



**EFEK JUS TOMAT TERHADAP KADAR BILIRUBIN TOTAL
TIKUS WISTAR YANG LEUKOSITOSIS SETELAH DIBERI
PAPARAN ASAP ROKOK**

*THE EFFECT OF TOMATO JUICE ON TOTAL BILIRUBIN LEVEL IN WISTAR
RATS WHICH LEUKOCYTOSIS INDUCED BY CIGARRETE SMOKE*

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat strata-1 kedokteran umum**

**FATIA DINASYA
G2A007075**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2011**

EFEK JUS TOMAT TERHADAP KADAR BILIRUBIN TOTAL TIKUS WISTAR YANG LEUKOSITOSIS SETELAH DIBERI PAPARAN ASAP ROKOK

Fatia Dinasya¹, Andrew Johan²

ABSTRAK

Latar belakang : Komponen gas dan tar dalam asap rokok mengandung banyak radikal bebas yang salah satunya menyebabkan overkonsumsi bilirubin untuk mengatasi stress oksidatif akibat radikal bebas tersebut. Tomat mengandung elemen – elemen antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas seperti vitamin C, vitamin E, dan khususnya likopen yang mempunyai kekuatan dalam menangkap singlet oxygen sebesar dua kali lipat dari kemampuan beta karoten . Berdasarkan penemuan tersebut, penelitian ini bertujuan ntuk membuktikan efek antioksidan jus tomat dengan melihat peningkatan kadar bilirubin.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan pendekatan *The Post Test-Only Control Group Design*. Populasi penelitian adalah tikus wistar yang dikembangkan di laboratorium Universitas Negeri Semarang, sampel dipilih secara *simple random* dibagi menjadi 2 kelompok dimana tiap kelompok terdapat 5 ekor mencit. Pada penelitian ini 1 kelompok sebagai kontrol hanya diberi asap rokok 1 batang perhari dan kelompok perlakuan yang diberi jus tomat 19 ml. Perlakuan diberikan selama 30 hari, pada hari ke-31 dilakukan pengambilan sampel darah. Selanjutnya dihitung kadar bilirubin totalnya.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan rata – rata kadar bilirubin total pada kelompok kontrol $0,19 \pm 0,02$ mg/dl dan kadar bilirubin total kelompok perlakuan sebesar $0,22 \pm 0,03$ mg/dl. Hasil uji parametrik *independent T-test* tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok kontrol dan perlakuan pada kadar bilirubin total ($p=0,123$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar bilirubin total pada tikus wistar leukositosis yang terpapar asap rokok yang diberikan jus tomat dengan yang tidak diberi jus tomat.

Kata kunci : Jus Tomat, kadar bilirubin total, rokok.

¹Mahasiswa program pendidikan S-1 kedokteran umum FK Undip

²Staf pengajar Bagian Biokimia FK Undip, Jl.Dr.Sutomo No.18 Semarang

**THE EFFECT OF TOMATO JUICE ON TOTAL BILIRUBIN LEVEL IN
WISTAR RATS WHICH LEUKOCYTOSIS INDUCED BY CIGARETTE
SMOKE**

Fatia Dinasya¹, Andrew Johan²

ABSTRACT

Background: Components of gas and tar in cigarette smoke contain many free radicals which can cause overconsumption of bilirubin level to overcome oxidative stress caused by those free radicals. Tomato has antioxidant elements can counteract free radicals such as vitamin C, vitamin E, and especially lycopene that has strength in capturing singlet oxygen two times more than the ability of beta caroten. Based on that experience, this study aims to prove antioxidant effect of tomato juice to see elevated level of bilirubin.

Methods: This study is an experimental research laboratory with the approach of The Post Test Only Control Group Design. The study population was wistar rats that developed in the laboratory of the Universitas Negeri Semarang, is selected by simple random sample is divided into two groups where each group contained five rats. In this first study as a control group given only one stick of cigarette smoked per day and treatment group were given cigarette smoked and tomato juice 19 ml/day. Treatment given for 30 days, at day 31 performed blood sampling. Then calculated the total bilirubin level.

Result: Result of research showed rate mean of total bilirubin level at group of control $0,19 \pm 0,02$ mg/dl and total bilirubin level at group of treatment $0,22 \pm 0,03$ mg/dl. Parametric test results of independent T-test found no significant difference between control and treatment groups in the total bilirubin level ($p=0,123$).

Conclusion: There are no significant difference in the total bilirubin level in wistar rats exposed to cigarette smoke are given tomato juice with those not given tomato juice.

Keyword : Tomato juice, total bilirubin level, smoke.

¹ Student of Faculty of Medicine, Diponegoro University Semarang

² Lecturer of Biochemical Department, Faculty of Medicine Diponegoro University Semarang

PENDAHULUAN

Merokok telah diketahui dapat mempengaruhi banyak sistem organ tubuh secara multipel sehingga dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Hal ini dapat disebabkan oleh nikotin serta bahan – bahan kimia lainnya yang terkandung dalam rokok dan asapnya. Gangguan kesehatan yang ditimbulkan dapat berupa bronkitis kronis, emfisema, kanker paru-paru, larink, mulut, faring, esofagus, kandung kemih, penyempitan pembuluh nadi dan lain-lain.¹

Efek lokal maupun sistemik dari paparan asap rokok dapat dijelaskan melalui mekanisme stress oksidatif dan inflamasi.² Respon inflamasi sistemik tingkat rendah terjadi pada perokok yang dibuktikan oleh beberapa studi yang dilaporkan yaitu naiknya jumlah C-Reactive Protein (CRP), fibrinogen, dan interleukin-6, juga dengan meningkatnya jumlah WBC (White Blood Cell/Leukosit).³ Banyak penelitian menemukan bahwa respons inflamasi paru terhadap pajanan gas atau asap rokok ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil, makrofag dan limfosit T yang didominasi oleh CD8+, peningkatan jumlah kemokin seperti IL – 8, *macrophage inflammatory protein-1 α* (MIP1- α) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi seperti leukotrien B₄, IL-8 dan TNF- α .⁴ Proses tersebut dapat dihubungkan dengan peningkatan radikal bebas yang mengakibatkan degradasi I κ B dan aktivasi NF κ B sehingga produksi IL - 8 meningkat pada leukosit dan mengakibatkan leukositosis.⁵ Sitokin IL – 8 menginduksi mobilisasi neutrofil, dan limfosit T dari sumsum tulang.⁶

Rokok mengandung sekitar 10⁷ molekul oksidan per batang yang cukup untuk memainkan peranan yang besar dalam meningkatkan stres oksidatif tidak hanya melalui produksi radikal oksigen reaktif dalam tar rokok dan asap tetapi juga melalui melemahnya sistem pertahanan antioksidan. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa hasil merokok adalah rendahnya konsentrasi antioksidan dalam plasma. The Third National Health and Nutrition Examination survey (NHANES) dan studi lainnya melaporkan bahwa perokok mempunyai kadar vit C, α -karoten, β -karoten, β -Cryptoxanthin, melatonin, α -tokoferol, dan lutein/zeaxanthin lebih rendah secara signifikan.⁸ Telah diketahui bahwa oksidan

asap rokok menghabiskan antioksidan intraseluler melalui mekanisme yang dikaitkan terhadap tekanan oksidan. Definisi tekanan oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu keadaan dimana tingkat ROS yang toksik melebihi pertahanan antioksidan endogen. Keadaan ini mengakibatkan kelebihan radikal bebas, yang akan bereaksi dengan lemak, protein, asam nukleat seluler, sehingga terjadi kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu.³

Tubuh sebenarnya sudah memiliki mekanisme pertahanan sendiri untuk dapat meredam radikal bebas yaitu dengan adanya antioksidan enzimatik seperti Enzim Superoksida Dismutase (SOD), enzim katalase dan Gluthation Peroxidase (GPx) dan antioksidan non enzimatik seperti bilirubin. Bilirubin merupakan substansi hasil pemecahan sel darah merah setelah 120 hari. Sel darah merah mengandung hemoglobin yang dipecah menjadi heme dan globin. Heme diubah menjadi bilirubin.⁹ Sifat bilirubin yang sukar larut dalam air ini menyebabkan diperlukannya molekul karier untuk transpor bilirubin dari tempatnya diproduksi di dalam sistem retikuloendotelial ke dalam hati untuk disekresi. Molekul karier yang dimaksud adalah albumin dan setiap molekul albumin mampu mengikat 1 molekul bilirubin.¹⁰ Bilirubin mempunyai peran penting sebagai antioksidan endogen dimana konsentrasinya dapat menurun akibat konsumsi berlebihan dari radikal bebas.¹¹ Penelitian pada awal 1950-an melaporkan bilirubin dapat mencegah terjadinya oksidasi lipid. Ketika bilirubin bertindak sebagai antioksidan, dia sendiri teroksidasi menjadi biliverdin.¹²

Antioksidan juga dapat diperoleh dari asupan makanan yang banyak mengandung vitamin C, vitamin A dan betakaroten (likopen) serta senyawa fenolik seperti pada tomat (*Solanum lycopersicum*).¹³ Dari semua mikronutrient yang terdapat dalam tomat, likopen paling banyak dibicarakan dan telah menjadi fokus perhatian sejak tahun 1995. Struktur kimia likopen sangat berbeda dengan jenis karotenoid pada umumnya dan diketahui mempunyai aktivitas antioksidan dua kali lebih kuat dibandingkan betakaroten dan sepuluh kali lipat lebih kuat dibandingkan vitamin E. Giovannucci melaporkan bahwa likopen sangat baik untuk perokok ringan maupun perokok pasif.¹⁴

Penelitian ini sendiri diharapkan dapat membuktikan potensi pemberian jus tomat dalam mengurangi pengaruh buruk dari radikal bebas yang berlebihan dari asap rokok ditinjau dari peningkatan antioksidan dalam plasma yaitu peningkatan kadar bilirubin total.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *the post test only control group design* dengan menggunakan 2 kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Populasi sampel berjumlah 14 ekor tikus strain Wistar berusia 8 minggu yang diperoleh dari laboratorium MIPA Universitas Negeri Semarang. Populasi sampel kemudian dibagi ke dalam 2 kelompok pada saat penelitian dimulai, yakni kelompok K1 dan K2 yang masing-masing berjumlah 7 ekor. Pembagian dilakukan dengan metode *Simple Random Sampling*. Jumlah sampel memenuhi ketentuan WHO, yakni minimal 5 ekor tikus tiap kelompok.

Sampel penelitian diambil secara acak dengan kriteria inklusi sebagai berikut : tikus wistar jantan yang berusia 8 minggu dengan berat badan 150-250 gr. Tikus mengalami leukositosis dimana jumlah sel darah putih meningkat 35%.¹⁵ Penelitian dilakukan di laboratorium biologi Universitas Negeri Semarang selama 2 minggu awal pemaparan asap rokok selanjutnya 30 hari pemberian jus tomat dan asap rokok. Selama perlakuan, tikus wistar mendapat pakan pakan pelet 511 dan minum air PDAM ad libitum.

Seluruh populasi sampel diberi waktu beradaptasi selama 1 minggu dengan pakan pelet 511 dan minum air PDAM ad libitum, kemudian dilakukan pengukuran jumlah leukosit sebelum diberi perlakuan, setelah beradaptasi populasi sampel diberi paparan asap rokok 1 batang per hari selama 2 minggu. Setelah 2 minggu dilakukan kembali pengukuran jumlah leukosit untuk menentukan terjadinya leukositosis pada sampel selanjutnya kelompok kontrol tetap diberi asap rokok sedangkan kelompok perlakuan diberi jus tomat 19 ml/hari peroral menggunakan sonde dan tetap dipapar asap rokok. Pada akhir penelitian, tikus wistar tersebut diambil sampel darahnya melalui mata sebanyak 1cc untuk

dilakukan pemeriksaan kadar bilirubin total. Pemeriksaan kadar bilirubin total dilakukan di salah satu laboratorium kesehatan negeri di Semarang.

Data diolah dengan komputer menggunakan SPSS versi 17. Untuk mengetahui normalitas data dilakukan uji *Saphiro-Wilk*, bernilai normal apabila $p > 0,05$. Pada data yang berdistribusi normal dilakukan uji *independent T-test*.

HASIL PENELITIAN

Jumlah Total Leukosit

Berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah leukosit sebelum pemberian asap rokok (pre) dan setelah pemberian asap rokok (post) diperoleh data terdistribusi normal berdasarkan uji normalitas *Saphiro-wilk* ($p > 0,05$), yaitu kelompok pre didapatkan $p = 0,671$ dan kelompok post $p = 0,329$.

Tabel 1. Hasil Uji Statistik Jumlah Total Leukosit Sebelum dan Setelah Pemberian Asap Rokok

Kelompok	Rerata \pm standart deviasi	Uji normalitas (<i>Saphiro-wilk</i>)
Pre	7114,29 \pm 2697,54	0,671
Post	13342,86 \pm 2658,43	0.329

Tabel diatas menunjukkan nilai rerata jumlah total leukosit setelah pemberian asap rokok lebih tinggi dibandingkan sebelum pemberian asap rokok.

Hasil uji parametrik *paired Samples Test* diperoleh nilai $p = 0,000$ sehingga dapat disimpulkan terdapat peningkatan jumlah total leukosit yang bermakna ($p < 0,05$) antara sebelum dan sesudah pemberian asap rokok.

Kadar Bilirubin Total

Data *post-test* yang diperoleh dari kedua kelompok (K1 dan K2) untuk kadar bilirubin total terdistribusi secara normal berdasarkan uji normalitas *Saphiro-wilk* ($p > 0,05$), yaitu untuk kelompok K1 didapatkan $p = 0,440$, kelompok K2 didapatkan $p = 0,985$.

Tabel 2. Uji Statistik Kadar Bilirubin Total

Kelompok	Rerata ± standart deviasi	Uji normalitas (<i>Saphiro-wilk</i>)
K1	0,1900 ± 0,02000	0,440
K2	0,2180 ± 0,03033	0,985

Tabel diatas memperlihatkan perbaikan kadar bilirubin total dalam plasma setelah pemberian jus tomat ditunjukkan dengan peningkatan nilai rerata kadar bilirubin total kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

Hasil uji parametrik independent T- test diperoleh nilai $p = 0,123$ sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat peningkatan kadar bilirubin total yang bermakna pada kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Pada awal penelitian, perlakuan yang diberikan pada tikus wistar sebelum diberi tindakan yaitu terlebih dahulu dipapar dengan asap rokok selama satu minggu sehingga menjadi leukositosis. Uji hipotesis menunjukkan bahwa terdapat peningkatan bermakna pada jumlah total leukosit sebelum dan sesudah pemaparan dimana diperoleh nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Rerata jumlah total leukosit sebelum diberi asap rokok berjumlah $7114/\text{mm}^3$ kemudian setelah diberi asap rokok rerata jumlah total leukosit meningkat menjadi $13342/\text{mm}^3$, sehingga hasil tersebut sudah menggambarkan peningkatan jumlah total leukosit.

Berdasarkan penghitungan kadar bilirubin total, kemudian dilakukan uji statistik sehingga diperoleh rerata kadar bilirubin total pada kelompok kontrol sebesar $0,1900 \text{ mg/dl}$ dan pada kelompok perlakuan sebesar $0,2180 \text{ mg/dl}$. Uji hipotesis tidak menunjukkan peningkatan bermakna pada kadar bilirubin total antara sebelum dan setelah perlakuan dimana nilai $p = 0,123$. Hal ini tidak sesuai dengan hipotesis peneliti yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan bermakna kadar bilirubin total pada tikus wistar yang terpapar asap rokok yang diberikan jus tomat dengan yang tidak diberi jus tomat.

Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa asap rokok dapat menyebabkan inflamasi sistemik melalui peningkatan IL 8 dan

berbagai mediator inflamasi pada leukosit sehingga terjadi leukositosis.⁵ Penelitian lain juga menyatakan bahwa perokok pasif berefek buruk terhadap sistem pertahanan antioksidan yang salah satunya ditandai dengan rendahnya kadar bilirubin dalam plasma karena stress oksidatif sehingga bilirubin teroksidasi kembali menjadi biliverdin.¹² Selain itu merokok merupakan faktor penting yang berpengaruh pada tingginya konsentrasi cadmium yang dibuktikan oleh L.Zenelli, H.Pacarizi, dan N.M.Daci dimana cadmium ini akan menghambat aktivitas enzim yang berpartisipasi pada konjugasi bilirubin sehingga kadar bilirubin total berkurang.⁹ Pada penelitian ini, kadar bilirubin dari kelompok kontrol (asap rokok tanpa jus tomat) ke kelompok perlakuan (asap rokok dengan jus tomat) menunjukkan peningkatan akan tetapi tidak meningkat secara signifikan.

Tubuh memerlukan tambahan antioksidan yang aktif dari luar melalui pemberian oral karena tubuh tidak selalu dapat mengandalkan antioksidan endogen untuk mengatasi kerusakan oksidatif yang terjadi. Pada penelitian sebelumnya antioksidan seperti vitamin C, E, dan beta karoten terbukti efektif menurunkan oksigen radikal dalam tabung percobaan meskipun dalam kenyataan seringkali tidak efektif mengobati beberapa kasus penyakit, berapapun tingginya kadar yang diberikan secara oral. Secara empirik, tomat merupakan tanaman yang dapat digunakan sebagai antioksidan. Efek antioksidan tomat telah diteliti di Harvard University terhadap 48.000 pria diperoleh kesimpulan bahwa mereka yang makan produk olahan dari tomat sebanyak 10 kali seminggu memiliki resiko terkena kanker lebih rendah 35% daripada pria yang makan tomat kurang dari 1,5 minggu. Selain kanker, tomat juga mampu menurunkan resiko serangan jantung, penyakit degeneratif pembuluh darah dan pankreas. Likopen dalam tomat merupakan antioksidan berdaya kerja tinggi dimana konsumsi sehari – hari sebanyak 5 – 10 mg dapat meningkatkan jumlah likopen dalam serum dan juga akan mengurangi oksidasi lemak dan protein.¹⁶

Tomat mengandung zat – zat antioksidan berupa **vitamin C** yang mendonorkan elektron sebagai bagian dari atom hidrogen dan menangkap radikal bebas sebelum mereka dapat mengawali oksidasi LDL, **vitamin E** yang memutus berbagai reaksi rantai radikal bebas peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda yang

terperoksidasi, dan **likopen** (golongan karotenoid) yang berperan meredam reaksi singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) dan radikal bebas peroksil ($^{\cdot}\text{RO}_2$). Penelitian Rao (1997) menyebutkan bahwa kadar likopen lebih tinggi jika responden mengkonsumsi jus tomat dan membuktikan bahwa likopen diserap tubuh dengan lebih baik jika diproses menjadi jus daripada jika dikonsumsi dalam bentuk alaminya.¹⁷ Intervensi tomat dalam bentuk jus ini diharapkan overkonsumsi antioksidan dalam plasma menurun dengan cara terlebih dahulu bereaksi dengan prooksidan sehingga mencegah teroksidasinya bilirubin kembali menjadi biliverdin.

Berdasarkan hal tersebut diatas, menurut hipotesis peneliti seharusnya terjadi peningkatan kadar bilirubin total pada kelompok tikus yang diberi jus tomat tetapi karena pada penelitian ini tidak dilakukan uji pendahuluan untuk mengetahui dosis optimal yang dapat menimbulkan efek pada tikus wistar sehingga diduga dosis yang diperlukan belum cukup adekuat untuk meningkatkan kadar bilirubin total tikus. Tomat juga bukan merupakan antioksidan murni seperti vitamin E atau C sehingga diperkirakan butuh waktu serta frekuensi yang lebih banyak.

KESIMPULAN

Berdasarkan penyajian data dan pembahasan, maka dapat disimpulkan bahwa pada penelitian ini tidak terjadi peningkatan yang bermakna terhadap kadar bilirubin total pada tikus wistar yang terpapar asap rokok yang diberikan jus tomat maupun yang tidak diberikan jus tomat.

SARAN

Saran peneliti untuk penelitian selanjutnya sebaiknya dilakukan penelitian pendahuluan untuk mengetahui dosis jus tomat yang dapat meningkatkan kadar bilirubin total. Selain itu, diperlukan juga penelitian dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar, waktu perlakuan lebih lama, dan frekuensi pemberian yang ditingkatkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan puji syukur yang tak terhingga kepada Allah SWT. dan berterima kasih kepada Dr. dr. Andrew johan, M.Si atas bimbingan dan koreksi yang selama ini diberikan, dr. Neni Susilaningih, M.Si selaku ketua penguji, dr. Noor Wijayahadi, M.kes selaku penguji, staf bagian Biologi Universitas Negeri Semarang yang telah membantu di laboratorium, ayahanda dan ibunda yang selalu memberikan dukungan dan doa serta teman – teman dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya pembuatan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Youngson R. Antioksidan (Manfaat Vitamin C dan E bagi Kesehatan). Jakarta : Arcan; 2005.
2. Bahaya Perokok Aktif dan Perokok Pasif [homepage on the internet].c2010 [update 2010 Oct 13; cited 2010 Nov 20]. Available from : <http://www.kesmas.com/bahaya-perokok-aktif-dan-perokok-pasif-13.html>.
3. Tanaka Y, Takauji R, Kobayashi C, Muramatsu I, Iwasaki H, Nakamura K, et al. Nicotine induces human neutrophils to produce IL-8 through the generation of peroxynitrite and subsequent activation of NF – kB. *Jleukbio*. 2003;74:942 – 51.
4. Terashima T, English D, Hugg JC, Van eeden SF. Release of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow by interleukin – 8. *Blood*. 1998;92:1062-9.
5. Yanbaeva, Dilyara G, Dentener, Mieke A, Creutzberg, Wesseling G, et al. Systemic effect of smoking. *Chest*. 2007; 131:1557-1566.
6. Hoydonck PGAV, Temme EHM, Schouten EG. Serum Bilirubin Concentration in a Belgian Population : the association with smoking status and type of cigarettes. *International Epidemiological Association* .2001;30:1465 – 1472.
7. Sedlak TW, Snyder SH. Bilirubin Benefits : Cellular Protection by a Biliverdin Reductase Antioxidants Cycle. *Pediatrics*. 2004;113(6):1776 – 82.

8. Astawan M, leomitro A. Raw Food Diet : Khasiat Makanan Mentah. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama; 2008.p. 189 – 192.
9. Health Benefits of Lycopene [homepage on the internet]. c2007 [update 2007; cited 2010 dec 10]. Available from:
<http://tomatoesweb.com/tomatoes/Health+Benefits+of+Lycopene>.
10. Rokok [homepage on the internet]. c2011 [update 2011 Jan 29; cited 2011 Feb 02]. Available from : <http://id.wikipedia.org/wiki/Rokok>.
11. Yuningtyaswari, Nabawiyati S. Pengaruh Inhalasi Asap Rokok Kretek dan Rokok Putih terhadap memori (Kinerja Maze Radial 8 lengan) pada Tikus (*Rattus Norvegicus*). Ebers Papyrus. 2005; 11(2): 79.
12. Pdparsi. Ada Apa Dengan Rokok [homepage on the internet]. No date [cited 2010 nov 10]. Available from : [http:// www.red-bondowoso.or.id](http://www.red-bondowoso.or.id).
13. Mangku S. Usaha Mencegah Bahaya Merokok. Jakarta: Gramedia; 1997.
14. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *PhysiolRev*. 82 ; 2002: 47 - 95.
15. Suryohudoyo P. Oksidan, antioksidan, dan radikal bebas. Dalam :
Suryohudoyo P. Kapita selekta ilmu kedokteran molekuler. Jakarta : CV Sagung Seto; 2000.p. 31 – 47.
16. Inoue M. Protective mechanisms against reactive oxygen species. In: Arias IM *The liver biology and pathobiology* Lippincott Williams and Wilkins 4th-ed. Philadelphia; 2001: 281-90.
17. Pramudo, Setyo gundi. Efek Antioksidan Teh Hijau terhadap Fragilitas Eritrosit Mencit yang diberi Pemaparan Asap Tembakau. Semarang : Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2001.
18. Araujo V, Arnal C, Boronat M. Oxidant-anti oxidant imbalance in blood of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Bio Factor*. 8;1998 .p.155-59.
19. Susanna D, Hartono B, Fauzan H. Penentuan kadar nikotin dalam asap rokok. *Makara Kesehatan* .2003; 7:2.
20. Pearson TA, Mensah GA, Alexander W. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a

- statement for healthcare professionals from the center for disease control and prevention and the American heart association. *Circulation*. 2003; 107:499-511.
21. Allen RG, Tressini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radical Biol Med*. 2000;28:463-99.
22. Rumley AG, Woodward M, Rumley A. Plasma lipid peroxides: relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Chest* . 2004; 97:809–616.
23. Wei W, Kim Y, Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988–1994. *Am J Public Health*. 2001; 91:258–264.
24. Moriarty SE, Shah JH, Lynn M. Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking. *Free Radic Biol Med*. 2003; 35:1582–1588.
25. Fitriani F, Yunus F, Wiyono WH, Antarksa B. Penyakit Paru Obstruktif Kronik Sebagai Penyakit Sistemik [homepage on the internet]. No date[cited 2011 Jan 28]. Available from : <http://www.klikpdpi.com/jurnal-warta/jri-01-07/jurnal-6.html>.
26. Murray RK. Sel Darah Merah dan Putih. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Hartono A [penerjemah]. *Biokimia Harper* [terjemahan]. Cetakan I. Edisi 25. Jakarta : EGC;2003.p.740 – 741.
27. Juffrie m, Soenarto SS, Oswari H, Arief S, Rosalina I, Mulyani NS. Buku ajar gastroenterologi hepatologi.cetakan I.Jilid 1. Jakarta : IDAI; 2010.
28. Sedlak TW, Saleh M, Higginson DS, Paul BD, Juluri KR, Snyder SH. Bilirubin and Gluthatione Have Complementary Antioxidant and Cytoprotective Roles.*PNAS*.2009; 106(13): 5171 – 6.
29. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med*. 2001;344(8):581-90.
30. Murray RK. Porfirin dan Pigmen Empedu. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Hartono A [penerjemah]. *Biokimia Harper* [terjemahan]. Cetakan I. Edisi 25. Jakarta : EGC; 2003.

31. Baranano DE, Rao M, Ferris CD, Synder SH. Biliverdin Reductase : A Major physiologic cytoprotectant. PNAS. 2002;99(25):16093 – 98.
32. Mayes PA. Oksidasi Biologi. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Hartono A [penerjemah]. Biokimia Harper [terjemahan]. Cetakan I. Edisi 25. Jakarta : EGC;2003.p.120 – 125.
33. Basu A, Imrhan V. Tomatoes Versus Lycopene in Oxidative Stress and Carcinogenesis: conclusions from clinical trials. Eur J Clin nut. 2006:1-9.
34. Mayes PA. Struktur dan Fungsi Vitamin Larut Air. In : Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Hartono A [penerjemah]. Biokimia Harper [terjemahan]. Cetakan I. Edisi 25. Jakarta : EGC;2003.p.609.
35. Olivia F, Alam S, Hadibroto I. Seluk Beluk Food Supplement. Cetakan kedua. Jakarta : Gramedia Pustaka Utama; 2006.p.95 – 141.
36. Winarsi H. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Yogyakarta : Kanisius (IKAPI); 2007.
37. Kailaku SI, Dewandari KT, Sunarmani. Potensi Likopen dalam Tomat untuk Kesehatan. Buletin Teknologi Pascapanen Pertanian. 2007;3:50–58.
38. Sudaratjat SS, Gunawan I. Likopen(Lycopene). Majalah Gizi Medik Indonesia. 2003;2(5):7-8.
39. Budiwiyono I. Pengantar Praktikum Patologi Klinik 1. Semarang : Bagian Patologi Klinik FK UNDIP; 2009.
40. Purwanto J. Pengaruh Pemberian Perasan Tomat terhadap Histopatologi Sel Ginjal Tikus Jantan yang Terpapar Uranium. Yogyakarta : Skripsi FMIPA Universitas Islam Indonesia; 2009.
41. Zeneli L, Pacarizi H, Daci NM, Prenaj A, Ajvazi MD. The Effect of Air Pollution and Smoking on Cadmium Concentration in Human Blood and Correlation with Biochemical Parameters. Am J biochemical biotech. 2009; 5(2): 30-33.