.P. Priosoeryanto., S. Estuningsih., D.R. Agungpriyono dan R. Utji. 2007. Effect of clove cigarette exposure on white rat : special emphasis on the histopathology of respiratory tract. *Medicine Journal Indonesia*. 16 (4): 212-8
- World Health Organization. 2000. Global Youth Tobacco Survey 2000. *WHO Bulletin*. 78 (7) : 868-76.