

## **Pengaruh Pemberian Ekstrak Kulit Batang Bakau Minyak (*Rhizophora apiculata*) Etanol 95 % terhadap Arteri Koronaria Tikus Putih (*Rattus novvergicus*) Jantan Galur *Sprague dawley* yang Dipaparkan Asap Rokok** **Syazili Mustofa<sup>1</sup>, Nicholas Alfa<sup>2</sup>, Anggraeni Janar Wulan<sup>3</sup>, Soraya Rakhmanisa<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Bagian Biokimia Biologi Molekular dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### **Abstrak**

Indonesia menempati peringkat pertama sebagai negara dengan jumlah perokok terbesar di kawasan ASEAN. Hal ini tentunya sangat memprihatinkan 2 dari 3 orang Indonesia merupakan seorang perokok. Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia setelah stroke, yakni 12,9%. *Rhizophora apiculata* memiliki kandungan tanin, alkaloid, dan flavonoid yang dapat mencegah radikal bebas. Dari uraian diatas, penulis ingin menggali potensi antioksidan yang terdapat dalam bakau dengan mempelajari pengaruh pemberian ekstrak kulit bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dalam melindungi arteri koroner tikus dari paparan asap rokok. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) galur *Sprague dawley* yang terdiri dari 5 kelompok, masing masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus dan 1 cadangan. Dosis ekstrak bakau yang digunakan pada P1 adalah 28,275 mg/kgbb, P2: 56,55 mg/kgbb, P3: 113,1 mg/kgbb. Analisis statistik yang digunakan yaitu uji One Way Anova dengan post hoc Bonferroni. Rerata tebal dinding arteri koronaria memiliki hasil bermakna pada semua kelompok perlakuan. Ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mampu melindungi arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) galur *Sprague dawley* yang dipaparkan asap rokok. Dosis optimal ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dalam mencegah penebalan arteri koronaria tikus putih jantan yang dipaparkan asap rokok adalah 56,55 mg/kgbb.

**Kata kunci:** antioksidan, arteri koronaria, asap rokok, bakau minyak

## **Effect of Giving Mangrove (*Rhizophora apiculata*) Barkl Extract 95% Ethanol on Coronaria Arteries White Rat (*Rattus novvergicus*) *Sprague dawley* Strain Exposed to Cigarette Smoke**

### **Abstract**

Indonesia won first place as the country with the largest number of smokers in the ASEAN region. This is of course very concerning 2 out of 3 Indonesians are smokers. Coronary heart disease (CHD) is the highest cause of death in Indonesia after a stroke, which is 12.9%. *Rhizophora apiculata* contains tannins, alkaloids, and flavonoids that can fight free radicals. From the description above, the author wants to explore the potential of antioxidants found in mangroves by studying the effect of giving extract mangrove bark (*Rhizophora apiculata*) in protecting rat coronary arteries from exposure to cigarette smoke. This study is experimental research. The sample used was male white rats (*Rattus novvergicus*) *Sprague dawley* strain which divided of 5 groups, each group consisting of 5 rats and 1 backup. The dosage of mangrove extract used in P1 was 28.275 mg/kgbb, P2: 56.55 mg/kgbb, P3: 113.1 mg/kgbb. The statistical analysis used One Way Anova test with Bonferroni post hoc. The mean coronary artery wall thickness had significant results in all treatment groups. The mangrove bark extract (*Rhizophora apiculata*) is able to protect the coronary arteries of male white rats (*Rattus novvergicus*) *Sprague Dawley* strains exposed to cigarette smoke. The optimal dose of mangrove bark extract (*Rhizophora apiculata*) in preventing thickening of the coronary arteries of male white rats exposed to cigarette smoke is 56.55 mg/kgbb.

**Keywords:** antioxidants, cigarette smoke, coronary arteries, mangroves

Korespondensi: Syazili Mustofa., alamat Jl. Prof Soemantri Brojonegoro no 1, Gedong Meneng, Bandar Lampung, HP 081929345009, e-mail: syazilimustofa.dr@gmail.com

### **Pendahuluan**

Indonesia merupakan negara dengan jumlah perokok yang tinggi. Indonesia menempati urutan terbesar ketiga setelah Cina dan India, sedangkan Indonesia juga menempati peringkat pertama sebagai negara dengan jumlah perokok terbesar di kawasan ASEAN. Berdasarkan Risesdas tahun 2013,

sebesar 24,3% masyarakat Indonesia merokok tiap hari dan sebesar 5% merokok kadang-kadang. Perilaku merokok penduduk 15 tahun keatas di Indonesia masih belum terjadi penurunan dari 2007 ke 2013, cenderung meningkat dari 34,2% tahun 2007 menjadi 36,3% tahun 2013. 64,9% laki-laki dan 2,1% perempuan masih menghisap rokok tahun

2013. Hal ini tentunya sangat memprihatinkan 2 dari 3 orang Indoneisa merupakan seorang perokok. Sedangkan rata-rata jumlah batang rokok yang dihisap adalah sekitar 12,3 batang.<sup>13</sup>

Banyaknya jumlah perokok maka akan semakin meningkat juga masalah kesehatan yang terjadi akibat rokok. Salah satu masalah kesehatan yang ditimbulkan akibat rokok yaitu penyakit jantung. Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab kematian tertinggi di Indonesia setelah stroke, yakni 12,9%.<sup>8</sup>

Kerusakan yang terjadi pada sel jantung yang diakibatkan oleh adanya gas karbon monoksida (CO) dan nikotin yang bersifat radikal bebas yang dapat menyebabkan ikatan oksigen dengan hemoglobin menjadi tidak baik. Hal ini dapat terjadi karena daya ikat CO lebih kuat daripada dengan oksigen.<sup>16</sup> Paparan asap rokok yang dipaparkan selama 30 hari mengakibatkan terbentuknya sel busa pada tunika intima dan media pembuluh darah. Sel busa ini telah menunjukkan bahwa terjadi lesi awal dalam proses aterosklerosis. Untuk itu diperlukanlah berbagai cara untuk mencegah terjadinya aterosklerosis yang dapat menyebabkan PJK.<sup>9,17</sup>

Tanaman bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) merupakan jenis tanaman yang mengandung antioksidan. Tanaman ini terdapat dalam jumlah yang banyak di Indonesia. Indonesia memiliki hutan bakau dengan luas hutan mencapai 4,5 juta hektar atau sejumlah 25% dari jumlah total luas hutan bakau yang ada di seluruh dunia.<sup>4,5,19</sup> *Rhizophora apiculata* memiliki Indeks Nilai Pohon (INP) yang sangat penting bagi ekosistem. Uji aktivitas antioksidan pada tanaman bakau melalui skrining fitokimia menunjukkan bahwa pada tanaman bakau mengandung flavonoid, alkaloid, dan tanin sebagai antioksidan eksogen.<sup>3,7,15</sup> Penelitian sebelumnya juga membuktikan bahwa, *Rhizophora apiculata* dengan dosis 56,55mg/KgBB yang diberikan pada tikus putih dapat mencegah terjadinya stres oksidatif paparan asap rokok.<sup>12,14</sup>

Berdasarkan uraian diatas, penulis ingin menggali potensi antioksidan yang terdapat dalam bakau dengan mempelajari pengaruh pemberian ekstrak kulit bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dalam melindungi histopatologi arteri koroner tikus dari paparan

asap rokok. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menargetkan organ paru-paru pada tikus atau mencit.

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental. Sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus novergicus*) galur *Sprague dawley* 25 ekor yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok tersebut terdiri dari: Kelompok Kontrol negatif (K-): Merupakan kontrol Kelompok tikus yang tidak diberi paparan asap rokok dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Kelompok Kontrol Positif (K+): Kelompok tikus yang diberi paparan asap rokok dua batang selama 30 hari dan tidak diberi ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Kelompok Perlakuan 1 (P1): kelompok tikus yang diberi paparan asap rokok dua batang selama 30 hari dengan pemberian dosis 28,275 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Kelompok Perlakuan 2 (P2): Kelompok tikus yang diberi paparan asap rokok dua batang selama 30 hari dengan pemberian dosis 56,55 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Kelompok Perlakuan 3 (P3): Kelompok tikus yang diberi paparan asap rokok dua batang selama 30 hari dengan pemberian dosis 113,1 mg/kgBB ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*).<sup>11</sup>

Prosedur Penelitian diawali dengan aklimatisasi hewan coba dengan pemberian makan dan minum *ad libitum*. Hewan coba dibiarkan beradaptasi selama 1 minggu sebelum penelitian dimulai.

Tumbuhan bakau minyak didapatkan dari Lampung Timur sebanyak 600 gram kulit batangnya. Dicuci serta dipotong-potong. Potongan kulit batang bakau dihaluskan ke dalam mesin penggiling hingga menjadi serbuk. Serbuk simplisia kulit batang bakau minyak direndam di dalam pelarut etanol 95% sebanyak 1,5 L selama 6 jam pertama sambil sekali-kali diaduk, kemudian didiamkan selama 18 jam. Hasil campuran dengan pelarut etanol 95% disaring dengan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Filtrat yang diperoleh diuapkan dengan *rotatory evaporator* 50 (Istiqomah, 2013; Mustofa dkk., 2014; William, 2018). Ekstrak kulit batang bakau minyak diambil 1 ml lalu dibiarkan hingga kering

selama 24 jam dalam suhu ruang. Hasil yang sudah mengering ditimbang sehingga didapatkan berat jenis dan volume masing-masing 0,0872 gram/ml dan 52 ml. Dosis ekstrak kulit batang bakau minyak yang digunakan adalah 56,55 mg/kgBB. Dengan demikian ekstrak kulit batang bakau yang diberikan untuk tikus dengan berat 200 g adalah 11,31 mg.<sup>18</sup>

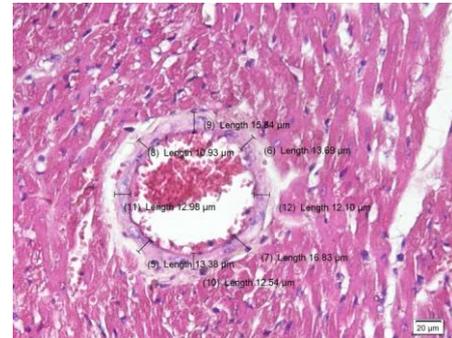
Diletakkan mencit pada *smoking chamber* (sebuah kotak yang dimodifikasi dengan 1 lubang sebagai jalan masuk asap rokok yang dipompakan dengan alat pompa asap rokok). Pemaparan asap rokok terhadap hewan coba dilakukan setiap hari selama 30 hari. Hewan coba akan diberikan paparan asap rokok kretek sebanyak 24 batang rokok perhari. Kelompok percobaan yang diberikan paparan asap rokok yaitu pada: kelompok perlakuan 1-3 yang diberikan paparan asap rokok dan 1 jam sebelumnya telah dilakukan pemberian ekstrak kulit batang bakau (*Rhizophora apiculata*) dan kelompok kontrol positif (K+) yang hanya diberikan paparan asap rokok. Rokok dibakar dalam waktu 15 menit dan dibiarkan berdifusi selama 25 menit. Sampel hewan coba diletakkan dalam kotak plastik yang di dalamnya terdapat dua lubang. Lubang pertama berfungsi sebagai tempat memasukan ujung rokok yang dibakar sehingga akan terisi asap rokok dalam kotak plastik dan lubang kedua untuk sirkulasi atau ventilasi pertukaran dan pengeluaran asap rokok yang dipaparkan. Asap rokok dimasukkan dengan menggunakan spuit 10 cc dan dihubungkan dengan selang karet yang dimasukkan ke dalam lubang pertama untuk pemaparan asap rokok.<sup>9,11,20</sup>

Terminasi tikus dilakukan setelah dilakukan perlakuan terakhir. Tikus diterminasi dengan menggunakan ketamin:xylazine dosis 75-100mg/kg : 5-10 mg/kg (perbandingan 10:1) secara intraperitoneal. Selanjutnya tikus diambil jantungnya dan dibuat preparat arteri koronaria tikus.<sup>10</sup>

## Hasil

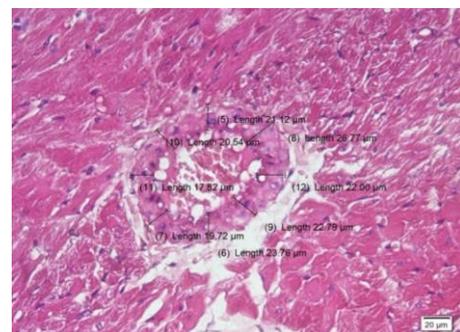
Hasil pengamatan mikroskopis kelompok kontrol negatif (-) yang hanya diberikan makan dan minum saja tanpa pemberian ekstrak bakau dan pemaparan asap rokok, didapatkan arteri koronaria yang memiliki dinding arteri yang masih utuh, tidak terdapat kebocoran,

dan kesan umum tidak terjadi penebalan dinding arteri koronaria. Pada pengukuran tebal dinding didapatkan rerata tebal dinding arteri koronaria tikus 1: 3,54  $\mu\text{m}$ , tikus 2: 12,61  $\mu\text{m}$ , tikus 3: 12,36  $\mu\text{m}$ , tikus 4: 14,05  $\mu\text{m}$ , tikus 5: 14,10  $\mu\text{m}$ . Foto gambaran mikroskopis pengukuran tebal dinding arteri koronaria disajikan pada gambar 1.



**Gambar 1. Gambaran Histopatologi Tebal Dinding Arteri Koronaria K(-) (400x)**

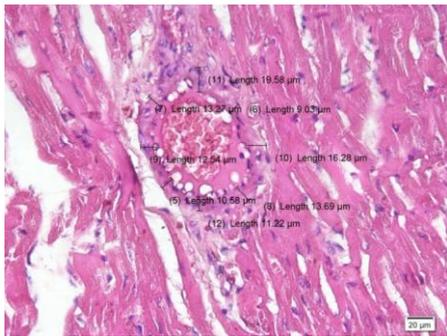
Hasil pengamatan mikroskopis kelompok kontrol positif (+) yang diberikan makan dan minum saja ditambah pemaparan asap rokok, didapatkan arteri koronaria yang memiliki dinding arteri yang masih utuh, tidak terdapat kebocoran, dan kesan umum terjadi penebalan dinding arteri koronaria. Pada pengukuran tebal dinding didapatkan rerata tebal dinding arteri koronaria tikus 1: 17,36  $\mu\text{m}$ , tikus 2: 21,82  $\mu\text{m}$ , tikus 3: 24,18  $\mu\text{m}$ , tikus 4: 17,78  $\mu\text{m}$ , tikus 5: 19,67  $\mu\text{m}$ . Foto gambaran mikroskopis pengukuran tebal dinding arteri koronaria disajikan pada gambar 2.



**Gambar 2. Gambaran Histopatologi Tebal Dinding Arteri Koronaria K(+) (400x)**

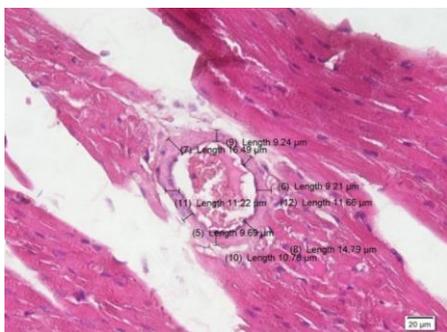
Hasil pengamatan mikroskopis kelompok perlakuan 1 (P1) yang diberikan makan dan minum ditambah pemaparan asap rokok serta diberikan ekstrak bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan dosis 28,275 mg/kgbb,

didapatkan arteri koronaria yang memiliki dinding arteri yang masih utuh, tidak terdapat kebocoran, dan kesan umum tidak terjadi penebalan dinding arteri koronaria. Pada pengukuran tebal dinding didapatkan rerata tebal dinding arteri koronaria tikus 1: 11,78  $\mu\text{m}$ , tikus 2: 12,95  $\mu\text{m}$ , tikus 3: 18,19  $\mu\text{m}$ , tikus 4: 13,27  $\mu\text{m}$ , tikus 5: 17,88  $\mu\text{m}$ . Foto gambaran mikroskopis pengukuran tebal dinding arteri koronaria disajikan pada gambar 3.



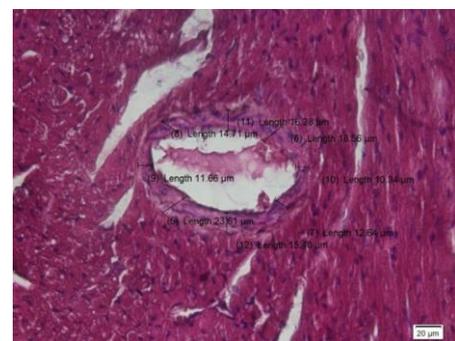
**Gambar 3. Gambaran Histopatologi Tebal Dinding Arteri Koronaria P1 (400x)**

Hasil pengamatan mikroskopis kelompok perlakuan 2 (P2) yang diberikan makan dan minum ditambah pemaparan asap rokok serta diberikan ekstrak bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan dosis 56,55 mg/kgbb, didapatkan arteri koronaria yang memiliki dinding arteri yang masih utuh, tidak terdapat kebocoran, dan kesan umum tidak terjadi penebalan dinding arteri koronaria. Pada pengukuran tebal dinding didapatkan rerata tebal dinding arteri koronaria tikus 1: 12,17  $\mu\text{m}$ , tikus 2: 11,64  $\mu\text{m}$ , tikus 3: 13,45  $\mu\text{m}$ , tikus 4: 15,37  $\mu\text{m}$ , tikus 5: 14,96  $\mu\text{m}$ . Foto gambaran mikroskopis pengukuran tebal dinding arteri koronaria disajikan pada gambar 4.



**Gambar 4. Gambaran Histopatologi Tebal Dinding Arteri Koronaria P2 (400x)**

Hasil pengamatan mikroskopis kelompok perlakuan 3 (P3) yang diberikan makan dan minum ditambah pemaparan asap rokok serta diberikan ekstrak bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dengan dosis 113,1 mg/kgbb, didapatkan arteri koronaria yang memiliki dinding arteri yang masih utuh, tidak terdapat kebocoran, dan kesan umum tidak terjadi penebalan dinding arteri koronaria. Pada pengukuran tebal dinding didapatkan rerata tebal dinding arteri koronaria tikus 1: 11,85  $\mu\text{m}$ , tikus 2: 17,84  $\mu\text{m}$ , tikus 3: 17,19  $\mu\text{m}$ , tikus 4: 15,4  $\mu\text{m}$ , tikus 5: 15,08  $\mu\text{m}$ . Foto gambaran mikroskopis pengukuran tebal dinding arteri koronaria disajikan pada gambar 5.



**Gambar 5. Gambaran Histopatologi Tebal Dinding Arteri Koronaria P3 (400x)**

Pada pengukuran tebal dinding arteri koronaria yang diperoleh dari rata-rata delapan garis yang saling berpotongan pada satu titik, dihitung rata-rata tebal dinding tiap kelompoknya. Hasil perhitungan rata-rata tebal dinding arteri koronaria tiap kelompok disajikan pada tabel 1.

**Tabel 1. Rata-Rata Tebal Dinding Arteri Koronaria**

No	Kelompok	Rerata Tebal Dinding $\pm$ SD ( $\mu\text{m}$ )
1	K(-)	13,33 $\pm$ 0,81
2	K(+)	20,16 $\pm$ 2,86
3	K1	14,81 $\pm$ 2,99
4	K2	13,52 $\pm$ 1,65
5	K3	15,47 $\pm$ 2,37

Pada uji statistik didapatkan bahwa uji normalitas pada masing masing kelompok menggunakan *Shapiro Wilk*. Pada Uji normalitas *Shapiro Wilk* didapatkan hasil bahwa seluruh data normal dengan nilai  $p > 0,05$ . Dapat dilihat dalam tabel 2. Pada uji variansi data tebal dinding arteri koronaria didapatkan hasil  $p = 0,054$ . Maka data kita

memiliki variansi yang sama karena  $p > 0,05$ . Pada uji *One Way Anova* tebal dinding arteri koronaria didapatkan nilai  $p = 0,001$ . Hal ini menunjukkan bahwa minimal terdapat 2

kelompok yang memiliki nilai perbedaan yang bermakna, karena nilai  $p < 0,05$ .<sup>2</sup> Pada uji *post hoc* didapatkan data seperti pada tabel 2.

**Tabel 2. Uji Post Hoc Bonferroni Tebal Dinding Arteri Koronaria**

No	Kelompok	Kelompok	Nilai P	Interpretasi
1	K(-)	K(+)	0,001	Terdapat perbedaan yang signifikan
2		K1	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan
3		K2	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan
4		K3	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan
5	K(+)	K1	0,014	Terdapat perbedaan yang signifikan
6		K2	0,002	Terdapat perbedaan yang signifikan
7		K3	0,040	Terdapat perbedaan yang signifikan
8	K1	K2	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan
9		K3	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan
10	K2	K3	1,000	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan

### Pembahasan

Pada kelompok P1, P2, dan P3 yang diberi paparan dan ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memiliki rata-rata tebal dinding arteri koronaria yang lebih kecil jika dibandingkan dengan kelompok K(+) yang diberikan asap rokok saja tanpa pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*). Pada penelitian yang sebelumnya telah dilakukan mengenai standar kontrol (-) pada rerata tebal dinding tikus yang hanya diberikan makanan dan minuman yaitu sebesar  $18,94 \pm 2,16 \mu\text{m}$ . Hasil penelitian yang didapat rerata tebal dinding untuk kontrol negatif pada penelitian ini adalah  $13,33 \pm 0,81 \mu\text{m}$ . Keduanya sama-sama memiliki perbedaan yang bermakna.<sup>6</sup> Hasil yang optimal untuk mencegah terjadinya penebalan dinding arteri koronaria yaitu dengan dosis  $56,55 \text{ mg/kgbb}$ .

Hasil yang didapatkan dari ketiga kelompok dosis ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) memiliki efek protektif terhadap paparan radikal bebas asap rokok. Hal ini menunjukkan bahwa hasil penelitian sesuai dengan hipotesis. Terdapat pengaruh pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) terhadap gambaran histopatologi arteri koronaria.

Penebalan dinding arteri koronaria pada kelompok pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) yang dipaparkan asap rokok menjadi lebih kecil dibandingkan dengan dengan yang hanya diberi paparan asap rokok. Kandungan senyawa antioksidan yang terdapat pada ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora*

*apiculata*) yaitu: alkaloid, flavonoid, dan tanin dapat mempertahankan keseimbangan antara antioksidan dalam arteri koronaria dengan kadar radikal bebas).<sup>1</sup> Dengan keseimbangan yang terjadi kadar LDL dan LDL akan dipertahankan dalam keadaan kadar yang normal.<sup>9</sup>

### Kesimpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) mampu melindungi arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) galur *Sprague dawley* yang dipaparkan asap rokok. Dosis optimal ekstrak kulit batang bakau minyak (*Rhizophora apiculata*) dalam mencegah penebalan arteri koronaria tikus putih jantan (*Rattus novvergicus*) galur *Sprague dawley* yang dipaparkan asap rokok adalah  $56,55 \text{ mg/kgbb}$ .

### Daftar pustaka

1. Abdullah. Potensi bakau rhizophora apiculata sebagai inhibitor tirosinase dan antioksidan [tesis]. Bogor: IPB. 2011.
2. Dahlan MS. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia. 2014.
3. Danarto YC, Prihananto SA, Pamungkas ZA. Pemanfaatan tanin dari kulit kayu bakau sebagai pengganti gugus fenol pada resin fenol formaldehid. Prosiding Semnas Tekim Kejuangan. 2011;1693-4393.
4. Dharma HS. Peranan antioksidan endogen dan eksogen terhadap kesehatan. Medical Department Kalbe Farma.

- 2012;39(10):793–4.
5. Duke N, Kathiresan K, Salmo SG, Fernando ES, Peras JR, Sukardjo S, dkk. *Rhizophora apiculata*. The IUCN. 2010;1(1):1-10
  6. Isdadiyanto S. Tebal dinding dan diameter lumen arteri koronaria tikus putih setelah pemberian teh kombucha kadar 100% waktu fermentasi 6, 9, dan 12 hari. E-journal Undip. 2018;3(1):97-104
  7. Kasitowati RD, Yamindago A, Safitri M. Potensi antioksidan dan skrining fitokimia ekstrak daun mangrove rhizophora murconata, pilang probolinggo. JFMR. 2017;1(1):72-7.
  8. Kemenkes. Penyakit jantung penyebab kematian tertinggi, kemenked ingatkan cerdas. Kemenkes. 2017. [diunduh tanggal 10 Agustus 2018]. Tersedia dari: <http://www.depkes.go.id/article/print/17073100005/penyakit-jantung-penyebab-kematian-tertinggi-kemenkes-ingatkan-cerdik-.html>
  9. Lapatta N, Loho L, Lintong P. Gambaran histopatologi aorta tikus wistar yang terpapar asap rokok. J e-Biomedik. 2013;1(2):1019-22.
  10. Mustofa S, Anindito AA, Pratiwi A, Putri AA, Maulana M. The influence of piper retrofractum vahl (java's chili) extract towards lipid profile and histology of rats coronary artery with high fat diet. Juke Unila. 2014;4(7):52-9.
  11. Mustofa S, Bahagia W, Kurniawaty E, Rahmanisa S, Audah KH. The effect of mangrove (*Rhizophora apiculata*) Bark Extract Ethanol on Histopathology pancreas of male white rats Sprague dawley strain exposed to Cigarette Smoke. Acta Biochimia Indonesiana. 2018; 1(1):7-12.
  12. Mutia V. Pengaruh pemberian ekstrak etanol 95% kulit batang bakau minyak (*rhizophora apiculata*) terhadap histopatologi paru pada tikus putih jantan (*rattus novergicus*) galur sprague dawley yang terpapar asap rokok [skripsi]. Bandar lampung: FK Unila. 2018.
  13. Riskesdas. Perilaku merokok masyarakat indonesia. Jakarta: Kemenkes. 2013.
  14. Rohmatussolihat. Antioksidan dan penyelamat sel-sel tubuh manusia. Biotrends. 2009;4(1):5–9.
  15. Sayuti K, Yenrina R. Antioksidan alami dan sintetis. Padang: Andalas University Press. 2015.
  16. Tirtosastro S, Murdiyati AS. Kandungan kimia tembakau dan rokok. Buletin Tanaman Tembakau, Serat, dan Minyak Industri. 2(1):33-43.
  17. Tisa AN. Hubungan antara kebiasaan merokok dengan tekanan darah meningkat karyawan laki-laki di nasmoco semarang. J Kesehatan Masyarakat. 2012;1(2):241-50.
  18. Vijayavel K, Anbuselvam C, Balasubramanian MP. Free radical scavenging activity of the marine mangrove rhizophora apiculata bark extract with reference to naphthalene induced mitochondrial dysfunction. Chemico-Biological Interactions. 2006;163(1–2):170–5.
  19. Wiarta R, Astiani D, Indriyani Y, Mulia F. Pendugaan jumlah karbon tersimpan pada tegakan jenis bakau (*R.apiculata*) di IUPHHK PT. bina ovipari semesta kabupaten kubu raya. J Hutles. 2017;5(2):356-64.
  20. Zettira OZ. Pengaruh pemberian ekstrak bekatul beras merah terhadap perubahan diameter lumen arteri koronaria tikus putih (*rattus novergicus*) jantan galur sprague dawley yang diinduksi paparan asap rokok kretek [skripsi]. Bandar Lampung: FK Unila. 2018.