

## **SKRIPSI**

# **PENGARUH VITAMIN E TERHADAP KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**



Oleh  
**Hafizatul Apifah**  
**011411223045**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2016**

## **SKRIPSI**

### **PENGARUH VITAMIN E TERHADAP KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

**Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kebidanan Dalam  
Program Studi Pendidikan Bidan Pada Fakultas Kedokteran UNAIR**



**Oleh  
Hafizatul Apifah  
011411223045**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2016**

## SURAT PERNYATAAN

Saya, Konsumen bahwa skripsi ini adalah hasil karya sendiri dan belum pernah  
dikumpulkan oleh orang lain untuk memperoleh gelar dan sebagai jenjang  
pendidikan di Perguruan Tinggi manapun.

Sumber,

Yang Berhormat,



Hafizatul Apifah

NIM. 211411223045

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

**PENGARUH VITAMIN E TERHADAP  
KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENOPAUS  
(After menopause) BETINA YANG TERPAPAR ASAP ROKOK**

Dibahasuskan oleh di depan

TANGGAL 22 Juni 2016

Pemroses

Lili Herawati, S.K.M., S.Pd.  
NIP.19730314 20112 2 001

Mengesahkan,

Koordinator Program Studi Pendidikan Biologi

Roshida Wahid, S.Pd.  
NIP.19541021 1987 11 1 001

**PENETAPAN PANITIA PENGUJI USULAN PENELITIAN**

Skripsi dengan judul “PENGARUH VITAMIN E TERHADAP KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENCIT (*Mus musculus*) BETINA YANG TERPAPAR ASAP ROKOK”.

Telah diuji pada tanggal: 30 juni 2016

Panitia penguji Skripsi :

Ketua : Eighty Mardiyani Kurniawati, dr., Sp. OG (K)  
NIP.19770814 200501 2 001

Anggota Penguji : Indra Yuliati, dr., Sp. OG (K)  
NIP.19750704 200604 2 038

Lilik Herawati, dr. M. Kes  
NIP.19750314 200312 2 001

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini disetujui:

**PENGARUH VITAMIN E TERHADAP  
KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENOP  
(Mas Kusumawati) BELINDA YANU TERPAPAR ASAP ROKOK**

Telah diteliti dan ditetaskan

TANGGAL: 20 Juni 2015

Beritaji I



Igthy Mardiana Kurniasari, S.Pd, Sp.Md (K) /  
NIP. 19770611 200901 2 001

Beritaji II



Wana Yuliana, S.Pd, Sp.Md (K) /  
NIP. 19750711 200601 2 001

Beritaji III



Lily Hidayat, S.Pd, Sp.Md (K) /  
NIP. 19790711 200601 2 001

Konvensional

Konvensional, S.Pd, Sp.Md (K) /  
NIP. 19750711 200601 2 001



Endang Winanti, S.Pd, Sp.Md (K) /  
NIP. 19750711 200601 2 001

## MOTTO

“Jangan pernah takut untuk bermimpi,  
karena mimpi adalah motivasi diri untuk menggapai cita-cita”

“Kita boleh membenci sesuatu, tapi jangan terkejut bila nanti Tuhan  
menjadikannya sebagai salah satu hal yang mengubah hidupmu...”

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, berkat rahmat dan bimbinganNya kami dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “ Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon Estrogen Pada Mencit (*Mus musculus*) Betina Yang Terpapar Asap Rokok”. Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kebidanan (S.Keb) pada Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Bersama ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dengan hati yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Soetomo, dr. Sp.U, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
2. Baksono Winardi, dr. Sp.OG (K), selaku Ketua Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
3. Petugas laboratorium stem cell di Lembaga Penyakit Tropis (LPT) Surabaya.
4. Lilik Herawati, dr. M. Kes, selaku dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu untuk mengarahkan serta memberikan masukan.
5. Indra Yulianti, dr., Sp.OG (K), selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, masukan serta arahan.
6. Eighty Mardiyah Kurniawati, dr. Sp.OG (K), selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu untuk membantu proses perbaikan skripsi ini.
7. Seluruh dosen dan staf Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



8. Kepada orang tua, suami, adik dan keluarga tercinta saya, terima kasih atas segala kasih sayang, do'a, dukungan, dan motivasi untuk segera menyelesaikan tugas selama proses pendidikan di UNAIR.
9. Teman-teman mahasiswa Program Studi Pendidikan Bidang Reguler angkatan 2012 dan Alih jenis angkatan 2014, terima kasih saling membantu, mendukung dan memotivasi serta semua pihak yang memberikan bantuan yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Semoga Allah SWT membalas budi baik semua pihak yang telah memberi kesempatan, dukungan dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Saya sadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna tapi kami berharap bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya,

Penulis

## RINGKASAN

Asap rokok diketahui mengandung bahan yang salah satu efek mengganggu organ reproduksi. Kandungan asap rokok diantaranya tar (radikal bebas) yang merusak komponen dari sel (struktur dan fungsi membran sel) yang mengakibatkan sel mati serta berpengaruh produksi hormon, zat nikotin mempengaruhi metabolisme estrogen dan karbon monoksida (CO) yang menghambat metabolisme tubuh dan dapat merusak sel. Untuk mencegah dan menghambat yang diakibatkan zat berbahaya yang terkandung didalam rokok antara lain antioksidan (Sunarni, 2005). Vitamin E termasuk golongan antioksidan yang dapat melawan oksigen perusak, lipid perosida dan radikal bebas serta menghentikan reaksi berantai dari radikal bebas.

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok.

Metode penelitian ini, eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*. Besar sampel adalah 10 ekor perkelompok yang terdiri dari 2 kelompok, kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol diberi paparan asap rokok tanpa vitamin E. Kelompok perlakuan yang diberi paparan asap rokok dan vitamin E. Pemberian asap rokok dan vitamin E dengan dosis 1.04/20g BB/hari, ini dilakukan selama 20 hari yang dimulai pada fase estrus. Pada akhir perlakuan dilakukan pembedahan untuk mengambil darah jantung dan diperiksa kadar hormon estrogen dengan metode ELISA. Selanjutnya, analisis data dilakukan dengan menggunakan uji T.

Hasil penelitian diketahui, rata-rata kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok diberi vitamin E rata-rata sebesar 26,11 pg/mL sedangkan kontrol yang dipapar asap rokok tanpa diberi vitamin E rata-rata sebesar 24,32 pg/mL. Kadar estrogen saat diberikan paparan asap rokok tanpa diberi vitamin E didapatkan rata-rata dibawah normal, dan pada kadar estrogen saat diberikan paparan asap rokok diberi vitamin E hasilnya didapatkan meningkatkan rata-rata kadar estrogen normal. Setelah dilakukan uji statistik menggunakan uji-t untuk dua sampel bebas menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna ( $P= 0,013$ ) antar kelompok.

Kesimpulan penelitian ini, ada pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok, yang dapat disebabkan efek vitamin E sebagai antioksidan menghambat efek negatif asap rokok terhadap kadar estrogen.

## ABSTRACT

**Background:** Cigarette smoke consist of several dangerous materials that danger body such as reproductive organ. For example tar, nicotine and carbon monoxide (CO) lead to damage cells, disturb the metabolism of estrogen. Vitamin E is one of the antioxidants that can prevent the stress oxidative, lipid peroksida, free radicals and stop the chain reaction of free radicals.

**Method:** Experimental design was *post-test only control group design*, conducted on female mice (*Mus musculus*) which were divided into 2 groups. Each group consists of 10 mice (the control group was exposed to smoke without vitamin E supplementation and treatment group was exposed to smoke with vitamin E supplementation). The dependent variable measured in this study was the levels of estrogen. The blood was took from intracardial and estrogen level was measured by ELISA. The data was analysed by using T test. We compared estrogen level of control group and treatment group.

**Result:** The result of the study showed that the average level of estrogen of the treatment group was  $26,11 \pm 1.25$  pg/mL, while in the control group was  $24,32 \pm 1.65$  pg/mL. T test analysis for two independent samples showed the result of differences significant ( $P=0,013$ ) that mean there was difference between groups.

**Conclusion:** The vitamin E can increase estrogen hormone on subject that exposed by cigarette smoke.

**Keywords:** cigarette smoke, vitamin E, estrogen

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
SAMPUL DEPAN	
SAMPUL DALAM.....	i
PRASYARAT GELAR.....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN .....	iv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....	v
LEMBAR PENGESAHAN .....	vi
MOTTO .....	vii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN .....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN, ISTILAH DAN ARTI LAMBANG.....	xvii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
<b>BAB 2 TINJUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Rokok.....	6
2.1.1 Definisi rokok .....	6
2.1.2 Kategori rokok.....	6
2.1.3 Kandungan rokok .....	7
2.1.4 Asap rokok.....	8
2.1.5 Asap rokok terhadap estrogen .....	11
2.2 Hormon Estrogen.....	11
2.1.1 Estrogen.....	11
2.1.2 Metabolisme estrogen.....	11
2.3 Vitamin E.....	11
2.3.1 Struktur kimia dan fungsi vitamin E .....	12
2.3.2 Metabolisme vitamin E.....	13
2.3.3 Vitamin E menghambat ROS .....	14
2.3.4 Vitamin E terhadap estrogen .....	15
2.3.5 Perhitungan dosis vitamin E.....	15
2.4 Mencit ( <i>Mus musculus</i> ).....	16

2.4.1 Alat reproduksi mencit betina.....	17
2.4.2 Siklus estrus pada mencit .....	18
2.4.3 Hormon yang berpengaruh .....	22
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	24
3.2 Hipotesis Penelitian .....	25
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis Penelitian .....	26
4.2 Rancangan penelitian.....	26
4.3 Populasi dan Sampel.....	26
4.3.1 Populasi .....	26
4.3.2 Sampel .....	26
4.3.3 Besar sampel.....	26
4.4.4 Teknik pengambilan sampel.....	27
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	28
4.5 Variabel Penelitian, Definisi Operasional, dan Cara Pengukuran Variabel.....	28
4.6 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data .....	29
4.7 Pengolahan dan Analisis Data .....	30
4.8 Kerangka Operasional .....	30
4.9 Ethical Clearance .....	31
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Hasil Penelitian.....	32
5.2 Analisis Hasil Penelitian.....	34
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>	
6.1 Pembahasan .....	37
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan.....	39
7.2 Saran .....	39
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>40</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>43</b>

**HALAMAN DAFTAR TABEL**

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1. Harga normal hormon estrogen pada wanita .....	11
Tabel 2.2. Data biologis mencit .....	17
Tabel 2.3. Perubahan pada epitel vagina selama siklus estrus .....	22
Tabel 4.1. Variabel operasional .....	29
Tabel 5.1 Hasil uji statistik deskriptif data kadar hormon estrogen antar kelompok .....	33
Tabel 5.2 Hasil uji normalitas data kadar hormon estrogen antar kelompok .....	34
Tabel 5.3 Hasil uji homogenitas data nilai kadar hormon estrogen antar kelompok .....	35
Tabel 5.4 Hasil uji beda data nilai kadar hormon estrogen antar kelompok .....	35

## HALAMAN DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1. Struktur kimia $\alpha$ tokoferol .....	12
Gambar 2.2. Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ) .....	16
Gambar 2.3. Tampilan skematis apusan vagina .....	21
Gambar 3.1. Bagan kerangka konseptual .....	24
Gambar 4.1. Bagan kerangka operasional .....	30
Gambar 5.1 Diagram batang data kadar hormon estrogen antar kelompok....	34

## HALAMAN DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1 Jadwal kegiatan usulan penelitian/skripsi.....	43
Lampiran 2 Permohonan ijin penelitian.....	44
Lampiran 3 Surat balasan ijin penelitian.....	45
Lampiran 4 Permohonan layak etik .....	46
Lampiran 5 Sertifikat layak etik.....	47
Lampiran 6 Kurva standar elisa estrogen.....	48
Lampiran 7 Hasil data SPSS .....	49
Lampiran 8 Foto-foto penelitian .....	53
Lampiran 9 Lembar konsultasi .....	58



**HALAMAN SINGKATAN, ISTILAH DAN ARTI LAMBANG**

CO	= <i>Carbon monoxide</i>
DNA	= <i>Deoxyribose-nucleic Acid</i>
DE	= <i>Diestrus</i>
E	= <i>Estrus</i>
Gugus OH	= <i>Gugus hidroksil</i>
Hb	= <i>Haemoglobin</i>
LDL	= <i>Low Density Lipoprotein</i>
LH	= <i>Luteinizing Hormone</i>
ME	= <i>Metestrus</i>
mRNA	= <i>messenger RNA</i>
PE	= <i>Proestrus</i>
PUFAs	= <i>polyunsaturated faty acid's</i>
ELISA	= <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
RNA	= <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	= <i>Reactive Oxygent Spesific</i>
TPP	= <i>Tokoferol Transfer Protein</i>
VLDL	= <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Merokok merupakan kebiasaan buruk yang dapat merusak kesehatan serta menjadi penyebab kematian utama terbesar di dunia. Indonesia menempati konsumen rokok tertinggi peringkat 4 di dunia setelah Cina, Amerika Serikat, dan Rusia serta peringkat 2 di Asia (Eriksen, 2012). Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar 2010, sekira 95 juta orang di Indonesia terpapar asap rokok atau menjadi perokok pasif.

Merokok dapat menyebabkan timbulnya penyakit yang dapat berujung pada kematian. Hal ini terjadi pada sekitar 6.000.000 orang per tahun. Lebih dari 5.000.000 kematian terjadi pada perokok aktif dan lebih dari 600.000 pada perokok pasif (WHO, 2015). Soewarno Kosen mengungkapkan bahwa banyak warga Indonesia terpapar asap rokok karena 91,8% perokok merokok di rumah. Salah satu yang sangat berdampak terkena adalah perempuan (Ginna. 2009).

Asap rokok sangat banyak mengandung campuran racun yang kompleks. Asap rokok yang terhirup dapat menyebabkan penyakit berbahaya salah satunya pada organ reproduksi yang menyebabkan gangguan seperti kemandulan (sulit untuk hamil), gangguan haid, gangguan kehamilan, perkembangan janin dan *early menopause* (Febriyeni, 2010).

Tar, nikotin dan karbon monoksida merupakan tiga macam bahan kimia yang berbahaya dalam asap rokok. Komponen tar mengandung radikal bebas. Radikal bebas merupakan oksidan yang berbahaya karena memiliki electron yang tidak berpasangan sehingga cenderung untuk menarik electron molekul

lain. Akibatnya radikal bebas ini akan merusak komponen molekul dari sel (struktur dan fungsi membran sel) antara lain mengakibatkan sel mati serta berpengaruh produksi hormone (Fitria, 2013). Komponen nikotin, zat yang dapat menyebabkan seseorang ketagihan merokok. Dalam penelitian Demartoto (2013), nikotin dalam rokok menyebabkan gangguan pematangan ovum (sel telur). Selain itu, gangguan ovulasi ditandai penurunan hormon LH yang diketahui mempengaruhi metabolisme estrogen. Fungsi estrogen antara lain mengatur siklus haid. Gangguan pada metabolismenya akan menyebabkan haid tidak teratur. Pada komponen karbon monoksida (CO) merupakan gas yang terbentuk ketika sudah dibakar serta sangat beracun apabila terhirup, karbon monoksida memasuki sistem peredaran darah. Gas karbon monoksida yang masuk dalam sistem peredaran darah akan menggantikan posisi oksigen dalam berikatan dengan haemoglobin (Hb) dalam darah, sehingga menghambat metabolisme tubuh dan dapat merusak sel.

Untuk mencegah dan menghambat yang diakibatkan zat berbahaya yang terkandung didalam rokok antara lain antioksidan (Sunarni, 2005). Tubuh dapat mensintesis antioksidan namun pada keadaan tertentu seperti pada kasus infeksi, lingkungan dengan kadar polusi yang tinggi atau pada usia lanjut dibutuhkan antioksidan dari luar. Salah satu jenis senyawa antioksidan yaitu vitamin E. Vitamin E dapat melawan oksigen perusak, lipid perosida dan radikal bebas serta menghentikan reaksi berantai dari radikal bebas. Terdapat beberapa penelitian yaitu Yulianto RA (2013) tentang pengaruh vitamin E terhadap kualitas sperma pada tikus putih dalam penelitian ini vitamin E meningkatkan jumlah, viabilitas, dan abnormalitas sperma tikus

putih. Wardani kesuma (2011) pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) bahwa vitamin E meningkatkan Hormon estrogen, dan Febriyeni (2010) pengaruh asap rokok terhadap kadar hormon estradiol pada tikus putih betina hasilnya asap rokok menurunkan hormon estradiol pada tikus putih. Namun, bagaimana pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada wanita perokok pasif belum diketahui dengan jelas.

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok.

## **1.2 Rumusan masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka masalah dapat dirumuskan sebagai berikut:

- 1.2.1 Bagaimana kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap?
- 1.2.2 Bagaimana kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E?
- 1.2.3 Apakah ada perbedaan kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap dengan kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui bagaimana kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap?
- 2) Mengetahui bagaimana kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E?
- 3) Membandingkan kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) yang terpapar asap dengan kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi teoritis mengenai pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen. Dengan demikian kajian mengenai vitamin E dapat dikembangkan tidak hanya pada hewan coba tetapi juga pada manusia.

### 1.4.2. Praktis

#### 1) Bagi penelitian

Untuk menambah wawasan peneliti dalam mempersiapkan, mengumpulkan, mengolah, menganalisis, menginformasikan data yang ditemukan (wawasan metodologi penelitian) dan menambah pengetahuan peneliti mengenai pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen dalam tubuh yang terpapar asap rokok.

2) Bagi peneliti lain

Penelitian ini dapat dimanfaatkan sebagai bahan acuan dalam melakukan penelitian selanjutnya.

3) Bagi institusi pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan oleh institusi/ tempat penelitian sebagai bahan referensi kepustakaan penelitian selanjutnya khususnya berkaitan dengan pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen.

4) Bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan, pemahaman kepada masyarakat mengenai manfaat vitamin E terutama pada hormon estrogen pada perempuan yang lingkungannya banyak terpapar asap rokok.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Rokok

##### 2.1.1 Defenisi rokok

Rokok adalah silinder dari kertas berukuran panjang antara 70 hingga 120 mm(bervariasi tergantung negara) dengan diameter sekitar 10 mm yang berisi daun-daun tembakau yang telah dicacah. Rokok dibakar pada salah satu ujungnya dan dibiarkan membara agar asapnya dapat dihirup lewat mulut pada ujung lainnya (Wikipedia, 2015).

##### 2.1.2 Kategori rokok

###### 1) Perokok Pasif

Perokok pasif adalah asap rokok yang dihirup oleh seseorang yang tidak merokok (pasif smoker). Asap rokok tersebut bisa menjadi polutan bagi manusia dan lingkungan sekitar. Asap rokok yang terhirup oleh orang-orang bukan perokok karena berada disekitar perokok bisa menimbulkan *second handsmoke*.

###### 2) Perokok aktif

Perokok aktif adalah orang yang suka merokok (Hasan alwi, 2003:960) Kemudian menurut M.N.Burstan (1997:86) rokok aktif adalah asap rokok yang berasal dari isapan perokok.

### 2.1.3 Kandungan rokok

Berikut adalah beberapa bahan kimia yang terkandung dalam rokok (Wikipedia, 2015) :

- 1) Nikotin, kandungan yang menyebabkan perokok merasa rileks. Nikotin merupakan senyawa oksidan yang dapat berdifusi ke dalam cairan folikel dan mempengaruhi folikulogenesis. Nikotin yang berkaitan dengan reseptor asetilkolin di sistem saraf pusat setelah masuk ke dalam sirkulasi tubuh, yang akan meningkatkan stress oksidatif di mitokondria. Ini menyebabkan gangguan pematangan ovum, diduga juga menjadi penyebab sulitnya terjadi kehamilan pada perempuan yang merokok, menyebabkan gangguan pada proses pelepasan ovum, memperlambat mobilitas tuba, gangguan haid, mempengaruhi metabolisme estrogen dan rentan terserang kanker serviks atau kanker leher.
- 2) Tar, yang terdiri dari lebih dari 4.000 bahan kimia yang mana 60 bahan kimia di antaranya bersifat karsinogenik. Mengandung radikal bebas yang merusak komponen molekul dari sel mengakibatkan sel mati serta berpengaruh produksi hormon.
- 3) Sianida, senyawa kimia yang mengandung kelompok cyano.
- 4) Benzene, juga dikenal sebagai bensol, senyawa kimia organik yang mudah terbakar dan tidak berwarna.
- 5) Cadmium, sebuah logam yang sangat beracun dan radioaktif.
- 6) Metanol (alkohol kayu), alkohol yang paling sederhana yang juga dikenal sebagai metil alkohol.



- 7) Asetilena, merupakan senyawa kimia tak jenuh yang juga merupakan hidrokarbon alkuna yang paling sederhana.
- 8) Amonia, dapat ditemukan di mana-mana, tetapi sangat beracun dalam kombinasi dengan unsur-unsur tertentu.
- 9) Formaldehida, cairan yang sangat beracun yang digunakan untuk mengawetkan mayat.
- 10) Hidrogen sianida, racun yang digunakan sebagai fumigan untuk membunuh semut. Zat ini juga digunakan sebagai zat pembuat plastik dan pestisida.
- 11) Arsenik, bahan yang terdapat dalam racun tikus.
- 12) Karbon monoksida, bahan kimia beracun yang ditemukan dalam asap buangan mobil dan motor. Merupakan gas yang sangat beracun apabila terhirup serta menghambat metabolisme tubuh dan merusak sel.

#### 2.1.4 Asap rokok

Asap rokok merupakan radikal bebas. Radikal bebas adalah senyawa oksigen reaktif yang merupakan senyawa dengan elektron yang tidak berpasangan. Senyawa atau atom tersebut berusaha mencapai keadaan stabil dengan jalan menarik elektron lain sehingga terbentuk radikal baru. Reaksi radikal bebas ini berlangsung secara berantai (*cascade reaction*) (Fitria, 2013). Asap rokok merupakan radikal bebas yang berasal dari sumber eksogenus. Radikal bebas memiliki sifat reaktivitas tinggi, karena kecenderungan menarik elektron dan dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal oleh karena hilangnya atau bertambahnya satu elektron pada molekul lain.

Radikal bebas akan merusak molekul yang elektronnya ditarik oleh radikal bebas tersebut sehingga menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel.

Molekul utama di dalam tubuh yang dirusak oleh radikal bebas adalah DNA, lemak dan Protein. Dengan bertambahnya usia maka akumulasi kerusakan sel akibat radikal bebas semakin mengambil peranan, sehingga mengganggu metabolisme sel, juga merangsang mutasi sel, yang berakibat pada kanker bahkan kematian. Sifat negatif radikal bebas adalah dapat menyebabkan stres oksidatif (Fitria, 2013).

Bila asap rokok diberikan melebihi batas ambang, maka akan menimbulkan respon stres, yaitu respons yang terjadi pada saat individu tidak mampu mengatasi beban fisik atau psikologik. Stres yang berat diketahui dapat menyebabkan stres oksidatif (ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan tubuh) salah satunya meningkatkan kreatin kinase, yang pada keadaan normal dikendalikan oleh sistem antioksidan tubuh. *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan oksidan yang sangat reaktif dan mempunyai aktivitas yang berbeda. Dampak negatif senyawa tersebut timbul karena aktivitasnya, sehingga dapat merusak komponen sel yang sangat penting untuk mempertahankan integritas sel. Setiap ROS yang terbentuk dapat memulai suatu reaksi berantai yang terus berlanjut sampai ROS itu dihilangkan oleh ROS yang lain atau sistem antioksidannya (Maslachah, 2008).

### 2.1.5 Asap rokok terhadap estrogen

Asap rokok sangat banyak mengandung campuran racun yang kompleks. Beberapa dari racun tersebut adalah radikal bebas, karbonmonoksida, tar, nikotin yang mempengaruhi sel-sel saraf di otak. Sel-sel saraf ini dapat mempengaruhi sekresi hormon estradiol. Bersamaan hormon FSH memicu pematangan folikel sampai perkembangan menjadi folikel de Graff dan terjadi pula peningkatan sintesis estrogen, namun estrogen yang dikeluarkan menurun. Sementara estrogen yang tinggi ini dibutuhkan untuk merangsang pengeluaran LH, LH inilah yang menyebabkan terjadinya ovulasi. Dari hasil penelitian febriyeni (2010) didapatkan kadar estradiol pada tikus putih mengalami penurunan selama 20 hari. Pemaparan 1 batang rokok, kadar estradiol sudah begitu besar mengalami penurunan.

## 2.2 Hormon estrogen

### 2.2.1 Estrogen

Estrogen adalah hormon kelamin primer perempuan (Sloane,2004). Bekerja terhadap mukosa (selaput lendir) rahim (*endometrium*) dengan mendorongnya untuk berkembang dan menebal (Hoan, 2007).

Fungsi utama estrogen adalah menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel jaringan organ seks dan jaringan lain yang berhubungan dengan reproduksi. Efek atas pengendapan lemak, estrogen menyebabkan peningkatan pengendapan lemak pada jaringan subkutis. Pada mencit estrogen menyebabkan pola perilaku kawin.

### 2.2.2 Metabolisme estrogen

Setelah estrogen disekresi oleh ovarium, estrogen bersirkulasi dalam darah hanya selama beberapa menit sebelum mereka di kirim ke sel sasaran. Waktu sasaran dalam sel ini, estrogen berikatan dalam 10 sampai 15 detik dengan protein “reseptor” dalam sitoplasma dan kemudian, dalam ikatan dengan protein ini, bermigrasi ke inti. Ia segera memulai proses transkripsi DNA-RNA dalam area kromosom spesifik, dan RNA mulai dihasilkan dalam beberapa menit. Selain itu, setelah beberapa jam, DNA dihasilkan juga, akhirnya mengakibatkan pembelahan sel. RNA berdifusi ke sitoplasma, tempat ia menyebabkan peningkatan pembentukan protein yang besar dan selanjutnya mengubah fungsi sel (Guyton, 1992).

Table 2.1 Harga normal hormon estrogen pada wanita

Hormon	Umur	Unit konvensional (pg/mL)
Estradiol	<8 th	<7
	8-12 th	8-18
	12-14 th	16-34
	14-16 th	20-68
	Fase folikular	20-100
	Preovulasi	100-350
	Luteal	100-350
	Pasca menopause	10-30

(Disadur dari Greenspan dan Stewler, 1997)

### 2.3 Vitamin E

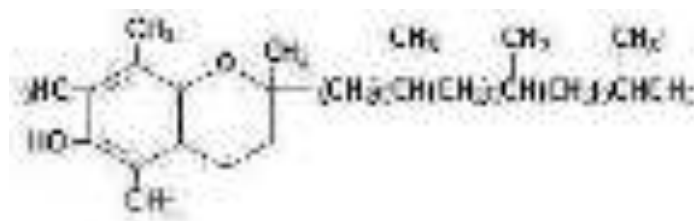
Vitamin E merupakan vitamin larut dalam lemak, terdiri dari campuran tokoferol (a, b, g, dan d) dan tokotrienol (a, b, g, dan d). Vitamin E merupakan pemutus rantai peroksida lemak pada membran dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). Menurut Dutta-Roy *et al.* (1994), diacu dalam Hariyatmi (2004) vitamin E merupakan antioksidan yang melindungi *polyunsaturated*

*faty acid's* (PUFAs) dan komponen sel serta membran sel dari oksidasi radikal bebas.

Vitamin E berperan sebagai antioksidan dan dapat melindungi aksi kerusakan membran biologis akibat radikal bebas. Vitamin E melindungi asam lemak tidak jenuh pada membran fosfolipid. Radikal peroksi bereaksi 1000 kali lebih cepat dengan vitamin E daripada asam lemak tidak jenuh, dan membentuk radikal tokoferoksil (Gunawan 2007). Vitamin E juga berfungsi mencegah penyakit hati, mengurangi kelelahan, dan membantu memperlambat penuaan karena vitamin E berperan dalam suplai oksigen ke darah dan ke seluruh organ tubuh. Vitamin E dapat menguatkan dinding pembuluh kapiler darah dan mencegah kerusakan sel darah merah akibat racun (Yulianto. 2013). Vitamin E membantu mencegah sterilitas dan destrofi otot.

### 2.3.1 Struktur kimia dan fungsi vitamin E

Struktur kimia vitamin E  $\alpha$ -tokoferol dapat dilihat pada Gambar 1



Gambar 2.1. Struktur kimia  $\alpha$ -tokoferol (Goodman & Gilman 2007).

Fungsi utama vitamin E di dalam tubuh adalah sebagai antioksidan alami yang membuang *Reactive Oxygen Species* (ROS). Secara partikular, vitamin E juga penting dalam mencegah peroksidasi membran asam lemak tak jenuh. Antioksidan nonenzimatik seperti

vitamin E diperlukan untuk dapat mengatasi stress oksidatif dalam tubuh. Kelebihan vitamin E dalam tubuh akan disimpan dalam beberapa organ, antara lain hati, jaringan adiposa, otak dan lipoprotein. Vitamin E diekskresikan dari tubuh bersama empedu melalui feses, sebagian lagi melalui urin setelah diubah menjadi asam tokoferonat dan tokoferonalakton yang berkonjugasi dengan glukoronat. Hariyatmi (2004) dalam penelitiannya menyatakan bahwa vitamin E memiliki kemampuan untuk menghentikan lipid peroksida dengan cara menyumbangkan satu atom hidrogennya dari gugus OH kepada lipid peroksida yang bersifat radikal sehingga menjadi vitamin E yang kurang reaktif dan tidak merusak (Yulianto,2013).

### 2.3.2. Metabolisme Vitamin E

Vitamin E lebih mudah diserap usus, apabila terdapat lemak dan dalam kondisi tubuh yang mempermudah penyerapan lemak. Tokoferol dari makanan diserap oleh usus digabungkan dengan kilomikron dan ditransportasikan ke hati melalui sistim limfatik dan saluran darah. Di hati, tokoferol disebarkan ke sel-sel jaringan tubuh melalui saluran darah. Di dalam plasma darah, tokoferol bergabung dengan lipoprotein, terutama VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*).

Kira-kira 40 – 60% tokoferol dari makanan yang dikonsumsi dapat diserap oleh usus. Peningkatan jumlah yang dikonsumsi akan menurunkan persentase yang diserap. Vitamin E disimpan terutama dalam jaringan adiposa, otot dan hati. Secara normal, kadar vitamin E dalam plasma darah adalah antara 0,5 – 1,2 mg/ml.

Asam lemak tidak jenuh ganda (PUFA/ *Poly Unsaturated Fatty Acid*), dapat menurunkan penyerapan dan penggunaan vitamin E. Hal ini berkaitan kemungkinan dengan kecenderungan vitamin E bersifat mudah teroksidasi. Oleh karena itu kebutuhan vitamin E akan bertambah seiring dengan semakin bertambahnya konsumsi PUFA. Dengan demikian, peningkatan konsumsi PUFA yang tidak diikuti dengan peningkatan asupan vitamin E akan menimbulkan penurunan secara gradual  $\alpha$ -tokoferol dalam plasma.

Di dalam hati,  $\alpha$ -tokoferol diikat oleh  $\alpha$ -TPP ( $\alpha$ -tokoferol transfer protein). Setelah menjalankan fungsinya sebagai antioksidan, tokoferol dapat teroksidasi menjadi tokoferil (tokoferol bentuk radikal) bentuk radikal ini dapat direduksi kembali menjadi tokoferol oleh kerja sinergi dari antioksidan yang lain, misalnya vitamin C dan glutathion.

### 2.3.3 Vitamin E menghambat produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS)

Antioksidan adalah senyawa yang dapat melindungi sistem biologis di dalam tubuh. Aktivitas antioksidan di dalam tubuh merupakan suatu kesatuan sistem yang saling terkait dan saling mempengaruhi, contohnya Superoxide dismutase, katalase dan glutathion peroxydase. Kekurangan salah satu komponen ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan status antioksidan secara menyeluruh dan mengakibatkan perlindungan terhadap serangan ROS menjadi lemah (Maslachah, 2008).

Tocopherol bertindak sebagai antioksidan pemutus rantai pada membran yang merupakan salah satu dari berbagai macam antioksidan. Hasil penelitian terbaru menunjukkan kemampuan vitamin E dalam

menurunkan kadar kriatin kinase yang merupakan salah satu indikator stres oksidatif, menurunkan kerusakan DNA dari sel serta menurunkan produk peroksidasi lipid dari mitokondria (Acker *et al.*, 2003).

#### 2.3.4 Vitamin E terhadap estrogen

Vitamin E berperan dalam mekanisme penghambatan produksi nitric oxide saat proses produksi estrogen dari sel granulosa sehingga aktivitas folikulogenesis dan ovulasi dapat berlangsung. Pada mencit vitamin E memengaruhi kecepatan waktu timbulnya estrus dan meningkatkan kejadian konsepsi, karena vitamin E merupakan antioksidan yang menstimulasi proses steroidogenesis dan merangsang kelenjar pituitari anterior untuk mensekresikan hormon steroid serta menginisiasi kejadian folikulogenesis pada ovarium (Pras dini, 2015). Peningkatan hormon steroid seperti estrogen, menandakan siklus ovarium telah berfungsi sehingga mampu menstimulus tingkah laku berahi. Dari penelitian wardani (2011) di dapat hasil menunjukkan vitamin E berpengaruh terhadap kadar hormon estrogen mencit (*Mus musculus L*).

#### 2.3.5 Perhitungan Dosis Vitamin E (Karyadi *and* Muhilal, 1990)

Dosis manusia (Natural vit E)= 400 IU

Konversi dosis dari manusia 70 kg ke mencit 20 g = 0,0026

Maka, dosis tersebut dikonversikan untuk mencit menjadi :

$$\Rightarrow 400 \text{ IU} \times 0,0026 = 1,04/20\text{g bb mencit}$$



Menurut Bariatric advantage, 2013. Vitamin E:

1 IU = 0.67 mg of d-alpha-tocopherol or 0.45 dl-alpha-tocopherol

1 mg = 1.49 IU d-alpha-tocopherol (natural vitamin E; RRR-alpha-tocopherol)

Jadi, 400 IU = 268 mg

#### 2.4 Mencit (*Mus musculus*)

Mencit merupakan salah satu hewan percobaan yang termasuk hewan pengerat (*Rodentia*) yang mudah dipelihara dalam jumlah banyak. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Sedangkan mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus* (Kusumawati, 2004). *Mus musculus* ini memiliki taksonomi sebagai berikut :

Ordo : *Rodentia*

Famili : *Muridae*

Sub famili : *Murinae*

Genus : *Mus*

Spesies : *Mus musculus*



Gambar 2.2. Mencit (*Mus musculus*)

Sumber : <http://c8.alamy.com/comp/DX0FRF/side-view-of-an-albino-white-mouse-looking-up-mus-musculus-in-front-DX0FRF.jpg>

Mencit merupakan hewan percobaan yang murah dan mudah berkembang biak sehingga 60-80% penelitian medis menggunakan hewan coba mencit dibandingkan dengan spesies lain. Menurut Kusumawati (2004), mencit (*Mus musculus*) dewasa memiliki berat badan sekitar 20-40 gram pada hewan jantan, sedangkan 18-35 gram pada hewan betina. Kedewasaan dicapai pada usia 35 hari. Mencit dapat dikawinkan pada umur delapan minggu baik untuk mencit jantan maupun betina.

Tabel 2.2 Data biologis mencit

Data Biologis	Keterangan
Lama Hidup	1-2 tahun, bisa sampai 3 tahun
Lama bunting	19-21 hari
Umur disapih	21 hari
Umur dewasa	35 hari
Umur dikawinkan	8 minggu (jantan dan betina)
Berat dewasa	20-40 gram jantan; 18-35 gram betina
Berat lahir	0,5 – 1,5 gram
Jumlah anak	Rata-rata 6 bisa sampai 15
Temperature tubuh	36,5°C
Kebutuhan air	Ad libitum
Kebutuhan makan	4-5 gram/hari
Siklus estrus	4-5 hari
Siklus kelamin	Poliestrus
Lama estrus	12-14 jam
Perkawinan	Saat estrus
Ovulasi	Akhir periode estrus

Sumber : Kusumawati (2004)

#### 2.4.1 Alat reproduksi mencit betina

Anatomi alat kelamin betina pada umumnya terdiri dari alat kelamin utama, saluran reproduksi dan alat kelamin luar. Alat kelamin utama terdiri dari gonad dan ovarium. Saluran reproduksi meliputi tuba fallopi, uterus, serviks dan vagina sedangkan alat kelamin luar terdiri dari vulva dan klitoris (Ismudiono dkk., 2010).

Uterus merupakan salah satu organ reproduksi betina yang berfungsi sebagai penerima dan tempat perkembangan ovum yang telah dibuahi. Uterus pada mencit berupa tabung ganda, disebut tipe dupleks (Partodihardjo, 1988). Dinding uterus terdiri dari tiga lapisan utama, yaitu lapisan endometrium, miometrium dan perimetrium. Lapisan endometrium merupakan lapisan yang responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, sehingga perubahan lapisan ini bervariasi sepanjang siklus estrus dan dapat dijadikan indikator terjadinya fluktuasi hormon yang sedang terjadi pada hewan tersebut (Johnson and Everitt, 1988).

#### 2.4.2 Siklus estrus pada mencit

Siklus estrus merupakan suatu siklus reproduksi yang dialami mamalia betina non primata sedangkan siklus menstruasi yang terjadi pada mamalia betina primata, Estrus berasal dari kata Yunani yang dalam bahasa Inggris berarti "*gadfly*", istilah untuk menyebut orang-orang yang berperilaku mengganggu, barangkali karena pengaruh libido seksual yang mengusik, mirip dengan sengatan lalat (*fly*) yang mengganggu. Seperti yang telah ditunjukkan oleh sebutan tersebut, hewan yang sedang berada di puncak estrus mengalami dorongan yang kuat tapi singkat untuk kawin, hewan yang seperti itu disebut "sedang bergairah (*in heat*)" atau sedang "estrus". Sebelum dan sesudah periode estrus yang singkat itu, hewan tidak memiliki dorongan seksual. Pada tingkat fisik, siklus estrus mempersiapkan saluran reproduksi betina untuk kopulasi. Pada estrus tidak terdapat perkembangan lapisan uterus yang rumit seperti pada siklus menstruasi. Jika tidak terjadi fertilisasi, penebalan dinding rahim akan diserap kembali ke dalam tubuh. Siklus estrus pada mencit

terdiri dari beberapa tahap atau 4 fase utama, diantaranya fase diestrus, proestrus, estrus, dan juga metestrus. Siklus estrus mencit berlangsung selama 4-5 hari (Rintafiani, 2014).

1) Fase diestrus

Fase diestrus pada tahap ini terbentuk folikel-folikel primer yang belum tumbuh dan beberapa yang mengalami pertumbuhan awal. Fase ini disebut juga dengan fase istirahat karena mencit betina sama sekali tidak tertarik pada mencit jantan.

2) Fase proestrus

Fase proestrus merupakan fase persiapan (stadium awal) dari siklus birahi, setiap jenis hewan betina yang berada dalam fase ini mulai menampilkan gejala birahi walaupun belum mau menerima pejantan untuk kopulasi. Folikel de graaf akan tumbuh di bawah pengaruh hormon FSH (*Follicle Stimulating Hormone*). Hal tersebut mengakibatkan sekresi esterogen dalam darah meningkat sehingga akan menimbulkan perubahan-perubahan fisiologis dan syaraf kelakuan birahi pada hewan. Perubahan fisiologis tersebut meliputi pertumbuhan folikel, peningkatan dan pertumbuhan endometrium, uterus, serviks serta vaskularisasi dan keratinisasi epitel vagina pada beberapa spesies. Pada fase ini serviks mengalami relaksasi secara bertahap dan makin banyak mensekresikan mukus yang tebal dan berlendir.

3) Fase estrus

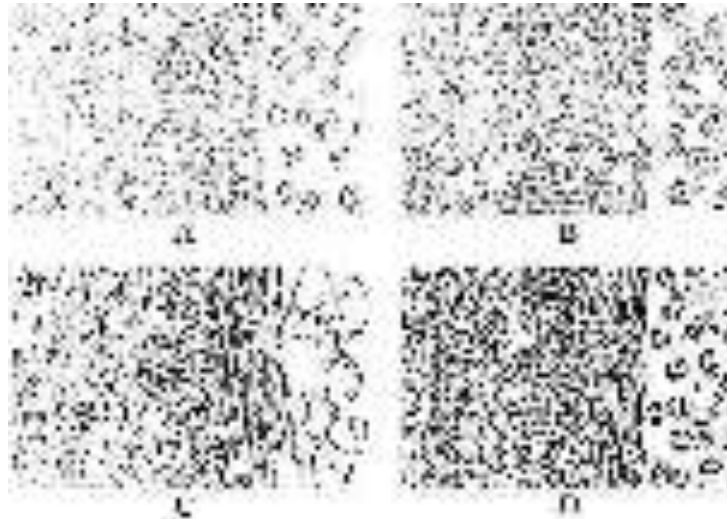
Fase estrus yang ditandai oleh keinginan birahi dan penerimaan pejantan oleh hewan betina. Pada fase ini folikel de graaf membesar

dan menjadi matang. Tuba falopii akan menegang, epitel menjadi matang dan silia aktif serta terjadi kontraksi tuba falopii dan ujung tuba yang berfimbria merapat ke folikel de graaf. Lendir serviks dan vagina bertambah serta terjadi banyak mitosis di dalam mukosa vagina dan sel-sel baru yang menumpuk, sementara lapisan permukaan menjadi squamosa dan bertanduk (berkornifikasi). Sel-sel bertanduk ini terkelupas ke dalam vagina.

#### 4) Fase metestrus

Fase metestrus ini merupakan fase lanjutan ketika sistem reproduksi di bawah pengaruh hormon yang diproduksi oleh corpus luteum. Progesteron menghambat sekresi FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) sehingga menghambat pembentukan folikel de graaf dan mencegah terjadinya estrus. Selama metestrus uterus mengadakan persiapan-persiapan untuk menerima dan memberi makan embrio.

Menurut Akbar (2010), pada setiap fase akan terlihat perubahan dengan ciri-ciri yang berbeda antara fase proestrus, estrus, metestrus dan diestrus. Gambaran apus vagina akan menunjukkan setiap fase dari siklus estrus pada mencit (*Mus musculus L.*).



Gambar 2.3. Tampilan skematis apusan vagina pada daur estrus (A) Diestrus, (B) Proestrus, (C) Estrus, (D) Metestrus. Sumber : Akbar (2010).

Keterangan :



Tabel 2.3 Perubahan pada epitel vagina selama siklus estrus

Pada penelitian sitasiwi (2010) didapatkan hasil kadar estradiol:

Fase siklus (pg/mL):

- 1) DE = 7,95-8,45
- 2) PE = 32,24-44.56
- 3) E = 24,61-28,39
- 4) ME = 6,54-10,32

Perubahan yang terjadi pada saluran reproduksi betina selama siklus estrus dapat terlihat pada gambaran perubahan epitel vagina seperti yang disajikan pada tabel (Sumarsono,2016).

Tabel 2.3 Perubahan pada epitel vagina selama siklus estrus

Fase siklus estrus	Lama fase (jam)	Gambaran ulas vagina
Diestrus	60-70	Terlihat banyak sel epitel berinti dan sel leukosit
Proestrus	12	Sel epitel berinti dan sel leukosit sangat sedikit
Estrus	9-15	Sel epitel bertanduk dalam jumlah yang dominan
Metestrus	10-14	Adanya leukosit dan sel epitel bertanduk dalam jumlah yang hampir sama.

#### 2.4.4 Hormon yang berpengaruh

Siklus estrus sangat dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang dihasilkan ovarium serta hormon FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) dan LH (*Luteinizing Hormone*) yang dihasilkan oleh hipofisis anterior. Hormon FSH merangsang pertumbuhan folikel pada ovarium dan folikel yang sedang tumbuh ini mensekresikan hormon estrogen, dimana saat terjadinya lonjakan dari hormon estrogen, hipofisis anterior akan meningkatkan sekresi hormon LH sehingga akan terjadi ovulasi. Setelah ovulasi LH akan merangsang jaringan folikel yang tertinggal di ovarium, untuk membentuk korpus luteum yang akan mensekresikan hormon progesteron. Hormon progesteron ini akan merangsang penebalan dinding endometrium untuk mempersiapkan kehamilan jika terjadi pembuahan (Rintafiani, 2014).

Estrogen merupakan salah satu hormon reproduksi pada hewan betina. Hormon ini terutama disekresi oleh sel-sel granulosa penyusun folikel ovarium. Struktur hormon estrogen tersusun atas 18 atom C, gugus -OH fenolik pada C-3, sifat aromatik cincin A dan tidak mempunyai gugus metil pada C-10. Bentuk hormon estrogen dalam tubuh hewan betina berupa estradiol, estron dan estriol, namun yang paling dijumpai dengan jumlah yang cukup tinggi dan paling poten dalam tubuh adalah estradiol (Ganong, 2003).

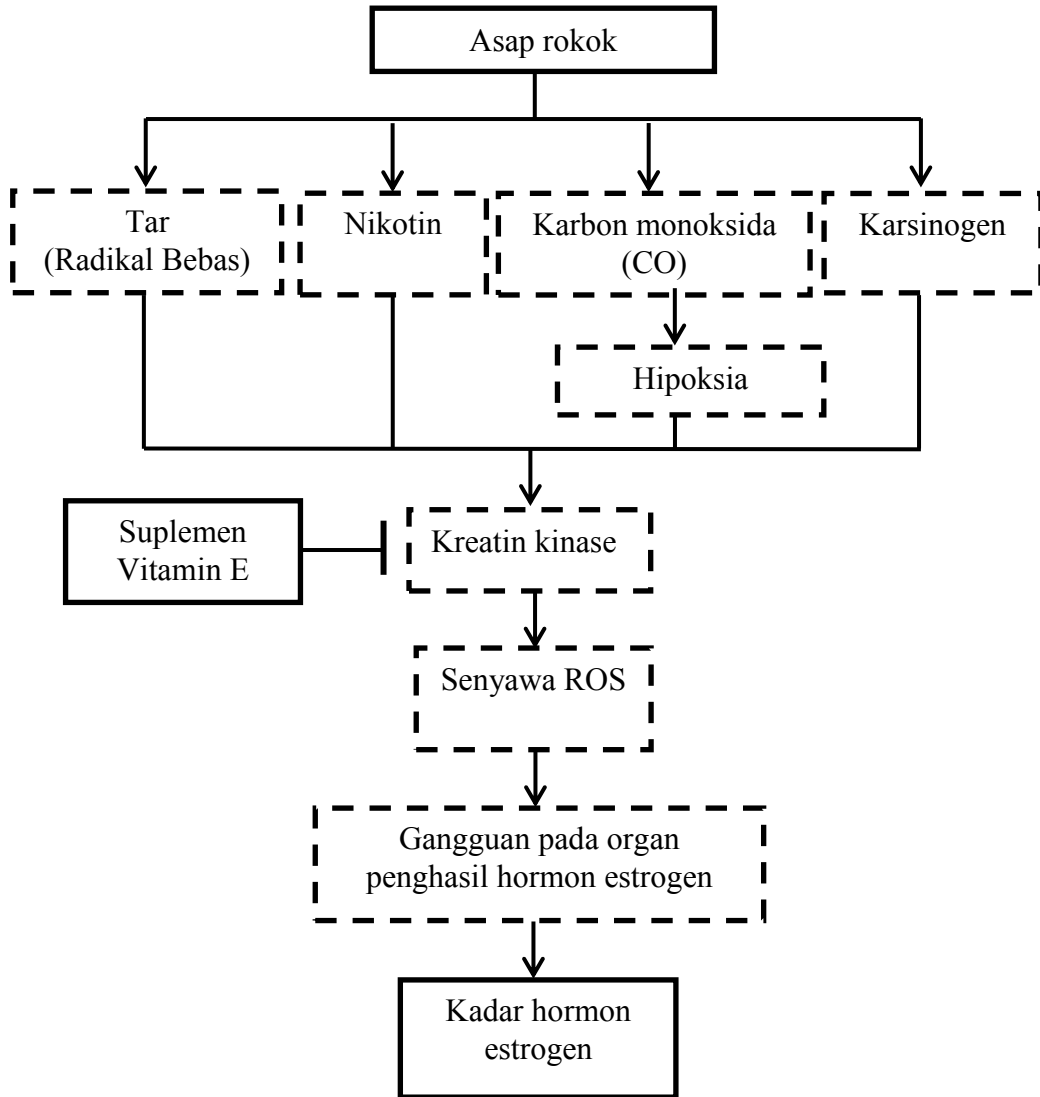
Estrogen merupakan hormon seks steroid yang berperan penting dalam pertumbuhan dan perkembangan seksual sekunder betina, seperti kelenjar mammae dan organ reproduksi yang lain. Pengaruh estrogen dalam jaringan reproduksi, terutama memacu proliferasi sel. Aksi estrogen dalam jaringan atau sel target, membutuhkan reseptor estrogen yang dikendalikan oleh gen pada kromosom (Ganong, 2003). Aktivitas estrogen di dalam sel dimulai setelah terjadi ikatan estrogen dengan reseptor di dalam sitosol. Kompleks estrogen dan reseptor selanjutnya berdifusike dalam inti sel dan melekat pada DNA. Ikatan kompleks estrogen-reseptor dengan DNA menginduksi sintesis dan ekspresi mRNA berupa sintesis protein sehingga meningkatkan aktivitas sel target, yang ditunjukkan dengan terjadinya proliferasi sel (Campbell *et al.*, 2004). Kadar tertinggi dari estrogen pada tikus (bunting palsu) 30 pg/ml (partodiharjo,1980).



**BAB 3**

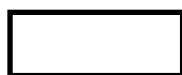
**KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka konseptual penelitian**



Bagan 3.1 Kerangka konseptual penelitian

Keterangan :



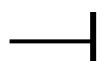
: Yang diteliti



: Yang tidak diteliti



: Memicu



: Menghambat

Asap rokok banyak mengandung campuran racun yang kompleks di antaranya tar, nikotin dan karbon monoksida yang merupakan tiga macam bahan kimia yang paling berbahaya dalam asap rokok. Tiga bahan kimia menyebabkan peningkatan keratin kinase sehingga terbentuknya senyawa ROS. Senyawa ROS ini mempengaruhi kerusakan atau gangguan integritas sel di dalam tubuh. Hal ini khususnya sel gonadotropin yang dapat mempengaruhi fungsi FSH dan LH dalam menghasilkan produksi hormon antara lain estrogen. Vitamin E dapat membantu menurunkan kadar kreatin kinase yang dapat menghambat senyawa ROS serta menurunkan kerusakan DNA dari sel dan produk peroksidasi lipid dari mitokondria sel, sehingga dapat mencegah kerusakan sel pada jaringan penghasil hormon.

### **3.2 Hipotesis penelitian**

- 3.2.1 Terdapat pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok.
- 3.2.2 Terdapat perbedaan kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) yang terpapar asap dengan kadar hormon estrogen dalam mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E.

## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental.

#### 4.2 Rancangan penelitian

Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan rancangan *post-test only control group design*.

#### 4.3 Populasi dan sampel

##### 4.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua mencit (*Mus musculus*) betina.

##### 4.3.2 Sampel

Sampel penelitian ini adalah darah mencit (*mus musculus*) betina.

##### 4.3.3 Besar sampel

Besarnya sampel yang digunakan pada penelitian ini berdasarkan perhitungan rumus Solimun (2001):

ket: - p = jumlah kelompok perlakuan

- n = jumlah sampel tiap kelompok

Jadi, banyaknya sampel dalam penelitian ini adalah:

$$P(n-1) \geq 15$$

$$\Leftrightarrow 2(n-1) \geq 15$$

$$\Leftrightarrow 2n-2 \geq 15$$

$$\Leftrightarrow 2n \geq 17$$

$$\Leftrightarrow n \geq 8,5$$

$$\Leftrightarrow n \geq 9$$

Berdasarkan perhitungan dengan menggunakan rumus Solimun (2001), maka dibutuhkan jumlah sampel dalam penelitian minimal 8 ekor mencit betina. Dalam penelitian ini memakai 9 ekor mencit betina pada setiap perlakuan, sehingga total jumlah mencit betina yang digunakan adalah sebanyak 18 ekor. Pada penelitian ini akan digunakan 20 ekor mencit untuk mengantisipasi terjadinya hal yang tidak diinginkan saat penelitian, misalnya tikus mati dan sebagainya.

#### 4.3.4 Teknik pengambilan sampel

##### 1) Hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah mencit (*Mus musculus*) betina yang sudah mengalami dewasa kelamin berumur  $\pm$  3-4 bulan dengan berat badan  $\pm$  18-35 gram dalam keadaan sehat dan tidak bunting. Total mencit betina 20 ekor yang nantinya akan dibagi menjadi 2 kelompok dengan masing-masing kelompok berisi 10 mencit betina. Pembagian kelompok menggunakan *simple random sampling*. Metode ini digunakan karena hewan coba pada penelitian ini bersifat homogen dan sesuai dengan syarat penelitian eksperimen.

##### 2) Alat penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah kandang mencit, kandang perlakuan berukuran (40 x 25 x 20 cm) dengan satu lubang untuk memasukkan rokok ke dalam kandang dan lubang lainnya untuk aliran udara. Pangkal rokok dihubungkan dengan aerator melalui selang dengan di ameter sama dengan di ameter rokok, *disposable syringe* dengan jarum tumpul (sonde), niddle, spuit 1 cc, masker, kapas steril, gloves, tempat makan, sonde dan tempat minum mencit, alat

pemeriksaan dengan teknik ELISA, objek glass, mikroskop dan cutton bud.

### 3) Bahan penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah vitamin E (d- $\alpha$ -tocopherol+ $\beta$ ,  $\gamma$  dan  $\sigma$  tocopherol) setara dengan d- $\alpha$ -tocopherol (natural vitamin E) dengan kandungan 400 I U, rokok, reagen hormon estrogen, alkohol 1 0%, pakan pe let, giemsa, N acl 0,9% , air m inum mineral.

### 4) Cara kerja

Mencit di bagi m enjadi 2 pe rlakukan, sebelum m elakukan p erlakuan dilakukan s wab va gina untuk mengetahui f ase estrus mencit. L alu dilakukan p apar a sap r okok selama 2 0 h ari set iap h ari d an d ikasih vitamin E pada mencit yang sudah dipapar asap rokok. Sesudah 19-20 hari d iambil da rah jantung m encit da n di periksakan ke laboratorium dengan metode ELISA.

## 4.4 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Pusat penelitian dan pengembangan stem cell gedung lembaga penyakit tropis Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini dilakukan pada bulan April - Mei 2016.

## 4.5 Variabel penelitian, definisi operasional, dan cara pengukuran variabel

### 4.5.1 Variabel penelitian

#### a. Variabel independent (variabel bebas)

Dalam penelitian ini variabel independent adalah pemberian vitamin E dan paparan asap rokok.

## b. Variabel dependen (variabel tergantung)

Dalam penelitian ini variabel dependen adalah kadar estrogen.

## 4.5.2 Definisi Operasional Variabel dan cara pengukuran variabel

Tabel 4.1 Variabel operasional

No	Variabel penelitian	Definisi operasional	Parameter	Hasil ukur	Skala ukur
1	Variabel independen: Pemberian vitamin E	Vitamin E (d- $\alpha$ -tocopherol+ $\beta$ , $\gamma$ dan $\sigma$ tocopherol) setara dengan d- $\alpha$ -tocopherol (natural vitamin E) dengan kandungan 400 IU di sedot menggunakan sonde yang sudah diencerkan dengan minyak jagung diberikan satu kali sehari pada 1 mencit (Karyadi dan muhilal,1990), selama 20 hari (Febrina, 2010).	Dosis pemberian 1,04/20g bb mencit	IU	Nominal
2	Mencit yang terpapar asap rokok	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mencit dengan jenis kelamin betina, umur <math>\pm</math> 3-4 bulan dengan berat badan <math>\pm</math> 18-35 gram</li> <li>• Mencit yang dipapar asap rokok.</li> <li>• Rokok sehari digunakan 1 rokok (Febrina, 2010).</li> </ul>	-	-	Nominal
3	Variabel dependen: Kadar estrogen darah	Pengambilan darah diambil dari jantung mencit	Teknik ELISA	Pg/mL	Ratio

## 4.6 Teknik dan prosedur pengumpulan data

Teknik pengumpulan data atau lebih dikenal dengan metode pengumpulan data adalah cara memperoleh data mengenai variabel-variabel dalam kegiatan

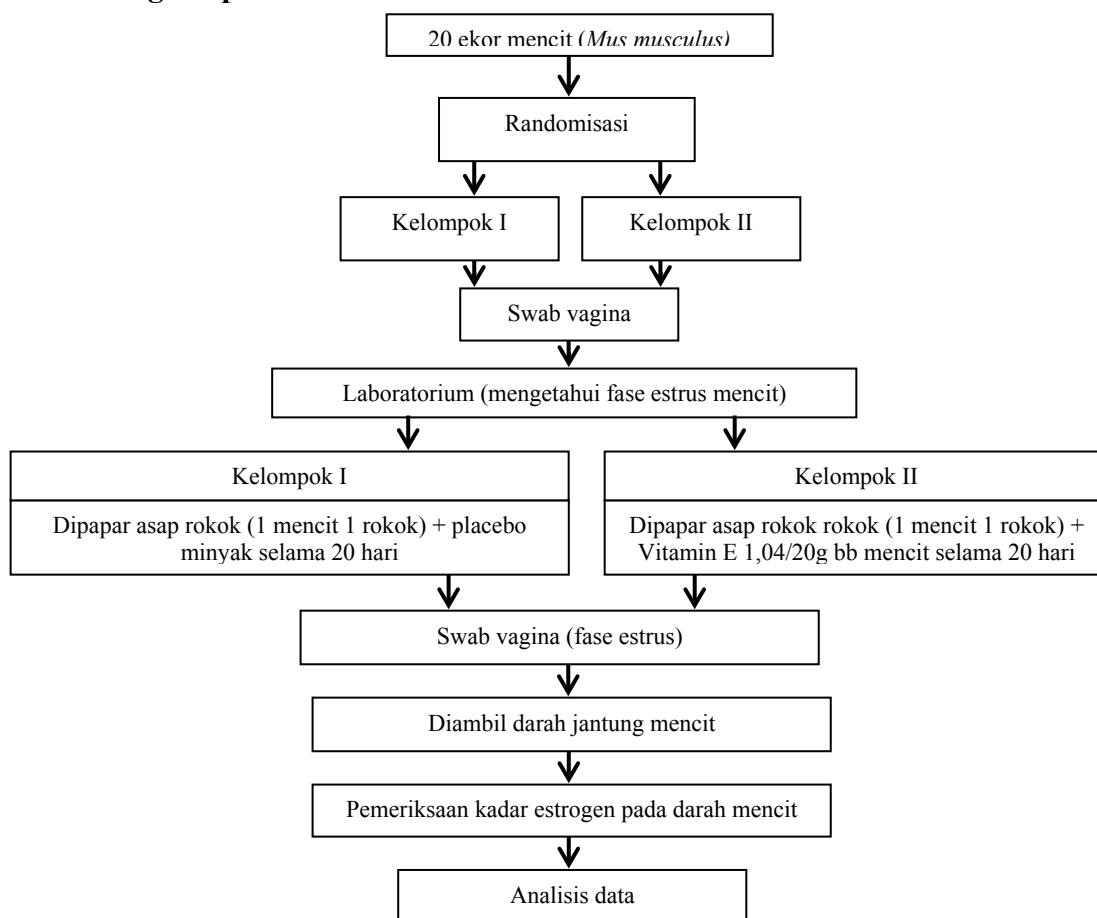
penelitian (Arikunto, 2010). Pengumpulan data dilakukan pada akhir penelitian (hari ke 20 atau setelah 19 hari setelah pemberian dilakukan). Data yang diperoleh pada penelitian ini adalah pemberian vitamin E dan hasil pengukuran kadar estrogen semua ke kelompok mencit percobaan. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

#### 4.7 Pengolahan dan analisis data

Data dari dua kelompok sampel dianalisis menggunakan:

- 1) Uji statistik deskriptif
- 2) Uji normalitas untuk data rasio (*one sample Kolmogorov smirnov test*)
- 3) Uji homogenitas varian
- 4) Uji beda

#### 4.8 Kerangka operasional



Bagan 4.1 Kerangka operasional

#### 4.9 Ethical clearance

Penelitian dilakukan dengan memperhatikan kode etik penelitian sebagai berikut:

- 1) Replacement yaitu pemanfaatan hewan coba sudah di hitung dengan cara seksama untuk menjawab pertanyaan penelitian
- 2) Reduction yaitu pemakaian hewan coba dalam penelitian dengan jumlah sesedikit mungkin tetapi tetap mendapatkan hasil yang optimal
- 3) Refinement yaitu memerlukan hewan coba sebaik mungkin ( secara manusiawi)



## BAB 5

### HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Hasil penelitian

##### 5.1.1 Data hasil penelitian

Penelitian pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok dilaksanakan di Pusat penelitian dan pengembangan stem cell gedung lembaga penyakit tropis Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini dilakukan pada bulan April - Mei 2016.

Pada penelitian ini, menganalisis pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok. Penelitian dilakukan pada 20 ekor mencit betina berumur  $\pm$  3-4 bulan dengan berat badan  $\pm$  18-35 gram dalam keadaan sehat dan tidak bunting. Kemudian dilakukan adaptasi dengan lingkungan baru selama 7 hari dan diberikan pakan pellet serta air minum PDAM *ad libitum*. Setelah itu mencit dibagi menjadi 2 perlakuan dengan melakukan randomisasi secara penomoran dengan masing-masing kelompok terdiri dari 10 ekor mencit., sebelum melakukan perlakuan dilakukan swab vagina untuk mengetahui fase estrus mencit. Lalu dilakukan paparan asap rokok 1 batang selama 20 hari setiap hari terhadap kelompok. Kelompok kontrol mendapatkan paparan asap rokok dan placebo, sedangkan kelompok perlakuan mendapatkan paparan asap rokok dan vitamin E. Sesudah 20 hari dilakukan pemeriksaan swab vagina kembali dan pada saat estrus maka

diambil darah jantung mencit, darah mencit disentrifugasi untuk memisahkan serum dan diperiksa ke laboratorium dengan metode ELISA.

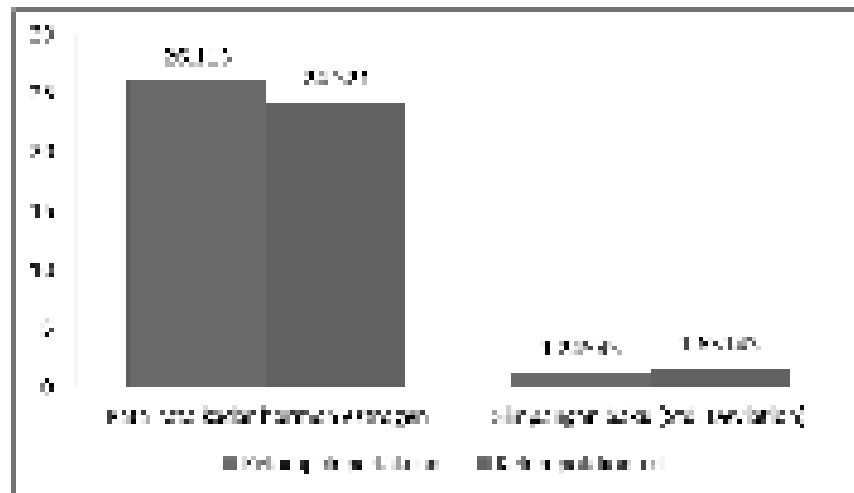
Dalam penelitian ini disajikan statistik deskriptif untuk mengetahui karakteristik variabel penelitian, antara lain nilai terendah, nilai tertinggi, nilai rata-rata dan standar deviasi.

Tabel 5.1 Hasil Uji Statistik Deskriptif Data Kadar Hormon Estrogen Antar Kelompok (sumber: data primer)

	Jumlah sampel (N)	Rata-rata	Simpangan baku (Std. Deviation)
Kelompok perlakuan	10	26.1130	1.24545
Kelompok kontrol	10	24.3210	1.65143

Berdasarkan Tabel 5.1 diketahui bahwa jumlah sampel (N) adalah 10. Hasil kadar hormon estrogen pada nilai kontrol paling kecil pada nilai rata-rata dibandingkan dengan nilai perlakuan paling besar pada nilai rata-rata. Sedangkan simpangan baku nilai kontrol paling kecil dibandingkan simpangan baku nilai perlakuan paling terbesar sehingga memiliki lebih besar penyebaran data dari nilai rata-rata. Perbedaan nilai rata-rata antar kelompok dapat dilihat dengan jelas menggunakan diagram batang.

Gambar 5.1 Diagram Batang Data Kadar Hormon Estrogen Antar Kelompok



## 5.2 Analisis hasil penelitian

Hasil analisis kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) dengan menggunakan teknik ELISA pada 20 mencit. Dari data yang diperoleh dilakukan pengamatan dengan uji statistik menggunakan program SPSS versi 20. Ada 3 jenis analisis data yang digunakan, yaitu :

### 5.2.1 Uji Normalitas Data

Data nilai kadar hormon estrogen pada masing-masing kelompok, diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogorov-Smirnov test*. Hasil uji menunjukkan data berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ).

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Data Nilai Kadar Hormon Estrogen Antar Kelompok (Sumber: data primer).

	Jumlah sampel	Asymp. Sig. (2-tailed)		Keterangan
		Kontrol	Perlakuan	
Nilai kadar hormon estrogen	10	0,931	0,830	Normal

### 5.2.2 Uji Homogenitas Data kadar hormon estrogen antar Kelompok

Data nilai kadar hormon estrogen pada masing-masing kelompok, diuji homogenitasnya dengan uji *Levene*. Hasil uji menunjukkan data homogen ( $p > 0.05$ ).

Tabel 5.3 Hasil uji homogenitas data nilai kadar hormon estrogen kelompok (Sumber: data primer).

HASIL	Signifikan	Keterangan
Estrogen berdasarkan rata-rata	0.264	Homogen

### 5.2.3 Uji Beda / Uji Komparatif

Data kadar hormon estrogen pada masing-masing kelompok, diuji homogenitasnya dengan uji *Independent sample t-test*. Hasil uji menunjukkan data homogen ( $p < 0,05$ ).

Tabel 5.4 Hasil uji beda data nilai kadar hormon estrogen kelompok (Sumber: data primer).

	Kontrol		Perlakuan		Signifikan
	Rata-rata	Simpang baku	Rata-rata	Simpang baku	
Nilai kadar hormon estrogen	24.3210	1.65143	26.1130	1.24545	0,013

Berdasarkan Tabel 5.4 diketahui uji beda menunjukkan bahwa data kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok dan diberi placebo dengan kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok dan diberi vitamin E didapat perbedaan, berdasarkan hasil output menunjukkan nilai beda signifikan pada nilai rata-rata pada  $0,013 < 0,05$ .

Dengan demikian setelah dilakukan analisis statistik, semua data kadar hormon estrogen pada semua kelompok terdapat perbedaan secara nyata antara dua kelompok. Hal ini hipotesis dapat diterima.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok. Data diperoleh dengan membandingkan hasil pemeriksaan kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok diberi vitamin E dengan yang dipapar asap rokok tanpa diberi vitamin E tetapi diberi plasebo. Pemeriksaan kadar hormon estrogen dilaksanakan dengan teknik ELISA.

Hasil penelitian diketahui, rata-rata kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok diberi vitamin E dengan dosis 1,04/20gr BB/hari sebesar 26,11 pg/mL sedangkan kontrol yang dipapar asap rokok tanpa diberi vitamin E tetapi diberi placebo rata-rata sebesar 24,32 pg/mL. Hasil penelitian Mardiaty,dkk (2008) didapat rata-rata hasil normal estrogen pada mencit tanpa intervensi apapun sebesar 26,83 pg/mL. Hal ini kadar estrogen saat diberikan paparan asap rokok tanpa diberi vitamin E didapatkan rata-rata dibawah normal, dan pada kadar estrogen saat diberikan paparan asap rokok diberi vitamin E dengan dosis 1,04/20gr BB/hari hasilnya didapatkan meningkatkan rata-rata kadar estrogen normal.

Setelah dilakukan uji statistik menggunakan uji-t untuk dua sampel bebas menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna ( $P= 0,013$ ) kadar hormon estrogen yang dipapar asap rokok diberi vitamin E dan kontrol yang dipapar asap rokok tanpa diberi vitamin E p-hitung (0,013) lebih kecil dari nilai p-value (0,05) maka hipotesis diterima artinya ada perbedaan kadar hormon estrogen pada mencit

betina yang dipapar asap rokok yang diberi vitamin E dengan mencit betina yang dipapar asap rokok tanpa vitamin E.

Perbedaan kadar hormon estrogen terjadi karena paparan asap rokok merupakan radikal bebas, radikal bebas menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel, bahkan kematian sel. Sifat negatif radikal bebas adalah dapat menyebabkan stres oksidatif (Fitria, 2013). Bila asap rokok diberikan melebihi batas ambang, maka akan menimbulkan respon stress. Stres yang berat diketahui dapat menyebabkan stres oksidatif (ketidakseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan tubuh) salah satunya meningkatkan kreatin kinase, yang pada keadaan normal dikendalikan oleh sistem antioksidan tubuh. *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan oksidan yang sangat reaktif dan mempunyai aktivitas yang berbeda. Dampak negatif senyawa tersebut timbul karena aktivitasnya, sehingga dapat merusak komponen sel yang sangat penting untuk mempertahankan integritas sel. Diantaranya mempengaruhi sel-sel saraf di otak. Sel-sel saraf ini dapat mempengaruhi sekresi hormon estradiol. Sedangkan vitamin E berperan dalam mekanisme penghambatan produksi dan bertindak sebagai antioksidan pemutus rantai pada membran yang merupakan salah satu dari berbagai macam antioksidan.

Dari hasil penelitian febriyeni (2010) didapatkan kadar estradiol pada tikus putih yang dipapar asap rokok dengan 1 batang rokok selama 20 hari sudah begitu besar kadar estradiol mengalami penurunan dan hasil penelitian Acker *et al.*, 2003 menunjukkan kemampuan vitamin E dalam menurunkan kadar kreatin kinase yang merupakan salah satu indikator stres oksidatif, menurunkan kerusakan DNA dari sel serta menurunkan produk peroksidasi lipid dari mitokondria.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok dapat disimpulkan bahwa:

7.1.1 Terdapat pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar estrogen pada mencit (*Mus musculus*) karena vitamin E menghambat peningkatan keratin kinase yang membentuk senyawa ROS.

7.1.2 Ada perbedaan kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap dengan kadar hormon estrogen pada mencit (*Mus musculus*) betina yang terpapar asap rokok yang diberi vitamin E karena bahan kimia asap rokok menyebabkan peningkatan keratin kinase sehingga terbentuknya senyawa ROS. Senyawa ROS ini mempengaruhi kerusakan atau gangguan integritas sel di dalam tubuh, sehingga terjadi penurunan pada kadar hormon estrogen.

#### 7.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan di atas, dapat disarankan:

7.2.1 Penggunaan vitamin E dapat bermanfaat untuk mengatasi permasalahan yang ditimbulkan akibat asap rokok terutama kadar hormon estrogen dalam tubuh

7.2.2 Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek pemberian vitamin E terhadap ovarium hewan coba setelah dipapar asap rokok.



## DAFTAR PUSTAKA

- Acker *et al* S, Koymansm LM, and Bast A. 2003. Molecular Pharmacology of Vitamin E : Structural Aspects of Antioxidant Activity. Ncbi.nlm.com . 213-217.
- Advantage B. 2013. “Why are vitamin A, E dan D measured in IU rather than grams, mg, or mcg?”. Retrieved : 05 januari 2016, from file:///D:/SKRIPSI/satuan%20dosis.html
- Akbar, B. 2010. Tumbuhan Dengan Kandungan Senyawa Aktif Yang Berpotensi Sebagai Bahan Antifertilitas. Adabia Press.
- Alamy. 2012. “alamy stock foto”. Diakses tanggal 20 september 2015, dari <http://c8.alamy.com/comp/DX0FRF/side-view-of-an-albino-white-mouse-looking-up-mus-musculus-in-front-DX0FRF.jpg>
- Arikunto, S. 2010. Prosedur penelitian : Suatu Pendekatan Praktik. (Edisi Revisi). Jakarta : Rineka Cipta
- Campbell B. et al. 2007. International Society of Sport Nutrition position stand: Protein and Exercise. JISNN 4:8
- Demartoto A dan Lestari Y. 2013. “Perempuan dan Rokok (kajian sosiologi kesehatan terhadap perilaku kesehatan reproduksi perempuan perokok di kota Surakarta)”. Surakarta: Universitas Sebelas Maret.
- Eriksen M, Mackay J, Ross H. 2012. *The Tobacco Atlas*. Retrieved : 19 agustus 2015, from <http://www.tobaccoatlas.org>.
- Febriyeni. 2010. “Pengaruh asap rokok terhadap kadar hormon estradiol dan progesteron pada tikus putih (*Rattus norvegicus*)” [Tesis]. Padang: Universitas Andalas.
- Fitria. 2013. “Merokok dan oksidasi DNA” [Tesis]. Salatiga. Universitas Kristen Satya Wacana
- Ganong, William F. 1998. “Fisiologi Kedokteran”. Jakarta : Buku Kedokteran EGC
- Ginna, 2009. Bahaya mengintai wanita perokok. Diakses tanggal 24 Agustus 2015, dari [www.wordpress.com](http://www.wordpress.com)
- Goodman A & Gilman H. 2007. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi ke-10*. Jakarta: EGC
- Gunawan SG. 2007. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5. FKUI. Jakarta. 786-787.
- Guyton, Arthur C. 1992. *Fisiologi manusia dan mekanisme penyakit ed.3*. Jakarta : EGC

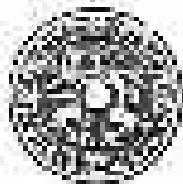
- Greenspan, F.S dan Strewler, G.D. Appendix. In Francis S.G and Gordon J. S (eds), Basic and Clinical Endocrinology. 5th ed. 1997 London: Prentice-Hall International Inc.
- Hasan Alwi.2003. “Kamus Besar Bahasa Indonesia”. Jakarta : Balai Pustaka
- Hariyatmi. 2004. Kemampuan vitamin E sebagai antioksidan terhadap radikal bebas pada usia lanjut. *Jurnal MIPA UMS* 14:52-60.
- Hoan jay, DRS.Tan. 2007. *Obat-obat penting ed.6 cetakan pertama*. Jakarta : PT. Elek media komputindo
- Ismudiono, P. Srianto, H. Anwar, S.P. Madyawati, A. Samik dan E. Safitri, 2010. Fisiologi Reproduksi pada ternak. Airlangga university Press. Surabaya.
- Johnson, M. H., dan Everitt, B. J., 1988. Essential Reproduction. Third Edition. London : Blackwell Science Publisher
- Karyadi & Muhilal. 1990. Kecukupan Gizi yang Dianjurkan. Jakarta: Gramedia
- Kusumawati, D. 2004. Bersahabat dengan Hewan Coba. Gajah Mada University Press. P. 5-7.
- Mardiati, dkk. 2008. Korelasi jumlah folikel ovarium dengan konsentrasi hormon estrogen mencit (*Mus musculus*) setelah konsumsi harian tepung kedelai selama 4 hari. *Jurnal biologi FMIPA. Universitas diponogoro*.
- Maslachah L, Sugihartuti R & Kurniasanti R. 2008. “Hambatan produksi reactive oxygen species radikal superoksida ( $O_2$ ) oleh antioksidan vitamin E ( $\alpha$ -tecopherol) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang menerima stressor renjatan listrik”. *Jurnal fakultas kedokteran hewan. Universitas Airlangga*. Vol. 24. No. 1
- M.N. Burstan. 1997. “Epidemiologi Penyakit Tidak Menular”. Jakarta: PT. RinekaCipta
- Lifestyle. 2015. “hal mengerikan akibat asap rokok bagi perokok pasif”. Diakses tanggal 15 desember 2015 dari <http://lifestyle.okezone.com/read/2015/05/22/481/1153587/hal-mengerikan-akibat-asap-rokok-bagi-perokok-pasif>
- Rintafiani. 2014. “Siklus estrus pada mencit (*Mus musculus*)”. *Jurnal fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam (biologi). Universitas Institut teknologi sepuluh nopember*.
- Sitasiwi, A. 2010. Hubungan Kadar Hormon Estradiol 17- $\beta$  dan Tebal Endometrium Uterus Mencit (*Mus musculus* L.) Selama Satu Siklus Estrus. Semarang: Jurusan Biologi FMIPA UNDIP
- Solimun. 2001. Penelitian kuantitatif. Bandung. Penerbit: alfabeta

- Sumarsono, portia. 2016. “Potensi antioksidan buah merah (*Pandanus conoldeus*) terhadap ekspresi caspase-9 dan jumlah sel tropoblas plasenta mencit (*Mus musculus*) bunting sebelum terpapar plumbum”. )”[Tesis]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Sunarni, T. 2005. “Aktivitas antioksidan penangkap radikal bebas beberapa kecambah dari biji tanaman familia papilionaceae”, *Jurnal Farmasi Indonesia* 2 (2), 2001, 53-61.
- Sloane, ethel. 2004. *Anatomi dan fisiologi untuk pemula*. Jakarta : EGC
- Partodihardjo, S. 1992. Ilmu Reproduksi Hewan. Cetakan 3. Penerbit Mutiara Sumber Widya, Jakarta Pusat. P. 33.
- Pras dini WA, Rahayu S, & Djati MS. 2015. “Penentuan keberhasilan involusi uterus sapi perah *friesian holstein* berdasarkan kadar estrogen setelah beberapa penginjeksian Selenium-Vitamin E”. *Jurnal fakultas matematika dan ilmu pengetahuan alam. Universitas Brawijaya*. Vol. 16 No. 3 : 351-356
- Wardani, kesuma. 2011. “Pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar hormone estrogen dan gambaran histopatologi tulang alveolar mencit (*Mus musculus L*) yang melakukan latihan fisik maksimal”. [Tesis]. Medan: Universitas Sumatera utara.
- Wikipedia. 2015. Diakses tanggal 28 september 2015 dari <https://id.wikipedia.org/wiki/Rokok>
- World Health Organization. 2015. *Tobacco Fact Sheet*. Retrieved : 24 agustus 2015,from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html>
- Yulianto, rezha A. 2013. Pengaruh vitamin E terhadap kualitas sperma tikus putih yang dipapar timbal” [Skripsi]. Semarang. Universitas Negeri semarang

## Lampiran 1. Jadwal Kegiatan

**JADWAL KEGIATAN PENELITIAN/SKRIPSI**  
**MAHASISWA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN FK UNAIR TH AJARAN 2015-2016**

Kegiatan	Jul-15				Agt-15				Sept-15				Okt-15				Nov-15				Des-15				Jan-16				Feb-16				Mar-16				Apr-16				Mei-16			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
<b>1. PERSIAPAN</b>																																												
a. Pengajuan lingkup peminatan skripsi																																												
b. Penyerahan formulir permohonan penyusunan skripsi																																												
c. Pembekalan pra skripsi																																												
d. Proses pembimbingan dan penyusunan usulan penelitian																																												
e. Penyerahan usulan penelitian ke penguji																																												
f. Ujian usulan penelitian																																												
g. Revisi usulan penelitian																																												
<b>2. PELAKSANAAN</b>																																												
a. Penelitian dan penyusunan skripsi dan artikel																																												
b. Penyerahan artikel dan skripsi ke penguji																																												
c. Seminar hasil																																												
<b>3. TAHAP AKHIR</b>																																												
a. Revisi skripsi dan pembuatan artikel																																												
b. Penyerahan skripsi																																												



**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Mayjen Prof Dr. Soedjarto 47 Surabaya 60132 Telp. (031) 823321, 823322, 823323 Fax. (031) 823320

23 Februari 2016

No : 574/LUNTA.13PM.PSPD/2016  
Tempat :  
Perihal : Permohonan Ijin Penelitian

Kepada : Yth  
Kepala Lembaga  
Penyakit Tropis

Sehubungan dengan akan dilaksanakannya kegiatan penelitian mahasiswa Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, maka kami mohon untuk mempersilakan kami :

Nama : Hafizatul Apifah

NIM : 0114 1705045

Judul : Pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada menstruasi awal (menarche) pada remaja perempuan asal pulau kembang penyakit tropis (PTT)

seperti ditunjukkan untuk melakukan penelitian di tempat saudara pada bulan Mei-Juni 2016

Atas perhatian dan kerjasamanya, kami ucapkan terima kasih

Koordinator Program Studi  
  
Fahriyah Widiyanti, dr., Sp.ObGK  
NIP. 410540530 138211 1001



Nomor : 041/016/2016/02016

Genteng, 6 Maret 2016

Lamp. : 2

Tu : Surat Balasan

Kepada Yth.

Dokter Hafi

Koordinator Eksternalis Program Studi Pendidikan Dokter

Universitas Airlangga

Mengucapkan selamat syukuran dengan hormat atas kelahiran putra ke-3 Bapak, tanggal 21 Februari 2016 perihal permohonan izin penelitian keluarga sebagai berikut

Nama : Hafi Hafi Hafi

NIM : 01111223043

Tempat : Pengaruh Vitamin E terhadap kadar hormon estrogen pada model (tikus albino) dengan menggunakan metode keluarga pada uji hipotesis

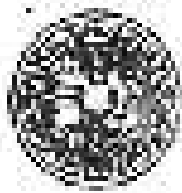
Dengan ini kami memohon jasa Tuhan Yang Maha Esa agar proses penelitian keluarga penelitian di Lab Biologi dapat berjalan dengan lancar dan sukses.

Atas perhatian dan keramahan Bapak kami ucapkan terima kasih.

Widyaiswara Biologi



Pen. 197/102/2016/02016



5 Februari 2016

No : 206 /UNG /1791/P55B/2016

Lamp :

Perihal : Permohonan Kebanyakan Etik

Kepada: Yth.

Wakil Dekan I

Fakultas Kedokteran Uger

Suabaya

Selubungan dengan akan dilaksanakannya kegiatan penelitian mahasiswa Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, maka kami mohon untuk missiwa kami.


Nama : Hafizatul Apifah

NIM : 011111221015

Judul : Pengaruh vitamin E terhadap kadar hormon kortisol pada tikus (Rattus norvegicus) fedina yang terpapar asap rokok

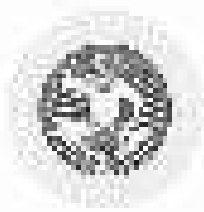
mengajukan permohonan untuk memperoleh kebanyakan etik melalui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga untuk penelitian tersebut.

Atas perhatian dan kerahmatannya, kami sampaikan terima kasih.

Koordinator Program Studi  
  
Hafizatul Apifah, dr, Sp OG(K)  
NRP. 095409101961111001

Terbaca: Yth

Ketua Komite Etik penelitian Kesehatan FKUG



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**KETERANGAN KE LAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

**No. 466/EC/KEPK/FAKTA/2016**

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA, TELAH MEMPELAJARI SEMUA SIKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG MELUKAIKAN MASA TUJUAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN BERIKUT :

**PENGARUH VITAMIN E TERHADAP KADAR HORMON ESTROGEN PADA MENCIIT (Mus musculus) BETINA YANG TERPAPAR ASAP BUBONK**

**PENELITIAN OLAHA :**

**HAFIZATUL APIFAH**

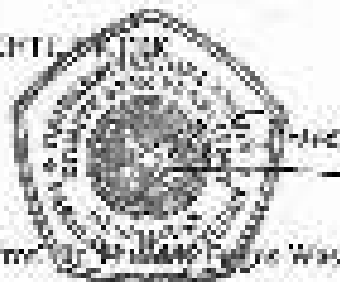
**UNIT LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN :**

**Lembaga Kedokteran Trauma (LKT) Universitas Airlangga Surabaya**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

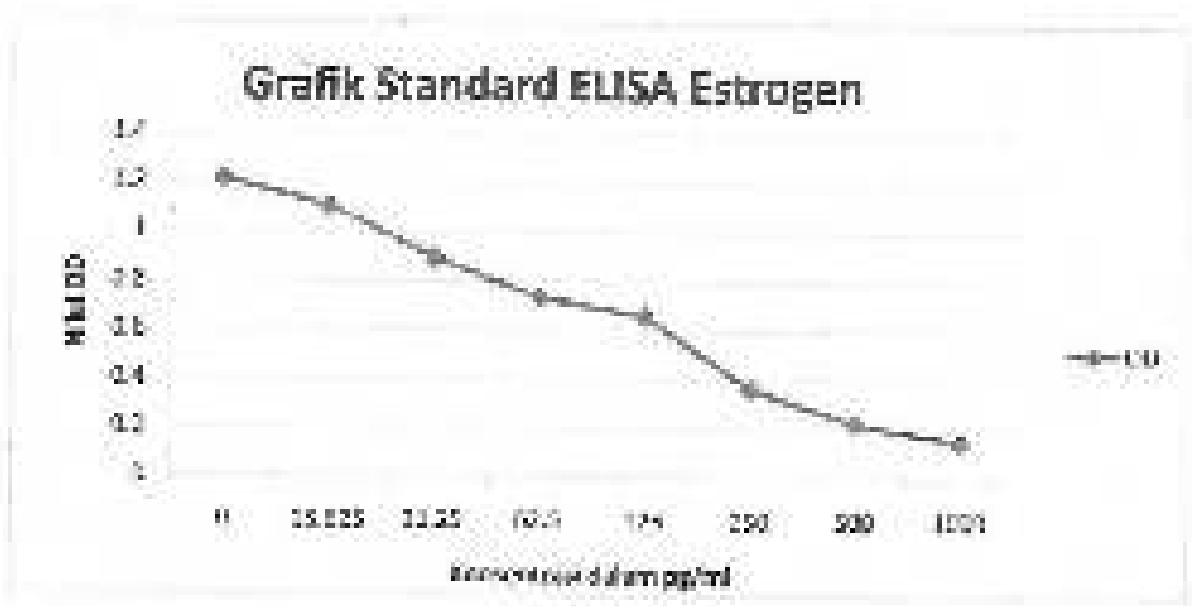
**Sembaga, 21 Maret 2016**

**KPTI / KPTK**



**Prof. Dr. Pradito Teguh Wicaksono, dr. MSc., Sp.MK (K)**





dan dapat meningkatkan kemampuan daya ingat.

## Daftar Isi

1. PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

No	Penelitian Sebelumnya	Hasil
1	2015	100%
2	2016	100%
3	2017	100%

2. METODE PENELITIAN

2.1. Jenis Penelitian

2.2. Lokasi Penelitian

## 3. HASIL PENELITIAN

3.1. Deskripsi Data Penelitian

### 3.1.1. Deskripsi Data Penelitian

No	Deskripsi	Frekuensi	Persentase
1	100%	100%	100%
2	100%	100%	100%
3	100%	100%	100%
4	100%	100%	100%
5	100%	100%	100%
6	100%	100%	100%
7	100%	100%	100%
8	100%	100%	100%
9	100%	100%	100%
10	100%	100%	100%

3.2. Analisis Data

3.3. Kesimpulan

4. PENUTUP

4.1. Kesimpulan

4.2. Saran

5. DAFTAR PUSTAKA

5.1. Daftar Pustaka

5.2. Daftar Pustaka



Tabel 4.1. Ringkasan data di Yaitu:

		Jumlah Subjek	df	df	$E_{ij}$
FACU	Group no.1	100	1	15	150
	Group no.2	100	1	15	150
	Group no.3	100	1	15	150
	Total	300	3	45	450

## T-Test

[Lampiran] 3: Analisis Statistik F. Penelitian ini

Cross-Tabulation

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FACU	1	100	54,000	11,000	1,000
	2	100	50,000	11,000	1,000

Independent-Samples T-Test

		Levene's Test for Equality of Variances		T-Test for Equality of Means	
		F	Sig.	t	df
FACU	Equal variances assumed	1,000	,324	0,710	198
	Equal variances not assumed			0,710	198,000

Independent-Samples T-Test

		Test for Equality of Means			
		Std. Deviation	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval
FACU	Equal variances assumed	11,000	4,000	1,000	[-1,000, 9,000]
	Equal variances not assumed	11,000	4,000	1,000	[-1,000, 9,000]

Indikator (1) ...

	Uraian	Nilai
		4,00
		4,00

Lampiran

1. Instrumen penelitian



A



B



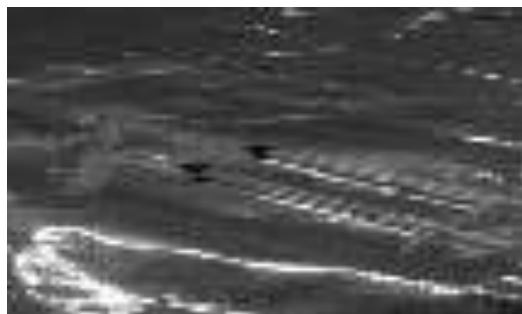
C



D



E



F

Keterangan:

A & B : Kandang dan hewan coba mencit (*mus musculus*)

C : Kandang perlakuan. vitamin E ,minyak jagung dan rokok

D : Bahan dan alat buat swab vagina mencit

E & F : Sonde oral

2. Penandaan mencit



A



B

Keterangan:

A : Penandaan perlakuan (P)

B : Penandaan control (K)

3. Swab vagina sebelum dan setelah di beri perlakuan



A



B



C



D

Keterangan:

A & B : Swab vagina mencit

C : Sesudah diberi methanol ditunggu 5 menit

D : Pemberian giemsa

#### 4. Pemeriksaan fase menggunakan mikroskop



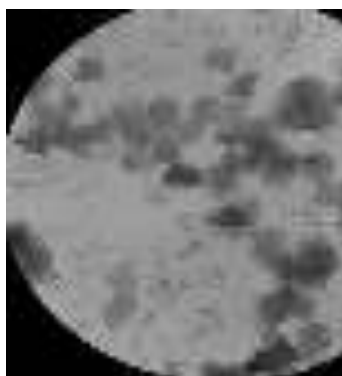
A



B



C



D

Keterangan:

A : Pemeriksaan fase

B : Mikroskop yang digunakan untuk pemeriksaan fase

C : Hasil Pembesaran 10x (Fase Estrus)

D : Hasil Pembesaran 40x (Fase Estrus)

#### 5. Perlakuan pemberian vitamin, plasebo dan paparan asap rokok



A



B





C



D

Keterangan:

A : Penimbangan BB perlakuan

B : Penimbangan BB control

C : Pemaparan asap rokok

D : Pemberian per oral

#### 6. Pengambilan darah



A



B



C

Keterangan:

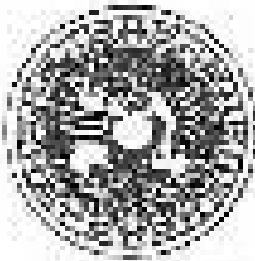
A & B : Pengambilan darah dari jantung

C : Darah yang sudah diambil dimasukkan ke sentrifus lalu serumnya diambil

#### 7. Pemeriksaan Metode ELISA



Keterangan: Pemeriksaan kadar estrogen



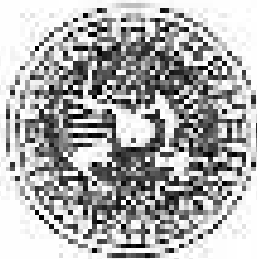
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Mulya Prof. Dr. Hidayat, 5 Surabaya 60131 Telp. (031) 849391, 849392-3; Fax. (031) 849397

**LEMBAR KONSULTASI**

Nama mahasiswa : Hafizatul Apifah  
NIM : 011411221045  
Judul : Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon  
Estrogen Pada Menstr (Mia muscasus) Hettina  
Yang Tergasper Asap Rokok  
Pembimbing : I. Irik Hidayati, dr., M. Kes

N u.	Hari/ Tanggal	Materi Himbungan	Hasil Daubingan	TTD Pembimbing
1	Kamis/ 3-9-2015	Bab I Pendahuluan	-Perhatikan latar belakang -Tujuan -Rumusan masalah -Manfaat	
2	22-9-2015	Bab I Pendahuluan Bab II Tinjauan teori	- Perhatikan latar belakang, cari penelitian terkait	
3	10-11-2015	Bab I Pendahuluan Bab II Tinjauan teori Bab III Kerangka konseptual dan hipotesis penelitian	-Perhatikan tujuan -Perhatikan kerangka konseptual	



**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Mayjen Prof. Dr. Soedibyo - T. Surabaya 60131 Telp. (031) 825093, 825053-3 Fax : (031) 825473

LEMBAR KONSULTASI

Nama mahasiswa : Hafizatul Apifah  
NIM : 011411223045  
Judul : Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon Estrogen Pada Menstr (After menstruasi) Refraks Yang Terpapar Asap Rokok  
Pembimbing : Lilik Ikhsawati, dr., M. Kes

No.	Tgl/Tanggal	Materi Bimbingan	Hasil Bimbingan	TTD Pembimbing
4	23-12-2015	Bab I Pendahuluan Bab II Tinjauan pustaka Bab III Kerangka konseptual dan hipotesis penelitian Bab IV Metodologi penelitian	-Perbaiki latar belakang -Perbaiki kerangka konseptual dan hipotesis -Perbaiki jenis penelitian, rancangan penelitian, sampel dan besar sampel -Perbaiki variabel penelitian, definisi operasional, kerangka operasional dan ethical clearance dipersingkat	



**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Mulyo 8 and The University of Surabaya 60132 Telp. (031) 8493101, 8493102, 8493103 Fax : 84931000

**LEMBAR KONSULTASI**

**Nama mahasiswa** : Hafizatul Apifah  
**NIM** : 01141123045  
**Judul** : Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon Estrogen Pada Meneh (Mier mamutah) Delima Yang Terpapar Asap Rokok  
**Pembimbing** : Lilik Larawati, dr., M. Kes

No. Hari th. Tanggal	Materi Pembinaan	Isi Pembinaan	TTD Pembimbing
5 1-1-2016	Bab III Kerangka konseptual dan hipotesis penelitian	- Penambahan kerangka konseptual dan hipotesis - Tambahkan teori di definisi operasional	
6 5-2-2016	Bab I Pendahuluan... Bab III Kerangka konseptual dan hipotesis penelitian	- Physical dan mental dipertingkatkan lagi - Tambah penelitian sebelumnya dikitar bakulung dan parafisi rumusan masalah - Perluikan Hipotesis	
7 9-2-2016	Bab IV Merencanakan penelitian Bab I Pendahuluan dan ACC	- Perhitungan sampel - definisi operasional - Tambah penelitian lagi sebelumnya dan ACC	



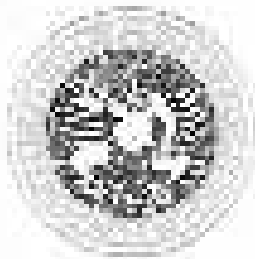
**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Merdeka Prof. Dr. Moerrigo 47 Surabaya - 60132 Telp. (031) 841251, 8412523 : Fax : (031) 8412472

**LEMBAR KONSULTASI**

Nama mahasiswa : Hafizatul Apifah  
 NIM : 001401224045  
 Judul : Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon Estrogen Pada Mucosa (Akril mucosae) Serviks Yang Terpapar Asap Rokok  
 Pembimbing : Lilik Herawati, dr., M. Kes

No.	Hari Tanggal	Materi Pembimbing	Hasil Pembimbing	TID Pembimbing
8.	Senin / 20-6-2016	BAB 5 Anatomi Serviks	Penyakit yang ada dalam serviks yg terinfeksi	
9.	Senin / 21-6-2016	BAB 6 Patofisiologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Struktur serviks terdapat estrogen</li> <li>- Estrogen serviks sebagai pembeda, degenerasi</li> <li>- jaringan serviks sebagai pembedaan, degenerasi</li> </ul>	
10.	Senin / 27-6-2016	BAB 7 homeopati dan serviks	homeopati serviks sebagai degenerasi	



**UNIVERSITAS AIRLANGGA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN BIDAN**

Jl. Mulya Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. (031) 841021, 841021-1 Fax : (031) 8423472

**LEMBAR KONSULTASI**

Nama mahasiswa : Hafizatul Apifah  
 NIM : 011411223045  
 Judul : Pengaruh Vitamin E Terhadap Kadar Hormon Estrogen Pada Menstruasi (Abstrak menstruasi) Betina Yang Terpapar Asap Rokok  
 Pembimbing : Indra Yulianti, dr., Sp. OG (K)

No	Hari Tanggal	Materi Bimbingan	Hasil Bimbingan	TD Pembimbing
1.	Senin / 23-01-2019	BAB 1 (dasar) dasar ilmu farmakologi	Dasar farmakologi farmakologi farmakologi farmakologi	
2.	Senin / 29-01-2019	BAB 2 farmakologi farmakologi farmakologi	farmakologi farmakologi farmakologi farmakologi	