

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI
(*OCIMUM CITRIODORUM*) TERHADAP PENCEGAHAN ANEMIA
(TINJAUAN PADA JUMLAH DAN MORFOLOGI ERITROSIT
SERTA KADAR HEMOGLOBIN) PADA TIKUS PUTIH JANTAN
YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh:

SAFIRA DITA ARVIANA
NIM. 16910048



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI
(*OCIMUM CITRIODORUM*) TERHADAP PENCEGAHAN
ANEMIA (TINJAUAN PADA JUMLAH DAN MORFOLOGI
ERITROSIT SERTA KADAR HEMOGLOBIN) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang

untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Memperoleh

Gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked)

Oleh:

SAFIRA DITA ARVIANA

NIM. 16910048

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI
(*OCIMUM CITRIODORUM*) TERHADAP PENCEGAHAN
ANEMIA (TINJAUAN PADA JUMLAH DAN MORFOLOGI
ERITROSIT SERTA KADAR HEMOGLOBIN) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh:
SAFIRA DITA ARVIANA
NIM. 16910048

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 15 Mei 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD
NIP. 198607202018011002

Yossi Indra Kusuma, S.Ked., M.Med.Ed
NIDT. 19811010 20170101 1 120

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed
NIP. 19831024 201101 2 007

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI
(*OCIMUM CITRIODORUM*) TERHADAP PENCEGAHAN
ANEMIA (TINJAUAN PADA JUMLAH DAN MORFOLOGI
ERITROSIT SERTA KADAR HEMOGLOBIN) PADA TIKUS
PUTIH JANTAN YANG DIPAPAR ASAP ROKOK**

SKRIPSI

Oleh:
SAFIRA DITA ARVIANA
NIM. 16910048

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)
Tanggal: 15 Mei 2020

Penguji Utama	<u>dr. Ana Rahmawati, M. Biomed</u> NIP. 197412032009122001	
Ketua Penguji	<u>Yossi Indra Kusuma, S.Ked., M.Med.Ed</u> NIDT. 19811010 20170101 1 120	
Sekretaris Penguji	<u>dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD</u> NIP. 198607202018011002	
Penguji Integrasi Keislaman	<u>drg. Anik Listiyana, M.Biomed</u> NIP. 198008052009122001	

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 19831024 201 101 2 007

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Safira Dita Arviana

NIM : 16910048

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 7 Mei 2020

Yang membuat pernyataan,

Safira Dita Arviana
NIM. 16910048

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sampai hari ini, tak lupa sholawat dan salam penulis haturkan kepada Nabi Muhammad shallallahu 'alaihi wa sallam sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis ucapkan terimakasih seiring dengan do'a dan harapan, kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini.:

1. Prof. DR. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
2. Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto, Sp.B., Sp.BP-RE(K) dan dilanjutkan oleh Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Zainabur Rahmah, S.Si., M.Si selaku pembimbing akademik, koordinator skripsi, dan validator dalam pengamatan morfologi preparat yang telah membimbing dan memberi berbagai masukan yang membangun.
5. dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD dan Bapak Yossi Indra Kusuma, S.Ked., M.Med.Ed selaku dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan pengarahan,

membagi ilmu, dan pengalaman sehingga penulis dapat menyusun skripsi ini dengan baik.

6. dr. Ana Rahmawati, M.Biomed selaku penguji utama yang memberi kritik dan saran yang membangun.
7. drg. Anik Listiyana, M.Biomed selaku validator dalam pengamatan morfologi preparat sekaligus penguji integrasi Islam yang memberi kritik dan saran yang membangun
8. Segenap sivitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter.
9. Ayahanda, ibunda, kakak-kakak, dan adik tercinta yang senantiasa memberikan doa dan restu untuk menuntut ilmu serta mendukung secara moril dan materiil.
10. Teman-teman NEONATUS 2016, sebagai angkatan pertama yang melewati suka dan duka selama menuntut ilmu di FKIK UIN Malang.
11. Aldita, Rizka, Faiza, Tsalsa, Tiara, Shanaz, Silvia, dan Basyar yang selalu mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan. Semoga skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya bagi penulis pribadi. *Aamiin Yaa Rabbal 'Alamin.*

Wassalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, Mei 2020
Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Rokok	9
2.1.1 Pengertian Rokok.....	9
2.1.2 Jenis Rokok	10
2.1.3 Asap Rokok.....	11
2.1.3.1 Jenis Asap Rokok dan Kandungannya.....	11
2.1.4 Jenis Paparan Asap Rokok	14

2.1.5 Dampak Merokok.....	15
2.1.6 Pengaruh Asap Rokok Bagi Tubuh.....	16
2.2 Darah.....	19
2.2.1 Eritrosit.....	20
2.2.2 Pembentukan Eritrosit.....	22
2.2.3 Faktor Pembentukan Eritrosit	23
2.2.4 Kelainan Bentuk Eritrosit.....	24
2.2.5 Hemoglobin.....	35
2.3 Anemia	36
2.4 Radikal Bebas.....	39
2.5 Antioksidan	40
2.5.1 Jenis Antioksidan	42
2.6 Kemangi	46
2.6.1 Taksonomi dan Morfologi.....	47
2.6.2 Kandungan dan Manfaat Kemangi.....	48
2.7 Hewan Coba	50
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	53
3.2 Hipotesis Penelitian.....	56
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian.....	57
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	57
4.3 Populasi Penelitian	57
4.4 Sampel Penelitian.....	58

4.4.1 Kriteria Inklusi	59
4.4.2 Kriteria Eksklusi.....	59
4.5 Alat dan Bahan	
4.5.1 Alat.....	59
4.5.2 Bahan.....	60
4.6 Penjelasan Variabel	
4.6.1 Variabel Bebas	60
4.6.2 Variabel Terikat	60
4.6.3 Variabel Terkendali.....	60
4.6.4 Variabel Pengganggu	61
4.7 Definisi Operasional.....	61
4.8 Prosedur Penelitian	
4.8.1 Pengelompokan Hewan Uji.....	62
4.8.2 Penyediaan Bahan Uji.....	63
4.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%	64
4.8.4 Persiapan Sediaan Ekstrak Etanol Daun Kemangi.....	64
4.8.5 Persiapan Sediaan Larutan Vitamin E.....	66
4.8.6 Cara Pemaparan Asap Rokok.....	66
4.8.7 Perlakuan Hewan Coba.....	66
4.8.8 Euthanasia Hewan Coba	67
4.8.9 Pengambilan Sampel Darah	67
4.8.10 Perhitungan Jumlah Eritrosit dengan <i>Hematology Analyzer</i>	68
4.8.11 Perhitungan Kadar Hemoglobin dengan <i>Hematology Analyzer</i> .	68
4.8.12 Pembuatan Sediaan Apus Darah	69

4.9 Analisis Data	70
4.10 Alur Penelitian	71

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian	72
5.1.1 Pengujian Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok	72
5.1.1.1 Analisis Deskriptif Rata-Rata Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>)	72
5.1.1.2 Pengujian Kenormalan Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok	74
5.1.1.3 Pengujian Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	75
5.1.1.4 Pengujian Perbedaan Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	76
5.1.2 Pengujian Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok	
5.1.2.1 Analisis Deskriptif Rata-Rata Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>)	78
5.1.2.2 Pengujian Kenormalan Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	80
5.1.2.3 Pengujian Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	81
5.1.2.4 Pengujian Perbedaan Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	82
5.1.3 Analisis Deskriptif Perubahan Morfologi Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok	84

5.2 Pembahasan

5.2.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok .. 88

5.2.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok 93

5.2.3 Perubahan Morfologi Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok 99

5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Pencegahan Anemia (Tinjauan Pada Jumlah dan Morfologi Eritrosit serta Kadar Hemoglobin) Pada Tikus yang dipapar Asap Rokok dalam Tinjauan Keislaman 108

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan 116

6.2 Saran..... 116

DAFTAR PUSTAKA 118

DAFTAR PUSTAKA GAMBAR..... 133

LAMPIRAN..... 134

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Kandungan <i>Sidestream Smoke</i>	135
Tabel 2.2: Kandungan <i>Mainstream Smoke</i>	13
Tabel 2.3: Kandungan Senyawa Fenolik dalam <i>Ocimum citriodorum</i>	49
Tabel 5.1: Jumlah Eritrosit pada Tiap Kelompok Tikus Putih Jantan	73
Tabel 5.2: Uji Normalitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok.	75
Tabel 5.3: Uji Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok.....	76
Tabel 5.4: Uji Anova pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok	77
Tabel 5.5: Uji <i>Post Hoc Tukey</i> pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok.....	78
Tabel 5.6 Kadar Hemoglobin pada Tiap Kelompok Tikus Putih Jantan ..	79
Tabel 5.7: Uji Normalitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok	81
Tabel 5.8: Uji Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok.....	81
Tabel 5.9: Uji <i>Kruskal Wallis</i> pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok.....	82
Tabel 5.10: Uji <i>Post Hoc Mann Whitney</i> pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok.....	83
Tabel 5.11: Gambaran Morfologi Eritrosit Pada Tiap Kelompok	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Gambaran Eritrosit yang Mengalami Hemolisis.....	17
Gambar 2.2: Bintik Basofilik pada Eritrosit	19
Gambar 2.3: Eritrosit.....	21
Gambar 2.4: Gambaran Histologis Eritrosit.....	21
Gambar 2.5: Susunan Membran Sel.....	22
Gambar 2.6: Proses Eritropoiesis	23
Gambar 2.7: Kelainan Mikrositik pada Eritrosit.....	25
Gambar 2.8: Kelainan Ukuran Eritrosit Berupa Makrositik	25
Gambar 2.9: Kelainan Bentuk Sferosit	26
Gambar 2.10: Kelainan Bentuk a. Elliptosit dan b. Ovalosit	26
Gambar 2.11: Kelainan Bentuk Akantosit	27
Gambar 2.12: Kelainan Leptosit atau Sel Target	27
Gambar 2.13: Kelainan Bentuk Eritrosit Seperti Sel Sabit	28
Gambar 2.14: Kelainan <i>Burr Cell</i> pada Bentuk Eritrosit.....	28
Gambar 2.15: Kelainan Bentuk Eritrosit Seperti Pecahan	29
Gambar 2.16: Kelainan Berbentuk <i>Tear Drop</i>	29
Gambar 2.17: Gambaran Bintik Basofilik	30
Gambar 2.18: Gambaran Eritroblas	30
Gambar 2.19: Gambaran Granula Siderotik.....	31
Gambar 2.20: Gambaran <i>Heinz Body</i>	32
Gambar 2.21: Gambaran Stomatosit	32
Gambar 2.22: Gambaran <i>Tear Drop-cell</i>	33

Gambar 2.23: Kelainan Warna Eritrosit Hipokromik	34
Gambar 2.24: Kelainan Warna Polikromik.....	34
Gambar 2.25: Struktur Heme	35
Gambar 2.26: Radikal Bebas.....	40
Gambar 2.27: Struktur Kimia Flavonoid	44
Gambar 2.28: Penangkapan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS).....	45
Gambar 2.29: Kemangi	47
Gambar 2.30: Tikus Putih Galur Wistar	51
Gambar 5.1: Rata-rata Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang Dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>)	74
Gambar 5.2: Rata-Rata Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>)	80
Gambar 5.3: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Kontrol Negatif	85
Gambar 5.4: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Kontrol Positif.....	86
Gambar 5.5: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Normal.....	86
Gambar 5.6: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Perlakuan 1	87
Gambar 5.7: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Perlakuan 2.....	87
Gambar 5.8: Morfologi Eritrosit pada Kelompok Perlakuan 3.....	87

DAFTAR SINGKATAN

ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
BHA	: <i>Butil Hidroksil Anisol</i>
BHT	: <i>Butil Hidroksi Toluen</i>
CFU-E	: <i>Colony Forming Unit-Erythrocyte</i>
CLP	: <i>Common Lymphoid Progenitor</i>
CMP	: <i>Common Myeloid Progenitor</i>
CO	: <i>Carbon Monoxide</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
Gpx	: <i>Glutation Peroksidase</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia Induced Factor-1</i>
HOE	: <i>Heme Oxygenase Enzyme</i>
ICSH	: <i>International Council for Standardization in Haematology</i>
NO _x	: <i>Nitrogen Oxide</i>
Nrf2	: <i>Nuclear Factor Erythroid Related Factor 2</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SIDS	: <i>Sudden Infant Death Syndrome</i>
SKM	: <i>Sigaret Kretek Mesin</i>
SKT	: <i>Sigaret Kretek Tangan</i>
SOD	: <i>Superoksida Dismutase</i>
SPSS	: <i>Statistical Program Service Solution</i>
TBHQ	: <i>Tersier Butyl Hidro Quinon</i>
TSNA	: <i>Tobacco Specific Nitrosamine</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Arviana, Safira Dita. 2020. PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN KEMANGI (*OCIMUM CITRIODORUM*) TERHADAP PENCEGAHAN ANEMIA (TINJAUAN PADA JUMLAH DAN MORFOLOGI ERITROSIT SERTA KADAR HEMOGLOBIN) PADA TIKUS PUTIH JANTAN YANG DIPAPAR ASAP ROKOK. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD (II) Yossi Indra Kusuma, S.Ked., M.Med.Ed

Kata kunci: asap rokok, ekstrak daun kemangi, eritrosit, hemoglobin, morfologi eritrosit, tikus

Asap rokok mengandung berbagai bahan sebagai radikal bebas yang memicu terjadinya stress oksidatif, menyebabkan kerusakan organ dan menurunkan fungsi fisiologisnya, termasuk sel darah. *Ocimum citriodorum* atau kemangi merupakan sumber antioksidan eksogen yang mampu melindungi eritrosit dari kerusakan akibat stress oksidatif. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol 70% daun kemangi terhadap jumlah dan morfologi eritrosit serta kadar hemoglobin tikus yang dipapar asap rokok. Dosis ekstrak daun kemangi yang digunakan adalah 50, 100, dan 200 mg/kgBB selama 14 hari dan diberikan kepada tikus yang terpapar asap rokok selama 1 jam. Variabel jumlah eritrosit dianalisis dengan *One Way Anova* dilanjutkan dengan *Tukey* ($p \leq 0,05$), variabel kadar hemoglobin dianalisis dengan *Kruskal Wallis* dan dilanjutkan dengan *Mann Whitney* ($p \leq 0,05$), sedangkan pada morfologi eritrosit dilakukan analisis deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak daun kemangi berpengaruh signifikan dalam menghambat penurunan jumlah eritrosit pada kelompok perlakuan 1 ($p=0,007$), perlakuan 2 ($p=0,000$), dan perlakuan 3 ($p=0,000$). Ekstrak daun kemangi mencegah penurunan kadar hemoglobin secara signifikan pada kelompok perlakuan 2 ($p=0,021$), perlakuan 3 ($p=0,021$) dan secara tidak signifikan pada kelompok perlakuan 1 ($p=0,083$). Ekstrak daun kemangi menurunkan jumlah perubahan morfologi eritrosit paling banyak pada kelompok perlakuan 1. Kesimpulan penelitian ini adalah ekstrak daun kemangi mampu menghambat penurunan jumlah eritrosit, penurunan kadar hemoglobin, serta menurunkan jumlah kerusakan eritrosit.

ABSTRACT

Arviana, Safira Dita. 2020. EFFECT OF BASIL LEAVES (*OCIMUM CITRIODORUM*) EXTRACT ON ANEMIA PREVENTION (REVIEW ON NUMBER AND MORPHOLOGY OF ERYTHROCYTE ALSO HEMOGLOBIN LEVELS) IN WHITE MALE RATS EXPOSED TO CIGARETTE SMOKE. Thesis. Medical Departement, Medical and Health Sciences Faculty, The Islamic State University Maulana Malik Ibrahim of Malang.

Advisor: (I) dr. Iwal Reza Ahdi, Sp.PD (II) Yossi Indra Kusuma, S.Ked., M.Med.Ed

Keyword: *basil leaves extract, erythrocytes, erythrocyte morphology, hemoglobin, rat, tobacco smoke*

Cigarette smoke contains various ingredients as free radicals that trigger oxidative stress, causing damage to various organs, and reduce their physiological functions, including blood cells. *Ocimum citriodorum* or known as basil is a source of exogenous antioxidants that can protect erythrocytes from damage caused by oxidative stress. This study was an experimental study which aims to determine the effect of 70% ethanolic extract of basil leaves on the number and morphology of erythrocytes and also hemoglobin level in white male rats exposed to cigarette smoke. The dosage of basil leaves extract used was 50, 100, and 200 mg/kgBW for 14 days and given to rats exposed to cigarette smoke for 1 hour. The number of erythrocytes were analyzed by *One Way Anova* followed by *Tukey* ($p \leq 0.05$), hemoglobin levels were analyzed by *Kruskal Wallis* and continued with *Mann Whitney* ($p \leq 0.05$), whereas in erythrocyte morphology a descriptive analysis was performed. The results showed that the basil leaves extract had a significant effect to inhibit the decrease number of erythrocytes in treatment group 1 ($p = 0.007$), treatment group 2 ($p = 0,000$), and treatment group 3 ($p = 0,000$). Basil leaves extract significantly prevented the decrease of hemoglobin levels in treatment group 2 ($p = 0.021$), treatment group 3 ($p = 0.021$) and not significantly in treatment group 1 ($p = 0.083$). Basil leaves extract reduced the most number of morphological changes in erythrocytes in the treatment group 1. This study concludes that the extract can inhibit the decrease the number of erythrocytes and hemoglobin levels, and also reduce the amount of erythrocyte damage.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merokok merupakan bentuk utama penggunaan tembakau yang sudah menjadi hal biasa bagi masyarakat. Indonesia menduduki peringkat ketiga negara dengan konsumsi rokok terbesar didunia setelah China dan India. Secara nasional, prevalensi merokok sebesar 29% dengan angka konsumsi tertinggi pada Provinsi Jawa Barat (32,7%) dan terendah Provinsi Papua (21,9%) (Balitbang Kemenkes RI, 2013). *Survey Tobacco Control Support Centre (2015)* menunjukkan prevalensi perokok laki-laki sebesar 66% dan perempuan sebesar 6,7% dengan awitan usia merokok pada usia 12-13 tahun pada laki-laki dan perempuan (Singh, 2015). Pusat Penelitian dan Pengembangan Ekologi Kesehatan menyatakan, sebesar 48,9% warga Indonesia merupakan perokok pasif dengan prevalensi laki-laki sebesar 31,8% dan perempuan sebesar 66%. Hal ini terjadi karena 91,8% perokok melakukan kegiatan merokok di dalam rumah. Akibat dari aktivitas merokok yang paling fatal adalah kematian, dengan prevalensi mencapai 6 juta kematian per tahun (WHO, 2015).

Dampak negatif yang ditimbulkan oleh aktivitas merokok begitu besar, sehingga pemerintah Indonesia mengeluarkan kebijakan mengenai pencantuman peringatan kesehatan bergambar pada setiap kemasan rokok (Permenkes, 2013). Selain itu, efek dari aktivitas merokok tidak hanya dirasakan oleh perokok aktif, namun perokok pasif juga turut merasakan dampaknya. Diantara dampak negatif yang ditimbulkan oleh aktivitas merokok yaitu, dalam jangka pendek akan menyebabkan ketergantungan, hipoksia jaringan, keracunan karbon monoksida,

gangguan fungsi hemodinamik, gangguan pada dinding arteri, dan perubahan irama jantung (Wulandari dkk, 2017). Sedangkan efek jangka panjang akan muncul 10-15 tahun kemudian, seperti, penyakit jantung dan pembuluh darah, infeksi saluran nafas, osteoporosis, kelainan reproduktif, keganasan, bahkan kematian (Fitria dkk, 2013; BPOM, 2016).

Larangan merokok tidak secara langsung disebutkan dalam Alquran maupun hadis. Namun, ijtihad para ulama menghasilkan hukum merokok adalah makruh, namun haram bagi wanita hamil, anak-anak, dan aktivitas merokok yang dilakukan di tempat umum (Majelis Ulama Indonesia, 2009). Hukum ini muncul berdasar pertimbangan terkait dengan bahaya yang akan timbul akibat merokok, baik bagi diri sendiri maupun orang lain, dari segi kesehatan maupun perekonomian. Sejalan dengan ayat dalam Alquran surat Al-Baqarah ayat 195

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ . وَأَحْسِنُوا . إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ ﴿١٩٥﴾ (البقرة : ١٩٥)

“Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik”(QS. Al-Baqarah: 195) (Departemen Agama RI) serta pada Hadits

عَنْ أَبِي سَعِيدٍ سَعْدِ بْنِ مَالِكِ بْنِ سِنَانَِ الْخُدْرِيِّ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ أَنَّ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قَالَ : (لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ) رواه ابن ماجه

“Dari Abû Sa’id Sa’d bin Mâlik bin Sinân al-Khudri Radhyallahu anhu, Rasûlullâh Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda. Tidak boleh (menimbulkan) bahaya dan juga tidak boleh membahayakan (orang lain).” (HR. Ibnu Majah, kitab *al-Ahkam*, no. 2340) (Muzakkir, 2018).

Pembakaran rokok menghasilkan asap rokok yang terbagi menjadi komponen gas dan partikel (Nurjanah & Abdun, 2014). Komponen gas terdiri dari karbon monoksida (CO), nitrogen oksida, amonia, urea, hidrogen sianida, vinil klorida, dan formaldehid. Sedangkan komponen partikel terdiri dari tar, nikotin, fenol, hidrokarbon aromatik polinuklear, nikel, arsen, dan alkaloid tembakau (Widigdo, 2014). Berbagai zat tersebut bersifat pro oksidan dan dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), keberadaan ROS yang berlebihan dalam tubuh menyebabkan stress oksidatif yang merusak DNA dan struktur dasar sel (Lovita dkk, 2014; Diederich dkk, 2018).

Anemia merupakan keadaan kekurangan sel darah merah akibat kehilangan eritrosit yang terlalu cepat atau produksinya yang terlalu lambat (Guyton & Hall, 2014). WHO (2011) mendefinisikan anemia sebagai kadar hemoglobin dalam eritrosit, jumlah eritrosit, atau nilai hematokrit yang menurun sehingga fungsi fisiologisnya berkurang (Turner & Badireddy, 2019). Secara global, anemia diderita 1,62 milyar jiwa atau 24,8% penduduk dunia (WHO, 2008). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, menyatakan 21,7% penduduk Indonesia memiliki kadar hemoglobin kurang dari batas normal, dengan proporsi penderita adalah 18,4% laki-laki dan 23,9% perempuan. Berdasarkan rentang usia, 18,4% kondisi anemia ditemukan pada remaja dengan rentang usia 15-24 tahun. Data Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2012 menunjukkan prevalensi anemia pada balita sebesar 40,5%, remaja putri 57,1%, wanita dewasa 39,5%, ibu hamil 50,5%, dan ibu nifas 45,1%. Data ini sejalan dengan data Riskedas (2018) yang menunjukkan angka kejadian anemia pada ibu hamil meningkat dari 37,1% pada tahun 2013 menjadi 48,9% pada tahun 2018. Pemerintah telah mengupayakan

penanggulangan kasus anemia ini dengan mendistribusikan tablet tambah darah yang diberikan pada remaja putri dan ibu hamil (Balitbang Kemenkes RI, 2018)

Saat asap rokok yang mengandung karbon monoksida (CO) terhirup, maka hemoglobin akan cenderung berikatan dengan karbon monoksida (CO) daripada berikatan dengan oksigen (O₂), kegagalan ikatan hemoglobin dengan oksigen menyebabkan terganggunya fungsi normal hemoglobin sehingga terjadi hipoksia jaringan (Vukomanovic dkk, 2011). Selain itu, membran eritrosit yang mengandung fosfolipid rentan terhadap stres oksidatif (Asscalbiass, 2011), aktivitas ROS akan merusak struktur lipid dan menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksida lipid pada membran eritrosit mengakibatkan hilangnya fluiditas membran dan meningkatkan fragilitas membran eritrosit sehingga eritrosit mudah pecah (hemolisis) dan menyebabkan hemoglobin terbebas ke dalam plasma. (Ratnaningtyas, 2010). Akibatnya, kadar hemoglobin yang terdapat dalam eritrosit rendah. Hemoglobin juga rentan terhadap oksidasi oleh radikal bebas. Oksidasi menghasilkan methemoglobin dan menghambat transport oksigen ke sel-sel tubuh sehingga memperparah keadaan hipoksia (Ahumibe & Braide, 2009).

Selain dari paparan asap rokok, hipoksia jaringan juga menginduksi produksi *Heme Oxygenase Enzyme* (HOE) yang memengaruhi pembentukan karbon monoksida dalam tubuh melalui proses katabolisme heme (Lovita dkk, 2014). Saat terjadi hipoksia, tubuh akan merespon dengan meningkatkan produksi hormon eritropoetin pada ginjal dan memicu eritropoiesis untuk meringankan keadaan hipoksia (Uyun & Indriawati, 2013) dan saat terjadi hemolisis berlebih, sumsum tulang berusaha mengganti dengan membentuk sel darah yang baru dengan tingkat kecepatan melampaui batas normal sehingga mampu memengaruhi bentuk

eritrosit yang dihasilkan. Jika hemolisis terjadi lebih cepat dari pembentukan eritrosit, maka akan terjadi anemia (Herawati, 2009).

Pengaruh radikal bebas dari asap rokok terhadap eritrosit dan hemoglobin dapat dikurangi dengan pemberian antioksidan. Antioksidan akan mencegah terjadinya stress oksidatif akibat paparan radikal bebas (Dewi, 2016). Antioksidan bisa didapat dari senyawa kimia hasil metabolit sekunder tanaman. Allah ﷻ berfirman dalam Alquran surat Asy-Syuara ayat 7-8

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾
 إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾ (الشعراء: ٧-٨)

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah, dan kebanyakan mereka tidak beriman.” (QS. Asy-Syuara: 7-8) (Departemen Agama, 2015).

Secara umum, kemangi (*Ocimum sp.*) merupakan tanaman yang mudah ditemukan di Indonesia (Hadipoentyanti & Wahyuni, 2008). Daun kemangi umumnya digunakan sebagai pelengkap dan penambah rasa khas pada makanan serta pengobatan tradisional karena potensi farmakologisnya yang meliputi, antiseptik, analgesik, anti jamur, anti bakteri dan antioksidan. Selain itu, kandungan minyak atsiri yang mengandung linalool dan metal kavikol dimanfaatkan sebagai bahan pembuatan parfum, pelembab, sabun, dan sampo (Ikhlas, 2013). Ekstrak metanol daun *Ocimum sp.* mengandung senyawa fenol, yaitu asam hidroksi benzoat, asam ferulat, asam sinamat, asam rosmarinat, asam vanilat, asam kafeat, asam hidroksi fenil-laktat, dan asam para-kumarat (Hakkim dkk, 2008).

Ocimum citriodorum atau lemon basil merupakan varian daun kemangi umum digunakan sebagai pelengkap pada lalapan memiliki kandungan antara lain limonen, timol, geraniol, linalool, fenol, asam galat, asam kafeat, minyak atsiri, saponin, dan flavonoid (Dhale dkk, 2010). Kandungan minyak atsiri dalam *Ocimum citriodorum* terbukti mampu menghambat pertumbuhan bakteri *Shigella dysenteriae* pada konsentrasi 4% (Aini dan Hardani, 2017). Sedangkan flavonoid diduga menjadi antioksidan utama dalam daun kemangi. Flavonoid bekerja melindungi sel tubuh dari kerusakan akibat paparan radikal bebas dengan sifat redoksnya, yaitu sebagai agen pereduksi, menstabilkan oksigen singlet, dan pengkelat logam (Hakkim dkk, 2008). Belum diketahui efek ekstrak *Ocimum citriodorum* terhadap jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi darah pada tikus yang dipapar asap rokok.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat mencegah terjadinya anemia pada tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok?
2. Apakah pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok?
3. Apakah pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat menghambat peningkatan jumlah eritrosit, penurunan kadar hemoglobin, dan perubahan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengkaji lebih dalam mengenai efek ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Untuk memberikan data pendukung bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat mencegah terjadinya anemia pada tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok.
- Untuk memberikan data pendukung bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok.
- Untuk memberikan data pendukung bahwa ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat menghambat peningkatan jumlah eritrosit, penurunan kadar hemoglobin, dan perubahan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan berguna sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai efek daun kemangi sebagai antioksidan.

b. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah sebagai bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk memanfaatkan tanaman

yang ada di sekitar, terutama kemangi sebagai terapi herbal alternatif untuk mencegah anemia akibat paparan asap rokok.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Pengertian Rokok

Rokok merupakan gulungan sebesar jari kelingking yang dibungkus oleh daun nipah atau kertas (KBBI, 2019). Pendapat lain mengemukakan bahwa rokok merupakan salah satu hasil olahan tembakau dengan atau tanpa bahan tambahan. Rokok berbentuk silinder yang berisi daun tembakau yang telah dicacah (Nururrahmah, 2014). Sedangkan merokok adalah aktivitas mengisap asap tembakau yang dibakar ke dalam tubuh dan mengembuskannya kembali (Ikhsan dkk, 2012). Liu dkk (2013) mendefinisikan perokok sebagai orang yang melakukan aktivitas merokok setiap hari dalam jangka waktu minimal 6 bulan selama hidupnya.

Berdasarkan sifatnya, perokok diklasifikasikan menjadi dua, yaitu perokok aktif dan perokok pasif. Perokok aktif adalah orang yang melakukan aktivitas merokok secara langsung, sedangkan perokok pasif adalah orang tidak melakukan aktivitas merokok secara langsung, namun menghirup asap rokok dari perokok disekitarnya (Irnawati dkk, 2011). Selain itu, Roszkwinski, Neubaver, dan Zelykowskin (2014) menambahkan bahwa perokok aktif adalah individu yang memiliki kebiasaan merokok dan merasa tidak nyaman bila tidak melakukan aktivitas merokok meski hanya satu hari. Sedangkan perokok pasif ialah individu yang tidak memiliki kebiasaan merokok, namun menghirup asap rokok dari orang disekitarnya yang melakukan aktivitas merokok. Perokok pasif bisa dijumpai di

rumah dan di tempat umum, seperti, area makan, alat transportasi umum, kantor, dan tempat lainnya (CDC, 2015).

Merokok tentu saja merugikan diri sendiri dan orang lain, dalam Alquran surat Al-Baqarah ayat 195 yang berbunyi

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ . وَأَحْسِنُوا . إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُحْسِنِينَ
(البقرة : ١٩٥) ﴿١٩٥﴾

“Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan, dan berbuat baiklah, karena sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang berbuat baik.”
(Q.S. Al Baqarah: 195) (Departemen Agama RI, 2015)

Dalam tafsir al-Maraghi, disebutkan bahwa ayat ini berisi larangan untuk membelanjakan harta benda untuk hal-hal yang kurang bermanfaat, apalagi bisa menyebabkan kerugian bagi diri sendiri dan orang lain (Ummah, 2017).

2.1.2 Jenis Rokok

Jenis produk rokok yang tersebar di Indonesia berdasarkan bahan dan kandungannya yaitu (Kusuma dkk, 2012; Aji dkk, 2015)

- a. Rokok kretek yang mengandung campuran cengkeh pada tembakaunya, sehingga menimbulkan bunyi ‘kretek-kretek’ saat dihisap. Berdasarkan cara pembuatannya, rokok kretek dapat dibedakan menjadi sigaret kretek tangan (SKT) dan sigaret kretek mesin (SKM). Rokok kretek memiliki kandungan tar dan nikotin yang relatif tinggi, hal ini yang membuatnya sangat populer di Indonesia.
- b. Rokok putih yaitu rokok mengandung tembakau dan ditambahkan saus sebagai pemberi rasa dan aroma. Rokok putih diklasifikasikan menjadi

rokok dengan filter dan tanpa filter. Filter ditandai dengan adanya gabus pada ujung rokok yang akan dihisap.

Jenis rokok berdasarkan bahan pembungkus yang digunakan, seperti (Amalia, 2017)

- a. Rokok klobot merupakan rokok dengan daun jagung sebagai pembungkusnya.
- b. Rokok kawung yaitu rokok yang dibungkus dengan daun aren.
- c. Sigaret yaitu rokok yang dibungkus dengan kertas
- d. Cerutu yaitu rokok yang dibalut dengan lembaran daun tembakau

2.1.3 Asap Rokok

Asap rokok masuk ke dalam tubuh manusia melalui mekanisme inhalasi dan diserap paru-paru. Paparan asap rokok dalam jangka waktu yang lama dan konsentrasi yang tinggi akan mengakibatkan kerusakan paru dan terganggunya fungsi paru sebagai pemasok oksigen. Paru-paru bukanlah organ yang memiliki *barrier* yang sangat protektif terhadap zat kimia, maka zat kimia yang masuk ke dalam paru-paru akan menurunkan fungsi organ itu sendiri (Tirtosastro & Murdiyanti, 2010).

2.1.3.1 Jenis Asap Rokok dan Kandungannya

Asap rokok diklasifikasikan menjadi 4, yaitu:

1. *Sidestream smoke*

Merupakan aliran asap yang berasal dari ujung rokok yang terbakar saat rokok tidak diisap, umumnya mengandung benzo- α -pyrene dan

Tobacco Specific Nitrosamine (TSNA) (Tirtosastro & Murdiyanti, 2010). Pembakaran tidak sempurna pada rokok menghasilkan banyak zat kimia seperti yang tertera pada tabel 2.1 (Lampiran)

2. *Mainstream smoke*

Merupakan aliran asap pada saat rokok diisap, umumnya mengandung tar dan nikotin (Tirtosastro & Murdiyanti, 2010).. Kandungan senyawa kimia lain yang terkandung dalam *mainstream smoke* dapat dilihat pada tabel 2.2.

Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh Mellawati (1996) dalam Darmajanti & Ediyono (2017) dan Guntarti (2015), disebutkan kandungan asap rokok yang turut serta berkontribusi dalam peningkatan unsur beracun dalam udara berupa

- a. Kadium ditemukan dalam jumlah 0,13-5,40 ppm
- b. Arsen ditemukan dalam jumlah 0,02-1,55 ppm. Unsur ini bisa menyebabkan nekrosis miokardial akibat asap rokok yang dihisap tertinggal dalam paru-paru.
- c. Brom dengan jumlah 0,55-10,90 ppm akan menyebabkan gangguan pada jaringan hati
- d. Antimoni dalam jumlah 3-31 ppb, unsur ini dapat mengganggu sistem metabolisme tubuh
- e. Selain itu, juga ditemukan unsur lain seperti Na, K, Fe, Au, Cs, Pb dan La

Tabel 2.2 Kandungan *Mainstream Smoke*

Jenis senyawa	µg/batang rokok	Jenis senyawa	µg/batang rokok
Nikotin	100-3000	<i>Catechols</i> lain	100-200
Nornikotin	5-150	<i>Dihydroxybenzenes</i> lain	200-400
Anatabine	5-15	<i>Scopoletin</i>	15-30
Anabasin	5-12	<i>Cyclotenes</i>	40-70
<i>Bipyridils</i>	10-30	Quiñónez	0,5
n-Hentriacontane	100	<i>Solanesol</i>	600-1000
Total nonvolatil HC	300-400	<i>Neophytadienes</i>	200-350
Naftalena	2-4	<i>Limonene</i>	30-60
Naftalena lain	3-6	Asam asetat	100-150
<i>Penanthrene</i>	0,2-0,4	Asam stearat	50-75
<i>Anthracenes</i>	0,05-0,10	Asam oleat	40-110
<i>Fluorenes</i>	0,6-1,0	Asam linoleate	150-250
<i>Pyrenes</i>	0,3-0,5	Asam linolenat	150-250
<i>Fluoranthenes</i>	0,3-0,45	Asam laktat	60-80
Karsinogen PAH	0,1-0,25	Indol	10-15
Fenol	80-160	<i>Skatole</i>	12-16
Fenol lain	60-180	<i>Quinolines</i>	2-4
Cathecol	200-400	<i>Benzofuranes</i>	200-300

Sumber: *Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok* (2010)

3. *Exhaled mainstream smoke*

Asap yang dihembuskan oleh perokok setelah mengisap rokok (Moon dkk, 2019).

4. *Environmental tobacco smoke*

Polusi udara akibat *mainstream* dan *sidestream smoke*. Asap jenis ini seringkali dihirup oleh orang yang berada di sekitar perokok, maka penghirup asap ini disebut perokok pasif (Duhita & Rahmawati, 2019).

2.1.4 Jenis Paparan Asap Rokok

Jenis paparan asap rokok terbagi menjadi 3, yaitu

a. Akut

Paparan akut dimulai sejak 1 jam setelah paparan hingga 14 hari (Adyttia, 2014; Chinedu dkk, 2015). Dalam penelitian Adyttia dkk (2014) dalam pengamatan paparan asap rokok terhadap hewan coba tikus, paparan akut menyebabkan keadaan dehidrasi pada tikus, penurunan tingkat keaktifan, peningkatan detak jantung dan suhu tubuh, serta adanya bunyi tambahan pada saat bernafas.

b. Subkronis

Paparan subkronis adalah paparan dalam jangka waktu 10-12 minggu (Muliarta dkk, 2009; Denny & Stewart, 2017).

c. Kronis

Paparan kronis adalah pemberian perlakuan dalam jangka waktu lebih dari 12 minggu (Marwan dkk, 2005; Chinedu dkk, 2015).

2.1.5 Dampak Merokok

Merokok menimbulkan berbagai dampak bagi kesehatan, diantara efek jangka pendeknya adalah (Ardillah, 2016; Wulandari dkk, 2017; Dinas Kesehatan Provinsi Aceh, 2019)

- a. Peningkatan denyut nadi dan tekanan darah
- b. Gerakan usus meningkat
- c. Nafsu makan menurun
- d. Sirkulasi darah terganggu
- e. Suhu tubuh di daerah perifer menurun
- f. Penurunan fungsi pengecap dan pembau
- g. Kerusakan gigi
- h. Iritasi pada mata
- i. Ketergantungan, dan
- j. Anemia

Sedangkan efek jangka panjang yang dirasakan lebih dari 5 tahun setelah merokok diantaranya (Nadia, 2016; Wulandari dkk, 2017)

- a. Penyakit pada saluran pernafasan seperti Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), bronkhitis, pneumonia, emfisema, dan kanker paru
- b. Penyakit pembuluh darah, seperti stroke
- c. Jantung koroner
- d. Impotensi pada pria
- e. Infertilitas pada wanita sebagai perokok pasif maupun aktif
- f. Abortus spontan
- g. Bayi berat lahir rendah maupun bayi lahir mati

- h. *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS) pada bayi dan anak yang menghirup asap rokok
- i. Gangguan kepribadian, dan
- j. Kematian

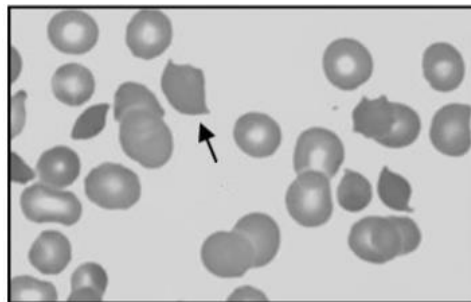
2.1.6 Pengaruh Asap Rokok Bagi Tubuh

- a. Keadaan hipoksia yang diakibatkan oleh paparan asap rokok menyebabkan dilatasi pembuluh darah perifer sehingga jumlah darah yang kembali ke jantung meningkat dan akan meningkatkan curah jantung. Kondisi anemia meningkatkan beban kerja jantung untuk memenuhi kebutuhan oksigen di setiap jaringan (Guyton & Hall, 2014).

Hipoksia juga meningkatkan kecepatan produksi eritrosit untuk memenuhi kebutuhan oksigen jaringan dengan merangsang hormon eritropoetin. Selanjutnya, hormon eritropoetin akan merangsang produksi proeritroblas dari sel stem hematopoietik dalam sumsum tulang dan meningkatkan kecepatan sel-sel melewati tahap eritroblastik hingga jumlah eritrosit yang terbentuk cukup untuk mengangkut oksigen (Saladin, 2014)

- b. Tar adalah cairan kental berwarna coklat tua merupakan substansi hidrokarbon yang terbentuk selama pemanasan tembakau tergolong dalam zat karsinogen. Saat rokok dihisap, tar masuk ke rongga mulut sebagai uap padat dan setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan coklat pada permukaan gigi dan saluran pernafasan, termasuk paru-paru (Alviventiasari, 2012; Tanijaya 2012).

Pemaparan dalam jangka lama hidrokarbon aromatik (benzene) dapat menghasilkan efek toksik diantaranya adalah kerusakan sumsum tulang yang menyebabkan terjadinya anemia aplastik melalui mekanisme eritropoiesis. Jika retikulosit meninggalkan sumsum tulang dan masuk ke aliran darah, retikulosit tetap membentuk sedikit hemoglobin (Hb) (Murray, 2014). Keadaan ini menyebabkan hemolisis eritrosit dan menyebabkan anemia hemolitik, peningkatan viskositas darah, dan peningkatan tekanan darah yang memicu terjadinya penyakit kardiovaskuler (Kumar dkk, 2015).



Gambar 2.1 Gambaran Eritrosit yang Mengalami Hemolisis

Sumber: Pengaruh Antikoagulan dan Waktu Penyimpanan Terhadap Profil Hematologis Tikus (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar (2016)

- c. Radikal bebas (NO_x , SO_2) yang terkandung dalam asap rokok dapat menyebabkan stress oksidatif. ROS merusak struktur lipid dan menyebabkan peroksidasi lipid (Murray, 2014). Proses peroksidasi lipid dimulai saat atom hidrogen pada gugus metilen asam lemak tak jenuh ganda hilang karena adanya ROS dan terbentuklah radikal karbon ($\text{L}\cdot$). Saat radikal karbon bereaksi dengan oksigen, maka terbentuklah radikal peroksil ($\text{LOO}\cdot$) yang reaktif. Reaksi ini baru akan berakhir saat radikal

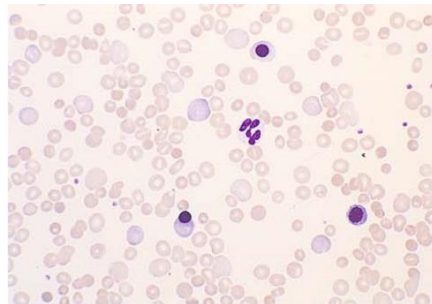
karbon ($L\bullet$) atau radikal peroksil ($LOO\bullet$) bereaksi dengan radikal lain atau antioksidan membentuk produk non radikal (Parwata, 2015).

Peroksidasi lipid pada membran menyebabkan hilangnya fluiditas dan meningkatkan fragilitas membran sehingga eritrosit mudah mengalami hemolisis, akibatnya hemoglobin terbebas ke dalam plasma (Ratnaningtyas, 2010). Akibatnya, kadar hemoglobin yang terdapat dalam eritrosit rendah. Hemoglobin dalam plasma juga rentan terhadap oksidasi oleh radikal bebas. Oksidasi menghasilkan methemoglobin dan menghambat transport oksigen ke sel-sel tubuh sehingga memperparah keadaan hipoksia (Ahumibe & Braide, 2009).

- d. Nikotin menyebabkan kontraksi pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah ke seluruh tubuh (Pratiwi dkk, 2014), meracuni saraf, meningkatkan tekanan darah, menyebabkan ketergantungan (Tanijaya, 2012) merangsang hormon adrenalin dan menyebabkan kerja jantung meningkat (Oktavianis, 2011), menstimulasi sekresi hormon yang menyebabkan akumulasi sel darah dan agregasi trombosit sehingga pembuluh darah menjadi lengket (Pankaj dkk, 2014).
- e. Karbon monoksida (CO) merupakan sekelompok senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan atau disebut sebagai radikal bebas. Elektron yang tidak berpasangan akan mengganggu keseimbangan sel – sel dalam tubuh, karena dapat mengganggu proses oksidasi lemak, protein, serta asam nukleat (DNA) dalam tubuh (Oktavianis, 2011). Afinitas CO dan Hb pada paru-paru 200x lebih kuat daripada afinitas Hb dan O_2 yang mengakibatkan sel tubuh kekurangan

oksigen. Kondisi hipoksia dalam jangka panjang mengakibatkan pembuluh darah menyempit dan mengeras sehingga memicu terjadinya penyakit kardiovaskular dan gejala anemia (Tanijaya, 2012; Pratiwi dkk, 2014).

- f. Timbal menyebabkan efek hematotoksisitas yang akan menghambat metabolisme heme dalam tiga mekanisme, yaitu mengganggu penyatuan glisin dan suksinil Ko-enzim A, depresi terhadap delta-enzim ALAD, dan mengganggu enzim fero katalase yang berfungsi melekatkan besi terhadap protoporfirin (Wimbley & Graham, 2011). Akibatnya kadar hemoglobin dalam darah menjadi rendah (Pratiwi dkk, 2014). Paparan timbal dalam fase akut menyebabkan anemia hemolitik yang disertai bintik basofilik pada eritrosit (Ardillah, 2016).



Gambar 2.2 Bintik Basofilik pada Eritrosit
Sumber: Atlas of Clinical Hematology 6th Edition (2005)

2.2 Darah

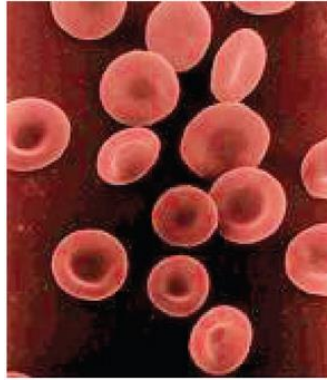
Darah merupakan komponen penting dalam penilaian kondisi fisiologis tubuh (Heryanita dkk, 2018). Darah terdiri dari cairan plasma dan komponen darah, yaitu eritrosit, leukosit, dan trombosit (Fitriyadi & Sutikno, 2016). Seluruh komponen darah ini menjalankan fungsinya masing-masing sebagai pengedar

substansi yang diterima maupun dihasilkan tubuh dari proses metabolisme (Ihedioha dkk, 2012), pertahanan terhadap antigen serta mengatur stabilitas suhu tubuh (Ali dkk, 2013).

2.2.1 Eritrosit

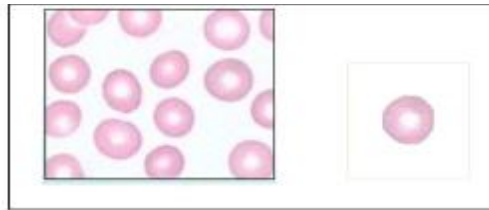
Eritrosit atau sel darah merah normal berbentuk bikonkaf dengan diameter 7,8 μm , ketebalan tepi 2,5 μm dan ketebalan dalam 1 μm . Fungsi eritrosit adalah mengangkut hemoglobin dan oksigen dari paru-paru ke jaringan, mengangkut ion bikarbonat dan karbondioksida dari jaringan menuju paru-paru, serta berperan sebagai larutan penyangga. (Guyton & Hall, 2014, Darmawan 2014).

Bentuk bikonkaf yang khas memiliki manfaat terkait fungsinya sebagai pengangkut, yaitu membuat pengangkutan menjadi lebih efisien karena luas permukaan lebih besar dan mempercepat difusi O_2 dan CO_2 antara sitoplasma dengan plasma di sekitarnya (Saladin, 2014). Selain itu, bentuk bikonkaf menyebabkan lebih banyaknya hemoglobin yang terkandung pada tepi sel dan menimbulkan warna terpulas lebih merah pada pengamatan histologi (Tahir dkk, 2012). Eritrosit tidak memiliki nukleus dan mitokondria, sehingga energi hanya didapat melalui glikolisis anaerobik yang mencegah eritrosit memanfaatkan sendiri oksigen yang akan ditransportasikan ke jaringan (Saladin, 2014). Selain itu, eritrosit memiliki masa hidup yang singkat, yaitu 120 hari serta memiliki sifat lentur yang memudahkan perjalanannya saat melewati kapiler, namun perubahan bentuk ini juga tidak akan mengakibatkan kebocoran karena sifat membran yang kuat (Sherwood, 2014; Guyton & Hall, 2014).



Gambar 2.3 Eritrosit

Sumber: *Anatomy and Physiology. Chapter 18: The Cardiovascular System. Blood: Erythrocytes* (2019)



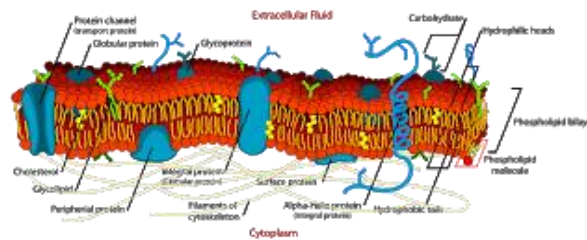
Gambar 2.4 Gambaran Histologi Eritrosit

Sumber: *Analisa Metode Radial Basis Function Jaringan Saraf Tiruan untuk Penentuan Morfologi Sel Darah Merah (Eritrosit) Berbasis Pengolahan Citra* (2012)

Membran eritrosit tersusun atas karbohidrat, protein, oligosakarida, dan lipid. Fosfolipid yang menyusun lipid membran eritrosit tersusun atas dua lapisan, yaitu kolesterol dan glikolipid (Sumadi & Marianti, 2007). Fosfolipid dan kolesterol merupakan struktur dasar membran, sedangkan protein bertugas membantu pengangkutan molekul melintasi membran sel (Campbell, 2012).

Membran eritrosit dapat dilalui air serta ion H^+ , OH^- , NH_4 , PO_4^{2-} , HCO_3^- , glukosa, asam amino, urea dan asam urat. Namun, membran ini tidak dapat ditembus oleh ion Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , fosfat organik dan protein plasma. Enzim-enzim yang terkandung dalam eritrosit berfungsi untuk menjaga kelenturan membran sel, mempertahankan transport ion melalui membran, menjaga besi

hemoglobin agar tetap dalam bentuk ferro, serta mencegah oksidasi protein di dalam eritrosit (Murray, 2014).

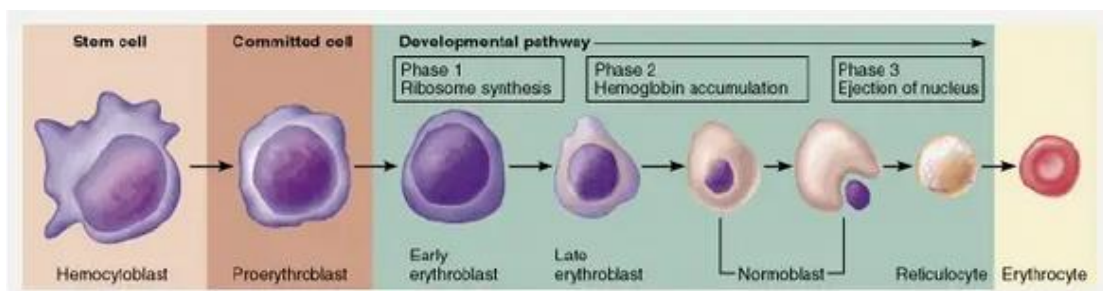


Gambar 2.5 Susunan Membran Sel
Sumber: *Struktur dan Fungsi Membran* (2012)

2.2.2 Pembentukan Eritrosit

Pembentukan eritrosit dikenal juga sebagai eritropoiesis. Pada orang dewasa, eritrosit diproduksi oleh sumsum tulang yang didalamnya mengandung sel stem hematopoietik pluripoten. Sel ini memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berkembang menjadi sel progenitor multipoten (Guyton & Hall, 2014; Traver dkk, 2019). Sel progenitor multipoten berkembang menjadi progenitor oligopoten yaitu *Common Lymphoid Progenitor* (CLP) dan *Common Myeloid Progenitor* (CMP) (Hoffbrand & Moss, 2015). CMP dan CLP merupakan sel induk yang berdeferensiasi melalui salah satu garis turunan sel dan membentuk suatu jalur sel khusus atau biasa disebut *committed stem cell*. Selanjutnya, pertumbuhan *committed stem cell* akan menghasilkan koloni tipe sel darah yang spesifik. Seperti sel yang menghasilkan eritrosit disebut *Colony Forming Unit-Erythrocyte* (CFU-E). Bila CFU-E mendapat rangsangan yang sesuai, maka akan menghasilkan proeritoblas, selanjutnya proeritoblas akan membelah beberapa kali sampai akhirnya terbentuk banyak eritrosit matur (Guyton & Hall, 2014).

Hasil dari pembelahan pertama adalah basofil eritroblas yang hanya bisa mengumpulkan sedikit hemoglobin. Selanjutnya terbentuk polikromatofil eritroblas yang sudah dipenuhi hemoglobin (Darmawan, 2014). Ortokromatik eritroblas adalah saat nukleus memadat, menjadi kecil dan akhirnya terdorong dari sel. Tahap selanjutnya, terjadi reabsorpsi retikulum endoplasma, sehingga tersisa beberapa sel dan sedikit kandungan basofilik, pada tahap ini disebut retikulosit. Bahan basofilik dalam retikulosit akan menghilang dalam 1-2 hari dan akhirnya terbentuklah eritrosit matur (Guyton & Hall, 2014).



Gambar 2.6 Proses Eritropoiesis
Sumber: *Buku Ajar Biologi* (2012)

2.2.3 Faktor Pembentukan Eritrosit

Eritropoiesis merupakan proses umpan balik yang membutuhkan zat-zat tertentu agar berlangsung secara normal. Zat-zat yang diperlukan diantaranya adalah logam besi, mangan kobalt, vitamin B₁₂, asam folat, vitamin C, vitamin E, vitamin B₆, tiamin, riboflavin, asam amino, dan hormon eritropoetin (Hoffbrand & Moss, 2015; Murray, 2014).

Proses eritropoiesis diatur oleh glikoprotein bernama eritropoietin yang diproduksi ginjal (85%) dan hati (15%). Eritropoietin dibentuk oleh sel-sel endotel peritubulus di korteks ginjal, sedangkan pada hati hormon ini diproduksi sel Kupffer dan hepatosit (Murray, 2014). Produksi eritropoietin akan meningkat

sebagai respon adanya penurunan oksigen dalam darah, misalnya pada keadaan anemia dan hipoksia. (Guyton & Hall, 2014). Dalam keadaan hipoksia, dimana kadar oksigen dalam darah rendah, faktor transkripsi yang dinamai *Hypoxia Induced Factor-1* (HIF-1) yang merupakan detektor kadar oksigen seluruh tubuh akan mengaktifasi transkripsi gen. Pada akhirnya, proses eritropoiesis dihambat oleh kadar hemoglobin diatas normal (Pratiwi dkk, 2014).

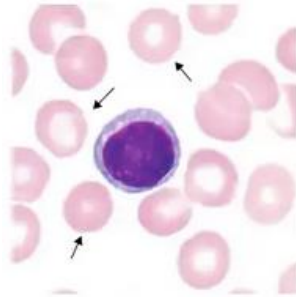
2.2.4 Kelainan Bentuk Eritrosit

Kelainan bentuk eritrosit dapat dievaluasi dengan memeriksa sediaan apus darah. Sediaan apus darah harus diwarnai untuk memudahkan melihat berbagai jenis sel dan evaluasi morfologi sel (Ardina & Rosalinda, 2018). *International Council for Standardization in Haematology* (ICSH) merekomendasikan pewarnaan dengan metode Romanowsky, yang terdiri dari pewarnaan Wright, Giemsa, Wright-Giemsa, Leishman, May-Grundwald dan pewarnaan Jenner. Setelah dilakukan pewarnaan, morfologi eritrosit diamati menggunakan mikroskop cahaya. Kelainan bentuk eritrosit dapat terjadi karena beberapa faktor, jenis kelainan pun beragam, diantaranya adalah (Silviani, 2010; Rodak & Carr, 2013).

1. Kelainan ukuran

a. Mikrositik

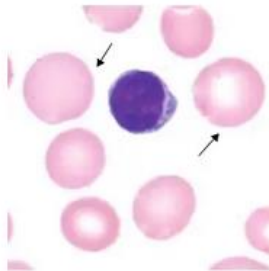
Ukuran eritrosit abnormal yaitu dengan diameter kurang dari 6 μm dan biasa ditemukan pada pada pasien yang mengalami defisiensi besi dan hemoglobinopati.



Gambar 2.7 Kelainan Mikrositik pada Eritrosit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

b. Makrositik

Ukuran eritrosit yang memiliki diameter lebih dari 8 μm dan umumnya berbentuk oval keadaan ini dapat ditemukan pada pasien yang mengalami defisiensi asam folat dan vitamin B₁₂, pasien dengan penyakit hati dan alkoholisme.



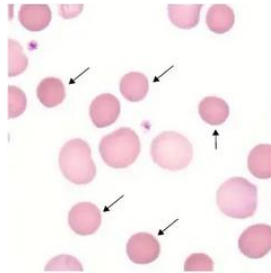
Gambar 2.8 Kelainan Ukuran Eritrosit Berupa Makrositik
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

2. Kelainan bentuk

a. Sferosit

Kelainan bentuk eritrosit yang ditandai dengan ketebalan dan diameter lebih kecil daripada eritrosit normal. Di bagian tengah tidak terdapat daerah pucat sehingga warna eritrosit nampak lebih gelap.

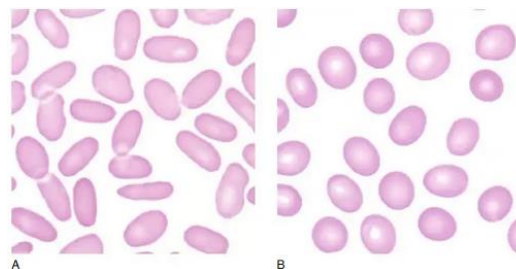
Kelainan bentuk ini dapat ditemukan pada anemia hemolitik autoimun, sepsis, luka bakar parah, dan sferositosis hereditas



Gambar 2.9 Kelainan Bentuk Sferosit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

b. Ovalosit dan elliptosit

Keadaan eritrosit berbentuk seperti oval atau elips, keadaan ini umumnya ditemukan pada pasien dengan kelainan hereditas, anemia megaloblastik (makroovalosit), dan pada anemia defisiensi besi sebagai sel pensil karena bentuknya seperti elips yang memanjang

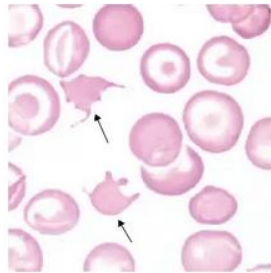


Gambar 2.10 Kelainan Bentuk a. Elliptosit dan b. Ovalosit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

c. Akantosit

Keadaan dimana eritrosit memiliki bentuk tak teratur disertai duri yang panjang dan lancip dengan ujung tumpul yang tidak sama panjang. Keadaan ini ditemukan pada kasus penyakit sirosis hati,

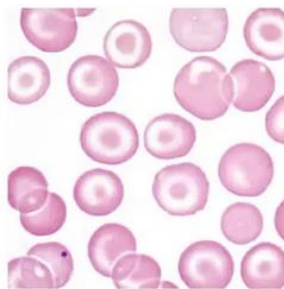
defisiensi vitamin E, hipotiroidisme, pasien paska splenektomi, dan pada kelainan herediter.



Gambar 2.11 Kelainan Bentuk Akantosit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

d. *Target cell*

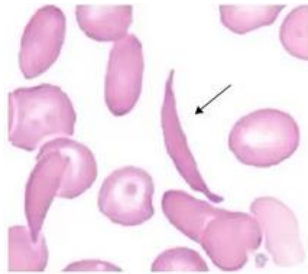
Bentuk eritrosit pada menjadi lebih pipih dan lebih pucat pada bagian tengah karena hemoglobin terkumpul di sisi perifer. Umumnya pasien yang memiliki keadaan ini menderita anemia defisiensi besi akut, talasemia, hemoglobinopati, anemia defisiensi besi, pasien paska splenektomi, dan gangguan metabolisme kolesterol.



Gambar 2.12 Kelainan Leptosit atau Sel Target
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

e. *Sickle cells*

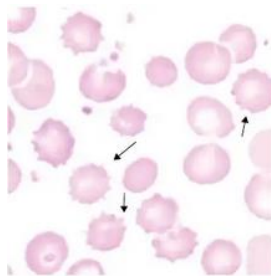
Kelainan eritrosit yang berbentuk seperti bulan sabit disebabkan oleh kelainan herediter yang menyebabkan eritrosit rapuh dan mudah mengalami hemolisis.



Gambar 2.13 Kelainan Bentuk Eritrosit Seperti Sel Sabit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

f. *Burr cell*

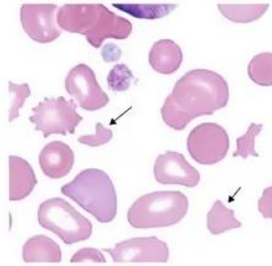
Keadaan pada permukaan eritrosit yang memiliki tonjolan pendek seperti duri dengan ujung tumpul dan jarak antar duri sama. Hal ini terjadi karena hilangnya sebagian membran eritrosit akibat perubahan lingkungan intraseluler maupun ekstraseluler, uremia, pasien pasca transfusi eritrosit, dan pada proses pembuatan sediaan apusan jika dilakukan sebelum preparat kering.



Gambar 2.14 Kelainan *Burr Cell* pada Bentuk Eritrosit
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

g. Fragmentosit atau *Schistocyte*

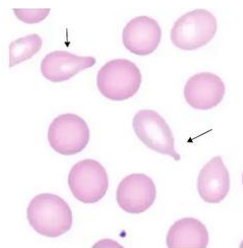
Keadaan eritrosit yang berupa pecahan-pecahan dengan ukuran kurang dari setengah volume eritrosit normal. Keadaan ini terbentuk akibat destruksi mekanis misalnya pada pasien dengan luka bakar berat dan trombositopeni purpura.



Gambar 2.15 Kelainan Bentuk Eritrosit Seperti Pecahan
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

h. Poikilositosis

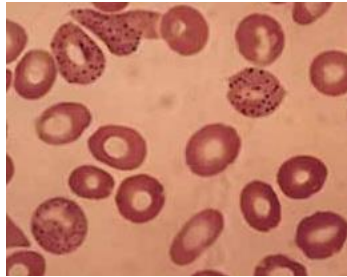
Bentuk eritrosit yang beragam, dipengaruhi oleh struktur membran eritrosit dan perubahan biokimia, abnormalitas dan metabolisme dalam eritrosit, dan usia eritrosit. Keadaan ini ditemukan pada talasemia dan mielofibrosis berat. Termasuk dalam klasifikasi ini adalah bentuk *tear drop*, yaitu bentuk eritrosit seperti tetesan air yang biasa ditemukan pada anemia defisiensi besi, melofibrosis, dan eritropoiesis ekstramedular.



Gambar 2.16 Kelainan Berbentuk *Tear Drop*
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

i. Bintik basofilik

Bintik basofilik umumnya ditemukan pada abnormalitas sintesis heme, misalnya pada anemia megaloblastik, keracunan zat arsenik, keracunan timah hitam, alkoholisme dan sindrom talasemia. Bintik basofilik ditemukan pada seluruh sel, tidak seperti *pappenheimers body* yang terletak pada bagian sel tertentu (Jones, 2009).

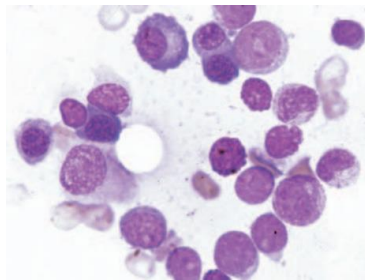


Gambar 2.17 Gambaran Bintik Basofilik

Sumber: *Evaluation of Cell Morphology and Introduction to Platelet and White Blood Cell Morphology* (2009)

j. Eritroblas

Gambaran eritroblas ditandai dengan terwarnainya bagian tengah dari eritrosit dengan warna biru-keunguan. Hal ini terjadi pada fase awal pembentukan eritrosit. Umumnya ditemukan pada keadaan anemia, myelofibrosis, talasemia, myeloma, leukemia, limfoma dan hipoksemia kronik (Wahed dan Dasgupta, 2015).

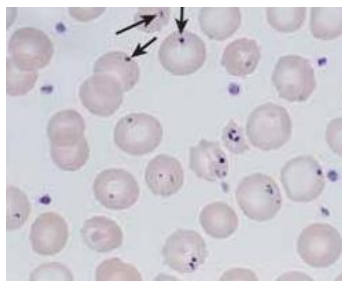


Gambar 2.18 Gambaran Eritroblas

Sumber: *Atlas of hematology*. 3rd edition (2009)

k. Granula siderotik

Granula siderotik dideskripsikan dengan bentuk yang kecil, berwarna keunguan, irregular, dan ditemukan pada bagian perifer eritrosit. Keberadaannya berkaitan dengan adanya kandungan besi. Granula siderotik sering ditemukan pada anemia sideroblastik akibat gangguan pemanfaatan besi, anemia hemolitik, dan keracunan timah hitam (Lazarchick *dkk*, 2008; Jones, 2009)

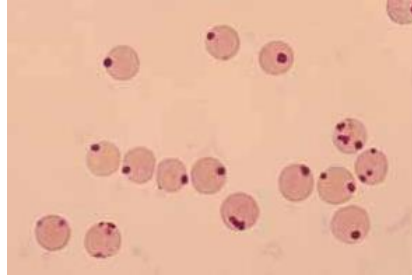


Gambar 2.19 Gambaran Granula Siderotik

Sumber: *Evaluation of Cell Morphology and Introduction to Platelet and White Blood Cell Morphology* (2009)

l. *Heinz body*

Heinz body adalah eritrosit dengan kandungan hemoglobin yang terdenaturasi, yaitu keadaan saat protein dan asam nukleat mengalami perubahan akibat adanya tekanan eksternal seperti asam atau basa kuat, pelarut organik, radiasi, atau panas. Hal ini akan menyebabkan perubahan aktivitas sel. Abnormalitas ini umumnya ditemukan pada defisiensi G6PD akibat stress oksidatif, sindrom kelainan hemoglobin, dan penyakit genetik yang memicu terjadinya anemia hemolitik.

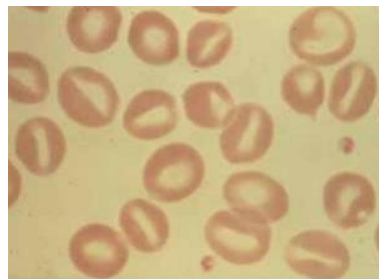


Gambar 2.20 Gambaran *Heinz Body*

Sumber: *Evaluation of Cell Morphology and Introduction to Platelet and White Blood Cell Morphology (2009)*

m. Stomatosit

Gambaran stomatosit menyerupai mulut dengan ukuran yang normal, namun berbentuk tidak bikonkaf. Kelainan ini terjadi akibat defek membran eritrosit. Gambaran stomatosit bisa terjadi akibat bahan kimia seperti chlorpromazine dan phenothiazine, walaupun dengan berkurangnya asupan bahan ini juga akan menghilangkan gambaran ini. Penyakit yang terkait dengan munculnya abnormalitas ini diantaranya adalah anemia hemolitik dan sirosis akibat konsumsi alcohol (Jones, 2009)

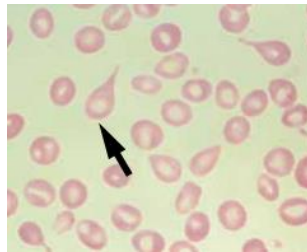


Gambar 2.21 Gambaran Stomatosit

Sumber: *Evaluation of Cell Morphology and Introduction to Platelet and White Blood Cell Morphology (2009)*

n. *Tear drop cell*

Bentuk kelainan ini mirip dengan tetesan air atau buah pir dengan ukuran eritrosit bervariasi mulai dari normal, mikrositik, maupun makrositik. Terbentuknya gambaran ini akibat sel yang mengandung *inclusion body* dalam ukuran yang besar. Sel akan kehilangan fleksibilitasnya dalam melewati kapiler, terdesak dan selanjutnya akan meninggalkan ujung seperti ekor. Kelainan ini terjadi pada metaplasia myeloid, talasemia, anemia defisiensi besi, anemia megaloblastik, dan pada kondisi terbentuknya *inclusion body* (Jones, 2009)



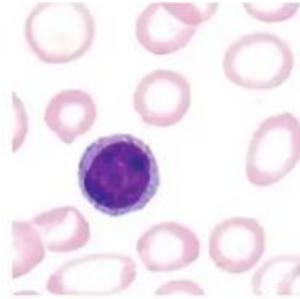
Gambar 2.22 Gambaran *Tear Drop-cell*

Sumber: *Evaluation of Cell Morphology and Introduction to Platelet and White Blood Cell Morphology* (2009)

3. Kelainan warna

a. Hipokromik

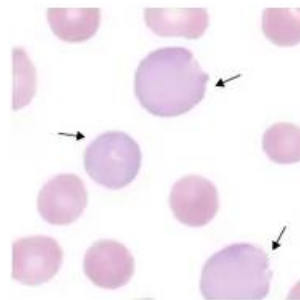
Warna eritrosit teramati lebih pucat dari eritrosit normal. Hal ini dapat terjadi karena kesalahan saat melakukan prosedur apus darah, misalnya sediaan terlalu tipis dan terlalu lama didiamkan. Selain itu, keadaan yang membuat sel darah menjadi pucat diantaranya adalah anemia defisiensi besi, anemia sideroblastik, talasemia, dan anemia akibat inflamasi kronis.



Gambar 2.23 Kelainan Warna Eritrosit Hipokromik
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

b. Polikromik

Kelainan ini ditandai dengan eritrosit yang berwarna merah kebiruan karena mengandung banyak RNA yang menunjukkan aktivitas eritropoetik yang meningkat, menunjukkan eritrosit imatur yang belum terhemoglobinasai secara penuh. Keadaan polikromik umumnya terjadi pada perdarahan kronis, hemolisis, pengobatan pada anemia, dan pada neonatus.



Gambar 2.24 Kelainan Warna Polikromik
Sumber: *Clinical Hematology Atlas 4th Edition* (2013)

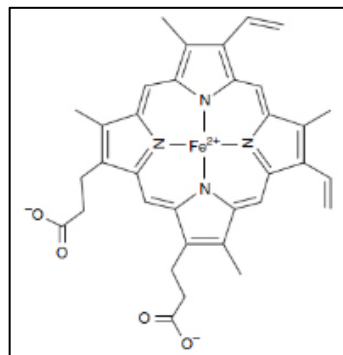
c. Hiperkromik

Warna eritrosit yang lebih gelap dari eritrosit normal dengan bagian tengah tidak terdapat warna pucat, keadaan ini dapat ditemukan dalam sferositosis (Rodak & Carr, 2013).

2.2.5 Hemoglobin

Hemoglobin merupakan protein berpigmen merah yang terdapat dalam eritrosit. Fungsinya untuk menyalurkan oksigen ke seluruh tubuh serta mengangkut karbon dioksida dari jaringan perifer serta berperan dalam keseimbangan pH darah (Hoffbrand & Moss, 2015).

Hemoglobin tersusun atas protein, globin, dan heme. Heme merupakan tetrapirrol siklik yang bagian pusatnya ditempati oleh logam besi (Fe^{2+}). Empat molekul pirol yang dihubungkan jembatan α -metilen. Struktur ikatan ganda pada heme inilah yang menyerap suatu spektrum warna dan memberi warna merah gelap pada hemoglobin (Murray, 2014).



Gambar 2.25 Struktur Heme
Sumber: *Biokimia Harper Edisi 29* (2014)

Globin merupakan protein yang terdiri dari dua pasang polipeptida yang terdiri dari 2 subunit yang mengandung polipeptida rantai α dan 2 subunit lainnya mengandung polipeptida rantai β (Ganong, 2016).

Hemoglobin dalam eritrosit mengikat oksigen sesuai reaksi $\text{Hb} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{HbO}_2$ yang dapat berlangsung dua arah. Reaksi yang berlangsung ke arah kanan adalah reaksi asosiasi yang terjadi di dalam alveolus paru untuk melakukan pertukaran gas. Reaksi yang berlangsung ke arah kiri merupakan reaksi disosiasi

yang terjadi di berbagai jaringan. Selain itu, hemoglobin juga berikatan dengan karbondioksida (CO_2), karbonmonoksida (CO), dan ion hidrogen asam (H^+) dari asam karbonat yang terionisasi dan terbentuk dari CO_2 di jaringan (Sherwood, 2014). Setelah melepas O_2 , Hb dapat langsung mengikat CO_2 , dengan terserapnya CO_2 ke dalam darah, enzim karbonik anhidrase akan mengkatalisis pembentukan asam karbonat yang langsung berdisosiasi menjadi HCO^{3-} dan H^+ . Membran eritrosit yang relatif permeabel terhadap ion HCO^{3-} menyebabkan keluarnya ion HCO^{3-} dalam eritrosit melalui proses difusi, namun hal ini tidak diikuti dengan difusi ion H^+ , supaya pH tetap netral maka ion Cl^- masuk ke dalam sel dan ion H akan berikatan dengan Hb (Murray, 2014).

2.3 Anemia

Anemia merupakan keadaan kekurangan sel darah merah yang disebabkan oleh hilangnya darah yang terlalu cepat atau produksi sel darah merah yang terlalu lambat (Guyton & Hall, 2014). WHO (2011) mendefinisikan anemia sebagai kondisi dimana konsentrasi hemoglobin dalam eritrosit, jumlah eritrosit dan atau nilai hematokrit menurun sehingga kemampuan mengangkut oksigen ke seluruh tubuh berkurang (Turner & Badireddy, 2019). Beberapa penyebab anemia diantaranya adalah

a. Anemia akibat kehilangan darah

Anemia tipe ini terjadi akibat perdarahan yang cepat. Misalnya pada persalinan, pembedahan, menstruasi, dan trauma (Mochtar, 2012).

Kelainan dinding pembuluh darah dan defisiensi atau disfungsi trombosit yang mengganggu proses pembekuan darah mengakibatkan cadangan

besi dalam tubuh berkurang (Kumar dkk, 2015). Cairan tubuh yang umumnya diganti dalam satu hingga tiga hari akan menyebabkan konsentrasi eritrosit yang rendah. Konsentrasi eritrosit akan kembali pada keadaan normal bila tidak terjadi perdarahan lebih lanjut dan membutuhkan waktu 3-6 minggu (Guyton & Hall, 2014).

Pada kehilangan darah yang kronis, besi tidak direabsorpsi secara maksimal dari usus halus, sehingga pembentukan hemoglobin juga tidak cepat terganti. Akibatnya, eritrosit yang terbentuk mengandung sedikit hemoglobin dan menimbulkan anemia hipokromik mikrositik (Guyton & Hall, 2014).

b. Anemia aplastik

Tidak berfungsinya sumsum tulang sehingga tidak mampu memproduksi sel darah. Akibatnya, terjadi penurunan jumlah semua komponen sel darah dalam tubuh. Anemia aplastik dapat terjadi karena autoimun (Dugdale, 2012), paparan radiasi sinar gamma, terapi sinar X secara berlebihan, bahan kimia industri, dan konsumsi obat-obatan tertentu (Guyton & Hall, 2014). Selain itu, paparan asap rokok baik pada perokok aktif maupun perokok pasif juga dapat mengakibatkan kerusakan pada sumsum tulang belakang (Sacher & Richard, 2004).

c. Anemia megaloblastik

Kekurangan vitamin B₁₂, asam folat, dan faktor intinsik yang berasal dari mukosa lambung menyebabkan produksi eritroblas dari sumsum tulang akan melambat. Akibatnya, sel akan tumbuh besar dengan bentuk yang tidak normal dan berdinging rapuh sehingga mudah pecah (Guyton

& Hall, 2014). Salah satu penyebab anemia megaloblastik adalah, gastrektomi, dimana penyerapan vitamin B₁₂, asam folat dan faktor intrinsik lain yang tidak sempurna. Selain itu, pemenuhan gizi yang tidak baik pada lansia, ibu hamil, keluarga yang memiliki banyak anggota, dan jarak kelahiran yang pendek juga dapat menyebabkan anemia megaloblastik (Pratiwi dkk, 2014).

d. Anemia hemolitik

Anemia hemolitik terjadi karena sumsum tulang tidak mampu mengganti eritrosit yang rusak sebelum 120 hari. Akibatnya, jumlah eritrosit dalam darah rendah (NIH, 2011; Guyton & Hall, 2014). Penyebab anemia hemolitik adalah kelainan intrinsik berupa defisiensi enzim G6PD dan kelainan hemoglobin, sedangkan kelainan ekstrinsik berupa penyakit autoimun, infeksi malaria, dan paparan zat kimia. Suatu penelitian membuktikan bahwa paparan asap rokok pada tikus selama 28 hari menyebabkan penurunan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin dalam darah (Oehadian, 2012).

Jenis anemia hemolitik diantaranya adalah sferositosis herediter, *sickle cell* anemia, dan eritroblastosis fetalis yang disebabkan abnormalitas eritrosit yang didapat secara keturunan. Sel eritrosit cenderung rapuh dan waktu hidupnya singkat (Guyton & Hall, 2014).

e. Anemia defisiensi besi

Anemia defisiensi besi terjadi karena tubuh tidak mampu menyesuaikan antara kecukupan dan kebutuhan zat besi dalam darah (NIH, 2011; Kumar dkk, 2015). Hal ini terjadi saat berkurangnya jumlah

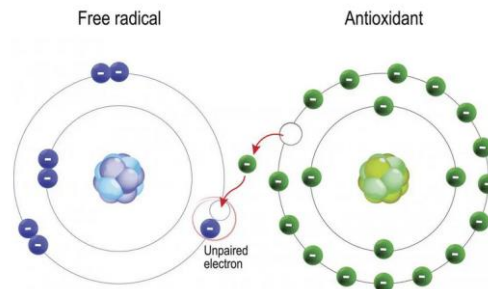
total besi dalam darah sehingga mengganggu sintesis hemoglobin dan eritropoiesis. Keadaan ini dapat mengganggu aktivitas serta tumbuh kembang anak (Fitiany & Saputri, 2018).

2.4 Radikal Bebas

Radikal bebas adalah molekul yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit terluarnya, sifatnya sangat labil dan reaktif. Radikal bebas disebut sebagai *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memiliki reaktivitas tinggi dan mengandung oksigen, seperti superoksida (O_2^{\bullet}), radikal perhidroksil (HO_2^{\bullet}), radikal hidroksil ($\bullet OH$), radikal nitrit oksida (NO^{\bullet}), radikal hipoklorit ($HOCl^{\bullet}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), oksigen singlet (O_2), dan peroksinitrat ($ONOO^-$) (Khaira, 2010; Hasnaeni & Aminah, 2019).

Radikal bebas dalam tubuh pada dasarnya berperan dalam proses fisiologis tubuh, misalnya pada mekanisme transpor elektron. Selain itu, radikal bebas juga dibutuhkan untuk membantu leukosit dalam kerjanya untuk memfagosit mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh dengan merusak DNA, mengganggu sintesis prostaglandin, dan merangsang pembentukan mediator proinflamasi (Parwata, 2015). Namun, ketidakseimbangan radikal bebas dan antioksidan menyebabkan radikal bebas berusaha untuk mencapai keadaan stabil. Proses ini dapat merusak sel, jaringan, dan selanjutnya akan mengganggu metabolisme. Radikal bebas ini mampu memicu stres oksidatif, yaitu kerusakan komponen sel DNA, lipid, protein, dan karbohidrat (Hasnaeni & Aminah, 2019). Interaksi ROS dengan basa DNA mampu mengubah struktur kimia DNA dan lebih lanjut akan menyebabkan mutasi gen yang dapat diturunkan jika mutasi terjadi pada sel

germinal dalam ovarium maupun testis. Jika mutasi gen terjadi pada sel somatik, maka akan memicu terjadinya kanker (Murray, 2014).



Gambar 2.26 Radikal Bebas
Sumber: *How Do Free Radicals Affect The Body* (2017)

Komponen pada membran sel yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda sangat rentan terhadap radikal bebas (Khaira, 2010). Pada sel darah, radikal bebas mampu menghilangkan elastisitas membran sel dan membuat sel lisis melalui mekanisme peroksidasi lipid (Ratnaningtyas, 2010).

Sumber radikal bebas dapat berasal dari tubuh manusia maupun dari lingkungan. Radikal yang dihasilkan oleh manusia merupakan hasil dari proses respirasi, metabolisme, proses autooksidasi, transfer elektron di mitokondria, fagositosis, serta didukung oleh tingkat stres seseorang (Ikhlas, 2013). Sedangkan faktor lingkungan yang juga bisa meningkatkan radikal bebas diantaranya adalah sinar ultraviolet, zat kimia dalam makanan, minuman, dan pestisida, asap rokok, dan asap kendaraan bermotor (Khaira, 2010; Widayati, 2019).

2.5 Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang dapat menetralkan radikal bebas dengan mendonorkan elektronnya. Antioksidan dapat menurunkan kerusakan oksidatif

secara langsung maupun tidak langsung melalui reaksi dengan radikal bebas dengan menghambat aktivitas enzim yang menghasilkan molekul yang stabil atau dengan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seluler (Lu dkk, 2010).

Antioksidan bekerja dengan menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif dan relatif stabil dengan berperan sebagai reduktor karena sifatnya yang mudah teroksidasi (Khaira, 2010), sehingga dapat mencegah kerusakan sel, seperti DNA, protein, dan lipoprotein sehingga terhindar dari bahaya penyakit degeneratif (Hasnaeni & Aminah, 2010).

Berdasar mekanisme kerjanya, antioksidan dapat dibedakan menjadi tiga kelompok, yaitu (Feradis, 2009; Ikhlas, 2013; Parwata, 2015)

a. Antioksidan primer

Antioksidan primer mengandung substansi yang dapat menghambat oksidasi oleh reaksinya dengan radikal bebas dan kemudian mencegah terbentuknya radikal bebas yang baru, misalnya transferrin, ferritin, albumin, tokoferol, Butil Hidroksi Toluena (BHT), dan *Tersier Butyl Hidro Quinon* (TBHQ).

b. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder mengandung agen pereduksi yang efektif melawan agen oksidasi dan mampu bereaksi dengan radikal bebas untuk mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi reaksi oksidasi pada logam supaya tidak terjadi kerusakan yang lebih luas. Contoh dari antioksidan sekunder adalah Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroksidase (Gpx), katalase, vitamin C dan vitamin E.

c. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier adalah substansi yang bekerja secara sinergis dengan antioksidan. Bekerja untuk meningkatkan efektivitas antioksidan primer sebagai katalisator oksidasi dengan ion logam berat. Antioksidan tersier juga berfungsi untuk memperbaiki jaringan tubuh yang rusak oleh radikal bebas. Contohnya adalah protease, transferase, lipase, enzim metionin sulfoksidan reduktase yang mampu memperbaiki DNA dalam inti sel, dan asam sitrat.

2.5.1 Jenis antioksidan

a. Antioksidan endogen

Antioksidan endogen adalah antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh, berupa enzim yaitu SOD, Gpx, dan katalase. Selain enzim, terdapat antioksidan non-enzim seperti glutathion, glukosa-6-fosfat dehydrogenase, serta mineral seperti besi, zink, mangan, dan selenium (Murray, 2014).

b. Antioksidan eksogen

Antioksidan eksogen merupakan antioksidan yang didapat dari luar tubuh, yang bisa didapat dari berbagai jenis sayur, buah, serta rempah-rempah. Senyawa antioksidan umumnya tersebar pada berbagai bagian tumbuhan, seperti akar, batang, kulit, daun, bunga, buah, dan biji. Antioksidan yang berasal dari tumbuhan umumnya memiliki gugus hidroksi dalam struktur molekulnya. Jenis antioksidan yang terkandung dalam tumbuhan adalah senyawa fenolik, misalnya golongan flavonoid,

tokoferol, kumarin, karotenoid, astaxanthin, tokoferol, dan glutathion (Isnindar dkk, 2011; Ikhlas, 2013). Fungsi dari antioksidan alami ini sebagai reduktor, stabilisasi oksigen singlet dan penangkap radikal bebas. Secara kimiawi, antioksidan dalam tumbuhan berasal dari senyawa turunan fenol (Khaira, 2010). Tubuh memerlukan peningkatan asupan antioksidan yang adekuat dari luar tubuh agar tidak terjadi kerusakan sel akibat proses stress oksidatif (Lovita dkk, 2014).

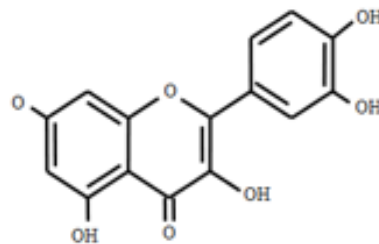
Salah satu contoh antioksidan yang banyak dimanfaatkan masyarakat sejauh ini adalah vitamin C. Vitamin C berperan sebagai antioksidan, pembuatan sel intraselular dan sebagai kofaktor pembentukan kolagen yang berperan dalam penyembuhan luka serta daya tahan untuk melawan infeksi dan stres. Vitamin C telah terbukti sebagai antioksidan sangat kuat dengan IC_{50} sebesar 24,63 mg/L (Irnawati dkk, 2017). Hal ini terjadi karena reaksinya terhadap senyawa oksigen reaktif lebih cepat daripada komponen lainnya. Vitamin C dapat langsung bereaksi dengan anion superoksida, radikal hidroksil, oksigen singlet, dan lipid peroksida (Cahyani, 2017). Vitamin C dalam dosis 1,8 mg/hari yang diberikan pada tikus wistar dengan berat 150-200 gram terbukti mampu mencegah degradasi protein dan peroksidasi lipid akibat paparan radikal bebas (Iswara, 2009).

Vitamin E yang merupakan vitamin larut lemak juga terbukti berperan sebagai antioksidan (Iswara, 2009). Kandungan vitamin E mudah ditemukan dalam kacang-kacangan, minyak, dan sayuran hijau (Muliartha dkk, 2009). Vitamin E terletak di lapisan fosfolipid membran

sel berfungsi melindungi asam lemak tak jenuh ganda dan komponen membran sel lain dengan memutus rantai peroksidasi lipid dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga bioktivitas sel dapat dipertahankan (Wibowo, 2012).

Vitamin E akan mengoksidasi radikal *tocopherol* dengan menyumbang OH sehingga menjadi *tocopherylquinone*. *Tocopherylquinone* tidak memiliki aktivitas vitamin E, sehingga α -*tocopherylquinone* dapat tereduksi menjadi α -*tocopherylhydroquinone*. Substansi ini dapat kembali menjadi *tocopherol* dengan mereduksi radikal *tocopheroxyl* oleh reduktan intraseluler (Wibowo, 2012). Vitamin E dengan dosis 1,44 mg/hari yang diberikan pada tikus wistar dengan berat 150-200 gram terbukti mampu mencegah kerusakan oksidatif, seperti peroksidasi lipid akibat radikal bebas dan degradasi protein (Iswara, 2009).

Senyawa lain yang banyak terkandung dalam tumbuhan hijau adalah senyawa fenolik dengan struktur kimia C6-C3-C6, yaitu flavonoid. Struktur kimia flavonoid memiliki satu cincin aromatik A dan B, serta cincin tengah heterosiklik yang mengandung oksigen (Christianty, 2017).

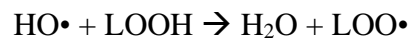


Gambar 2.27 Struktur Kimia Flavonoid

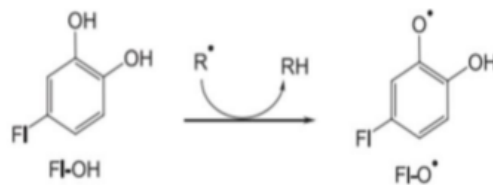
Sumber: Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis (2010)

Flavonoid berperan sebagai antioksidan dengan memanfaatkan sifat redoksnya yaitu sebagai agen pereduksi dengan cara penangkapan radikal bebas melalui donor atom hidrogen dari gugus hidroksil flavonoid serta menstabilkan oksigen singlet yang menyebabkan radikal menjadi tidak aktif sehingga mampu menghambat oksidasi lipid (Hakkim dkk, 2008; Erviana dkk, 2016; Arifin & Ibrahim, 2018).

Reaksi yang terbentuk pada proses ini adalah



Dimana FI-OH merupakan flavonoid dan FI-O• merupakan radikal flavonoid yang kurang reaktif (Parwata, 2015).



Gambar 2.28 Penangkapan *Reactive Oxygen Species* (ROS)
Sumber Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid (2018)

Sifat antioksidan dari flavonoid dapat menjaga *heme iron* tetap dalam bentuk ferro yang berhubungan dengan produksi methemoglobin (Ahumibe & Braide, 2009). Adanya flavonoid pada ikatan Fe+Hb menyebabkan terjadinya kegagalan oksidasi HbO₂ menjadi metHb, sehingga hemoglobin tetap dapat mengikat oksigen dalam reaksi HbO₂ (Gebicka & Banasiak, 2009).

Selain bahan alami, antioksidan juga diproduksi oleh manusia sebagai antioksidan sintetis yang umumnya dipakai dalam industri makanan, misalnya Butil Hidroksilanisol (BHA), Butil Hidroksi Toluen (BHT), propilgallat, dan etoksiquin (Arsyad, 2014). Sayangnya, pada penelitian yang dilakukan Zuhra dkk (2008), antioksidan sintetis telah terbukti bersifat karsinogenik dan beracun, sehingga penggunaannya mulai dibatasi. Namun *Food and Drug Administration* masih mentolerir kadar antioksidan dalam bahan pangan yaitu sebesar 0,01-0,1% (Rochmah, 2017).

2.6 Kemangi

Allah ﷻ berfirman dalam Alquran Surat Asy-Syuara ayat 7-8 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ ﴿٨﴾ (الشعراء: ٧-٨)

“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah, dan kebanyakan mereka tidak beriman.” (QS. Asy-Syuara: 7-8) (Departemen Agama RI, 2015)

Ibnu Katsir dalam *Ar-rifa'i* (2000) menafsirkan bahwa Allah pasti menciptakan segala sesuatu di muka bumi ini karena ada manfaatnya, termasuk tumbuhan. Manusia sebagai makhluk yang berakal hendaknya bersikap kritis dan memikirkan tanda kekuasaan Allah yang ada di sekitar. Dewasa ini, banyak orang yang telah meneliti mengenai tumbuh tumbuhan dengan berbagai manfaatnya, misalnya berkaitan dengan kebutuhan nutrisi dan pemanfaatan tumbuhan sebagai

obat (Amiruddin, 2018). Salah satu tumbuhan yang memiliki manfaat sebagai antioksidan untuk membantu menangkal radikal bebas adalah kemangi (*Ocimum spp.*). Jenis kemangi yang sering ditemukan di Indonesia adalah *Ocimum citriodorum* (Mead, 2014).

2.6.1 Taksonomi dan Morfologi



Gambar 2.29 Kemangi

Sumber: *Analisis Keragaman Genetik Kemangi (Ocimum x africanum Lour.) Berdasarkan Marka Morfologi dan Inter-simple Sequence Repeats* (2016)

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Lamiales

Famili : Lamiaceae

Subfamili : *Nepetoideae*

Tribe : *Ocimeae*

Subtribe : *Ociminae*

Genus : *Ocimum* L

Spesies : *O. gratissimum*, *O. tenuiflorum*, *O. basilicum*, *O. americanum*, *O. kilimandsharium*, *O. grandifiliorum*, *O. lamiifolium*, *O. selloi*, dan *O. citriodorum*

Sumber: Ikhlas, 2013; Mead, 2014; Makmur, 2016

Ocimum citriodorum atau dengan nama lain *O. x africanum* Lour, *O. americanum var. pilosum*, *O. anisatum*, dan *O. basilicum var. pilosum* adalah hasil persilangan dari *O. basilicum* dan *O. americanum* (Mead, 2014) tumbuhan yang dikenal dengan kemangi ini memiliki aroma lemon yang khas dan kuat, memiliki batang dan banyak cabang, daun tunggal pada tiap cabang dengan ukuran 0,5-3,5 x 0,5-2.0 cm, benuk daun membulat-memanjang dengan tulang daun menyirip, ujung daun meruncing dan tepinya menggergaji (Patel dkk, 2015). Kelopak bunga berwarna hijau-ungu dengan mahkota berwarna putih atau merah muda (Makmur, 2016).

2.6.2 Kandungan dan Manfaat Kemangi

Kandungan bioaktif pada kemangi diantaranya adalah senyawa fenol, flavonoid, dan terpen (Tahira, 2013). Pada penelitian lain disebutkan senyawa bioaktif pada *Ocimum x africanum* Lour adalah eukaliptol, linalool, kamfer, estragol, eugenol, methyl ϵ -Cinnamate, caryophyllene, α -bergamotene, β -bisabolene, α farnesene, sphenatulenol (Vieira & Simon, 2006), navadensin, salvigenin, cirsimaritin (Vieira dkk, 2003), estragol, geranial dan neral (Stanko dkk, 2011; Santos dkk, 2015).

Penelitian Hakkim dkk (2008) menunjukkan kandungan senyawa fenolik sebesar 69,1 mg/1 g ekstrak kental *Ocimum citriodorum*. Kandungan spesifik ditampilkan dalam tabel 2.3

Tabel 2.3 Kandungan Senyawa Fenolik dalam *Ocimum citriodorum*

Kandungan (mg/g ekstrak kering)	<i>Ocimum citriodorum</i>
Asam Rosmarinat	0,08±0,02
Asam litospermik	0,03±0,01
Asam vanilat	0,05±0,02
Asam para-kumarat	0,19±0,03
Asam hidroksi benzoat	0,20±0,05
Asam kafeat	Tidak terdeteksi
Asam syringat	Tidak terdeteksi
Asam ferulat	0,05±0,02
Asam dihidroksi-fenillaktik	Tidak terdeteksi
Asam sinamat	0,02±0,001
Asam sinaptik	Tidak terdeteksi

Sumber: *Antioxidant Property of Selected Ocimum Species and Their Secondary Metabolite Content* (2008)

Kandungan senyawa fenolik berkaitan dengan potensi antioksidan dari suatu bahan. Antioksidan bekerja sebagai agen pereduksi dan menstabilkan oksigen singlet. Penelitian Makmur (2016) membuktikan *Ocimum x africanum* Lour mengandung senyawa aktif yaitu antosianin dan tanin. Antosianin termasuk ke dalam golongan flavonoid, antosianin dihasilkan dari pigmen warna merah, ungu,

biru, dan oranye pada sel daun. Kandungan antosianin dapat membantu mengoptimalkan kesehatan dan mengurangi terjadinya risiko terserang penyakit kronis, seperti kanker, penyakit jantung dan pembuluh darah. Tanin merupakan senyawa fenolik turunan flavonoid yang berperan dalam menghancurkan patogen dengan mengikat, mengendapkan, dan menyusutkan protein.

Manfaat ekstrak *Ocimum citriodorum* sebagai antibakteri dibuktikan dalam penelitian oleh Aini dan Hardani (2017). Kandungan minyak atsiri mampu menghambat pertumbuhan *Shigella dysenteriae* dengan mekanisme penghambatan melalui eugenol yang mengganggu *quorum sensing* bakteri sehingga menimbulkan aktivitas biofilm (Susanto dkk, 2013). Kandungan linalool dan estragole mampu menghambat koagulasi sel inti mikroba, menyebabkan gangguan pada membran sitoplasma bakteri dengan sifat hidrofobik yang dimilikinya, serta mengganggu perubahan gradien pH (Sakkas & Chrissanthy, 2017). Selain itu, *Ocimum citriodorum* juga memiliki daya larvasida terhadap larva *Aedes aegypti*. Kandungan senyawa flavonoid dalam ekstrak daun kemangi mampu menghambat nafsu makan serangga. Kandungan saponin dan tanin menurunkan aktivitas enzim pencernaan dan mengganggu penyerapan protein dalam usus (Nadifah dkk, 2014).

2.7 Hewan Coba

Tikus merupakan hewan yang telah digunakan dalam berbagai bidang penelitian, dari eksplorasi ruang angkasa hingga penelitian ilmiah yang mendasar mengenai nutrisi, genetik, imunologi, neurologi, penyakit infeksi, penyakit metabolik, dan perilaku (Hickman dkk, 2017). Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

sering dimanfaatkan karena memiliki karakteristik genetik yang baik, jumlah yang banyak dan galur yang bervariasi. Taksonomi tikus putih adalah (Fauziyah, 2016).



Gambar 2.30 Tikus Putih Galur Wistar

Sumber: *Profil Hematologis Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwungan (Ficus hispida L.f.)* (2017)

Morfologi *Rattus norvegicus* sebagai hewan coba seperti yang dikemukakan oleh Fauziyah (2016) adalah

Kingdom : Animalia

Divisi : Chordata

Subdivisi : Vertebrata

Kelas : Mammalia

Subkelas : Theria

Ordo : Rodensia

Subordo : Sciurognathi

Famili : Muridae

Subfamili : Murinae

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus*

Jenis tikus yang paling umum digunakan dalam penelitian laboratorium adalah galur wistar, karena memiliki kekerabatan yang dekat dengan manusia

dalam kelas mamalia serta memiliki kesamaan fisiologis, usianya yang relatif panjang hingga mencapai 3 tahun, mudah dipelihara, memiliki resistensi yang tinggi terhadap penyakit, ukurannya yang proporsional, pertumbuhan yang cepat, fertilitas yang mudah karena tidak memerlukan musim kawin untuk bereproduksi, serta tingginya kemampuan reproduksi yaitu menghasilkan 10-12 anak pada tiap kelahiran (Kartika dkk, 2013; Siburian, 2015).

Karakteristik yang dimiliki tikus wistar diantaranya kepala yang lebar dan telinga yang panjang, ekor yang panjangnya tidak melebihi panjang tubuhnya, serta tingkat keaktifan yang tinggi hingga cenderung agresif. Namun tikus tergolong mudah dikendalikan, tikus jarang menggigit praktikan kecuali dalam keadaan stres berat atau mengalami kesakitan. Pemanfaatan tikus putih terbanyak pada pengujian potensi, penemuan, pengembangan dan toksisitas obat karena struktur anatomis yaitu esofagus yang bermuara pada lambung, sehingga risiko muntah saat dilakukan perlakuan berupa sonde dapat berkurang (Siburian, 2015; Fauziyah, 2016).

Umumnya, tikus sebagai hewan coba penelitian memiliki berat badan 260-1000 gram untuk jantan dan 225-500 gram untuk betina, masa hidup tikus berkisar 1-3 tahun dengan suhu tubuh rerata 36,5-38°C. Frekuensi nadi 310-493x/menit dan laju pernafasan 145x/menit. Tikus membutuhkan air sebanyak 15-20 ml dan makanan sebanyak 22-33 gram perharinya untuk memenuhi kebutuhan tubuhnya (Hickman dkk, 2017).

Asap rokok merupakan salah satu sumber radikal bebas yang didapat dari lingkungan dan mengandung berbagai komponen berbahaya. Komponen seperti nikotin, karbon monoksida, dan tar yang terinhalasi akan menyebabkan stres oksidatif pada eritrosit. Hemoglobin yang terkandung dalam eritrosit akan mengalami kegagalan dalam mengikat O_2 karena afinitas pengikatan dengan CO_2 lebih tinggi, hal ini mengakibatkan pengangkutan O_2 ke seluruh jaringan tubuh berkurang. Jika hal ini terus terjadi maka akan mengakibatkan hipoksia jaringan.

Membran eritrosit tersusun atas karbohidrat, protein, oligosakarida, dan lipid, dimana fosfolipid sangat rentan terhadap stres oksidatif. Apabila tubuh terus-menerus terpapar radikal bebas, struktur lipid akan rusak dan menyebabkan peroksidasi lipid. Hal ini menyebabkan hilangnya fluiditas dan meningkatnya fragilitas membran, sehingga eritrosit mudah pecah dan terbebasnya hemoglobin ke dalam plasma. Hemoglobin yang terbebas juga rentan terhadap oksidasi oleh radikal bebas, oksidasi hemoglobin akan menghasilkan methemoglobin yang menghambat transpor oksigen ke seluruh jaringan dan mampu memperparah kondisi hipoksia dan menungkinakan terjadi anemia.

Kandungan nikotin juga berpengaruh terhadap keadaan hipoksia. Selain itu tar yang terkandung dalam asap rokok akan menyebabkan terjadinya anemia akibat kerusakan sumsum tulang. Keadaan anemia juga dipicu oleh berbagai mekanisme yang menyebabkan hipoksia jaringan, selain itu paparan timbal memicu keadaan anemia melalui mekanisme terganggunya metabolisme heme, akibatnya, terjadilah mekanisme eritropoiesis yang cepat sehingga produksi eritrosit dan kandungan hemoglobin menjadi tidak sempurna dan menyebabkan hemolisis eritrosit. Jika

hemolisis terjadi lebih cepat dari proses eritropoiesis, maka akan memicu perubahan morfologi eritrosit yang terbentuk.

Ekstrak daun kemangi mengandung senyawa bioaktif berupa flavonoid yang berperan sebagai antioksidan dengan menangkap radikal bebas melalui sifat redoksnya, yaitu dengan mendonorkan atom hidrogen serta menstabilkan oksigen singlet. Selain itu, flavonoid juga mampu mempertahankan ikatan besi dan hemoglobin dan menyebabkan kegagalan oksidasi HbO₂ menjadi metHb, sehingga hemoglobin tetap berikatan dengan oksigen dalam reaksi HbO.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian ekstrak kemangi (*Ocimum citriodorum*) mampu mencegah terjadinya anemia pada tikus yang dipapar asap rokok.
2. Pemberian ekstrak kemangi (*Ocimum citriodorum*) berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi darah tikus yang dipapar asap rokok.
3. Pemberian ekstrak kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat menghambat peningkatan jumlah eritrosit, penurunan kadar hemoglobin, dan perubahan morfologi darah tikus yang dipapar asap rokok.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium menggunakan rancangan acak lengkap dengan *Posttest Only Control Group Design*. Subjek yang digunakan adalah tikus jantan yang dibagi secara acak menjadi beberapa kelompok. Intervensi yang dilakukan berupa pemberian ekstrak daun kemangi pada tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok dan parameter yang digunakan berupa eritrosit dan hemoglobin.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2019 – April 2020 di Materia Medica Batu, Laboratorium Hewan Coba dan Laboratorium Histologi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, Laboratorium Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang serta Laboratorium Rumah Sakit Universitas Muhammadiyah Malang.

4.3 Populasi Penelitian

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan yang berusia 10-12 minggu dengan berat 150-200 gram.

Tikus yang digunakan sebagai sampel didapat dari Wistar Farm Purnomo Desa Sumbersekar, Kecamatan Dau, Kabupaten Malang, Jawa Timur.

4.4 Sampel Penelitian

Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 30 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) jantan. 30 ekor tikus ini kemudian dibagi secara acak ke dalam 6 kelompok. Banyaknya jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Federer (Faustine, 2009):

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

Keterangan:

n = jumlah sampel tiap kelompok

t = jumlah kelompok percobaan

Dari rumus diatas didapatkan jumlah minimal sampel yang dibutuhkan adalah 24 ekor tikus, namun peneliti mengantisipasi hilangnya objek eksperimen sehingga harus memperhitungkan kembali jumlah sampel dengan rumus (Wicaksono, 2015).

$$N = \frac{n}{1 - f}$$

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = jumlah sampel tiap kelompok

F = perkiraan proporsi *drop out* (sebesar 10%)

Dari rumus diatas didapatkan hasil bahwa sampel yang dibutuhkan sebanyak 4,4 dan dilakukan pembulatan ke atas, yaitu 5 pada tiap kelompok penelitian.

4.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus wistar putih (*Rattus norvegicus*)
- b. Berjenis kelamin jantan
- c. Berusia antara 10-12 minggu
- d. Tikus dengan berat 150-200 gram
- e. Kondisi sehat dan aktif
- f. Tidak nampak kelainan anatomi

4.4.2 Kriteria Eksklusi

- a. Tikus sakit selama masa adaptasi, ditandai dengan penurunan berat badan lebih dari 10%, rambut yang kusam atau rontok, keluar cairan dari mata, hidung, mulut, anus, atau genital, dan perubahan aktivitas menjadi tidak aktif
- b. Tikus mati dalam rentang waktu pemberian perlakuan

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

4.5.1 Alat

Alat yang digunakan adalah kandang hewan coba, gelas ukur, korek api, timbangan hewan, pengaduk, *beaker glass*, erlenmeyer, pipet tetes, *magnetic stirrer*, *waterbath*, oven, cawan petri, neraca digital, wadah pakan dan minum, sonde lambung, *smoking chamber* berukuran 42 x 29 x 33 cm yang dilengkapi dengan ventilasi dan kassa kawat pemisah daerah pembakaran dan hewan coba, *hematology analyzer* merk Sysmex 300, *cool box*, bedah minor set, *stopwatch*, *rotary evaporator*, dan mikroskop.

4.5.2 Bahan

Bahan yang diperlukan adalah, ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*), rokok kretek, vitamin E (Natur-E 100 IU), pakan hewan coba standar (BR1), spuit 3 cc, spuit 5 cc, spuit 60 cc, sekam, *handscoen*, masker, *aluminium foil*, tabung EDTA, sampel darah tikus, etanol 70%, tisu, aquadest, metanol, larutan giemsa, minyak emersi, *object glass*, dan *cover glass*.

4.6 Penjelasan Variabel

4.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis ekstrak daun kemangi yang diberikan secara per oral pada kelompok perlakuan.

4.6.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dalam darah, dan morfologi eritrosit.

4.6.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol dalam penelitian ini adalah jenis hewan coba yaitu tikus wistar jantan, berusia 10-12 minggu, berat badan 150-200 gram, kondisi sehat dan tidak nampak adanya cacat fisik, pemberian makan dan minum, jenis rokok, waktu paparan asap rokok, dan waktu perlakuan.

4.6.4 Variabel Pengganggu

Variabel pengganggu adalah variabel yang mampu mempengaruhi hasil dari variabel bebas. Dalam penelitian ini yang merupakan variabel pengganggu adalah tingkat stres pada hewan coba, cara penanganan hewan coba oleh praktikan, dan prosedur pengujian jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, serta pemeriksaan apus darah.

4.7 Definisi Operasional

- a. Paparan asap rokok berasal dari rokok yang ditiupkan menggunakan *smoking pump* yang terbuat dari spuit 60 cc dan disambungkan dengan selang. Asap rokok ditiupkan ke dalam *smoking chamber* dan dihirup oleh tikus didalamnya. Rokok yang digunakan adalah rokok kretek dengan kandungan 38 mg tar dan 2,2 mg nikotin sebanyak 3 batang per hari dengan durasi 1 jam selama 14 hari.
- b. Ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) adalah daun kemangi yang didapatkan dari pasar Karangploso, kemudian dipisahkan daun dan batangnya untuk kemudian dikeringkan dan dihaluskan. Setelah halus, simplisia diekstraksi dengan metode UAE dengan pelarut etanol 70% dan diuapkan dengan *rotary evaporator*. Ekstrak yang dihasilkan diberikan pada tikus secara peroral menggunakan sonde lambung selama 14 hari. Dosis yang digunakan adalah 50, 100, dan 200 mg/kgBB/hari.
- c. Vitamin E adalah jumlah vitamin E dalam bentuk sediaan gel murni dan dilarutkan ke dalam larutan NaCMC 0,5% yang kemudian kepada tikus per harinya dengan dosis yaitu 1,44 mg/hari. Dosis didapatkan dari hasil perhitungan:

Dosis vitamin E dengan asumsi bahwa $1 \text{ IU} = 0,666 \text{ mg}$

Dosis pencegahan untuk manusia = $120 \text{ IU/hari} = 80 \text{ mg/hari}$

Dosis konversi untuk tikus = $0,018 \times 80 \text{ mg} = 1,44 \text{ mg/hari}$ (Iswara, 2009).

Vitamin E dengan dosis diatas akan diberikan dengan dilarutkan terlebih dahulu pada NaCMC 0,5%.

- d. Jumlah eritrosit adalah nilai eritrosit dari penghitungan menggunakan *hematology analyzer* dengan sampel darah sebanyak 1 ml yang diambil dari jantung tikus setelah dilakukan pembedahan.
- e. Kadar hemoglobin adalah nilai hemoglobin dari penghitungan menggunakan *hematology analyzer* dengan sampel darah sebanyak 1 ml yang diambil dari jantung tikus setelah dilakukan pembedahan.
- f. Morfologi eritrosit adalah bentuk eritrosit yang diamati setelah pembuatan sediaan apus darah. Darah diambil dari ekor tikus. Pembuatan sediaan dilakukan dengan pewarnaan giemsa dan diamati dibawah perbesaran 400x dan 1000x dengan bantuan minyak emersi. Hasil pengamatan divalidasi oleh 2 orang validator yang berkompeten dalam bidang histologi dan patologi klinik.

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Pengelompokan Hewan Uji

Tikus diadaptasikan dengan lingkungan barunya selama 1 minggu sebelum diberi perlakuan. Tikus yang telah diadaptasikan dibagi secara acak menjadi 6 kelompok, yaitu

- (a) Kelompok normal yaitu kelompok tikus yang hanya terpapar udara bebas dan aquades

- (b) Kelompok kontrol negatif yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi aquades
- (c) Kelompok kontrol positif yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi vitamin E sebagai antioksidan dengan dosis 1,44 mg/hari
- (d) Kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi dengan dosis 50 mg/kgBB/hari
- (e) Kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi dengan dosis 100 mg/kgBB/hari
- (f) Kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok tikus yang dipapar asap rokok dan diberi ekstrak daun kemangi dengan dosis 200 mg/kgBB/hari

4.8.2 Penyediaan Bahan Uji

Tanaman kemangi (*Ocimum citriodorum*) segar yang didapan dari pasar lokal kota Batu dikumpulkan dan dibersihkan dari bahan asing yang terbawa. Selanjutnya, kemangi dijemur hingga kering dibawah terik matahari. Daun-daun kemangi yang kering kemudian dihaluskan menggunakan blender hingga didapatkan serbuk daun kemangi (simplisia). Serbuk ini kemudian diekstraksi dengan metode UAE menggunakan pelarut etanol 70%.

Sebanyak 100 gram serbuk daun kemangi diultrasonik dengan 1000 ml etanol 70% kemudian diaduk setiap 2 menit. Pengadukan diulang hingga 3 kali. Ekstrak cair yang dihasilkan kemudian disaring menggunakan kertas saring dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga didapatkan ekstrak yang kental

untuk kemudian dicampurkan dengan larutan Na CMC 0,5% sebelum diberikan kepada tikus secara per oral (Maulidiyah, 2018).

4.8.3 Pembuatan Sediaan Larutan Na CMC 0,5%

Pembuatan larutan Na CMC 0,5% dilakukan dengan memanaskan 1000 ml aquades hingga mendidih dan kemudian menuangkan 500 mg serbuk Na CMC perlahan sembari diaduk dengan bantuan *magnetic stirrer* hingga larutan mengental. Setelah larutan homogen, pemanasan bisa dihentikan dan larutan NaCMC 0,5% disimpan di dalam kulkas.

4.8.4 Persiapan Sediaan Ekstrak Etanol Daun Kemangi

Dosis daun kemangi pada penelitian ini adalah 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, dan 200 mg/kgBB, dengan perhitungan dosisnya sebagai berikut :

a. Menentukan Konsentrasi Sediaan

Dosis Perlakuan (mg/kgBB) : Persen Pemberian (mL/100gBB)

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 50 \text{ mg/kgBB} : 1 \text{ mL/100gBB} \\ &= 5 \text{ mg/mL} \\ &= 0,5\% \text{ (g/mL)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= 100 \text{ mg/kgBB} : 1 \text{ mL/100gBB} \\ &= 10 \text{ mg/mL} \\ &= 1\% \text{ (g/mL)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 3} &= 200 \text{ mg/kgBB} : 1 \text{ mL/100gBB} \\ &= 20 \text{ mg/mL} \\ &= 2\% \text{ (g/mL)} \end{aligned}$$

b. Menentukan Berat Ekstrak yang Ditimbang

Dosis Perlakuan x Total Berat Hewan (rata-rata berat x jumlah hewan)

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 50 \text{ mg/kgBB} \times (200\text{gBB} \times 5) \\ &= 50 \text{ mg/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= 100 \text{ mg/kgBB} \times (200\text{gBB} \times 5) \\ &= 100 \text{ mg/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 3} &= 200 \text{ mg/kgBB} \times (200\text{gBB} \times 5) \\ &= 200 \text{ mg/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

c. Menentukan Volume Sediaan Ekstrak yang Dibuat

Berat Ekstrak yang Diperlukan : Konsentrasi Sediaan

$$\begin{aligned} \text{Dosis 1} &= 50 \text{ mg} : 0,5\% (0,5\text{g} / 100 \text{ mL}) \\ &= 10 \text{ mL/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 2} &= 100 \text{ mg} : 1\% (1\text{g} / 100 \text{ mL}) \\ &= 10 \text{ mL/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis 3} &= 200 \text{ mg} : 2\% (2\text{g} / 100 \text{ mL}) \\ &= 10 \text{ mL/hari untuk 5 ekor tikus} \end{aligned}$$

Perhitungan diatas menggunakan persen pemberian sebesar 1% (1mL/100gBB) yaitu persen pemberian yang umum bagi obat/ekstrak yang akan diberikan melalui oral. Konsentrasi ekstrak etanol daun kemangi yang diberikan secara oral ini akan dicampurkan dalam larutan Na CMC 0,5% dan akan diberikan dengan menggunakan sonde lambung dan volume 2 mL untuk tiap tikus sehingga tidak melebihi volume maksimal lambung tikus yaitu pada 3-5mL. Jika ekstrak yang diberikan melebihi volume lambung maka bisa terjadi komplikasi yang tidak diinginkan pada penelitian ini.

4.8.5 Persiapan Sediaan Larutan Vitamin E

Dosis vitamin E adalah jumlah vitamin E dalam bentuk sediaan gel murni dan dilarutkan ke dalam larutan NaCMC 0,5% yang kemudian kepada tikus per hari nya dengan dosis yaitu 1,44 mg/hari. Dosis ini didapatkan dari hasil perhitungan sebagai berikut:

Dosis vitamin E dengan asumsi bahwa 1 IU = 0,666 mg

Dosis pencegahan untuk manusia = 120 IU/hari = 80 mg/hari

Dosis konversi untuk tikus = $0,018 \times 80 \text{ mg} = 1,44 \text{ mg/hari}$ (Iswara, 2009).

4.8.6 Cara Pemaparan Asap Rokok

Alat yang digunakan untuk memaparkan tikus pada asap rokok adalah *smoking chamber*. Alat ini dilengkapi dengan tempat pembakaran rokok sederhana. Kelompok tikus yang akan dipapar rokok dimasukkan ke dalam *smoking chamber* dan dipapar asap rokok secara akut dari 3 batang rokok selama ± 1 jam/hari. 1 jam setelah paparan, kelompok kontrol negatif diberi aquadest, kelompok kontrol positif diberi vitamin E, dan kelompok perlakuan diberi ekstrak daun kemangi sesuai dengan dosisnya, pemberian ekstrak dilakukan secara per oral menggunakan sonde lambung selama 14 hari (Adyttia dkk, 2014).

4.8.7 Perlakuan Hewan Coba

Pada hari ke-8, masing-masing kelompok dimasukkan ke dalam *smoking chamber*, kecuali pada kelompok normal. Kemudian tikus dipapar asap rokok kretek sebanyak tiga batang selama 1 jam per hari. Setelah dilakukan pemaparan, kelompok kontrol negatif diberikan aquadest, kelompok kontrol positif diberikan vitamin E, dan kelompok perlakuan diberikan ekstrak daun

kemangi secara per oral menggunakan sonde lambung sesuai dengan dosis yang ditentukan selama 14 hari.

4.8.8 Euthanasia Hewan Coba

Setelah dilakukan intervensi, pada hari ke-21 tikus dipuasakan selama minimal 8 jam sebelum pembedahan. Pada hari ke-22, dilakukan euthanasia secara fisik dengan cara dislokasi servikal, yaitu dengan memisahkan tulang tengkorak dan otak dari sumsum tulang belakang (Adyttia, 2014). Selanjutnya tikus diposisikan terlentang diatas papan datar dengan alat gerak difiksasi menggunakan jarum pentul untuk kemudian dilakukan pembedahan.

4.8.9 Pengambilan Sampel Darah

Darah tikus diambil dari jantung dan ditampung dalam tabung EDTA untuk kemudian dibawa ke laboratorium guna mengetahui jumlah eritrosit serta kadar hemoglobin tikus yang telah diberi perlakuan. Penyimpanan darah dalam EDTA dalam waktu satu jam atau lebih dalam suhu ruangan (Muslim, 2015) atau lebih dari 20 jam pada suhu 2-8°C menyebabkan kesalahan penghitungan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin (Dameuli dkk, 2018).

Pengukuran jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin dilakukan menggunakan *hematology analyzer*. Kesalahan dalam pemeriksaan dapat ditemui pada tahap pra analitik seperti prosedur pengambilan serta penyimpanan sampel, transportasi dan distribusi sampel (Dameuli dkk, 2018). Pada tahap analitik seperti tahap pemeliharaan dan kalibrasi alat *hematology analyzer* serta prosedur pembuatan

sediaan apus darah seperti lama waktu fiksasi. Kesalahan pada tahap pasca analitik seperti kesalahan perhitungan dan kesalahan interpretasi (Permenkes RI, 2013).

4.8.10 Perhitungan Jumlah Eritrosit dengan *Hematology Analyzer*

Sampel darah yang didapat dicampurkan dengan larutan elektrolit *diluent* kemudian dihisap melalui *microaperture*. Pada bilik pengukuran terdapat elektroda internal dan eksternal yang dialiri arus listrik konstan. Ketika sel darah berjalan melewati *microaperture*, hambatan antara kedua elektroda akan meningkat dan terjadi perubahan tegangan sesuai dengan ukuran sel yang melewatinya. Sinyal tegangan kemudian diterima oleh *Detection Circuit* dan dikirimkan ke *A/D converter* dan dianalisis oleh sistem elektronik (Fahmy, 2015).

4.8.11 Perhitungan Kadar Hemoglobin dengan *Hematology Analyzer*

Sampel darah yang telah didapat diencerkan terlebih dahulu dengan elektrolit *diluent/Sys DIL*, kemudian akan melewati *microaperture* yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Elektroda pada dua sisi *aperture* yang dialiri arus listrik secara konstan mampu memisahkan sel sesuai muatannya. Pada kedua elektroda akan terjadi peningkatan resistensi listrik sesuai dengan ukuran sel yang melewatinya. Sinyal tegangan kemudian diterima oleh *Detection Circuit* dan dikirimkan ke *A/D converter* dan dianalisis oleh sistem elektronik. selanjutnya, hemoglobin diukur dengan melisiskan eritrosit dengan *Sys LYSE* yang kemudian akan membentuk methemoglobin/*cyanmethemoglobin* dan diukur dengan metode

spektrofotometri pada panjang gelombang 550 nm. hasil yang didapat berupa nilai dan grafik sel yang bisa dicetak pada printer (Fahmy, 2015).

4.8.12 Pembuatan Sediaan Apus Darah

Sampel darah diteteskan pada *object glass* yang bersih, 2 cm dari ujung salah satu sisi dan menyebarkan pada seluruh permukaan dengan bantuan *object glass* lain dengan kemiringan 30-45°. Setelah mengering, apusan darah difiksasi dengan metanol dan kembali dibiarkan mengering. Selanjutnya, sediaan apus digenangi dengan larutan Giemsa dan dibiarkan sekitar 30 menit. Apusan yang telah dipulas dialiri aquadest untuk membersihkan sediaan apus dari kotoran dan dikeringkan dalam posisi vertikal (Silviani, 2010).

Setelah dilakukan pemulasan dengan Giemsa, dilakukan pengamatan morfologi eritrosit dibawah mikroskop. Pemeriksaan morfologi eritrosit bertujuan untuk melihat perbedaan bentuk, ukuran, dan warna eritrosit pada tiap kelompok tikus. Pemeriksaan dilakukan oleh tidak kurang dari dua orang yang kompeten dalam bidang patologi klinik untuk menghindari subjektivitas (Daulay, 2013). Pemeriksaan menggunakan lensa objektif yang dimulai dengan perbesaran 40x hingga terlihat bagian tipis dan rata yang menunjukkan sel eritrosit saling berdekatan namun tidak menggumpal. Pulasan yang baik ditandai dengan pewarnaan yang tidak terlalu pucat maupun terlalu tua. Setelah mendapatkan pandangan menyeluruh, pemeriksaan dapat dilanjutkan pada perbesaran lensa objektif 100x dengan bantuan minyak emersi pada 5 lapang pandang di setiap sampelnya (Silviani, 2010).

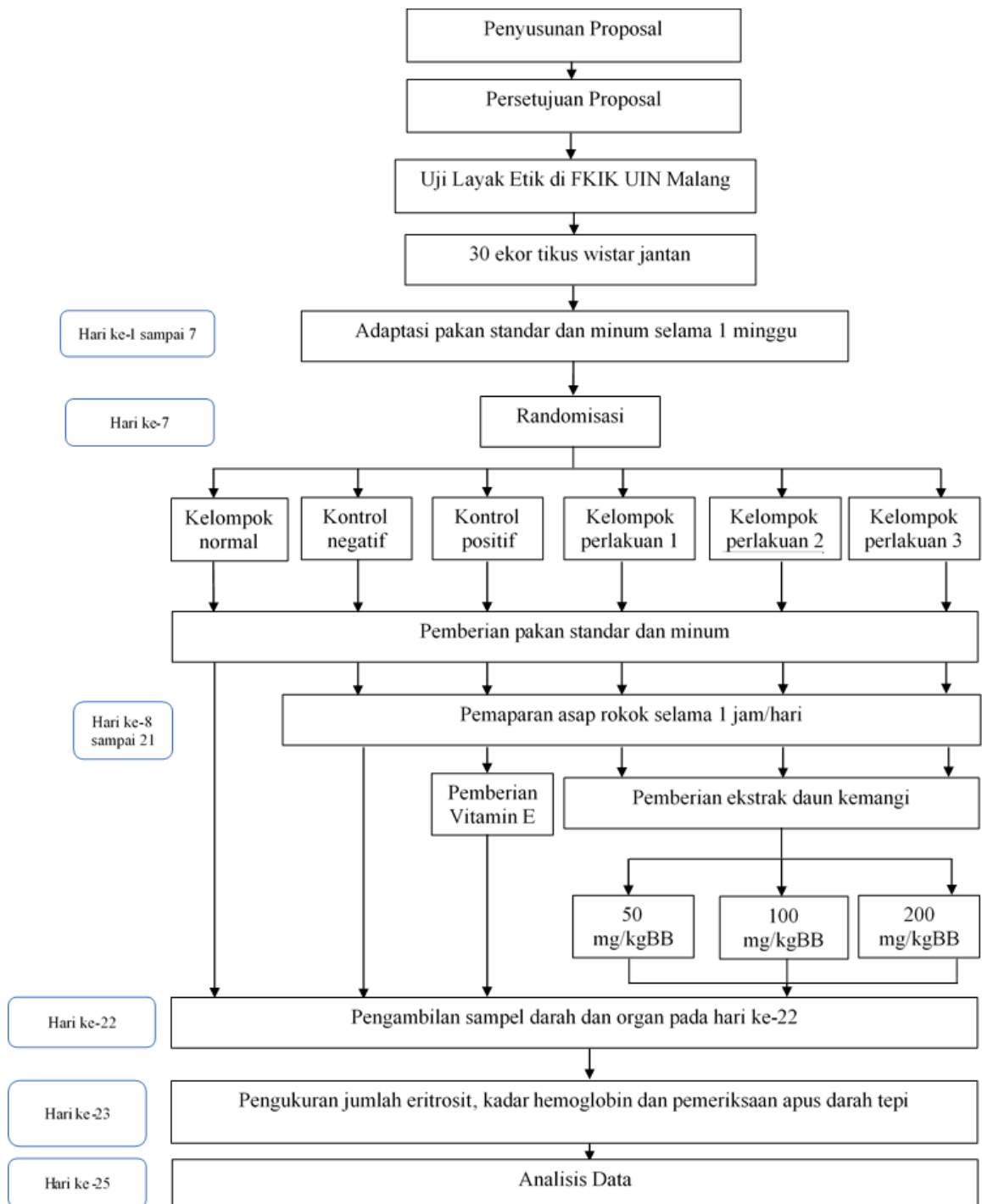
4.9 Analisis Data

Dari data yang diperoleh dari enam kelompok yang telah diberi perlakuan, dilakukan pengolahan data dengan cara tabulasi. Berdasarkan tabulasi tersebut, dilakukan analisis deskriptif kuantitatif dan dilanjutkan dengan pengujian statistik menggunakan program *Statistical Program Service Solution (SPSS) for Windows* versi 21. Kemudian dilakukan pengujian normalitas dan homogenitas. Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui distribusi normal dari data dengan metode *Shapiro Wilk*. Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui kesamaan varian populasi dengan metode *Levene*. Bila data terdistribusi normal dan homogen, kemudian dilakukan analisis statistik dengan *One Way Anova* untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan pada kelompok perlakuan. Pengujian statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% ($p < 0,05$) (Silviani, 2010).

Apabila terdapat perbedaan yang nyata, dilakukan uji lanjutan menggunakan *Post Hoc Tukey HSD (Honestly Significance Different)* untuk menganalisis letak perbedaan yang bermakna pada data. Namun, bila hasil tidak terdistribusi secara normal dan tidak homogen, maka dilakukan uji non-parametrik dengan metode *Kruskal-Wallis* dan uji lanjutan menggunakan uji *Mann Whitney* guna menentukan adakah perbedaan bermakna antar kelompok (Silviani, 2010).

Analisis kualitatif pada pengamatan morfologi eritrosit dengan metode deskriptif analitik untuk membedakan morfologi pada tiap kelompok hewan coba (Ardina & Rosalinda, 2018).

4.10 Alur Penelitian



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Pengujian Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

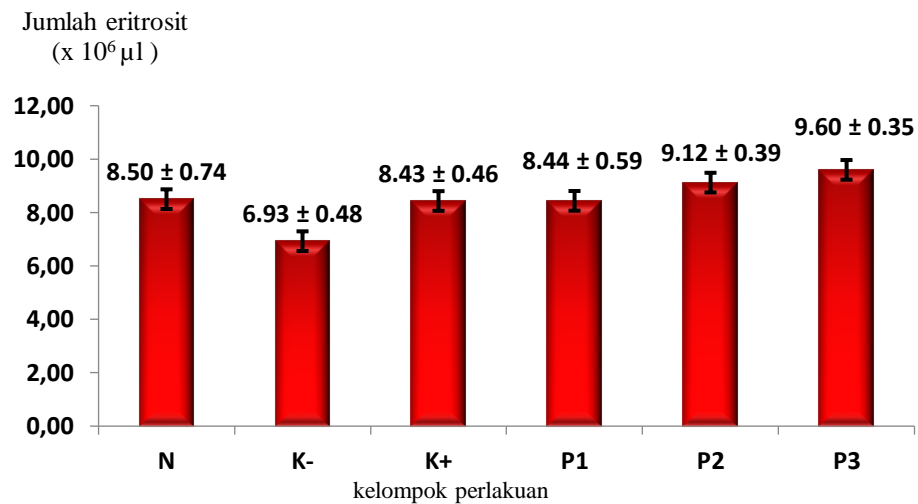
5.1.1.1 Analisis Deskriptif Rata-Rata Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

Dalam penelitian ini, variabel yang diamati adalah jumlah eritrosit pada tiap kelompok tikus. Terdapat enam kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif yang diberikan vitamin E dengan dosis 1,44 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 50 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 100 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 200 mg/kgBB. Jumlah eritrosit tiap sampel dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Jumlah Eritrosit pada Tiap Kelompok Tikus Putih Jantan

No.	Kode Sampel	Jumlah Eritrosit (x 10 ⁶ µl)
1	N2	7.79
2	N3	8.09
3	N4	8.64
4	N5	9.48
5	K-1	6.35
6	K-3	6.74
7	K-4	7.41
8	K-5	7.21
9	K+1	8.44
10	K+2	7.87
11	K+4	8.43
12	K+5	8.99
13	P1-1	8.88
14	P1-2	7.92
15	P1-3	9.01
16	P1-4	7.94
17	P2-1	9.17
18	P2-2	8.59
19	P2-3	9.20
20	P2-5	9.52
21	P3-1	9.94
22	P3-3	9.13
23	P3-4	9.76
24	P3-5	9.56

Rata-rata dan standart deviasi jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok berdasarkan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat dilihat melalui gambar 5.1.



Gambar 5.1 Rata-Rata Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

Keterangan:

N: normal; K-: kontrol negatif; K+: kontrol positif; P1: dosis ekstrak daun kemangi 50 mg/kgBB; P2: dosis ekstrak daun kemangi 100 mg/kgBB; P3: dosis ekstrak daun kemangi 200 mg/kgBB

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 3 dengan paparan asap rokok dan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dengan dosis 200 mg/kgBB memiliki rata-rata jumlah eritrosit paling tinggi, sedangkan kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata jumlah eritrosit yang paling rendah.

5.1.1.2 Pengujian Kenormalan Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

Pengujian kenormalan residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok bertujuan untuk mengetahui normal atau tidaknya residual yang dihasilkan dari pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap

jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok. Pengujian kenormalan residual dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $> \text{level of significance}$ ($\alpha = 5\%$) maka residual dinyatakan normal.

Tabel 5.2 Uji Normalitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

<i>Shapiro-Wilk</i>	0.949
Probabilitas	0.258

Hasil pengujian normalitas residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.2 menunjukkan probabilitas $> \alpha$ (5%), sehingga residual tersebut dinyatakan berdistribusi normal.

5.1.1.3 Pengujian Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Pengujian homogenitas residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok bertujuan untuk mengetahui apakah residual memiliki ragam yang homogen atau tidak. Pengujian kehomogenan residual pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok dilakukan menggunakan *Levene Test*, dengan kriteria apabila nilai

probabilitas $> level\ of\ significance$ ($\alpha = 5\%$) maka residual dinyatakan homogen.

Tabel 5.3 Uji Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

<i>Levene Statistic</i>	1.158
Probabilitas	0.367

Hasil pengujian homogenitas residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.3 menunjukkan nilai probabilitas $> \alpha$ (5%), sehingga residual tersebut dinyatakan memiliki ragam yang homogen.

5.1.1.4 Pengujian Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Pengujian perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok dilakukan menggunakan uji *Analysis of Variance (Anova)*. Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas $\leq level\ of\ significance$ ($\alpha = 5\%$) maka H_0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) berpengaruh terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok.

Tabel 5.4 Uji Anova pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Source	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Perlakuan	16.280	5	3.256	12.177	0.000
Error	4.813	18	0.267		
Total	1756.114	24			

Hasil pengujian perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.4 menunjukkan nilai probabilitas $< \alpha$ (5%), sehingga H_0 ditolak. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) berpengaruh terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok.

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok dilakukan pengujian menggunakan uji *Tukey* dengan kriteria bahwa apabila satu pasang perlakuan menghasilkan probabilitas $\leq \text{level of significance}$ ($\alpha = 5\%$) maka dapat dinyatakan terdapat perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok yang berbeda signifikan. Hasil analisis uji *Tukey* mengenai perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap jumlah eritrosit pada tikus yang dipapar asap rokok dapat diketahui melalui tabel 5.5:

Tabel 5.5 Uji *Post Hoc Tukey* pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Perlakuan	Rata-Rata	Probabilitas						Notasi
		K-	K+	P1	N	P2	P3	
K-	6.93		0.007	0.007	0.005	0.000	0.000	a
K+	8.43	0.007		1.000	1.000	0.444	0.049	b
P1	8.44	0.007	1.000		1.000	0.452	0.051	bc
N	8.50	0.005	1.000	1.000		0.551	0.071	bc
P2	9.12	0.000	0.444	0.452	0.551		0.778	bc
P3	9.60	0.000	0.049	0.051	0.071	0.778		c

Hasil uji statistik menggunakan *One Way Anova* dengan tingkat kepercayaan 95% dan dilanjutkan uji *Tukey* menunjukkan bahwa kelompok kontrol negatif memiliki jumlah eritrosit yang paling rendah dan berbeda signifikan dengan seluruh kelompok perlakuan. Sedangkan pada kelompok kontrol positif, jumlah eritrosit meningkat secara tidak signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal, kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2, namun didapatkan hasil peningkatan jumlah eritrosit yang signifikan pada kelompok perlakuan 3.

5.1.2 Pengujian Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

5.1.2.1 Analisis Deskriptif Rata-Rata Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

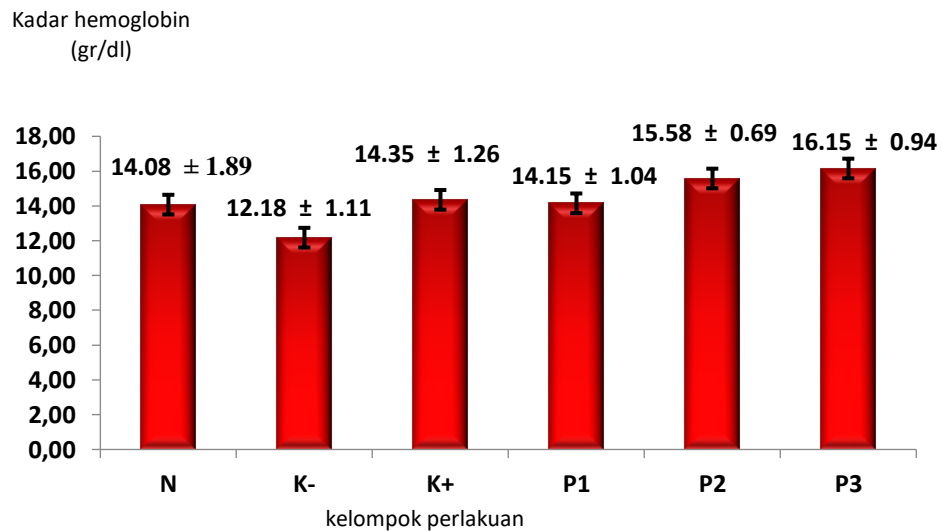
Dalam penelitian ini, variabel yang diamati adalah kadar hemoglobin pada tiap kelompok tikus. Terdapat enam kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif yang diberikan vitamin E dengan dosis 1,44 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 50

mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 100 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 200 mg/kgBB. Kadar hemoglobin tiap sampel dapat dilihat pada tabel 5.6:

Tabel 5.6 Kadar Hemoglobin pada Tiap Kelompok Tikus Putih Jantan

no.	kode sampel	kadar Hemoglobin (gr/dl)
1	N2	12.2
2	N3	12.7
3	N4	15.7
4	N5	15.7
5	K-1	11.0
6	K-3	11.7
7	K-4	13.6
8	K-5	12.4
9	K+1	15.0
10	K+2	13.3
11	K+4	13.3
12	K+5	15.8
13	P1-1	14.6
14	P1-2	13.2
15	P1-3	15.4
16	P1-4	13.4
17	P2-1	16.6
18	P2-2	15.1
19	P2-3	15.2
20	P2-5	15.4
21	P3-1	16.2
22	P3-3	15.0
23	P3-4	16.1
24	P3-5	17.3

Rata-rata dan standart deviasi kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok berdasarkan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat dilihat melalui gambar 5.2 :



Gambar 5.2 Rata-Rata Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok Berdasarkan Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*)

Keterangan:

N: normal; K-: kontrol negatif; K+: kontrol positif; P1: dosis ekstrak daun kemangi 50 mg/kgBB; P2: dosis ekstrak daun kemangi 100 mg/kgBB; P3: dosis ekstrak daun kemangi 200 mg/kgBB

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok perlakuan 3 dengan paparan asap rokok dan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dengan dosis 200 mg/kgBB memiliki rata-rata kadar hemoglobin paling tinggi, sedangkan kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata jumlah eritrosit yang paling rendah.

5.1.2.2 Pengujian Kenormalan Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Pengujian kenormalan residual bertujuan untuk mengetahui normal atau tidaknya residual yang dihasilkan dari pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok.

Pengujian dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $>level\ of\ significance$ ($\alpha = 5\%$) maka residual dinyatakan normal.

Tabel 5.7 Uji Normalitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

<i>Shapiro-Wilk</i>	0.940
Probabilitas	0.159

Hasil pengujian normalitas residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.7 menunjukkan nilai probabilitas $> \alpha$ (5%), sehingga residual tersebut dinyatakan berdistribusi normal.

5.1.2.3 Pengujian Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Pengujian homogenitas residual bertujuan untuk mengetahui apakah residual memiliki ragam yang homogen atau tidak. Pengujian kehomogenan residual ini dilakukan menggunakan *Levene Test*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas $>level\ of\ significance$ ($\alpha = 5\%$) maka residual dinyatakan homogen.

Tabel 5.8 Uji Homogenitas Residual Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

<i>Levene Statistic</i>	3.414
Probabilitas	0.024

Hasil pengujian homogenitas residual perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.8 menunjukkan nilai probabilitas $< \alpha$ (5%), sehingga residual tersebut dinyatakan memiliki ragam yang tidak homogen.

5.1.2.4 Pengujian Perbedaan Perbedaan Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Pengujian perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok dilakukan menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Kriteria pengujian menyebutkan apabila probabilitas $\leq \text{level of significance}$ ($\alpha = 5\%$) maka H_0 ditolak, sehingga dapat dinyatakan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) berpengaruh terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok.

Tabel 5.9 Uji *Kruskal Wallis* pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

<i>Chi-Square Statistic</i>	11.966
Probabilitas	0.035

Hasil pengujian perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.9 menunjukkan probabilitas yang dihasilkan $< \alpha$ (5%), sehingga H_0 ditolak. Oleh karena itu, dapat dinyatakan bahwa pemberian ekstrak

daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) berpengaruh terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok.

Untuk mengetahui perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok dilakukan pengujian dengan uji *Mann Whitney* dengan kriteria bahwa apabila satu pasang perlakuan menghasilkan probabilitas \leq *level of significance* ($\alpha = 5\%$) maka dapat dinyatakan terdapat perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok yang berbeda signifikan.

Tabel 5.10 Uji *Post Hoc Mann Whitney* pada Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Perlakuan	Rata-Rata	Probabilitas						Notasi
		P3	P2	K+	P1	N	K-	
P3	16.15		0.564	0.058	0.043	0.081	0.021	a
P2	15.58	0.564		0.146	0.110	0.561	0.021	ab
K+	14.35	0.058	0.146		0.772	0.559	0.081	ab
P1	14.15	0.043	0.110	0.772		1.000	0.083	b
N	14.08	0.081	0.561	0.559	1.000		0.146	b
K-	12.18	0.021	0.021	0.081	0.083	0.146		b

Hasil analisis *Mann Whitney* mengenai perbedaan pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) terhadap kadar hemoglobin pada tikus yang dipapar asap rokok pada tabel 5.10 menunjukkan kelompok kontrol negatif menghasilkan kadar hemoglobin yang paling rendah dan berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan 2 dan 3. Namun tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal, kontrol positif, dan perlakuan 1.

5.1.3 Analisis Deskriptif Perubahan Morfologi Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

Dalam penelitian ini, variabel yang diamati adalah morfologi eritrosit pada tiap kelompok tikus. Terdapat enam kelompok perlakuan yaitu kelompok normal, kontrol negatif, kontrol positif yang diberikan vitamin E dengan dosis 1,44 mg/kgBB, kelompok perlakuan 1 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 50 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 100 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 dengan dosis ekstrak daun kemangi sebesar 200 mg/kgBB. Berdasarkan pengamatan mikroskopis pada sel darah tiap kelompok tikus, morfologi tiap kelompok disajikan dalam tabel 5.11.

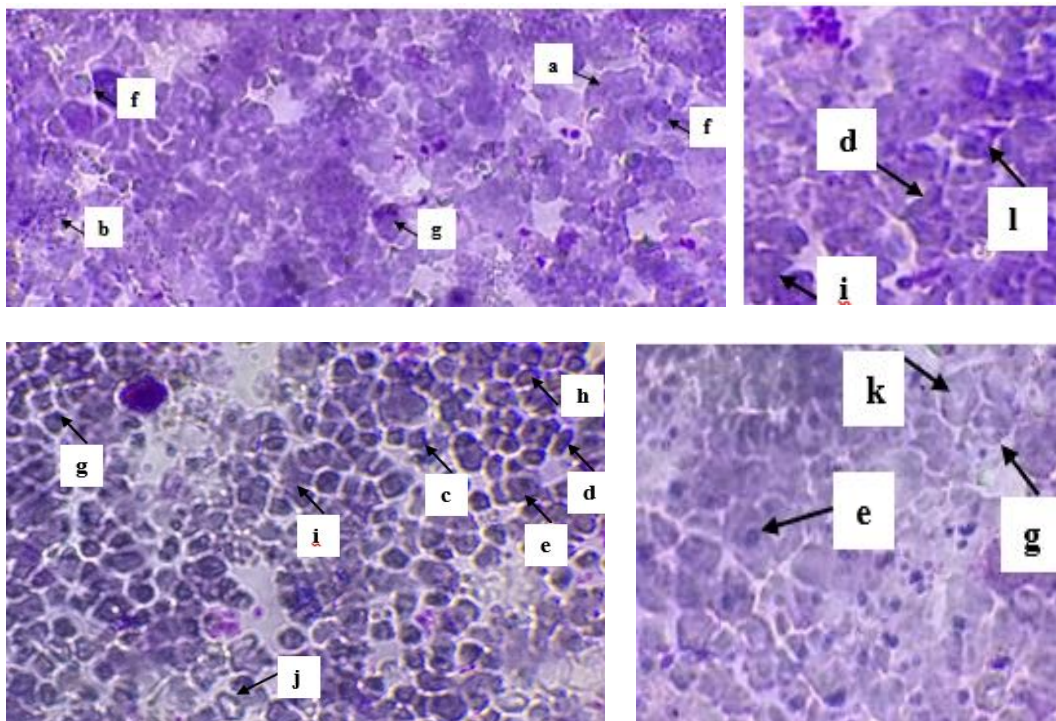
Tabel 5.11 Gambaran Morfologi Eritrosit Pada Tiap Kelompok

Kelainan morfologi	K-	K+	N	P1	P2	P3
Akantosit	+	+	+	+	+	+
Bintik basofilik	+	+	+	+	+	+
<i>Burr cell</i>	+	+	-	-	+	+
Eliptosit	+	+	-	-	+	+
Eritroblas	+++	+	+	+	++	++
Granula siderotik	+	+++	++	+	++	++
<i>Heinz body</i>	+++	++	+	++	+	++
Ovalosit	+	+	-	-	-	+
<i>Schistocyte</i>	+++	++	+	++	++	++
Stomatosit	+	+	+	+	+	+
<i>Target cell</i>	+	-	+	-	-	-
<i>Tear-drop</i>	+	+	-	+	+	+

Keterangan:

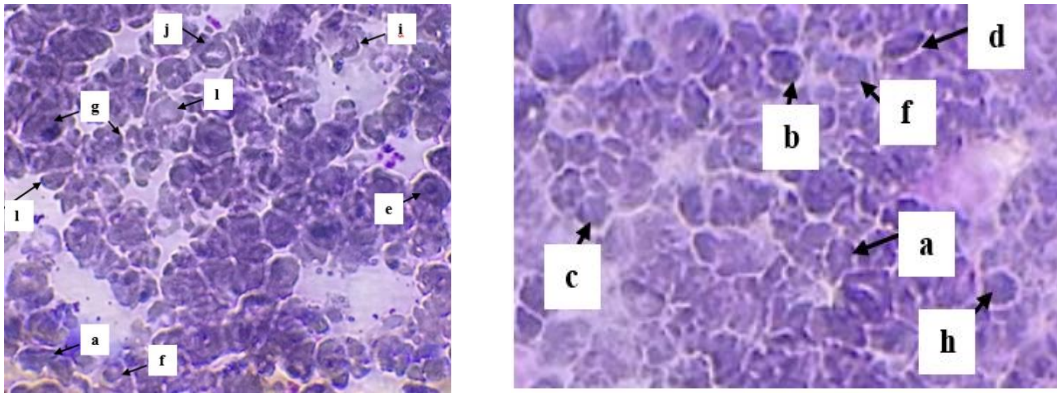
- (-): Tidak ditemukan abnormalitas pada 5 lapang pandang.
- (+): Ditemukan abnormalitas berjumlah <5 pada 5 lapang pandang.
- (++): Ditemukan abnormalitas sebanyak 5-10 pada 5 lapang pandang, dan
- (+++): Ditemukan abnormalitas sebanyak >10 pada 5 lapang pandang.

Dari tabel 5.11 dapat diketahui bahwa pada kelompok kontrol negatif ditemukan berbagai abnormalitas yang terjadi akibat paparan asap rokok, abnormalitas tersebut berkurang pada kelompok kontrol positif, dan perlakuan 1, sayangnya abnormalitas tersebut ditemukan lagi pada kelompok perlakuan 2 dan 3. Data pada tabel 5.11 didukung dengan data pengamatan yang disajikan dalam bentuk gambar berikut:

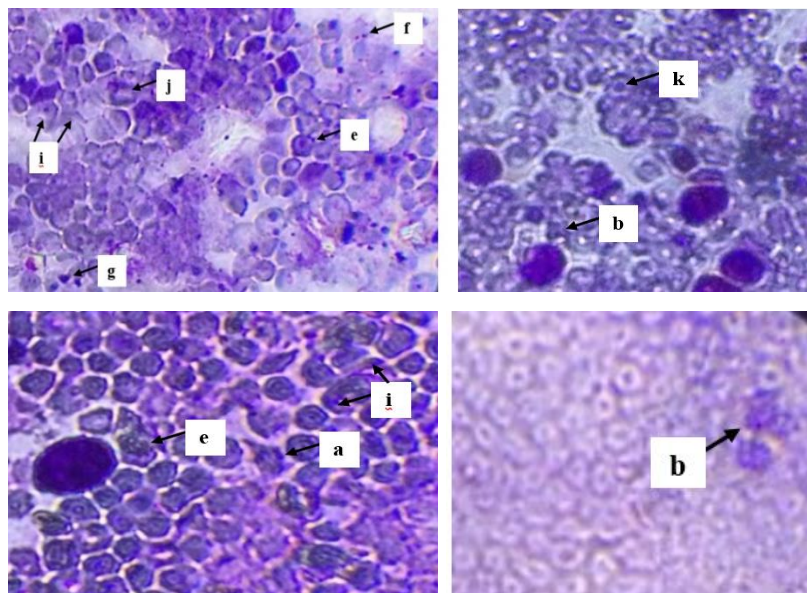


Gambar 5.3 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Kontrol Negatif

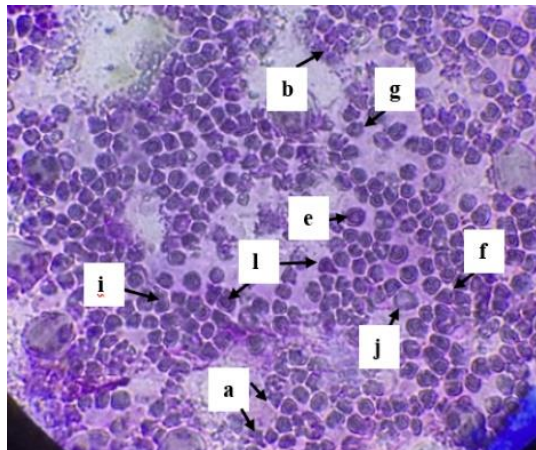
Keterangan a. akantosit b. bintang basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*



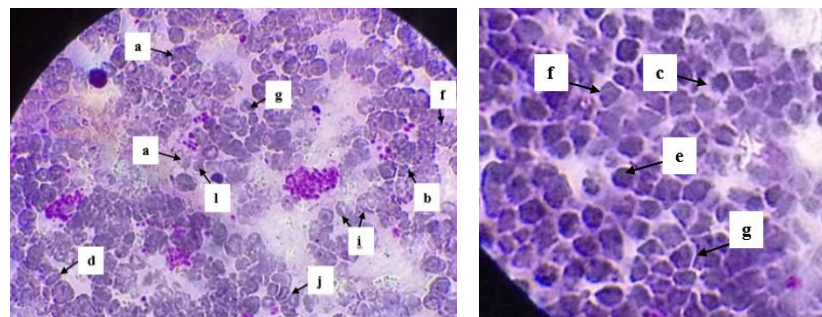
Gambar 5.4 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Kontrol Positif
 Keterangan a. akantosit b. bintang basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*



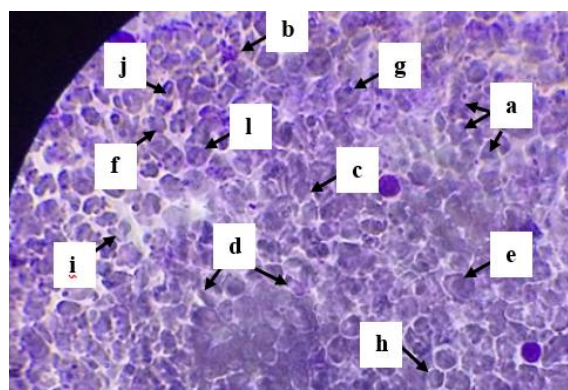
Gambar 5.5 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Normal
 Keterangan a. akantosit b. bintang basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*



Gambar 5.6 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Perlakuan 1
Keterangan a. akantosit b. bintik basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*



Gambar 5.7 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Perlakuan 2
Keterangan a. akantosit b. bintik basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*



Gambar 5.8 Morfologi Eritrosit Pada Kelompok Perlakuan 3
Keterangan a. akantosit b. bintik basofilik c. *burr cell* d. eliptosit e. eritroblas f. granula siderotik g. *heinz body* h. ovalosit i. *schistocyte* j. stomatosit k. *target cell* l. *tear drop*

5.2 Pembahasan

5.2.1 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi terhadap jumlah eritrosit pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok. Hasil uji *Post Hoc Tukey* menunjukkan paparan asap rokok sebanyak 3 batang/hari selama 14 hari pada kelompok kontrol negatif berpengaruh signifikan terhadap penurunan jumlah eritrosit yaitu berkisar antara $6,35-7,41 \times 10^6 \mu\text{l}$ darah dengan rata-rata $6,93 \times 10^6 \mu\text{l}$ (Tabel 5.1). Sedangkan pada kelompok normal dapat diketahui nilai normal jumlah eritrosit ada pada kisaran $7,79-9,48 \times 10^6 \mu\text{l}$ dengan rata-rata jumlah eritrosit pada kelompok ini adalah $8,50 \times 10^6 \mu\text{l}$. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, menurut Smith dan Mangkoewidjojo dalam Dewi (2016), jumlah eritrosit pada tikus putih normal berkisar antara $7,20-9,60 \times 10^6 \mu\text{l}$. Jumlah eritrosit yang rendah pada kelompok kontrol negatif diperkirakan akibat radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok. Radikal bebas merupakan atom, molekul, atau senyawa yang mampu berdiri sendiri dan memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit terluarnya. Radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok diantaranya adalah radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$) yang bersifat sangat reaktif. Asap rokok yang masuk ke dalam tubuh melalui proses inhalasi ke dalam sistem pernafasan akan berlanjut ke sistem sirkulasi darah dan menimbulkan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS akan merusak struktur lipid dan menyebabkan peroksidasi lipid pada membran eritrosit. Oksidasi gugus tiol pada komponen membran juga menyebabkan transport lintas membran terganggu, selain itu, proses oksidasi lipid membran eritrosit ini juga menyebabkan hilangnya

fluiditas dan meningkatkan fragilitas membran sehingga eritrosit mudah mengalami hemolisis (Ratnaningtyas, 2010; Dewi, 2016). Eritrosit yang mengalami hemolisis, tidak akan dihitung sebagai nilai eritrosit. Selain itu, mekanisme kompensasi tubuh dengan meningkatkan eritropoiesis akan menghasilkan eritrosit immatur karena banyaknya kebutuhan yang harus dipenuhi. Eritrosit immatur yang masuk ke dalam sirkulasi juga tidak dihitung sebagai nilai eritrosit pada *hematology analyzer*. Hal ini menyebabkan jumlah eritrosit menurun dari jumlah normal. WHO (2011) mendefinisikan anemia sebagai jumlah eritrosit yang menurun sehingga mengganggu aktivitasnya sebagai pengangkut oksigen.

Kelompok kontrol negatif juga memiliki perbedaan signifikan dengan kelompok kontrol positif. Peningkatan jumlah eritrosit akibat pemberian vitamin E sebagai antioksidan dengan mekanisme *direct radical scavenging* yang secara langsung menetralkan hidrogen peroksida, anion superoksida, dan radikal hidroksil, hasilnya integritas asam lemak pada membran sel akan terjaga sehingga bioaktivitas sel juga terjaga. Saat lipid kehilangan satu molekul hidrogen, maka lipid akan menjadi produk radikal ($L\bullet$) dan akan bereaksi dengan oksigen bebas menghasilkan radikal peroksil ($LOO\bullet$) dan akan terus terjadi reaksi berantai. Vitamin E akan mengganggu reaksi berantai oleh interaksi dengan lipid peroksil ($LOO\bullet$) dengan mendonorkan ion hidrogen dari gugus tokoferol sehingga membentuk radikal hidroperoksida ($LOOH$) yang menyebabkan radikal menjadi stabil (Wibowo, 2012), dari penjelasan ini dapat diketahui peran vitamin E dalam melindungi membran sel eritrosit dari hemolisis dan mencegah eritropoiesis yang berlebihan akibat paparan asap rokok sehingga mampu menjalankan fungsinya secara normal.

Kelompok kontrol negatif terbukti memiliki perbedaan jumlah eritrosit yang signifikan dibandingkan dengan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Peningkatan jumlah eritrosit ini karena peran senyawa polifenol yang terkandung dalam ekstrak daun kemangi. Penelitian yang dilakukan Muhtadi dkk (2014) menyatakan bahwa senyawa polifenol mampu berperan sebagai antioksidan eksogen dengan mendonorkan atom hidrogen dari gugus hidroksilnya kepada radikal bebas agar menjadi radikal bebas yang stabil dan mencegah oksidasi lipid. Ekstrak daun kemangi yang diberikan secara oral menyebabkan kandungan senyawa polifenol melewati proses pencernaan dan selanjutnya diedarkan melalui darah. Senyawa polifenol pada peredaran darah akan menstimulasi ginjal untuk mengeluarkan hormon eritropoietin dan menstimulasi sumsum tulang untuk meningkatkan eritropoiesis untuk menghasilkan eritrosit (Dewi, 2016) Produksi eritrosit perlu dilakukan untuk memenuhi kebutuhan oksigen jaringan (Heryanita, 2018), pada penelitian ini eritropoiesis terjadi karena paparan asap rokok menyebabkan jumlah oksigen dalam jaringan berkurang. Selain dua mekanisme yang telah disebutkan, senyawa polifenol juga berperan dalam mencegah pembentukan ROS melalui mekanisme pengkelat logam Cu dan Fe, dimana Cu dan Fe merupakan katalis dalam reaksi fenton yang berperan dalam mengubah hidrogen peroksida menjadi radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$). Proses pengkelat logam akan menurunkan aktivitas katalitik Cu dan Fe sehingga mencegah terbentuknya radikal hidroksil dan rusaknya membran eritrosit (Hardiningtyas, 2014). Dari data jumlah eritrosit, dapat diketahui bahwa peningkatan jumlah eritrosit beriringan dengan meningkatnya dosis ekstrak

daun kemangi yang diberikan pada tiap kelompok perlakuan, hal ini terjadi karena pada tiap peningkatan dosis berarti terdapat efek antioksidan yang lebih besar.

Hasil penelitian juga menunjukkan adanya perbedaan jumlah eritrosit antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3. Pada kelompok kontrol positif yang diberikan dosis vitamin E sebanyak 1,44 mg/kgBB sebagai dosis pencegahan harian mampu meningkatkan jumlah eritrosit pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok. Peningkatan jumlah eritrosit pada kelompok kontrol positif terjadi karena vitamin E mampu melindungi membran eritrosit dari hemolisis dan mencegah eritropoiesis yang berlebihan sehingga dengan memutus rantai peroksidasi lipid dengan mendonorkan ion hidrogen sehingga mampu menjalankan fungsinya secara normal (Wibowo, 2012). Vitamin E juga terbukti mencegah reaksi perusakan oleh radikal bebas dengan mengatur kadar antioksidan dalam tubuh supaya mendekati level normal sehingga sel tubuh terproteksi dari serangan radikal bebas (Iswara, 2009). Peningkatan ini tidak sebanyak peningkatan yang terjadi pada kelompok perlakuan 1, 2, maupun 3, hal ini karena saat gugus tokoferol mendonorkan hidrogennya untuk mencegah peroksidasi lipid, radikal hidroperoksida menjadi radikal bebas stabil yang tidak akan menyebabkan peroksidasi lipid. Radikal hidroksi peroksida ini mampu bersifat antioksidan kembali saat bertemu dengan reduktan intraseluler, seperti vitamin C. Pada penelitian yang dilakukan oleh Yokus dkk (2005) menyatakan bahwa paparan asap rokok menyebabkan berkurangnya antioksidan dalam plasma, sehingga asupan vitamin E yang diberikan pada kelompok kontrol positif digunakan untuk metabolisme agar tidak sampai terjadi defisiensi antioksidan. Pada penelitian Bruni

dan Trabber (2005) tentang Perubahan Kebutuhan Vitamin E pada Perokok juga disebutkan bahwa perokok memiliki kadar alfa-tokoferol yang rendah, maka asupan alfa-tokoferol akan dengan cepat digunakan untuk menginduksi sitokrom P450 dan melakukan metabolisme asam lemak untuk kemudian menghasilkan energi. Dari penjelasan ini, diketahui bahwa pada kelompok kontrol positif perlu adanya dosis tambahan untuk meningkatkan jumlah eritrosit pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok. Sedangkan pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 peningkatan jumlah eritrosit seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun kemangi yang diberikan, sehingga dapat diketahui bahwa peningkatan dosis juga seiring dengan semakin banyaknya senyawa aktif yang berperan sebagai antioksidan. Senyawa polifenol terbukti mampu menguatkan antioksidan seluler untuk mencegah terjadinya oksidasi enzimatis akibat paparan asap rokok (Hardiningtyas, 2014; Niki, 2015). Daun kemangi diketahui mengandung vitamin A dan C serta mineral berupa fosfor, kalsium, dan besi, senyawa polifenol, dan kandungan lain. Senyawa polifenol telah diketahui mampu melindungi membran eritrosit melalui berbagai mekanisme, sedangkan kandungan besi dan vitamin C berperan dalam pembentukan dan pematangan eritrosit (Sembiring dkk, 2012; Indriati dan Gardjito, 2013).

Aktivitas antioksidan senyawa polifenol ekstrak daun kemangi mampu melindungi membran eritrosit dari oksidasi, mencegah terbentuknya radikal bebas baru, serta mempercepat pembentukan dan pematangan eritrosit. Membran eritrosit yang tidak teroksidasi akan tetap utuh dan terbaca oleh *hematology analyzer* sebagai nilai eritrosit, selain itu, peningkatan eritropoiesis akibat pemberian ekstrak

daun kemangi menghasilkan eritrosit matur yang beredar dalam sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan oksigen jaringan. Meningkatnya jumlah eritrosit ini menandakan bahwa ekstrak daun kemangi mampu mencegah terjadinya anemia.

5.2.2 Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

Hasil penelitian menunjukkan nilai normal kadar hemoglobin pada kelompok normal berada pada rentang 12,2-15,7 gr/dl dengan rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok ini adalah 14,08 gr/dl. Sesuai dengan penelitian sebelumnya, menurut Smith dan Mangkoewidjojo dalam Dewi (2016), kadar hemoglobin pada tikus putih normal berkisar antara 11,1-18,0 gr/dl. Nilai ini tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif yang mendapat perlakuan berupa pemaparan 3 batang rokok/hari selama 14 hari menunjukkan hasil kadar hemoglobin berada pada rentang 11,0-13,6 gr/dl dengan rata-rata kadar hemoglobin 12,18 gr/dl, walaupun dari grafik pada gambar 5.3 dapat dilihat bahwa kelompok kontrol negatif memiliki rata-rata kadar hemoglobin paling rendah diantara 5 kelompok lainnya.

Penurunan kadar hemoglobin terjadi akibat banyaknya komponen radikal bebas yang terkandung pada asap rokok. Ratnaningtyas (2010) menyatakan bahwa jika komponen radikal bebas terhirup dan masuk ke saluran nafas, saat mencapai paru-paru, karbon monoksida sebagai salah satu radikal bebas akan berikatan dengan hemoglobin, akibatnya oksigen tidak mampu berikatan dengan hemoglobin karena afinitasnya yang lebih rendah dan terjadi gangguan fungsi hemoglobin. Selanjutnya, karbon monoksida berdifusi ke dalam kapiler alveolus dan ikut beredar

ke seluruh tubuh. Hal ini menyebabkan keadaan hipoksia. Selain karbon monoksida, radikal bebas lain yang terkandung dalam asap rokok juga dapat menyebabkan stres oksidatif melalui mekanisme peroksidasi lipid, akibatnya terjadi peningkatan fragilitas membran eritrosit yang menyebabkan hemolisis eritrosit. Hemolisis eritrosit menyebabkan hemoglobin terbebas ke dalam plasma sehingga kadar hemoglobin dalam eritrosit menjadi rendah. Hemoglobin yang terlepas dalam plasma rentan teroksidasi dengan radikal bebas. Oksidasi hemoglobin akan menghasilkan methemoglobin dan keadaan ini akan memperparah kondisi hipoksia. Selain itu kondisi hipoksia jaringan karena paparan CO yang masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan penurunan produksi hepcidin, yaitu hormon yang mengontrol absorpsi besi sehingga menurunkan produksi besi dalam plasma yang selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya anemia defisiensi besi. Komponen asap rokok yang lain salah satunya adalah plumbum (Pb) atau timah hitam. Pb dapat mengganggu sistem hematopoetik pada sintesis heme melalui tiga mekanisme, yakni mengganggu penyatuan Glisin dan Suksinil Ko-A, depresi terhadap delta-ALAD, dan melalui gangguan terhadap enzim Ferrokatalase yang berfungsi melekatkan besi (Fe) terhadap protoporfirin yang kemudian menjadi heme sebagai bagian dari hemoglobin. (Ardina dan Monica, 2018).

Eritrosit yang mengalami hemolisis, menyebabkan terbebasnya hemoglobin ke dalam plasma. Selain itu, mekanisme kompensasi tubuh adalah dengan meningkatkan eritropoiesis sekaligus sintesis hemoglobin, sayangnya dengan adanya paparan asap rokok, sintesis heme juga terganggu sehingga hemoglobin yang dihasilkan juga tidak sempurna dan tidak dihitung sebagai kadar hemoglobin

pada *hematology analyzer*. Hal ini menyebabkan kadar hemoglobin menurun dari jumlah normal. WHO (2011) mendefinisikan anemia sebagai konsentrasi hemoglobin eritrosit yang menurun sehingga mengganggu aktivitasnya sebagai pengangkut oksigen.

Kelompok kontrol negatif menunjukkan kadar hemoglobin yang berbeda namun tidak signifikan dengan kelompok kontrol positif yang diberikan vitamin E. Pemberian vitamin E mampu meningkatkan kadar hemoglobin pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok. Peningkatan yang tidak signifikan ini menandakan bahwa pemberian vitamin E telah mampu meningkatkan kadar oksihemoglobin dalam darah sehingga tubuh tidak perlu lagi meningkatkan produksi hemoglobin. Vitamin E berperan sebagai antioksidan dengan mekanisme *direct radical scavenging* yang secara langsung menetralkan hidrogen peroksida, anion superoksida, dan radikal hidroksil, hasilnya integritas asam lemak pada membran sel akan terjaga sehingga bioaktivitas sel juga terjaga. Saat lipid kehilangan satu molekul hidrogen, maka lipid akan menjadi produk radikal ($L\cdot$) dan akan bereaksi dengan oksigen bebas menghasilkan radikal peroksil ($LOO\cdot$) dan akan terus terjadi reaksi berantai. Vitamin E akan mengganggu reaksi berantai oleh interaksi dengan lipid peroksil ($LOO\cdot$) dengan mendonorkan ion hidrogen dari gugus tokoferol sehingga membentuk radikal hidroperoksida ($LOOH$) yang menyebabkan radikal menjadi stabil (Wibowo, 2012), dari penjelasan ini dapat diketahui peran vitamin E dalam melindungi membran sel eritrosit dari hemolisis dan mencegah eritropoiesis yang berlebihan akibat paparan asap rokok sehingga mampu menjalankan fungsinya secara normal.

Kelompok kontrol negatif berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan 3. Namun kelompok kontrol negatif tidak memiliki perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 dan 2, hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) pada kelompok 1 sebesar 50 mg/kgBB dan kelompok 2 sebesar 100 mg/kgBB tidak memberikan pengaruh yang signifikan dalam meningkatkan kadar hemoglobin pada kelompok tikus yang dipapar asap rokok. Sedangkan pada kelompok perlakuan 3 dengan pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) sebesar 200 mg.kgBB didapatkan adanya pengaruh signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan ekstrak. Ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi mampu memberikan efek dalam meningkatkan kadar hemoglobin.

Peningkatan kadar hemoglobin ini disebabkan kandungan senyawa polifenol dalam ekstrak daun kemangi mampu mendonorkan ion hidrogen dari gugus polifenolnya untuk menstabilkan radikal bebas dan mencegah terjadinya oksidasi lipid membran eritrosit, maka hemoglobin juga tidak akan terbebas ke dalam plasma dan mampu menjalankan fungsi normalnya untuk mengangkut oksigen ke seluruh jaringan. Selain melalui mekanisme tersebut, ekstrak daun kemangi yang diberikan secara oral menyebabkan kandungan dari ekstrak daun kemangi yang salah satunya adalah senyawa polifenol melewati proses pencernaan dan selanjutnya diedarkan melalui darah. Senyawa polifenol pada peredaran darah akan menstimulasi ginjal untuk mengeluarkan hormon eritropoietin dan menstimulasi sumsum tulang untuk meningkatkan eritropoiesis untuk menghasilkan eritrosit seiring dengan dimulainya sintesis hemoglobin (Dewi,

2016). Peningkatan kadar hemoglobin pada kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 seiring dengan peningkatan dosis ekstrak daun kemangi yang diberikan berkaitan dengan semakin banyaknya senyawa aktif yang berperan sebagai antioksidan.

Kelompok kontrol positif tidak memiliki perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan 1 dan 2. Sedangkan pada kelompok perlakuan 3 didapatkan adanya pengaruh signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi mampu memberikan efek dalam meningkatkan kadar hemoglobin dengan adanya kandungan senyawa polifenol dengan berbagai mekanisme, seperti mendonorkan atom hidrogennya pada radikal bebas sehingga mencegah terjadinya stress oksidatif yang mampu merusak membran sel eritrosit sekaligus mencegah terjadinya hemolisis. Senyawa polifenol yang masuk ke dalam tubuh juga mampu merangsang sumsum tulang untuk memulai proses eritopoiesis. Pada proses ini juga terjadi sintesis hemoglobin sehingga mampu meningkatkan kemampuan untuk mengurangi hipoksia seluler. Selain itu, Hardiningtyas (2014) dalam penelitiannya menyatakan bahwa senyawa polifenol berperan dalam melindungi antioksidan yang bersifat lipofilik dengan meningkatkan ekspresi gen antioksidan melalui aktivasi *Nuclear Factor Erythroid 2 Related Factor 2* (Nrf2) sehingga terjadi peningkatan gen yang berperan dalam sintesis enzim antioksidan endogen. Senyawa polifenol dari ekstrak daun kemangi diketahui mampu menjaga *heme iron* tetap dalam bentuk ferro sehingga mampu menjalankan fungsinya untuk mengikat oksigen dan menggagalkan oksidasi hemoglobin. Selain itu, daun kemangi diketahui mengandung vitamin A dan C serta mineral berupa fosfor, kalsium, dan besi, senyawa polifenol, dan kandungan lain.

Senyawa polifenol telah diketahui mampu melindungi membran eritrosit melalui berbagai mekanisme, sedangkan kandungan besi dan vitamin C berperan dalam pembentukan dan pematangan eritrosit (Sembiring dkk, 2012; Indriati dan Gardjito, 2013). Besi berperan sebagai katalisator dalam sintesis heme di dalam molekul hemoglobin, vitamin C mempengaruhi absorpsi dan pelepasan besi dari transferrin ke jaringan tubuh. Hal inilah yang mengakibatkan peningkatan kadar hemoglobin pada peningkatan dosis pemberian ekstrak kemangi.

Aktivitas antioksidan senyawa polifenol ekstrak daun kemangi mampu melindungi membran eritrosit dari oksidasi, sehingga hemoglobin tidak akan terbebas ke dalam plasma dan mengalami oksidasi, selain itu, kandungan besi dan vitamin C dalam ekstrak daun kemangi juga membantu mempercepat sintesis heme dan distribusi besi dalam jaringan tubuh. Hal inilah yang mengakibatkan peningkatan kadar hemoglobin dan terbaca pada *hematology analyzer*. Peningkatan kadar hemoglobin sejalan dengan kembalinya fungsi pengangkutan hemoglobin secara normal dan mencegah terjadinya anemia.

Mekanisme vitamin E yaitu meningkatkan eritropoiesis sebagai kompensasi terhadap adanya keadaan hipoksia, menstabilkan metabolisme eritrosit dan mencegah keberlanjutan stress oksidatif dan hipoksia dengan meningkatkan sirkulasi antioksidan dalam tubuh, pada pemberian vitamin E terbukti bahwa dengan dosis pencegahan sebesar 1,44 mg/kgBB mampu menstabilkan metabolisme eritrosit dan menghentikan produksi hemoglobin karena kebutuhan di jaringan sudah terpenuhi. Mekanisme ini juga terjadi pada kelompok perlakuan 1. Pada kelompok perlakuan 2 dan 3 didapatkan hasil peningkatan kadar hemoglobin

yang lebih tinggi, hal ini seiring dengan bertambahnya dosis ekstrak daun kemangi yang mengindikasikan lebih banyaknya senyawa yang bersifat antioksidan. Sayangnya, pada pengamatan morfologi eritrosit, pada kelompok perlakuan 2 dan 3 dapat diamati mulai banyak abnormalitas morfologi, maka dari itu tubuh tetap meningkatkan eritropoiesis untuk membentuk eritrosit yang normal dan hemoglobin yang mampu menjalankan fungsi normalnya.

5.2.3 Perubahan Morfologi Eritrosit pada Tikus Putih Jantan yang dipapar Asap Rokok

Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan asap rokok mampu menyebabkan perubahan pada morfologi eritrosit. Dimana perubahan yang paling banyak terjadi terdapat pada kelompok kontrol negatif. Pada pemberian ekstrak daun kemangi, hal ini dapat diminimalisir. Pada tiap kelompok terdapat abnormalitas berupa akantosit. Akantosit merupakan gambaran abnormal dari eritrosit yang memiliki beberapa tonjolan runcing dengan ukuran yang berbeda pada membran selnya. Akantosit terjadi bila membran eritrosit mengandung banyak kolesterol atau adanya abnormalitas pada plasma lipoprotein. Akantosit juga bisa terjadi akibat kegagalan eritrosit untuk memperbaiki diri akibat oksidasi membran eritrosit, hal ini dilaporkan pada manusia dengan kasus sirosis hati (Kaneko dkk, 2008). Pada penelitian ini, oksidasi membran eritrosit akibat paparan zat kimia yang terkandung dalam asap rokok menimbulkan munculnya gambaran akantosit.

Bintik basofilik ditandai dengan adanya granula basofilik yang menyebar pada sitoplasma eritrosit pada sediaan apusan darah tepi. Gambaran ini menandakan adanya penggumpalan ribosom atau adanya fragmen RNA ribosom yang

mengendap pada sitoplasma eritrosit. Adanya bintik basofilik menandakan adanya penyakit hematologi yang berkaitan dengan eritropoiesis dan proses pematangan eritrosit. Dalam keadaan normal, ribosom akan menghilang pada fase maturasi eritrosit. Kegagalan degradasi ribosom menyebabkan pengendapan sisa ribosom pada eritrosit yang beredar di pembuluh darah dan menyebabkan gambaran bintik basofilik pada pengamatan mikroskopik. Penyebab munculnya gambaran bintik basofilik diantaranya adalah keracunan timah hitam yang menyebabkan inhibisi *pyrimidine-5'-nucleotidase* dan mengakibatkan kegagalan degradasi ribosom dari eritrosit. Keadaan keracunan timah hitam disertai dengan anemia mikrositik hipokromik, namun bisa juga ditemukan pada anemia normositik dan megaloblastik (Sanchez dan Lynch, 2019). Adanya bintik basofilik pada tiap kelompok menandakan pada kelompok normal diduga terjadi penyakit anemia karena sebab selain paparan asap rokok yang tidak diidentifikasi dalam penelitian ini, sedangkan pada 5 kelompok lain membuktikan bahwa kandungan rokok yang salah satunya adalah timah hitam mampu mengganggu proses maturasi eritrosit.

Burr cell adalah bentuk abnormalitas pada membran eritrosit yaitu memiliki beberapa tonjolan pendek dengan bentuk, ukuran, dan jarak yang relatif sama. *Burr cell* muncul sebagai akibat dari perubahan lingkungan dalam sel, pH termasuk karena kontak dengan kaca preparat, metabolisme dalam sel, dan penggunaan bahan kimia. *Burr cell* juga dikaitkan dengan beberapa penyakit, diantaranya adalah uremia dan defisiensi piruvat kinase, tak jarang penyebab munculnya gambaran *burr cell* merupakan artefak akibat krenasi sel. Beberapa komponen seperti asam lemak, lipofosfolipid, obat amfipatik lebih mudah terakumulasi di lapisan lemak

ganda eritrosit dan mengakibatkan bentuk *burr cell* (Gallagher, 2018). Dalam penelitian ini diduga gambaran *burr cell* muncul akibat krenasi sel karena sediaan dibiarkan terlalu lama pada udara bebas dan perubahan pH karena kontak dengan kaca preparat.

Eliptosit merupakan eritrosit yang berbentuk elips bisa nampak seperti telur, batang, hingga pensil, berwarna pucat di bagian tengah dan terjadi pengumpulan hemoglobin di ujung-ujungnya, ujung dari sel elips ini tidak meruncing, melainkan tumpul. Keadaan ini jarang ditemukan, hanya 1% dari preparat apusan darah (Scordino, 2015). Keadaan ini umumnya ditemui pada pasien dengan anemia defisiensi besi dan eliptositis herediter akibat kelainan struktur membran eritrosit, myelodysplasia, anemia megaloblastik, dan talasemia (Ademola dan Abiola, 2016). Pakan tikus yang diberikan dalam penelitian ini mengandung 20% protein kasar, 5% lemak kasar, 3% serat kasar, 5% abu, 0,9% kalsium, 0,6% fosfor, dan 2900 kkal energi. Kekurangan mineral berupa zat besi mungkin terjadi akibat kurangnya asupan mineral dan menimbulkan anemia defisiensi besi sehingga muncul gambaran eliptosit. Pada penelitian Sianturi dkk (2012) dijelaskan bahwa kandungan senyawa saponin diduga mampu mengganggu proses penyerapan besi. Pada kelompok perlakuan 2 dan 3 yang diberikan ekstrak daun kemangi, munculnya gambaran eliptosit diduga karena adanya kandungan salah satu senyawa polifenol, berupa saponin.

Gambaran eritroblas ditandai dengan warna biru keunguan pada bagian tengah eritrosit akibat penumpukan hemoglobin. Kondisi ini terjadi pada fase awal pembentukan sel darah dan menunjukkan kebutuhan eritrosit dalam tubuh sehingga

sumsum tulang memproduksi lebih banyak eritrosit sehingga eritrosit muda pun harus keluar di sirkulasi. Kelainan morfologi eritroblas dapat ditemui pada keadaan anemia, myelofibrosis, talasemia, myeloma, leukemia, limfoma dan hipoksemia kronik (Wahed dan Dasgupta, 2015). Pada pemaparan asap rokok, membran eritrosit teroksidasi sehingga tidak mampu mempertahankan bentuk normalnya dan terjadi lisis eritrosit. Jika hal ini terjadi hingga menyisakan sedikit eritrosit yang utuh, maka disebut sebagai anemia hemolitik. Jumlah eritrosit yang menurun tidak sebanding dengan kebutuhan sel perifer tubuh akan oksigen yang mengalami hipoksia. Sehingga tubuh berusaha melakukan kompensasi terhadap keadaan ini dengan meningkatkan eritropoiesis. Proses ini memaksa eritrosit muda masuk ke sirkulasi untuk memenuhi kebutuhan tubuh. eritroblas yang ditemukan pada kelompok normal menunjukkan adanya regenerasi eritrosit yang normal terjadi, sedangkan pada kelompok kontrol negatif ditemukan banyak eritroblas, hal ini menandakan paparan asap rokok menyebabkan hipoksia jaringan dan menuntut tubuh untuk tetap memenuhi kebutuhannya, sehingga banyak eritrosit muda masuk ke sirkulasi. Jumlah eritroblas menurun pada kelompok kontrol positif dan perlakuan 1, 2 dan 3, hal ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun kemangi mampu mengurangi keadaan hipoksia melalui kandungan senyawa polifenolnya dengan melindungi membran lipid eritrosit supaya tidak mengalami lisis. Senyawa polifenol juga berperan dalam mempertahankan *heme iron* agar tetap dalam bentuk ferro. Adanya senyawa polifenol dalam ikatan ferro+hemoglobin menyebabkan kegagalan oksidasi HbO₂ menjadi methemoglobin, sehingga hemoglobin tetap

berikatan dengan oksigen dan mentransportasikan oksigen ke jaringan perifer (Gebicka dan Banasiak, 2009).

Granula siderotik merupakan granula yang berwarna biru keunguan pada tepi eritrosit dengan ukuran kecil dan bentuk yang berbeda antar granula, umumnya berjumlah hanya 1 atau 2. Granula siderotik mengandung ferritin, mitokondria, atau fagosom yang mengandung ferritin (Sears dan Udden, 2004). Keadaan ini sering ditemukan pada anemia sideroblastik akibat adanya gangguan penggunaan besi, sindrom mielodisplasia, anemia hemolitik, keracunan timah hitam, dan *sickle cell disease* (Lazarchick *dkk*, 2008). Berdasarkan penelitian Dewi (2017) paparan timah hitam mampu mengganggu sistem hematopoetik pada sintase heme dengan mengganggu penyatuan glisin dan suksinil ko-A, depresi enzim delta-ALAD, dan mengganggu enzim ferokatalase sehingga menyebabkan gagalnya perlekatan besi dan protoporfirin, akibat terganggunya 3 mekanisme ini, maka terjadi kegagalan pembentukan senyawa heme. Dalam penelitian ini, pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 diperkirakan terjadi mekanisme kegagalan pembentukan senyawa heme sesuai dengan mekanisme diatas, namun belum diketahui secara pasti akibat munculnya granula siderotik pada kelompok normal karena peneliti tidak meneliti faktor lain yang mungkin menimbulkan munculnya abnormalitas ini.

Heinz body adalah eritrosit dengan kandungan hemoglobin yang terdenaturasi, yaitu keadaan saat protein dan asam nukleat mengalami perubahan akibat adanya tekanan eksternal seperti asam atau basa kuat, pelarut organik, radiasi, atau panas yang menyebabkan perubahan aktivitas sel. Abnormalitas ini

umumnya ditemukan pada defisiensi G6PD dan penyakit genetik yang memicu terjadinya anemia hemolitik. Selain keadaan klinis, konsumsi pakan primata yang mengandung thiosulfat juga mampu menyebabkan kelainan ini. Pada keadaan ketidakseimbangan oksidan dalam tubuh akibat paparan benda asing, hemoglobin menyumbangkan elektronnya pada molekul oksigen, dan menyebabkan peroksidasi lipid yang selanjutnya akan menyebabkan kerusakan sel dan terjadi hemolisis yang mengganggu aktivitas sel (Voet dkk, 2016). Dalam penelitian ini, pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 mungkin terjadi mekanisme pembentukan *Heinz body* akibat gangguan aktivitas sel dari paparan asap rokok, namun belum diketahui secara pasti akibat munculnya *Heinz body* pada kelompok normal karena pakan yang diberikan pada hewan coba tidak mengandung sulfur, selain itu peneliti tidak meneliti faktor lain yang mungkin menimbulkan munculnya abnormalitas ini.

Ovalosit merupakan bentuk eritrosit abnormal, seperti telur, batang, hingga pensil, berwarna pucat di bagian tengah dan terjadi pengumpulan hemoglobin di ujung-ujungnya, ujung dari sel elips ini tidak meruncing, melainkan tumpul. Keadaan ini jarang ditemukan, bentuk abnormal ini hanya ditemukan sebanyak 1% dari preparat apusan darah (Scordino, 2015). Persentase bisa meningkat hingga 10% akibat kanker, talasemia, leukimia, anemia megaloblastik, dan anemia defisiensi besi. Selain itu, penyakit ovalosit herediter menyebabkan terjadinya bentuk oval akibat kelainan dinding pembuluh darah, hal ini menyebabkan anemia karena sel darah memiliki fragilitas yang tinggi sehingga mudah terjadi hemolisis (Tkachuk dan Hirschmann, 2007). Bentuk ovalosit pada kelompok kontrol negatif,

kontrol positif, dan kelompok perlakuan 3 ditemukan dalam jumlah yang sedikit, diduga hal ini karena kesalahan pada pembuatan apusan darah sehingga memunculkan 1% abnormalitas berupa ovalosit pada preparat apusan darah.

Schistocyte merupakan kepingan eritrosit yang tidak memiliki warna pucat pada bagian tengahnya, berbentuk irregular, tepi bergerigi, dan memiliki 2 ujung yang runcing, beberapa bentuk dari *schistocyte* diantaranya adalah triangular, *helmet cell*, serta bentuk koma. *Schistocyte* berasal dari fragmentasi mekanis eritrosit karena adanya hambatan dalam pembuluh darah, seperti gumpalan fibrin, katup jantung buatan atau penyakit intravascular seperti *Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* (TTP) dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Barcellini dan Fattizzo, 2015). Dalam penelitian lain, anemia akibat defisiensi vitamin B12 mampu menghambat pematangan seluruh sel pada sumsum tulang dan memicu terjadinya anemia hemolitik akibat eritropoiesis yang tidak efektif. Destruksi prematur eritrosit ini menyebabkan eritrosit terperangkap dalam pembuluh darah kecil dan merangsang fagositosis sel melalui mekanisme pertahanan tubuh (Panchabhai *dkk*, 2016). Pada perokok, jaringan perifer mengalami hipoksia sehingga tubuh harus mengkompensasi dengan memberikan asupan oksigen yang cukup. Maka, aliran darah akan meningkat dan berpotensi merusak dinding pembuluh darah. Akibatnya, terjadi penumpukan platelet dan terbentuk mikrotrombus yang mendesak pembuluh darah dan menyebabkan hancurnya eritrosit sehingga terlihat gambaran *schistocyte* pada sediaan apus darah. Pada paparan rokok jangka panjang, pembentukan mikrotrombi menyebabkan

penumpukan lemak dan kolesterol sehingga terbentuk plak pada pembuluh darah yang akan menurunkan fluiditas eritrosit. (Rahman, 2012).

Pada kelompok normal yang tidak dipapar asap rokok, mungkin saja terdapat penumpukan lemak dan kolesterol yang bisa memicu timbulnya mikrotrombi. Sedangkan pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, perlakuan 1, 2, dan 3 diduga karena terjadi penumpukan platelet akibat kerusakan dinding pembuluh darah yang menyebabkan terjadinya mikrotrombi. Penumpukan mikrotrombi ini menyebabkan hemolisis eritrosit dan menunjukkan gambaran *schistocyte*. Kemungkinan lain adalah terjadi anemia defisiensi vitamin B12 sehingga terjadi gangguan dalam proses eritropoiesis, selain itu proses eritropoiesis yang terlampaui cepat akibat keadaan hipoksia yang diakibatkan oleh paparan asap rokok juga dapat menunjukkan gambaran *schistocyte* pada sediaan apus darah.

Stomatosit merupakan kelainan dengan bentuk eritrosit yang ditandai dengan gambaran seperti mulut yang terbuka di daerah sentral. Keadaan ini biasanya terjadi pada pasien alkoholisme, penyakit stomatositosis herediter, penyakit hepatobilier, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit paru obstruktif, bisa juga akibat artefak akibat proses pengeringan hapusan darah yang terlalu lambat dalam lingkungan yang lembab (Firani, 2018), selain itu perubahan permeabilitas eritrosit terhadap natrium menyebabkan perubahan volume eritrosit dan menimbulkan gambaran stomatosit, hal ini menyebabkan fragilitas osmotik meningkat (Jones, 2009). Pada penelitian oleh Sikdar (2017), disebutkan bahwa perokok memiliki 5-6% lebih banyak gambaran stomatosit pada apusan darah tepi, hal ini karena terjadinya perubahan struktur membran eritrosit pada perokok.

Sejalan dengan penelitian tersebut, pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 ditemukan gambaran abnormal berupa *stomatosit* akibat perubahan struktur membran eritrosit yang menjadi lebih rentan mengalami hemolisis. Sedangkan adanya gambaran stomatosit pada kelompok normal belum diketahui secara pasti penyebabnya.

Target cell merupakan gambaran eritrosit yang memiliki hemoglobinisasi sentral pada daerah yang pucat. Kelainan ini dijumpai pada penyakit hemoglobinopati dan pada penyakit hati. Luas permukaan *target cell* lebih besar daripada eritrosit normal. pada penyakit hemoglobinopati, kadar hemoglobin dalam eritrosit menurun dari jumlah normal, misalnya pada anemia defisiensi besi, talasemia, dan anemia sel sabit. Sedangkan pada penyakit hati umumnya terjadi peningkatan kadar kolesterol dan fosfolipid pada membrane eritrosit (Firani, 2018). Pemberian pakan hewan coba pada penelitian ini mengandung 20% protein kasar, 5% lemak kasar, 3% serat kasar, 5% abu, 0,9% kalsium, 0,6% fosfor, dan 2900 kkal energi. Kekurangan mineral berupa zat besi mungkin terjadi akibat kurangnya asupan mineral dan menimbulkan anemia defisiensi besi sehingga muncul gambaran *target cell* pada kelompok kontrol negatif dan kelompok normal walau dalam jumlah yang kecil. Pada kelompok kontrol negatif didapati kadar hemoglobin yang rendah akibat paparan asap rokok dan menyebabkan kegagalan hemoglobin mengikat oksigen, hal ini mungkin menyebabkan munculnya gambaran *target cell*.

Tear-drop adalah gambaran eritrosit seperti tetesan air mata. Umumnya terjadi akibat adanya kelainan mielofibrosis, anemia defisiensi besi, anemia pernisiiosa, dan anemia karena penyakit ginjal (Firani, 2018). Selain itu, disebutkan

bahwa saat eritrosit mengandung *inclusion body*, maka bagian sel yang mengandung *inclusion body* tidak dapat melewati sirkulasi dan terjepit, hal ini menyebabkan eritrosit tidak mampu mempertahankan bentuk normalnya dan menyebabkan gambaran seperti ekor (Jones, 2009). Pada kelompok kontrol positif, kontrol negatif, kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 mayoritas ditemukan *inclusion body* seperti granula siderotik dan *Heinz body*, hal ini sejalan dengan teori diatas bahwa sel yang mengandung *inclusion body* tidak mampu melewati sirkulasi dan terjadi kegagalan dalam mempertahankan bentuk normalnya.

Penelitian mengenai manfaat ekstrak daun kemangi sebagai antioksidan akibat senyawa polifenol yang dikandungnya terbukti berpengaruh terhadap jumlah dan morfologi eritrosit serta kadar hemoglobin tikus yang dipapar asap rokok. Namun, belum diketahui secara pasti senyawa aktif yang berperan sebagai antioksidan karena tidak dilakukan uji fitokimia. Selain itu, pembuatan sediaan apus darah yang kurang sesuai dengan prosedur juga berpengaruh terhadap preparat sediaan yang dihasilkan.

5.3 Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Pencegahan Anemia (Tinjauan Pada Jumlah dan Morfologi Eritrosit serta Kadar Hemoglobin) Pada Tikus yang dipapar Asap Rokok dalam Tinjauan Keislaman

Proses pemanfaatan bahan sebagai kandidat obat alternatif tentunya melewati berbagai proses, salah satunya adalah pengujian pada subjek non-manusia, seperti bakteri atau hewan coba lain sebelum dilakukan kepada manusia (Meles, 2010). Tujuannya untuk mengumpulkan data berupa khasiat, toksisitas, dan informasi mengenai farmakokinetik (Jawi, 2014). Dalam penelitian ini, dilakukan pada subjek

tikus dengan mengumpulkan data berupa khasiat bahan berupa ekstrak daun kemangi sebagai antioksidan.

Allah telah menumbuhkan berbagai tumbuhan di muka bumi ini, sesuai dengan firmanNya dalam Alquran Surat Thaha ayat 53

اللَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِّن نَّبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾ (طه: ٥٣)

“Yang telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan Yang telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka Kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam.” (QS. Thaha: 53) (Departemen Agama RI, 2015).

Ditafsirkan dari kitab *Zubdatut Tafsir min Fathil Qadir*, Allah telah menjadikan bumi yang terhampar ini sebagai tempat hidup manusia dengan segala kemudahan yang telah Ia berikan. Allah juga telah menunjukkan jalan yang mudah untuk dilalui, menurunkan air hujan, serta menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang bermacam bau, aroma, dan rasanya sebagai rezeki yang dapat dikonsumsi. Dalam penelitian ini, digunakan daun kemangi untuk mengetahui perannya sebagai antioksidan karena kandungan senyawa polifenolnya. Selain itu, kandungan minyak atsiri membuat tanaman ini berbau harum, sejalan dengan salah satu ayat dalam Alquran yaitu Surat Ar-Rahman ayat 12 yang berbunyi

وَ الْحَبُّ ذُو الْعَصْفِ وَ الرَّيْحَانُ ﴿١٢﴾ (الرحمن: ١٢)

“Dan biji-bijian yang berkulit dan bunga-bunga yang harum baunya.” (QS. Ar-Rahman: 12) (Departemen Agama RI, 2015).

Dalam Tafsir Jalalain, (الْحَبُّ ذُو الْعَصْفِ) dimaknai dengan biji-bijian yang ada tangkainya. Lalu (الرَّيْحَانُ) digambarkan sebagai daun-daunan yang harum wanginya. Dalam kitab *Zadul Ma'ad fi Hadi Khoiril 'Ibad* dijelaskan bahwa penggunaan wewangian akan menimbulkan kesenangan bagi diri sendiri dan orang lain yang bergaul disekitarnya. Selain itu, dalam *Tafsir fi Dzilalil Qur'an* dijelaskan bahwa Allah memberikan makanan sebagai sumber kekuatan untuk penghuni bumi. Tanaman berbau harum yang tumbuh di bumi bisa dimanfaatkan menjadi santapan untuk manusia maupun binatang atau hanya menjadi kesenangan semata bagi manusia (Yasin, 2008). Syaikh Abdurrahman bin Nashir as-Sa'di menafsirkan firman Allah ini adalah segala macam rezeki yang telah Ia karuniakan kepada hambaNya yang dapat dikonsumsi. Termasuk tumbuh-tumbuhan yang berbau harum sebagai sesuatu yang menyenangkan hati dan menyegarkan jiwa. Berdasarkan beberapa tafsir ayat diatas, suatu penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi bahan-bahan tradisional yang terkandung dalam Alquran dan Hadis sekaligus bermanfaat sebagai obat. Salah satu daun yang dimaksud dalam Alquran Surat Ar-Rahman ayat 12 dalam kata (الرَّيْحَانُ) adalah spesies *Ocimum* atau yang dikenal dengan kemangi (Marwat dkk, 2009).

Proses pembuatan ekstrak daun kemangi memanfaatkan alkohol sebagai pelarut. Menurut Komisi Fatwa Majelis Ulama Indonesia (2018), penggunaan alkohol atau etanol yang bukan berasal dari industri khamr, baik merupakan hasil sintesis kimiawi ataupun industri fermentasi non khamr untuk obat-obatan cair

maupun non-cair hukumnya boleh dengan syarat tidak membahayakan bagi kesehatan, tidak ada penyalahgunaan, aman dan sesuai dosis, serta tidak digunakan secara sengaja untuk membuat mabuk. Ulama mazhab Syafi'i menguatkan pendapat ini dengan pernyataan bolehnya menggunakan obat yang mengandung alkohol dengan kadar yang sedikit dan dengan syarat alkoholnya telah larut atau terurai, yang ditandai dengan tidak adanya pengaruh terhadap rasa, warna, dan bau obat sehingga bila diminum tidak lagi memabukkan (Al-Syarbini, 1992)

Senyawa polifenol yang terkandung dalam ekstrak daun kemangi mampu melindungi membran protein eritrosit dari kerusakan dan menjaga agar hemoglobin tidak lepas dari eritrosit sehingga mampu menjalankan fungsi sebagai pengangkut oksigen ke seluruh tubuh (Wibowo, 2012; Gebicka dan Banasiak, 2009). Peristiwa ini menunjukkan kebesaran Allah dan keajaiban ciptaan Allah. Keseimbangan dalam tubuh diatur sedemikian rupa agar tubuh tetap mampu menjalankan fungsi fisiologisnya. Ayat yang menjelaskan mengenai fungsi homeostasis tubuh terdapat dalam Alquran Surat Fussilat ayat 53

سُنُرِيهِمْ ءَايَاتِنَا فِي أَلْءَأَفَاقِ وَفِي أَنفُسِهِمْ حَتَّىٰ يَتَبَيَّنَ لَهُمْ أَنَّهُ ٱلْحَقُّ ۗ أَوَلَمْ يَكْفِ بِرَبِّكَ
 أَنَّهُ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ شَهِيدٌ ﴿٥٣﴾ (فصلت: ٥٣)

"Kami akan memperlihatkan kepada mereka tanda-tanda (kebesaran) Kami di segenap penjuru dan pada diri mereka sendiri, sehingga jelaslah bagi mereka bahwa Al-Qur'an itu adalah benar. Tidak cukupkah (bagi kamu) bahwa Tuhanmu menjadi saksi atas segala sesuatu?" (QS. Fussilat: 53) (Departemen Agama RI, 2015).

Ayat lain yang menjelaskan mekanisme homeostasis adalah QS. Al-Mulk ayat 3

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَاوَاتٍ طِبَاقًا مَّا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفْوُتٍ ۗ فَأَرْجِعِ الْبَصَرَ
هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾ (المالك: ٣)

“Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. Kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, adakah kamu lihat sesuatu yang tidak seimbang?” (QS. Al-Mulk: 3) (Departemen Agama RI, 2015).

Kalimat *تَفْوُتٍ* *مِن تَفْوُتٍ* *مِن تَفْوُتٍ* yang berarti “Kamu sekali-kali

tidak melihat pada ciptaan Tuhan Yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang” ditafsirkan oleh Syaikh Dr. Muhammad Sulaiman Al Asyqar dengan arti segala sesuatu yang telah diciptakan Allah tidak saling bertolak belakang, namun semuanya diciptakan dengan seimbang, serasi, teliti dan tanpa kecacatan yang menunjukkan pada kekuasaan-Nya hingga kita tidak mampu menemukan ketidaksempurnaan ciptaan-Nya baik yang kecil maupun yang besar (Kementerian Agama RI, 2009). Dalam penelitian ini, ketidakseimbangan sengaja dibuat oleh manusia dengan memberikan paparan asap rokok yang menyebabkan rusaknya eritrosit dan menurunkan kemampuannya untuk mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Namun, atas kuasa Allah, ketidakseimbangan ini mampu diatasi dengan mekanisme kompensasi dengan produksi eritrosit baru sehingga memungkinkan distribusi oksigen ke seluruh tubuh menjadi normal kembali.

Paparan asap rokok yang terbukti mampu menurunkan fungsi fisiologis tubuh. Hal ini merupakan salah satu dampak buruk yang ditimbulkan dari merokok, Allah telah melarang manusia untuk meninggalkan hal yang buruk, sesuai dengan firmanNya dalam QS. Al-A’raf ayat 157, Allah berfirman

الَّذِينَ يَتَّبِعُونَ الرَّسُولَ النَّبِيَّ الْأُمِّيَّ الَّذِي يَجِدُونَهُ مَكْتُوبًا عِنْدَهُمْ فِي التَّوْرَةِ وَالْإِنْجِيلِ
يَأْمُرُهُمْ بِالْمَعْرُوفِ وَيَنْهَاهُمْ عَنِ الْمُنْكَرِ وَيُحِلُّ لَهُمُ الطَّيِّبَاتِ وَيُحَرِّمُ عَلَيْهِمُ الْخَبِيثَاتِ
وَيَضَعُ عَنْهُمْ إِصْرَهُمْ وَالْأَغْلَالَ الَّتِي كَانَتْ عَلَيْهِمْ ۗ فَالَّذِينَ ءَامَنُوا بِهِ وَعَزَّرُوهُ وَنَصَرُوهُ
وَاتَّبَعُوا النُّورَ الَّذِي أُنزِلَ مَعَهُ ۗ لَا أُوتِيكَ هُمْ الْمُفْلِحُونَ ﴿١٥٧﴾ (الأعراف: ١٥٧)

“(Yaitu) orang-orang yang mengikut Rasul, Nabi yang ummi yang (namanya) mereka dapati tertulis di dalam Taurat dan Injil yang ada di sisi mereka, yang menyuruh mereka mengerjakan yang ma'ruf dan melarang mereka dari mengerjakan yang mungkar dan menghalalkan bagi mereka segala yang baik dan mengharamkan bagi mereka segala yang buruk dan membuang dari mereka beban-beban dan belenggu-belenggu yang ada pada mereka. Maka orang-orang yang beriman kepadanya, memuliakannya, menolongnya dan mengikuti cahaya yang terang yang diturunkan kepadanya (Al Quran), mereka itulah orang-orang yang beruntung.” (QS. Al-A'raf: 157) (Departemen Agama RI, 2015).

Dijelaskan dalam Tafsir Al-Mukhtashar bahwa Allah menyuruh pengikut Nabi Muhammad untuk melakukan sesuatu yang diketahui merupakan sebuah kebaikan dan mendatangkan keselamatan, melarang melakukan yang jelas merupakan keburukan menurut akal sehat dan fitrah. Maha orang-orang ini adalah termasuk orang-orang yang beruntung dan akan mendapat apa yang diinginkan serta dijauhkan dari apa yang ditakutkan. Keburukan yang disebabkan oleh zat beracun dalam rokok diantaranya adalah penyakit yang merusak sistem tubuh dan lebih jauh akan menjerumuskan perokok dalam kebinasaan. Diceritakan bahwa pada masa Khalifah Utsmani pada abad ke-12 Hijriyah merokok pernah dilarang, orang yang merokok dikenakan sanksi, dan rokok yang beredar disita pemerintah untuk kemudian dimusnahkan. Pengharaman rokok ini disepakati oleh ulama dan dokter pada masa itu dengan pertimbangan banyaknya penyakit akibat merokok dan bahkan menyebabkan kematian mendadak (Yassin, 2019).

Penelitian yang dilakukan pada hewan dengan memberikan penyakit buatan dan memberi obat dilanjutkan dengan membunuh dan memanfaatkan organnya untuk kepentingan ilmu pengetahuan dijelaskan dalam *Irsyaadat Litthobibil Muslim* (2000) bahwa hukumnya boleh dengan alasan kebaikan yang didapat akan lebih banyak dan bisa dimanfaatkan hasilnya di waktu yang akan datang. Dalam penelitian, peneliti harus bersikap baik terhadap hewan coba hingga proses pembunuhannya pun diberi tuntunan oleh nabi, dalam sabdanya

وَعَنْ شَدَّادِ بْنِ أَوْسٍ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ:

(إِنَّ اللَّهَ كَتَبَ الْإِحْسَانَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ, فَإِذَا قَتَلْتُمْ فَأَحْسِنُوا الْقِتْلَةَ,

وَإِذَا ذَبَحْتُمْ فَأَحْسِنُوا الذَّبْحَةَ, وَلِيُحَدِّدَ أَحَدُكُمْ شَفْرَتَهُ, وَلِيُرِخَ ذَبِيحَتَهُ) رَوَاهُ مُسْلِمٌ

“Dari Syaddad Ibnu Aus bahwa Rasulullah Shallallaahu 'alaihi wa Sallam bersabda: "Sesungguhnya Allah mewajibkan berbuat kebaikan terhadap segala sesuatu. Maka jika engkau membunuh, bunuhlah dengan cara yang baik dan jika engkau menyembelih, sembelihlah dengan cara yang baik, dan hendaklah di antara kamu mempertajam pisaunya dan memudahkan (kematian) binatang sembelihannya." (H.R. Muslim) (Al-Asqalani, 2010)

Penelitian mengenai ekstrak daun kemangi untuk mencegah penyakit anemia pada perokok dengan mekanisme meningkatkan eritropoiesis untuk mempertahankan jumlah eritrosit yang sehat dan mengandung cukup hemoglobin untuk mengangkut oksigen dan diedarkan ke seluruh tubuh untuk mengatasi keadaan hipoksia akibat bahan kimia yang terkandung dalam asap rokok ini bermanfaat bagi kemajuan Islam, karena dengan berkurangnya angka penyakit dan kematian akibat merokok, maka akan banyak orang menjadi lebih produktif untuk mencari dan mengembangkan ilmu pengetahuan, seperti disebutkan dalam hadis

وَعَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ:
 (الْمُؤْمِنُ الْقَوِيُّ خَيْرٌ وَأَحَبُّ إِلَى اللَّهِ مِنَ الْمُؤْمِنِ الضَّعِيفِ وَفِي كُلِّ خَيْرٍ إِحْرَاصٌ عَلَى
 مَا يَنْفَعُكَ وَاسْتَعِينِ بِاللَّهِ وَلَا تَعْجِزْ وَإِنْ أَصَابَكَ شَيْءٌ فَلَا تَقُلْ: لَوْ أَنِّي فَعَلْتُ كَذَا
 كَذَا وَكَذَا وَلَكِنْ قُلْ قَدَّرَ اللَّهُ وَمَا شَاءَ فَعَلَ فَإِنَّ لَوْ تَفْتَحُ عَمَلَ الشَّيْطَانِ)
 أَخْرَجَهُ مُسْلِمٌ

“Dari Abu Hurairah Radliyallaahu 'anhu bahwa Rasulullah Shallallaahu 'alaihi wa Sallam bersabda: "Orang mukmin yang kuat lebih baik dan lebih dicintai Allah daripada orang mukmin yang lemah dan masing-masing mempunyai kebaikan. Gemarlah kepada hal-hal yang berguna bagimu. Mintalah pertolongan kepada Allah dan janganlah menjadi lemah. Jika engkau ditimpa sesuatu jangan berkata: Seandainya aku berbuat begini maka akan begini dan begitu. Tetapi katakanlah: Allah telah mentakdirkan dan terserah Allah dengan apa yang Dia perbuat. Sebab kata-kata seandainya membuat pekerjaan setan." (H.R Muslim) (Al-Asqalani, 2010)

Dalam hadis ini dapat disimpulkan bahwa mukmin yang kuat baik fisik maupun mentalnya lebih memungkinkan untuk menjadi produktif dalam mencari ilmu agama maupun pengetahuan, ini menjadi bekal untuk kemajuan bangsa Indonesia dan mengharumkan agama Islam karena mampu melahirkan banyak cendekiawan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa

1. Pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat mencegah terjadinya anemia pada tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok
2. Pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat berpengaruh terhadap jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok
3. Pemberian ekstrak daun kemangi (*Ocimum citriodorum*) dapat menghambat penurunan jumlah eritrosit secara signifikan pada dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB, menghambat penurunan kadar hemoglobin secara signifikan pada dosis 100 dan 200 mg/kgBB dan tidak signifikan pada dosis 50 serta menghambat perubahan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok pada dosis 50 mg/kgBB

6.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, terdapat beberapa saran yaitu

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui senyawa aktif utama yang berperan sebagai antioksidan dan efektif menghambat penurunan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin serta menghambat perubahan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok.

2. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui dosis efektif yang dapat berperan dalam menghambat penurunan jumlah eritrosit dan kadar hemoglobin serta menghambat perubahan morfologi darah tikus wistar jantan yang dipapar asap rokok serta dosis toksik yang akan memperburuk keadaan saat diberikan ekstrak.
3. Pembuatan sediaan apus darah dilakukan sesuai prosedur supaya tidak menjumpai banyak kelainan morfologi akibat adanya artefak dalam sediaan apus darah.
4. Perlu dilakukan penelitian serupa dengan desain penelitian selain *posttest only control group* untuk mengetahui perubahan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan morfologi eritrosit pada waktu tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

- Ademola, A.S. dan Abiola O.A. 2016. *Morphologic Evaluation of Anemia-1*. Nigeria: Biology and Medicine (Aligarh) 8(6):1-7
- Adyitia, A., Untari, E.K., Wahdaningsih, S. 2014. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Buas-buas (Premna cordifolia. LINN) Terhadap Kadar MDA Tikus Wistar Jantan Pasca Paparan Asap Rokok*. Jurnal Fitofarmaka Indonesia 1(2): 35-42
- Ahumibe, A.A. dan Braide, V.B. 2009. *Effect of Gavage Treatment with Pulverized Garcinia kola Seeds on Erythrocyte Membrane Integrity and Selected Haematological Indices in Male Albino Wistar Rats*. Nigerian Journal of Physiological Sciences 24(1): 47-52
- Aini dan Hardani. 2017. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Kemangi (Ocimum Citriodorum) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Shigella dysenteriae*. Media of Medical Laboratory Science 1(1): 1-4
- Aji, A, Maulinda, L. dan Amin, S. 2015. *Isolasi Nikotin dari Puntung Rokok Sebagai Insektisida*. Jurnal Teknologi Kimia Unimal 4(1):100-120
- Al-Asqalani, I.H. *Bulughul Maram*. Hakim, I.M. (penerjemah) 2010. *Bulughul Maram: Panduan Lengkap Masalah Fiqih, Akhlak, dan Keutamaan Amal*. Jakarta: Mizan Pustaka
- Al-Asyqar, M.S. *Zubdatut Tafsir Min Fathil Qadir* زُبدَةُ التفسير من فتح القدير بحامش مصحف المدينة المنورة. Musthofa, D (penerjemah) diakses di (<https://tafsirweb.com/11031-quran-surat-al-mulk-ayat-3.html>)
- Al-Ghurabi. 2014. *Study The Analgesic and Sedative Effect of Ocimum basilicum Alcoholic Extract In Male Rats*. Diyala Agricultural Sciences Journal 6(1): 9-22
- Al-Jauziyah, I.Q. 1986. *Zadul Ma'ad fi Hadi Khairil 'Ibad*. Beirut: Muasassah Ar-Risalah
- Al-Mahalli, J. dan As-Suyuthi, J. *Tafsir Jalalain*. Bakar, B.A (penerjemah) Jakarta: Sinar Baru Algesindo
- Ali, A.A., Ismoyowati, dan Indrasanti. 2013. *Jumlah Eritrosit, Kadar Hemoglobin, dan Hematokrit pada Berbagai Jenis Itik Lokal Terhadap Penambahan Probiotik dalam Ransum*. Jurnal ilmiah peternakan 1(3)
- Al-Syarbini. *Mughnil Muhtaj*. Jilid 5 halaman 518. Beirut: Dar al-Kitab al-Alamiyah. Tafsir diakses di (<https://almanhaj.or.id/4275-hukum-mengkonsumsi-alkohol-yang-ada-dalam-makanan-dan-obat-obatan.html>)

- As-Sa'di. تيسير الكريم الرحمن في تفسير كلام المنان
 Suhendrik, U (penerjemah) diakses di (<https://tafsirweb.com/10360-quran-surat-ar-rahman-ayat-12.html>)
- Alviventiasari, R. 2012. *Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Jus Mengkudu (Morinda citrifolia L) terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Galur Wistar (Rattus norvegicus) yang Diberi Paparan Asap Rokok*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
- Amalia, M.N. 2017. *Analisis Pengaruh Konsumsi Rokok Terhadap Produktivitas Tenaga Kerja di Indonesia*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ekonomi Universitas Negeri Yogyakarta
- Amiruddin, R. 2018. *Metabolite Profiling Berbagai Ekstrak Daun Chrysophyllum caimito L. Menggunakan UPLC-QTOF-MS/MS*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Ardillah, Y. 2016. *Faktor Risiko Kandungan Timbal di Dalam Darah*. Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat 7(3): 150-155
- Ardina, R dan Monica, V.A. 2018. *Profil Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit Pada Perokok Aktif di Kelurahan Tanjung Pinang Kota Palangka Raya*. Jurnal Surya Medika 4(1):56-66
- Ardina, R dan Rosalinda, S. 2018. *Morfologi Eosinofil pada Apusan Darah Tepi Menggunakan Pewarnaan Giemsa, Wright, dan Kombinasi Wright-Giemsa*. Jurnal Surya Medika 3(2): 5-12
- Arifin, B dan Ibrahim, S. 2018. *Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid*. Padang: Jurnal Zarah 6(1)
- Ar-Rifa'i, M.N. 2000. *Ringkasan Tafsir Ibnu Katsir, Jilid 3*. Jakarta: Gema Insani.
- Arsyad, A.B. 2014. *Analisis Pengaruh Waktu Pemanasan Terhadap Degradasi Aktivitas Antioksidan Pada Daun Kangkung Air (Ipomoea aquatica Forsk)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ilmu Tarbiyah dan Keguruan Institut Agama Islam Negeri Walisongo, Semarang
- Asscalbiass. 2011. *Buku Panduan Praktikum Biokimia Kedokteran Blok Hematoimunologi*. Purwokerto: Laboratorium Biokimia Universitas Jenderal Soedirman.
- Balitbang Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar; RISKESDAS*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI
- Balitbang Kemenkes RI. 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI

- Barcellini, W dan Fattizzo B. 2015. *Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia*. Italy: Hindawi
- Baz, A.A.A. *Kitab Al-Fatawa Asy-Syar'iyah Fi Al-Masa'il Al-Ashriyyah Min Fatawa Ulama Al-Balad Al-Haram*. Al-Juraisy, Khalid, Hamzah, A., Yahya, H., 'Aini, M. (penerjemah) 2005. *Fatwa-Fatwa Terkini*. Jakarta: Darul Haq, Penyusun Khalid Al-Juraisy, Edisi Indonesia Fatwa-Fatwa Terkini
- BPOM. 2016. *Remaja, Tembakau, dan Rokok*. Jakarta: Sentra Informasi Keracunan Nasional. Pusat Informasi Obat dan Makanan.
- Bruni, R.S. dan Trabber, M.G. 2005. *Cigarette Smoke Alters Human Vitamin E Requirements*. *Journal Nutrition* 135: 671-674
- Cahyani, D.I. 2017. *Uji Stabilitas Vitamin C pada Sediaan Minuman Bervitamin dengan Metode Potensiometri*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, Malang
- Campbell. 2012. *Buku Ajar Biologi*. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Centers of Disease Control and Prevention. 2015. *Smoking and Tobacco Use*. USA: Department of Health and Human Services
- Chinedu, E., Arome, D., Ameh, F.S., dan Jacob, D.L. 2015. *An Approach to Acute, Subacute, Subchronic, and Chronic Toxicity Assessment in Animal Models*. *Toxicology International* 22(2): 83-87
- Christianty, T.D.R. 2017. *Profil Hematologis Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwungan (Ficus hispida L.f.)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Teknobiologi Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya Yogyakarta, Yogyakarta
- Dameuli, S., Ariyadi, T., Nuroini, F. 2018. *Perbedaan Kadar Hemoglobin Menggunakan Hb Meter, Spektrofotometer dan Hematology Analyzer pada Sampel Segera Diperiksa dan Ditunda 20 Jam*. Universitas Muhammadiyah Semarang
- Darmawan, 2014. *Kapita Selekta Hematologi Edisi 4*. Jakarta: EGC
- Daulay, M.C.G. 2013. *Morfologi Eritrosit Pada Sediaan Apus Darah Tepi (SADT) Sampel dengan Hasil Pemeriksaan One Tube Osmotic Fragility Test (OTOFT) Positif*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung
- Denny, K.H. dan Stewart, C.W. 2017. *A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development, Second Edition. Chapter 5: Acute, Subacute,*

Subchronic, and Chronis General Toxicity Testing for Preclinical Drug Development. United States: Elsevier

- Departemen Agama RI. 2015. *Al-Quran Terjemahan.* 2015. Bandung: CV Darus Sunnah
- Departemen Kesehatan. 2012. *Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT 2012). Pedoman Penanggulangan Anemia Gizi untuk Remaja Putri dan Wanita Usia Subur.* Jakarta: Balitbang Kemenkes
- Dewi, F.K. 2016. *Efek Ekstrak Kulit Buah Rambutan Terhadap Jumlah Eritrosit, Kadar Hemoglobin, dan Hematokrit Tikus Putih yang Dipapar Asap Rokok.* Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Semarang
- Dewi, S.N.K. 2017. *Kadar Hemoglobin pada Sopir Truk Trailer: Studi Kasus di Desa Temuwulan Kecamatan Perak Kabupaten Jombang.* Karya Tulis Ilmiah. Tidak diterbitkan. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Insan Cendekia Medika Jombang
- Dhale, D.A., Birari, A.R. dan Dhulgande, G.S. 2010. *Preliminary Screening of Antibacterial and Phytochemical Studies of Ocimum americanum Linn..* Journal of Ecobiotechnology
- Diederich, L., Suvorava, T., Sansone, R., Keller, T. C. S., Barbarino, F., Sutton, T. R., Kramer, C.M., Lückstädt, W., Isakson, B.E., Gohlke, H., Feelisch, M., Kelm M. dan Cortese-Krott, M.M. 2018. *On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability.* Germany: Frontiers in Physiology
- Dinas Kesehatan Provinsi Aceh. 2019. *Hidup Sehat Tanpa Rokok* (<https://dinkes.acehprov.go.id/news/read/2019/07/05/99/hidup-sehat-tanpa-rokok.html>)
- Dugdale D. 2012. *Idiopathic Aplastic Anemia.* Medlineplus. (<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000554.html>)
- Duhita, F dan Rahmawati N.I. 2019. *Dampak Kesehatan Anak Pada Periode Embrio, Janin, Bayi, dan Anak Usia Sekolah dengan Ayah Perokok.* Yogyakarta: Jurnal Kesehatan Vokasional 4(1)
- El-Soud, N. H. A., Deabes, M., Lamia, A.E. dan Khalil M.. 2015. *Chemical Composition and Antifungal Activity of Ocimum basilicum L. Essential Oil.* Macedonian Journal of Medicinal Services 3(3): 374-379
- Erviana, L., Abdul, M. dan Ahmad, N. 2016. *Uji Aktivitas Antiradikal Bebas Ekstrak Etanol Daun Kemangi (Ocimum basilicum L.) dengan Menggunakan Metode DPPH.* Jurnal Fitofarmaka Indonesia 3(2): 164-168

- Fahmy, A.F. 2015. *Perbandingan Estimated Blood Loss, Hematology Analyzer dan Point-of-Care Testing dalam Keakuratan Pengukuran Hemoglobin Intraoperatif*. Tesis. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Faustine. 2009. *Efek Neuroterapi Ekstrak Air Akar Acalypha indica Linn. Dosis 10 dan 15 mg Secara Eks Vivo Pada Saraf-Otot Gastrocnemius Katak Bufo melanostictus Schneider*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
- Fauziyah, K.R.. 2016. *Profil Tekanan Darah Normal Tikus Putih (Rattus norvegicus) Galur Wistar dan Sprague-Dawley*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor
- Feradis. 2009. *Peranan Antioksidan Dalam Pembekuan Semen*. Jurnal Peternakan 6(2): 63-70
- Firani, N.K. 2018. *Mengenal Sel-sel Darah dan Kelainan Darah*. Malang: UB Press
- Fitria, Triandhini, R.I.N.K.R., Mangimbulude, J.C. dan Karwur, F.F. 2013. *Merokok dan Oksidasi DNA*. Jurnal Sains Medika 5(2): 114
- Fitriyadi, K dan Sutikno. 2016. *Pengenalan Jenis Golongan Darah Menggunakan Jaringan Syaraf Tiruan Perceptron*. Semarang: Jurnal Masyarakat Informatika 7(1): 1
- Gallagher, P.G. 2018. *Hematology 7th edition p. 626-647. Elsevier*
- Ganong, W.F. 2016. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 25*. Jakarta: EGC
- Gebicka, L dan Banasiak E. 2009. *Flavonoids As Reductants Of Ferryl Haemoglobin*. Poland: Acta Biochimica Polonica 56(3): 509-513
- Guntarti, A. 2015. *Bahaya Kadmium dalam Asap Rokok*. Yogyakarta: Tribunnews Health Section, Farmasi UGM Yogyakarta
- Guyton, A.C. dan Hall, J.E. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Jakarta: EGC
- Hadipoentyanti, E dan Wahyuni, S. 2008. *Keragaman Selasih (Ocimum spp.) berdasarkan Karakter Morfologi, Produksi, dan Mutu Herba*. Jurnal Littri hal.3
- Hakkim, F.L., Arivazhagan G. dan Boopathy, R. 2008. *Antioxidant Property of Selected Ocimum Species and Their Secondary Metabolite Content*. Journal of Medicinal Plants Research 2(9): 251-256

- Hardiningtyas, S.D., Purwaningsih, S. dan Handharyani, E. 2014. *Aktivitas Antioksidan dan Efek Hepatoprotektif Daun Bakau Api-api*. JPHPI 17(1): 80-91
- Hasnaeni dan Aminah. 2019. *Uji Aktivitas dan Profil Fitokimia Ekstrak Kayu Beta-beta (Lunasia amara Blanco.)*. Jurnal Farmasi Galenika 5(1): 101-107
- Herawati, N. 2009. *Mengenal Anemia dan Peranan Erythropoietin*. Biotrends: Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI 4(1): 3
- Heryanita, Y., Rusli, Rosmaidar, Zuraidawati, Rinidar, Asmilia, N. dan Jalaluddin, M. 2018. *The Value of Erythrocytes, Hemoglobin, and Haematocrit of Mice (Mus musculus) Exposed to Cigarette Smoke and Given Red Watermelon Extract (Cirullus vulgaris)*. Aceh: Jurnal Medika Veterinaria. 12(1)
- Hickman D.L., Johnson, J., Vemulapalli, T.H., Crisler, J.R. dan Shepherd, R. 2017. *Commonly Used Animal Models. Principles of Animal Research*. United States: Elsevier
- Hoffbrand, A.V. dan Moss, P.A.H. 2015. *Hoffbrand's Essential Haematology 7th edition: Haemopoiesis*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Humaid, Shalih bin Abdullah. Tafsir al-Mukhtashar. Riyadh: Markaz Tafsir Lid Diraasatil Qur'aniyyah
- Ihedioha, J.I., Ugwuja, J.I., Noel-Uneke, O.A., Udeani, I.J. dan Daniel-Igwe, G. 2012. *Reference Value for The Hematology Profile of Conventional Grade Outbred Albino Mice (Mus musculus) in Nsukka, Eastern Nigeria* 9(2)
- Ikhlas, N. 2013. *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Herba Kemangi (Ocimum americanum Linn) dengan Metode DPPH (2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UIN Syarif Hidayatullah, Jakarta
- Ikhsan, H, Arwani dan Purnomo. 2012. *Pengaruh Pendidikan Kesehatan Bahaya Merokok Terhadap Perilaku Mengurangi Konsumsi Rokok pada Remaja*. Semarang: Jurnal Kesehatan STIKES Telogorejo
- Indriati, R. dan Gardjito, M. 2013. *Pendidikan Konsumsi Pangan: Pengolahan dan Keamanan*. Jakarta: Kencana
- Irnawati, Hakimi, M. dan Wibowo T. 2011. *Ibu Hamil Perokok Pasif sebagai Faktor Risiko Bayi Berat Lahir Rendah*. Jurnal Gizi Klinik Indonesia 8(2): 55
- Irnawati, M.P., Mujadilah, R. dan Sarmayani. 2017. *Penetapan Kadar Vitamin C dan Uji Aktivitas Antioksidan Sari Buah Songi (Dillenia serrata Thunb.) Terhadap Radikal DPPH*. Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT 6(2): 40-44

- Isnindar, Wahyuono, S. dan Setyowati, E.P. 2011. *Isolasi dan Identifikasi Senyawa Antioksidan Daun Kesemek (Diospyros kaki Thunb.) dengan Metode DPPH*. Majalah Obat Tradisional 16(3): 157-164
- Iswara, A. 2009. *Pengaruh Pemberian Antioksidan Vitamin C dan E Terhadap Kualitas Spermatozoa Tikus Putih Terpapar Allethrin*. Semarang: Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang.
- Jawi, I.M. *Peran Prosedur Uji Praklinik dan Uji Klinik dalam Pemanfaatan Obat Herbal*. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana (https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/767616f64cd58798f36164d0c9396ffb.pdf)
- Jones, K.W. 2009. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis* (5th ed.) p 93-116. Philadelphia: F.A. Davis Company
- Kalita, J. dan Mohamed, L. 2013. *Commercial Potentialities of Essential Oil of Ocimum Members Growing in North East India*. International Journal of Pharmacy & Life Sciences 4(4): 2559-2567
- Kamus Besar Bahasa Indonesia. 2019. (<https://kbbi.kemdikbud.go.id/entri/rokok>)
- Kaneko, J.J., Harvey J.W., dan Michael Bruss. 2008. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals 6th edition* p 173-240. California: Elsevier
- Kartika, A.A, Siregar, H.C.H. dan Fuahl, A.M. 2013. *Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (Rattus norvegicus) dan Mencit (Mus musculus) di Fakultas Peternakan IPB*. Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan 1(3): 147-154
- Kementerian Agama RI. 2009. *Al-Qur'an dan Tafsirnya*. Jakarta: Bayt Al-Qur'an dan Museum Istiqlal. Diakses di <https://quran.kemenag.go.id/index.php/sura/67/3>
- Khaira, K. 2010. *Menangkal Radikal Bebas dengan Anti-Oksidan*. Sumatera Barat: Jurnal Sainstek 2(2): 183-187
- Kumar, V., Abbas, A.K. dan Aster, J.C., 2015. *Buku Ajar Patologi Robbins Edisi 9*. Indonesia: Elsevier
- Kusuma, D.A., Yuwono, S.S. dan Wulan, S.N. 2012. *Studi Kadar Nikotin dan Tar Sembilan Merk Rokok Kretek Filter yang Beredar di Wilayah Kabupaten Nganjuk*. Jurnal Teknik Pertanian 5(3):151-155
- Lazerchick, J., Brunson, K., dan Post, G. 2008. *Siderocytes-3*. Washington: American Society of Hematology

- Lin, L., Wen, C. dan Chun, C. 2014. *Antiviral Natural Products and Herbal Medicines*. Journal of Traditional and Complementary Medicine 4(1): 24-35.
- Liu, Y., Dai, M., Bi, Y., Xu, M., Xu, Y., Li, M., Wang, T., Huang, F., Xu, B., Zhang, J., Li, X., Wang, W. dan Ning, G. 2013. *Active Smoking, Passive Smoking, and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Population-Based Study in China*. Jurnal Epidemiologi 23(2): 115-121
- Lovita, A.N.D., Rahayu, I.D. dan Prijadi, B. 2014. *Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar Hemoglobin Maternal Tikus Rattus norvegicus Bunting yang Dipapar Asap Rokok Subakut*. Majalah Kesehatan FKUB 1(1): 64
- Lu, J.M., Lina, P.H., Yaoa, Q. dan Chena, C. 2010. *Chemical and Molecular Mechanisms of Antioxidants: Experimental Approaches and Model Systems*. J Cell Mol Med 14(4): 840-860
- Majelis Ulama Indonesia. 2009. *Ijma' Ulama (Keputusan Ijtima' Ulama Komisi Fatwa se-Indonesia III tahun 2009)*. Jakarta: Komisi Fatwa MUI
- Majelis Ulama Indonesia. 2018. *Penggunaan Alkohol/Etanol untuk Bahan Obat*. Jakarta: Komisi Fatwa MUI
- Makmur, K. 2016. *Analisis Keragaman Genetik Kemangi (Ocimum x africanum Lour) Berdasarkan Marka Morfologi dan Inter-simple Sequence Repeats*. Tesis. Tidak diterbitkan, Institut Pertanian Bogor, Bogor
- Marwan, Widjajanto, E., Karyono, S. 2005. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jinten Hitam (Nigella sativa) Terhadap Kadar GSH, MDA, Jumlah serta Fungsi Sel Makrofag Alveolar Paru Tikus Wistar yang Dipapar Asap Rokok Kronis*. Jurnal Kedokteran Brawijaya 21(3): 111-121
- Marwat S.K., Khan, M.A., Rehman F., Bhatti, I.U. 2009. *Aromatic Plant Species Mentioned in the Holy Qura'n and Ahadith and Their Ethnomedicinal Importnace*. Pakistan Journal of Nutrition 8(5): 1472-1479
- Maulidiyah, N.Y. 2018. *Uji Aktivitas Ekstrak Kloroform Daun Kenitu (Chrysophyllum cainito L.) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus L.) yang diinduksi Aloksan*. Skripsi. Tidak diterbitkan. UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang
- Mead, D. 2014. *Basils (Ocimum spp.) in Indonesia*. Sulang Lang Data Work Pap. 1:1-10
- Meles, D.K. 2010. *Peran Uji Praklinik dalam Bidang Farmakologi* disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar dalam Bidang Farmakologi dan Toksikologi pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga di Surabaya pada Hari Sabtu, tanggal 18 Desember 2010

- Meletis, J. 2009. *Atlas of hematology. 3rd ed.* Athens. Nireas Publication Inc: 15–19
- Mellawati, J. 1996. *Penentuan Kandungan Unsur Beracun dalam Asap Rokok dengan Metode Pengaktifan Neutron.* Jakarta: Pusat Standardisasi dan Penelitian Keselamatan Radiasi Badan tenaga Nuklir Indonesia dalam Darmajanti, M.R.S dan Ediyono, S. 2017. *Pengaruh Paparan Asap Rokok Terhadap Kualitas Udara Dala Ruang.* Jurnal Sainstis 9(2): 99-106
- Mochtar, R. 2012. *Synopsis Obstetri: Obstetri Fisiologi, Obstetri Patologi.* Jakarta: EGC
- Moon, S.Y., Kim, T.W., Kim, Y.J., Kim, Y., Kim, S.Y. dan Kang, D. 2019. *Public Facility Utility and Third-Hand Smoking Exposure without First and Second-Hand Smoking According to Urinary Cotinine Level.* Gyongman: International Journal of Environmental Research and Public Health
- Muliarta, I.K.G, Sriwahyuni, E. dan Yuliawati. 2009. *Pemberian Kombinasi Vitamin C dan E Peroral Memperbaiki Kerusakan Hepar Akibat Paparan Rokok Kretek Sub Kronik.* Jurnal Kedokteran Brawijaya 25(1): 23-27
- Muhtadi, Hidayati, A.L, Suhendi, A., Sudjono, T.A., Haryoto. 2014. *Pengujian Daya Antioksidan dari Beberapa Ekstrak Kulit Buah Asli Indonesia dengan Metode FTC.* Disampaikan di Simposium Nasional RAPI XIII di FT UMS pada 2014
- Murray, R.K. 2014. *Biokimia Harper 29th Edition.* Jakarta: EGC
- Muslim. A. 2015. *Pengaruh Waktu Simpan Darah K₂EDTA dan Na₂EDTA pada Suhu Kamar Terhadap Kadar Hemoglobin.* Jurnal Analis Kesehatan 4(2): 392-395
- Muzakkir. 2018. *Hidup Sehat dan Bahagia dalam Perspektif Tasawuf.* Jakarta: Prenadamedia Group hal 297
- Nadia, L. 2016. *Pengaruh Negatif Merokok Terhadap Kesehatan dan Kesadaran Masyarakat Urban.* Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Terbuka, Banten
- Nadifah, F., Nuryati, A., dan Irawati N. 2014. *Daya Larvasida Ekstrak Daun Kemangi (Ocimum citriodorum) Terhadap Larva Nyamuk Aedes aegypti.* Stikes Guna Bangsa Yogyakarta
- National Institutes Of Health U.S. Departement of Health and Human services. 2011. *Your Guide to Anemia.* Geneva: World Health Organization [Online] NIH Publication 11-7629 (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/your-guide-anemia>)

- Niki, Rahmawati. 2015. *Pengaruh Pemberian Cuka Apel Anna Terhadap Kadar MDA Tikus Jantan Galur Wistar (Rattus norvegicus) yang diinduksi Parasetamol Dosis Toksik*. Skripsi. Universitas Jember
- Nurjanah, L.K dan Abdun, M. 2014. *Gangguan Fungsi Paru dan Kadar Cotinine pada Urin Karyawan yang Terpapar Asap Rokok Orang Lain*. Jurnal Kesehatan Masyarakat 10(1): 44
- Nururrahmah. 2014. *Pengaruh Rokok Terhadap Kesehatan dan Pembentukan Karakter Manusia*. Prosiding Seminar Nasional 1(2):77-84. Makalah disajikan dalam Seminar Nasional Pendidikan Karakter di Gedung SCC Palopo pada Sabtu, 03 Mei 2014
- Oehadian, A. 2012. *Pendekatan Klinis dan Diagnosis Anemia*. Bandung: Ikatan Dokter Indonesia 39(6): 194
- Oktavianis. 2011. *Efek Pemberian Asap Rokok terhadap Kehamilan Tikus Putih (Rattus norvegicus)*. Tesis. Program Pascasarjana Universitas Andalas, Padang
- Panchabhai, T.S., Patil, P.D., Riley, E.C., dan Mitchell, C.K. 2016. *When the Picture is Fragmented: Vitamin B₁₂ Deficiency Masquerading as Thrombotic Thrombocytopenic Purpura*. International Journal of Critical Illness & Injury Science 6(2): 89-92
- Pandey, A., Pooja, S. dan Nijendra, N. 2014. *Chemistry and Bioactivities of Essential Oils of Some Ocimum Species: an Overview*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 4(9):682-694.
- Pankaj, J., Reena, J., Mal, K.L dan Ketan, M. 2014. *Effect of Cigarette Smoking on Hematological Parameters: Comparison Between Male Smokers and No Smokers*. Inter J Sci Nature 5(4): 740-743
- Parwata, I.M.O.A. 2015. *Bahan Ajar Uji Bioaktivitas: Antioksidan*. Program Pascasarjana Universitas Udayana, Denpasar
- Patel, D.S., Khare, P.K., dan Chaurasia, B. 2015. *Identification of Morphologically Close Species of Ocimum L. on The Basis Of Seed Characters*. Indian J Plant Sci. 4:16–18
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 28 tahun 2013 Tentang Pencantuman Peringatan Kesehatan dan Informasi Kesehatan pada Kemasan Produk Tembakau. 2013. Jakarta: Kemenkes RI
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 59 tahun 2012 Tentang Penyelenggaraan Pemeriksaan Laboratorium Klinik Untuk Ibu Hamil, Bersalin, dan Nifas. 2013. Jakarta: Kemenkes RI

- Peraturan Pemerintah nomor 109 tahun 2012 tentang Pengamanan Bahan yang Mengandung Zat Adiktif Berupa Produk Tembakau Bagi Kesehatan.
- Pratiwi, D., Wardani, R dan Salawati, T. 2014. *Perbedaan Kadar Hemoglobin Wanita Usia Subur Berdasarkan Durasi Paparan Asap Rokok dan Lama Paparan Asap Rokok (Studi di RT 1 dan RT 2 RW 3 Kelurahan Sriwulan, Kec. Sayung Kab. Demak Tahun 2014)*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang
- Rahman, A. 2012. *Faktor-faktor Risiko Mayor Aterosklerosis pada Berbagai Penyakit Aterosklerosis di RRSUP Dr. Kariadi Semarang*. Karya Tulis Ilmiah. Universitas Diponegoro. Semarang
- Rai, S., Ghosh, H., dan Basheer, M. 2016. *Phytochemical Characterization and Antioxidative Property of Ocimum canum: Effect of Ethanolic Extract of Leaves and Seeds on Basic Immunologic and Metabolic Status of Male Rats*. India: Journal of Immunobiology 1(2): 2
- Ratnaningtyas, N. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Buah Delima Merah (Punica ganatum) terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin pada Tikus Putih (Rattus novergicus) yang Dipapar Gelombang Elektromagnetik Ponsel*. Skripsi. Tidak diterbitkan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta
- Rochmah, W.W. 2017. *Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (Phoenix dactylifera) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Mencil Balb/c yang Dipapar Asap Rokok*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember
- Rodak, B.F dan Carr, J.H. 2013. *Clinical Hematology Atlas 4th Edition*. Canada: Elsevier
- Roszkwinski, Neubaver dan Zelykowskin. 2014. *Perceived Benefits a Designated Smoking Area Policy On a College Campus*. New York Journal of Student Affair 14(1): 20
- Sacher, R.A dan Richard A.M., 2004. *Tinjauan Klinis Hasil Pemeriksaan Laboratorium Edisi 11*. Jakarta: EGC
- Sahoo, M., Lingaraja, J., Surya, N., dan Satish, K. 2016. *Indentification of Suitable Natural Inhibitor against Influenza A (H1N1) Neuraminidase Protein by Molecular Docking*. *Genomics & Informatics* 14(3): 96-103
- Sakkas, H dan Chrissanthy, P. 2017. *Antimicrobial Activity of Basil, Oregano and Thyme Essential Oils*. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 27(3): 429-438

- Saladin. 2014. *Anatomy & Physiology 7th edition: The Unity of Form and Function*. New York: McGrawHill
- Sanchez, J.R. dan Lynch, D.T. 2019. *Histology, Basophilic Stippling*. Florida: StatPearls Publishing
- Santos, A, Arrigoni-blank, M.D.F., Luiz, J., Carvalho, S.D., Dayane, A., Santana, D.D., Santos, D.D.A., Alves, P.B., dan Blank, A.F. 2015. *Chemical Diversity in Basil (Ocimum sp.) Germplasm*. Sci world J.
- Scordino, T. 2015. *Elliptocytes*. Washington: American Society of Hematology
- Sears, D.A., dan Udden, M.M. 2004. *Pappenheimer Bodies: A Brief Historical Review*. Am. J. Hematol. 75 (4): 249–250.
- Sembiring, A., Tanjung, M. dan Sabri, E. 2012. *Pengaruh Ekstrak Segar Daun Rosella (Hibiscus sabdariffa L.) Terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Mencit Jantan (Mus musculus L.) Anemia Strain Dow Melalui Induksi Natrium Nitrit (NaNO₃)*. Medan: Universitas Sumatera Utara
- Setyaningsih, E. 2005. *Kadar Hemoglobin Tikus Putih (Rattus Norvegicus L.) Jantan Strain Wistar Yang Terdedah Asap Rokok Filter Dan Non Filter* Surakarta: UMS 731-738
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem Edisi 8*. Jakarta: EGC
- Sianturi, S, Tanjung, M, dan Sabri E. 2013. *Pengaruh Buah Terong Belanda (Solanum betaceum cav.) Terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Mencit Jantan (Mus musculus) anemia strain Ddw Melalui Induksi Natrium Nitrit (NaNo₃)*. Sainia Biologi: 49-54
- Siburian, S.N.A. 2015. *Studi Literatur Perbandingan Profil Eritrosit dan Leukosit Ayam Broiler, Tikus, dan Domba*. Skripsi. Tidak Diterbitkan. Fakultas Kedokteran Hewan. Institut Pertanian Bogor
- Sikdar, J., Seal, P., Roy, A., dan Haldar, R. 2017. *Cigarette Smokers Develop Altered Erythrocyte Membrane Composition: An Investigation Unmasking The Role of Membrane Bound Integral Protein GLUT 1*. Free Radical Research, 51(4), 375–388.
- Silva, M.G.V., Vieira, I.G.P., Mendes, F.N.P., Albuquerque, I.L., Santos, R.N.D., Silva, F.O. dan Morais, S.M. 2008. *Variation of Ursolic Acid Content in Eight Ocimum Species from Northastern Brazil*. Molecules 13(1): 2482-2487
- Silviani, R. 2010. *Pengaruh Pemberian Ekstrak Cair Angkak Terhadap Hemoglobin, Eritrositm Leukosit, Waktu Protrombin dan Sediaan Apus Darah pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Anilin*, Skripsi. Tidak diterbitkan,

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia,
Depok

- Singh, P.K. 2015. *Global Youth Tobacco Survey (GYTS) Indonesia Report, 2014*. Jakarta: WHO, Indonesia Report p: 17
- Stanko, C.K., Liber, Z., Politeo, O., Strikic, F., Kolak, I., Milos, M., Satovic, Z. 2011. *Molecular and Chemical Characterization of The Most Widespread Ocimum Species*. Plant Syst Evol. 294: 253–262
- Sumadi dan Marianti, A. 2007. *Biologi Sel*. Yogyakarta: Graha Ilmu
- Susanto, L., Archadian, N. dan Ivan, A. 2013. *Efek Minyak Atsiri Daun Kemangi (Ocimum basilicum L.) Sebagai Agen Penghambat Pembentukan Streptococcus mutans*. IDJ 2(1); 38-41
- Syaikh Abu 'Abdullah. 2000. *Irsyaadat Litthobibil Muslim*. Bahraen, R. 2012. *Penyiksaan Terhadap Hewan (Tikus) Percobaan Laboratorium*. Mataram: MuslimAfiyah
- Tahir, Z., Warni, E., Indrabayu, dan Suyuti, A. 2012. *Analisa Metode Radial Basis Function Jaringan Saraf Tiruan untuk Penentuan Morfologi Sel Darah Merah (Eritrosit) Berbasis Pengolahan Citra*. Makassar: Universitas Hasanuddin
- Tahira, R. 2013. *Variation in Bioactive Compounds in Different Plant Parts of Lemon Basil (Ocimum basilicum var citriodorum)*. Int J Sci Technol. 17:1184–1190
- Tanijaya, S.C.E. 2012. *Pemberian Alpha Lipoic Acid Menurunkan Kadar F2 Isoprostan Urine pada Perokok Aktif Sedang*. Tesis. Tidak diterbitkan. Program Pascasarjana Universitas Udayana, Denpasar
- Tirtosastro, S dan Murdiyanti, A.S. 2010. *Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok*. Buletin Tanaman Tembakau, Serat, dan Minyak Industri 2(1)
- Tkachuk, D.C. dan Hirschmann, J.V. 2007. *Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
- Tobacco Control Support Centre-IAKMI, Kementrian Kesehatan. 2015. *Bunga Rampai Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia Tahun 2014*. Jakarta: Tobacco Control Support Centre-IAKMI
- Traver, K.J., Christopher, K.P., Wodicka, L., David, J.L., Jonathan, S.W., dan Wlter, P. 2019. *Functional and Genomic Analyses Reveal an Essential Coordination Between The Unfolded Protein Response And ER-Associated Degradation*. China: Cell Press 3(3)
- Turner, J dan Badireddy, M. 2019. *Anemia*. Florida: StatPearls Publishing

- Ummah, K. 2017. *Membelanjakan Harta di Jalan Allah Perspektif Ibnu Katsir dan Ahmad Musthafa Al Maraghi (Telaah Surat Al-Baqarah Ayat 195)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ushuluddin dan Filsafat UIN Sunan Ampel, Surabaya
- Uyun, H.F dan Indriawati, R. 2013. *Pengaruh Lama Hipoksia terhadap Angka Eritrosit dan Kadar Hemoglobin Rattus norvegicus*. Yogyakarta: Mutiara Medika Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
- Vieira, R.F dan Simon, J.E. 2006. *Chemical Characterization of Basil (Ocimum spp.) Based on Volatile Oils*. Flavour Fragr J. 21:214–221
- Vieira, R.F., Grayer, R.J. dan Paton, A.J. 2003. *Chemical Profiling of Ocimum americanum Using External Flavonoids*. Phytochemistry. 63:555–567.
- Voet, D., Voet, J.G., Pratt, C.W. 2016. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level 5th edition*. US: Wiley
- Vukomanovic, P., Jokanovic, M dan Zoran Radosavljevic. 2011. *The Effect of Tobacco Smoke from Cigarette Exposed to Pulsed Electromagnetic Field in The Rat*. Afr J Pharm Pharmacol p.727-729
- Wahed, A. dan Dasgupta, A. 2015. *Hematology and Coagulation: A Comprehensive Review for Board Preparation, Certification and Clinical Practice p. 15-29*. Texas: Elsevier
- Wibowo, W.M. 2012. *Pengaruh Pemberian Vitamin E (a-Tocoferol) dalam Media DMEM (Dulbeccos Modified Eagles Medium) Terhadap Proliferasi Sel Paru-paru Fetus Hamster Kultur Primer*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang
- Wicaksono, Andrian Prasetya. 2015. *Pengaruh Ekstrak Etanol Kulit Manggis (Garcinia mangostana L.) Terhadap Jumlah dan Motilitas Spermatozoa pada Tikus Putih (Rattus norvegicus) Jantan yang Diberi Paparan Gelombang Elektromagnetik Handphone Periode Kronik*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Lampung
- Widayati, E. 2019. *Oxidasi Biologi, Radikal Bebas, dan Antioxidant*. Majalah Ilmiah Sultan Agung 50(128): 26-32
- Widigdo, A.P. 2014. *Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Madu Terhadap Gambaran Mikroskopis Hepar pada Mencit Strain Balb/c Jantan Yang Diberi Paparan Asap Rokok*. Naskah Publikasi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
- Wimbley, T.D.J. dan Graham, D.Y. 2011. *Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia in the 21st Century*. Therapeutic Advances in

- Gastroenterology. 4 (3) : 177-184. Dalam Ardina, Rinny dan Vira Anisa Monica. 2018. *Profil Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit pada Perokok Aktif di Kelurahan Tanjung Pinang Kota Palangka Raya*. Kalimantan Tengah: Jurnal Surya Medika 4(1)
- World Health Organization. 2008. *Global Anaemia Prevalence and Number of Individuals Affected*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO
- World Health Organization. 2011. *Haemoglobin Concentrations for The Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity*. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO
- World Health Organization. 2015. *Global Youth Tobacco Survey (GYTS): Indonesia Report, 2014*. New Delhi: WHO-SEARO
- Wulandari, Sayono, dan Meikawati, W. 2017. *Pengaruh Dosis Paparan Asap Rokok Terhadap Jumlah Eritrosit dan Kadar Hemoglobin (Studi Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar)*. Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia 8(2): 55-64
- Yasin, As'ad. 2008. *Tafsir Fi Dzilalil Qur'an*. Jakarta : Gema Insani
- Yassin, B.A. 2019. *Rokok itu Haram*. Padang: Perpustakaan Universitas Andalas
- Yokus, B., Mete, N., Cakir, U.D., dan Toprak G. 2005. *Effects of Active and Passive Smoking on Antioxidant Enzymes and Antioxidant Micronutrients*. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 19(3): 117-123
- Zuhra, C.F., Tarigan, J.B. dan Sihotang, H. 2008. *Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Katuk (Sauropus androgunus (L) Merr.)*. Jurnal Biologi Sumatera hlm 7-10 dalam Rochmah, Wahyu Wahidatur. 2017. *Pengaruh Pemberian Sari Buah Kurma (Phoenix dactylifera) Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Mencil Balb/c yang Dipapar Asap Rokok*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

DAFTAR PUSTAKA GAMBAR

- Arifin, B dan Ibrahim, S. 2018. *Struktur, Bioaktivitas, dan Antioksidan Flavonoid*. Padang: Jurnal Zarah 6(1)
- Campbell. 2012. *Buku Ajar Biologi*. Jakarta: Penerbit Erlangga
- Christianty, T.D.R. 2017. *Profil Hematologis Tikus Putih (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar Pada Uji Toksisitas Oral Subkronis Filtrat Buah Luwungan (Ficus hispida L.f.)*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Teknobiologi Fakultas Teknobiologi Universitas Atma Jaya Yogyakarta, Yogyakarta
- Fitria, L., Illiy, L.L., dan Dewi, R. 2016. *Pengaruh Antikoagulan dan Waktu Penyimpanan Terhadap Profil Hematologis Tikus (Rattus norvegicus Berkenhout, 1769) Galur Wistar*. Jurnal Biosfera 33(1): 22-30
- Loffler, H., Rastetter, J., dan Haferlach, T. 2005. *Atlas of Clinical Hematology 6th Edition*. New York: Springer
- Makmur, K. 2016. *Analisis Keragaman Genetik Kemangi (Ocimum x africanum Lour) Berdasarkan Marka Morfologi dan Inter-simple Sequence Repeats*. Tesis. Tidak diterbitkan, Institut Pertanian Bogor, Bogor
- Murray, R.K. 2014. *Biokimia Harper Edisi 29*. Jakarta: EGC
- PressBooks. 2019. *Anatomy and Physiology. Chapter 18: The Cardiovascular System. Blood: Erythrocytes* [Online] https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/18-3-erythrocytes/#fig-ch19_03_02
- Redha, A. 2010. *Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidatif dan Peranannya dalam Sistem Biologis*. Pontianak: Jurnal Belian 9(2): 196-202
- Rodak, B.F dan Carr, J.H. 2013. *Clinical Hematology Atlas 4th Edition*. Canada: Elsevier
- Struktur dan Fungsi Membran. 2012. [Online] <https://www.biologi-sel.com/2012/06/membran-plasma.html>
- Tahir, Z., Warni, E., Indrabayu dan Suyuti, A. 2012. *Analisa Metode Radial Basis Function Jaringan Saraf Tiruan untuk Penentuan Morfologi Sel Darah Merah (Eritrosit) Berbasis Pengolahan Citra*. Makassar: Universitas Hasanuddin
- Villines, Z. 2017. *How Do Free Radicals Affect The Body*. [Online] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/318652.php#How-do-free-radicals-damage-the-body>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Kandungan *Sidestream Smoke*

Tabel 2.1 Kandungan *Sidestream Smoke*


Jenis senyawa	Konsentrasi/batang rokok (% aliran asap total)	Jenis senyawa	Konsentrasi/batang rokok (% aliran asap total)
Nitrogen	28-120 mg (56-64%)	<i>Methyl-formate</i>	20-30 µg
Oksigen	50-70 mg (11-14%)	Asam volatile lain	5-10 µg
Karbon dioksida	45-65 mg (9-13%)	Formaldehida	20-100 µg
Karbon monoksida	14-23 mg (2-5%)	Asetaldehida	400-1400 µg
Air	7-12 mg (1,5-2,5%)	Acrolein	60-140 µg
Argon	5 mg (1%)	Aldehida volatil lain	80-140 µg
Hidrogen	0,5-1,0 µg	Aseton	100-650 µg
Amonia	10-130 µg	Keton volatil lain	50-100 µg
Nitrogen Oksida (NO _x)	100-680 µg	<i>Methanol</i>	80-100 µg
Hydrogen sianida	400-500 µg	Alkohol volatil lain	10-30 µg
Hidrogen sulfida	20-90 µg	<i>Acetonitrile</i>	100-150 µg
Metana	1,0-2,0 mg	<i>Volatile Nitriles lain</i>	50-80 µg
<i>Volatile alkene</i>	0,4-0,5 mg	Furan	20-40 µg
<i>volatile alkene lain</i>	1,0-1,6 mg	<i>Volatile Furanes lain</i>	45-125 µg
<i>Isoprene</i>	0,2-0,4 mg	<i>Pyridine</i>	20-200 µg
Butadiene	25-40 µg	<i>Picolines</i>	15-80 µg
Asetilena	20-35 µg	<i>3-vinylpyridine</i>	7-30 µg
Benzene	6-70 µg	<i>Volatile pyridines lain</i>	20-60 µg
Toluene	5-90 µg	<i>Pyrrole</i>	0,1-10 µg
<i>Syrene</i>	10 µg	<i>Pyrrolidine</i>	10-18 µg
Hidrokarbon aromatic lain (tar)	15-35 µg	<i>N-methyl pyrrolidine</i>	2,0-3,0 µg

Asam format	200-600 μg	<i>Volatile</i> <i>Pyrazines</i>	3,0-8,0 μg
Asam asetat	300-1700 μg	Metil amina	4-10 μg
Asam propionate	100-300 μg	<i>Amines</i> <i>alphatic</i> lain	3-10 μg

Sumber: *Kandungan Kimia Tembakau dan Rokok* (2010)

Lampiran 2. Tabel Kandungan *Mainstream Smoke*


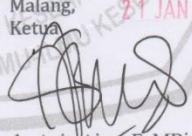
Ethical Clearance dari KEPK FKIK UIN Maliki Malang

	FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN Gedung Klinik UMMH 2 Jalan Gajayana No. 50, Dinoyo, Kec Lowokwaru, Kota Malang E-mail: kepk.fkik@uin-malang.ac.id - Website : http://www.kepk.fkik.uin-malang.ac.id
	KETERANGAN KELAIKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE) No. 016/EC/KEPK-FKIK/2020

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG TELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN :

Judul	Pengaruh Pemberian ekstrak etanol Daun Kemangi (<i>Ocimum citriodorum</i>) Terhadap Kadar SOD, Kadar MDA, Kadar TNF- α , Kadar Hemoglobin, Jumlah dan Morfologi Eritrosit, Jumlah Neutrofil, serta Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Wistar Jantan Setelah Paparan Asap Rokok
Peneliti	<ul style="list-style-type: none"> - Shanaz Hanani Tazuyyun - Aldita Husna Violita - Taufiq Basuki Putra - Rithio Chandraca Islamy - Tiara Yudha Puspita - Safira dita Arviana
Unit / Lembaga	Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Tempat Penelitian	Materia Medica Batu, Laboratorium Hewan Coba, Laboratorium Histologi dan Laboratorium Fitokimia FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, Laboratorium Patologi Klinik dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Laboratorium Biomolekuler Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN TERSEBUT TELAH MEMENUHI SYARAT ATAU LAIK ETIK.

Mengetahui, Dekan FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang  Prof. Dr. Bambang Wardjanto, SpB. SpBP-RE(K) NIP. 201612011315	Malang, Ketua  dr. Avin Ainar F, MBIomed NIP. 19800203200912 2 002
--	--

Keterangan:

- Keterangan Laik Etik Ini berlaku 1 (satu) tahun sejak tanggal dikeluarkan.
- Pada akhir penelitian, laporan Pelaksanaan Penelitian harus diserahkan kepada KEPK-FKIK dalam bentuk *soft copy*.
- Apabila ada perubahan protokol dan/atau Perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol).

Lampiran 3. Hasil Determinasi Daun Kemangi



PEMERINTAH PROVINSI JAWA TIMUR
DINAS KESEHATAN
UPT LABORATORIUM HERBAL MATERIA MEDICA BATU
 Jalan Lahor No.87 Telp. (0341) 593396
KOTA BATU 65313

Nomor : 074/ 035A / 102.7 /2020
 Sifat : Biasa
 Perihal : **Determinasi Tanaman Kemangi**

Memenuhi permohonan saudara :

Nama : SAFIRA DITA ARVIANA
 NIM : 16910048
 Fakultas : FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
 UIN MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG

1. Perihal determinasi tanaman kemangi

Kingdom : Plantae (Tumbuhan)
 Subkingdom : Tracheobionta (Tumbuhan berpembuluh)
 Super Divisi : Spermatophyta (Menghasilkan biji)
 Divisi : Magnoliophyta (Tumbuhan berbunga)
 Kelas : Dicotyledonae
 Bangsa : Lamiales
 Suku : Lamiaceae
 Marga : Ocimum
 Jenis : *Ocimum cannum* Sims.
 Sinonim : *Ocimum africanum* Lour.; *Ocimum citriodorum*
 Nama Daerah : Kemangi, surawung (Sunda), lampes.
 Kunci Determinasi : 1b-2b-3b-4b-6b-7b-9b-10b-11b-12b-13b-14a-16a-239b-243b-244b-248b-
 249b-250b-266b-267b-273b-276b-278b-279b-282a-1a-2b-4b-6b-7b-8.

2. Morfologi : Habitus: Terna, tinggi 60-70cm. Batang: Halus dengan daun pada setiap ruas. Daun: Hijau muda, bentuk oval, panjang 3-4cm, berambut halus di permukaan bagian bawah, aromanya khas, kuat namun lembut dengan sentuhan aroma limau. Bunga: Putih, kurang menarik, tersusun dalam tandan, bila dibiarkan berbunga, maka pertumbuhan daun lebih sedikit dan tanaman cenderung cepat menua dan mati.

3. Bagian yang digunakan : Daun.

4. Penggunaan : Penelitian.

5. Daftar Pustaka

- Van Steenis, CGGI. 2008. *FLORA: untuk Sekolah di Indonesia*. Pradnya Paramita, Jakarta.


Demikian surat keterangan determinasi ini kami buat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Batu, 07 Januari 2020
 An. Kepala UPT Lab. Herbal Materia Medica Batu
 Kepala Seksi Pelayanan Laboratorium Herbal,



Fitriah Rahmawati, S.Farm., Apt.
 NIP.19900430 201403 2 002

Lampiran 4. Hasil Pemeriksaan Eritrosit dan Hemoglobin



Rumah Sakit Umum
UNIVERSITAS
MUHAMMADIYAH
MALANG

Layananku Pengabdianku

INSTALASI LABORATORIUM

Dokter Laboratorium : dr.Diah Hermayanti,Sp.PK, dr. Sulisty Mulyo Agustini,Sp.PK


Sampel Penelitian : Darah Tikus (EDTA)

Pemeriksaan : Hemoglobin, Eritrosit, Neutrofil

No.	KODE SAMPEL	HASIL		
		Hemoglobin (gr/dl)	Eritosit (10 ⁶ /uL)	Neutrofil (%)
1.	-1	11.0	6.35	10.1
2.	-2	15.4	9.26	11.3
3.	-3	11.7	6.74	10.2
4.	-4	13.6	7.41	7.6
5.	-5	12.4	7.21	2.6
6.	A1	14.6	8.88	0.8
7.	A2	13.2	7.92	1.7
8.	A3	15.4	9.01	6.5
9.	A4	13.4	7.94	15.3
10.	B2	15.1	8.59	18.2
11.	B3	15.2	9.20	21.0
12.	B5	15.4	9.52	9.1
13.	C1	16.2	9.94	6.4
14.	C2	13.4	7.81	20.2
15.	C3	15.0	9.13	10.6
16.	C4	16.1	9.76	15.1
17.	C5	17.3	9.56	26.5
18.	E1	15.0	8.44	12.8
19.	E2	13.3	7.87	17.7
20.	E4	13.3	8.43	9.1
21.	E5	15.8	8.99	10.2
22.	N1	10.7	5.41	29.4
23.	N2	12.2	7.79	21.6
24.	N3	12.7	8.09	23.6
25.	N4	15.7	8.64	15.0
26.	N5	15.7	9.48	24.2
27.	100-1	16.6	9.17	7.9

Malang, 02 April 2020

Mengetahui,



INSTALASI
Dr. Sulisty Mulyo Agustini, SpPK

Jl. Raya Tlogomas No. 45 Desa Landungsari, Kec. Dau, Kab. Malang - Jawa Timur 65144
Telp. : 0341-561666
Email : hospital@umm.ac.id

Lampiran 5. Analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Jumlah Eritrosit pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

1. Analisis Deskriptif

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Jumlah Eritosit

Perlakuan	Mean	Std. Deviation	N
N	8.5000	.74211	4
K-	6.9275	.47654	4
K+	8.4325	.45727	4
P1	8.4375	.58847	4
P2	9.1200	.38721	4
P3	9.5975	.34817	4
Total	8.5025	.95766	24

2. Asumsi Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residual for Y2	.148	24	.185	.949	24	.258

a. Lilliefors Significance Correction

3. Asumsi Homogenitas

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable: Jumlah Eritosit

F	df1	df2	Sig.
1.158	5	18	.367

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Perlakuan

4. Uji Anova

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Jumlah Eritosit

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	16.280 ^a	5	3.256	12.177	.000
Intercept	1735.020	1	1735.020	6488.617	.000
Perlakuan	16.280	5	3.256	12.177	.000
Error	4.813	18	.267		
Total	1756.114	24			
Corrected Total	21.093	23			

a. R Squared = .772 (Adjusted R Squared = .708)

5. Uji lanjutan Post Hoc (*Tukey*)

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Jumlah Eritosit

Tukey HSD

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference (I-J)			95% Confidence Interval	
		Mean	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
N	K-	1.5725*	.36565	.005	.4105	2.7345
	K+	.0675	.36565	1.000	-1.0945	1.2295
	P1	.0625	.36565	1.000	-1.0995	1.2245
	P2	-.6200	.36565	.551	-1.7820	.5420
	P3	-1.0975	.36565	.071	-2.2595	.0645
K-	N	-1.5725*	.36565	.005	-2.7345	-.4105
	K+	-1.5050*	.36565	.007	-2.6670	-.3430
	P1	-1.5100*	.36565	.007	-2.6720	-.3480
	P2	-2.1925*	.36565	.000	-3.3545	-1.0305
	P3	-2.6700*	.36565	.000	-3.8320	-1.5080
K+	N	-.0675	.36565	1.000	-1.2295	1.0945
	K-	1.5050*	.36565	.007	.3430	2.6670
	P1	-.0050	.36565	1.000	-1.1670	1.1570
	P2	-.6875	.36565	.444	-1.8495	.4745
	P3	-1.1650*	.36565	.049	-2.3270	-.0030

P1	N	-.0625	.36565	1.000	-1.2245	1.0995
	K-	1.5100*	.36565	.007	.3480	2.6720
	K+	.0050	.36565	1.000	-1.1570	1.1670
	P2	-.6825	.36565	.452	-1.8445	.4795
	P3	-1.1600	.36565	.051	-2.3220	.0020
P2	N	.6200	.36565	.551	-.5420	1.7820
	K-	2.1925*	.36565	.000	1.0305	3.3545
	K+	.6875	.36565	.444	-.4745	1.8495
	P1	.6825	.36565	.452	-.4795	1.8445
	P3	-.4775	.36565	.778	-1.6395	.6845
P3	N	1.0975	.36565	.071	-.0645	2.2595
	K-	2.6700*	.36565	.000	1.5080	3.8320
	K+	1.1650*	.36565	.049	.0030	2.3270
	P1	1.1600	.36565	.051	-.0020	2.3220
	P2	.4775	.36565	.778	-.6845	1.6395

Based on observed means.

The error term is Mean Square(Error) = .267.

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Jumlah Eritosit

Tukey HSD^{a,b}

Perlakuan	N	Subset		
		1	2	3
K-	4	6.9275		
K+	4		8.4325	
P1	4		8.4375	8.4375
N	4		8.5000	8.5000
P2	4		9.1200	9.1200
P3	4			9.5975
Sig.		1.000	.444	.051

Lampiran 6. Analisis Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum citriodorum*) Terhadap Kadar Hemoglobin pada Tikus yang dipapar Asap Rokok

1. Analisis Deskriptif

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Kadar HB

Perlakuan	Mean	Std. Deviation	N
N	14.0750	1.88746	4
K-	12.1750	1.10868	4
K+	14.3500	1.25565	4
P1	14.1500	1.03763	4
P2	15.5750	.69462	4
P3	16.1500	.93986	4
Total	14.4125	1.67703	24

2. Asumsi Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Residual for Y1	.122	24	.200*	.940	24	.159

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

3. Asumsi Homogenitas

Levene's Test of Equality of Error Variances^a

Dependent Variable: Kadar HB

F	df1	df2	Sig.
3.414	5	18	.024

Tests the null hypothesis that the error variance of the dependent variable is equal across groups.

a. Design: Intercept + Perlakuan

4. Uji Kruskal Wallis

Ranks			
	Perlakuan	N	Mean Rank
Kadar HB	N	4	11.25
	K-	4	4.25
	K+	4	11.88
	P1	4	10.63
	P2	4	17.13
	P3	4	19.88
	Total	24	

Test Statistics ^{a,b}	
Kadar HB	
Chi-Square	11.966
df	5
Asymp. Sig.	.035

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Perlakuan

5. Uji Lanjutan Post Hoc (*Mann Whitney*)

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	N	4	5.75	23.00
	K-	4	3.25	13.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
Kadar HB	
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	13.000
Z	-1.452
Asymp. Sig. (2-tailed)	.146
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	N	4	4.00	16.00
	K+	4	5.00	20.00
Total		8		

Test Statistics ^a	
Kadar HB	
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-.584
Asymp. Sig. (2-tailed)	.559
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	N	4	4.50	18.00
	P1	4	4.50	18.00
Total		8		

Test Statistics ^a	
Kadar HB	
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	18.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	N	4	4.00	16.00
	P2	4	5.00	20.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-.581
Asymp. Sig. (2-tailed)	.561
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	N	4	3.00	12.00
	P3	4	6.00	24.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.742
Asymp. Sig. (2-tailed)	.081
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K-	4	3.00	12.00
	K+	4	6.00	24.00
Total		8		

Test Statistics ^a	
Kadar HB	
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.742
Asymp. Sig. (2-tailed)	.081
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K-	4	3.00	12.00
	P1	4	6.00	24.00
Total		8		

Test Statistics ^a	
Kadar HB	
Mann-Whitney U	2.000
Wilcoxon W	12.000
Z	-1.732
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K-	4	2.50	10.00
	P2	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K-	4	2.50	10.00
	P3	4	6.50	26.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.309
Asymp. Sig. (2-tailed)	.021
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K+	4	4.75	19.00
	P1	4	4.25	17.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	7.000
Wilcoxon W	17.000
Z	-.290
Asymp. Sig. (2-tailed)	.772
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.886 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K+	4	3.25	13.00
	P2	4	5.75	23.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	13.000
Z	-1.452
Asymp. Sig. (2-tailed)	.146
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.200 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	K+	4	2.88	11.50
	P3	4	6.13	24.50
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	1.500
Wilcoxon W	11.500
Z	-1.899
Asymp. Sig. (2-tailed)	.058
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.057 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	P1	4	3.13	12.50
	P2	4	5.88	23.50
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	2.500
Wilcoxon W	12.500
Z	-1.597
Asymp. Sig. (2-tailed)	.110
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.114 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	P1	4	2.75	11.00
	P3	4	6.25	25.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	11.000
Z	-2.021
Asymp. Sig. (2-tailed)	.043
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.057 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks				
	Perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kadar HB	P2	4	4.00	16.00
	P3	4	5.00	20.00
	Total	8		

Test Statistics ^a	
	Kadar HB
Mann-Whitney U	6.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-.577
Asymp. Sig. (2-tailed)	.564
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.686 ^b

a. Grouping Variable: Perlakuan

b. Not corrected for ties.

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian



Proses pengeringan daun kemangi



Daun kemangi setelah melalui proses UAE



Proses penyaringan ekstrak cair daun kemangi



Proses penguapan etanol dengan *rotary evaporator*



Hasil ekstrak kental daun kemangi



Proses pembuatan larutan Na CMC 0,5%



Pemeliharaan tikus dalam kandang dan diberi pakan dan minum



Proses pengasapan kelompok tikus dalam *smoking chamber*



Pengumpulan sampel darah dalam tabung EDTA



Menggenangi sampel darah tikus dengan larutan giemsa pada pembuatan sediaan apus darah

