

**Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadap Kadar Hemoglobin Maternal Tikus
Rattus norvegicus Bunting yang Dipapar Asap Rokok Subakut**

Agnestia Naning Dian Lovita*, Indriati Dwi Rahayu**, Bambang Prijadi***

ABSTRAK

Paparan asap rokok pada kehamilan berpengaruh terhadap penurunan kadar hemoglobin akibat proses stres oksidatif yang dapat berakibat buruk pada kehamilan dan janin. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa vitamin E dapat mempengaruhi kadar hemoglobin tikus bunting yang dipapar asap rokok subakut. Studi eksperimental menggunakan *randomized post test only control group design* dilakukan terhadap tikus *Rattus norvegicus* bunting yang dibagi dalam lima kelompok: kontrol negatif, kontrol positif, dosis vitamin E 100 mg/kgBB/hari, 200 mg/kgBB/hari dan 400 mg/kgBB/hari ($n = 4$). Pemberian vitamin E dimulai sejak hari pertama kebuntingan sedangkan pemaparan asap rokok dimulai pada hari ke-6 kebuntingan. Variabel yang diukur dalam penelitian ini adalah kadar hemoglobin darah maternal tikus bunting yang dibedah pada hari ke-20. Penelitian ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara kontrol negatif dan kontrol positif ($p = 0,004$), serta kontrol positif dan dosis 400 mg/kgBB/hari ($p = 0,013$), sedangkan antar kelompok lain tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna. Namun menurut uji *d type effect size*, pemberian dosis 100 dan 200 mg/kgBB/hari memiliki efek yang besar terhadap perubahan kadar hemoglobin. Penelitian ini menyimpulkan bahwa pemaparan asap rokok subakut mengakibatkan kenaikan kadar hemoglobin tikus bunting dan pemberian vitamin E menurunkan kadar hemoglobin tikus bunting.

Kata kunci: Asap rokok subakut, Bunting, Hemoglobin, Vitamin E.

Effect of Vitamin E on Maternal Hemoglobin Levels Pregnant Rats (*Rattus norvegicus*) exposed to Subacute Cigarette Smoke

ABSTRACT

Exposure to cigarette smoke during pregnancy is associated with lower hemoglobin levels due to the oxidative stress that affects the pregnancy and the fetus. This research aimed to prove that vitamin E can affect hemoglobin levels of pregnant rat exposed to subacute cigarette smoke. Experimental studies using randomized post test only control group design conducted on pregnant rats (*Rattus norvegicus*) were divided into five groups: negative control, positive control, the dose of vitamin E 100 mg/kg/day, 200 mg/kg/day and 400 mg/kg/day ($n = 4$). Giving vitamin E start from the first day of pregnancy and cigarette smoke exposure start on 6th day of pregnancy. The variables measured in this study was the maternal blood hemoglobin levels of pregnant rats were dissected on 20th day. The results showed that there were significant differences between the negative and positive control ($p = 0.004$), as well as the positive control and dose 400 mg/kg/day ($p = 0.013$), whereas the other groups showed no significant difference. But according to *d type size effect*, giving 100 and 200 mg/kg/day doses had a large effect to change hemoglobin levels. The conclusion of this study was subacute cigarette smoke exposure resulted in increase hemoglobin levels of pregnant rats, and vitamin E decrease hemoglobin levels in pregnant rats.

Keywords: Hemoglobin, Pregnancy, Subacute cigarette smoke, Vitamin E

* Program Studi Kebidanan, FKUB

** Lab Anatomi Histologi, FKUB

*** Lab Biokimia, FKUB

PENDAHULUAN

Pada tahun 2007, prevalensi perempuan yang terpapar asap rokok di lingkungan rumah lebih tinggi (54,5 %) daripada laki-laki (26 %). Dari 54,5 % perempuan tersebut, tidak menutup kemungkinan ada perempuan hamil di antaranya. Wanita hamil yang terus menerus terpapar asap rokok dapat mengalami efek negatif yang hampir sama tingkatannya dengan wanita hamil perokok aktif.¹

Racun utama dalam rokok adalah nikotin, tar dan karbon monoksida (CO). Nikotin memiliki efek adiktif dan psikoaktif. Tar merupakan zat karsinogenik yang dapat menyebabkan kanker pada saluran nafas dan paru-paru.² Karbon monoksida dihasilkan dari sisa pembakaran yang tidak sempurna. Sebanyak 85 % asap rokok yang berasal dari ujung rokok yang terbakar dapat dihirup bebas oleh orang disekitarnya (*side stream cigarette smoke*).³

Asap rokok mengandung banyak senyawa oksidan yang dapat meningkatkan produksi radikal bebas. Adanya peningkatan ROS akibat paparan asap rokok diimbangi dengan sistem pertahanan antioksidan. Akan tetapi pada saat level ROS meningkat melebihi sistem pertahanan antioksidan, terjadilah stres oksidatif.

Stres oksidatif memainkan peran penting dalam patofisiologi berbagai penyakit. Stres oksidatif yang muncul akibat paparan asap rokok mengakibatkan turunnya *circulating antioxidant micronutrient concentration*.⁴ Pada penelitian yang lain disebutkan bahwa paparan asap rokok selama kehamilan menurunkan konsentrasi vitamin E akibat meningkatnya penggunaan antioksidan untuk menetralkan radikal bebas.⁵ Tubuh memerlukan adanya peningkatan asupan bahan antioksidan yang adekuat dari luar tubuh agar tidak terjadi kerusakan sel yang lebih lanjut akibat proses stres oksidatif.^{5,6}

Stres oksidatif yang terjadi pada sel darah merah mengakibatkan kadar eritropoietin turun dan mengganggu sintesis hemoglobin.⁷ Selain itu stres oksidatif juga mengakibatkan integritas sel darah merah menjadi lemah sehingga sel darah merah menjadi sangat sensitif dan mudah lisis.⁸ Penelitian lain menyatakan bahwa merokok selama

kehamilan berhubungan dengan penurunan kadar hemoglobin.⁹ Rendahnya kadar hemoglobin berakibat buruk pada kehamilan dan janin, seperti abortus, persalinan prematuritas, berat badan lahir rendah, mudah terjadi infeksi, perdarahan antepartum, ketuban pecah dini (KPD), dan lain lain.¹⁰

Kadar hemoglobin dapat ditingkatkan dengan pemberian vitamin E.¹² Bahan makanan sumber vitamin E mudah didapatkan dan sangat melimpah di alam. Bahan makanan yang mengandung vitamin E antara lain : bayam, kubis, alpukat, brokoli, kiwi, kacang almond, minyak gandum, minyak jagung, minyak kedelai dan minyak biji bunga matahari.

Dengan pemberian vitamin E diharapkan meningkatkan kadar hemoglobin pada hewan coba sehingga mencegah munculnya dampak negatif pada kehamilan.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian ekperimental murni dengan rancangan penelitian *randomized post test only control grup design*. Subjek terdiri dari 20 ekor tikus bunting dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan, yaitu K(-) (tidak dipapar asap rokok subakut dan tidak diberi vitamin E), K(+) (dipapar asap rokok subakut dan tidak diberi vitamin E), D1 (dipapar asap rokok subakut + vitamin E 100mg/kgBB/hari), D2 (dipapar asap rokok subakut + vitamin E 200mg/kgBB/hari), D3 (dipapar asap rokok subakut + vitamin E 400mg/kgBB/hari). Pemberian vitamin E dilakukan mulai hari ke-1 kehamilan sampai hari ke-19 kehamilan. Pemaparan asap rokok dilakukan mulai hari ke-6 kehamilan sampai hari ke-19 kehamilan. Setelah itu tikus dibedah pada hari ke-20 lalu diambil sampel darah dari jantung untuk dilakukan pengukuran kadar hemoglobin maternal.

Prosedur Inseminasi Tikus

Inseminasi dilakukan dengan mencampurkan hewan jantan dan betina dengan perbandingan 1:4 atau 1:1 pada pukul 16.00 WIB dan dipisahkan lagi besok paginya pukul 05.00 WIB. Jika keesokan harinya ditemukan *vaginal plaque*, maka hari tersebut dihitung sebagai hari pertama kebuntingan.

Pemaparan Asap Rokok

Pemaparan asap rokok menggunakan alat *smoking pump* (standar pemaparan asap rokok FKUB). Tikus ditimbang berat badannya dengan neraca *ohaus* sebelum dipapar asap rokok, tempat pemaparan dibersihkan dari kotoran dan sisa asap. Nikotin yang melekat pada *smoking pump* dibersihkan terlebih dahulu, power dan *self voltage* diperiksa, rokok dipasang pada pipa sampai batas merah, 3 ekor tikus dimasukkan ke dalam kotak dan segera ditutup, karena pada *smoking pump* hanya tersedia tiga ruangan, setiap pemaparan asap rokok dilakukan dengan menjalankan pompa selama 7,5 menit untuk 1 batang rokok, kemudian alat dimatikan, tutup dibuka dan selanjutnya tikus segera dipindahkan ke kandang semula. Setiap pemaparan berikutnya kotak selalu dibersihkan dahulu dari sisa asap rokok perlakuan sebelumnya. Pompa tetap dijalankan tanpa rokok untuk mengeluarkan sisa asap, tahap-tahap di atas diulangi untuk kelompok tikus berikutnya.

Penghitungan Kadar Hemoglobin Induk Tikus

Penghitungan kadar hemoglobin dilakukan di laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan menggunakan alat *automated hematology analyzer* (Macros 60). Volume darah yang dibutuhkan sebesar 3 ml yang dimasukkan dalam tabung EDTA.

Analisis Data

Hasil pengukuran kadar hemoglobin maternal tikus bunting dianalisis secara statistik dengan menggunakan program *SPSS 12.00 for Windows* dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p < 0,05$). Data dianalisis menggunakan uji *one-way ANOVA*, uji *post hoc* Tukey-HSD, uji korelasi *Pearson*, dan uji regresi.

HASIL

Kadar Hemoglobin

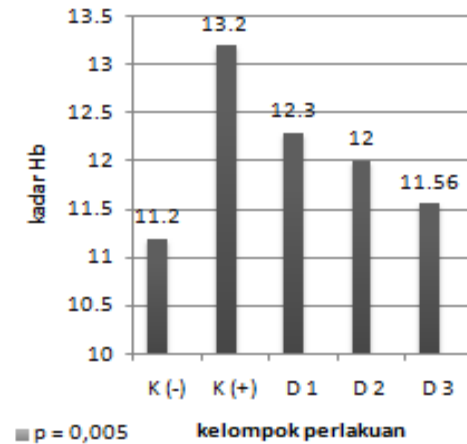
Pada akhir penelitian jumlah tikus pada masing – masing kelompok tidak sama karena ada tikus yang dinyatakan tidak bunting. Kadar hemoglobin paling tinggi terdapat pada pada kelompok kontrol positif. Sedangkan kadar hemoglobin paling rendah terdapat pada kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan dosis 400 mg/kgBB/hari (Gambar 1).

Uji *one-way ANOVA*

Dari hasil pengujian diperoleh nilai $p = 0,005$. Berdasarkan hal tersebut maka hipotesis Null ditolak sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar hemoglobin maternal tikus bunting diantara lima kelompok yang berbeda.

Uji *post hoc* Tukey-HSD

Metode *post hoc* yang digunakan adalah Tukey-HSD. Berdasarkan hasil pengujian statistik diketahui bahwa kelompok K(-) memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok K(+). Namun kelompok K(-) tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok D1, D2, dan D3 ($p = 0,092$; $p = 0,363$; $p = 0,895$) (Gambar 2). Kelompok K(+) dan D3 mempunyai perbedaan yang bermakna, sedangkan kelompok K(+) dengan D1 dan D2 tidak memiliki perbedaan yang bermakna ($p = 0,286$; $p = 0,113$) (Gambar 1). Dapat diketahui pula bahwa rerata kadar hemoglobin kelompok K(+) memiliki kecenderungan menurun bila dibandingkan dengan semua kelompok dosis perlakuan, dan nampak kecenderungan meningkat antara rerata kadar hemoglobin kelompok kontrol negatif dengan semua kelompok dosis perlakuan (Gambar 1).

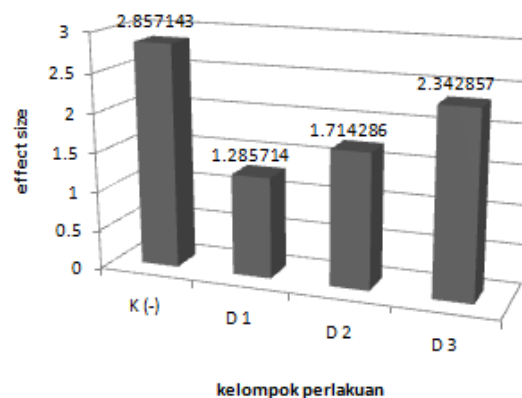


Gambar 1. Rerata kadar hemoglobin tikus bunting (g/dl)

Uji *d Type Effect Size*

Effect size merupakan ukuran mengenai besarnya efek suatu variabel pada variabel lain, besarnya perbedaan maupun hubungan, yang bebas dari pengaruh besarnya sampel [14]. *d type effect size* dihitung berdasarkan besarnya perbedaan rerata dua kelompok dibagi standar deviasi kelompok kontrol [15]. Uji *d type effect size* menunjukkan ada pengaruh yang besar antara pemberian vitamin E terhadap perubahan

kadar hemoglobin pada ketiga dosis perlakuan. Hasil analisisnya menunjukkan adanya kenaikan *effect size* dari mulai dosis 100, 200, sampai 400 mg/kgBB/hari. Dosis dengan *effect size* tertinggi adalah dosis 400 mg/kgBB/hari (ES = 2,342857) yang berarti dosis ini memiliki efek paling besar dalam mempengaruhi perubahan hemoglobin akibat pemberian vitamin E (Gambar 2).



Gambar 2. Hasil uji *d type effect size* kadar hemoglobin antara kelompok kontrol positif dengan kelompok perlakuan lain

Walaupun menurut uji statistik tidak menunjukkan adanya pengaruh yang bermakna pada kelompok dosis 100 dan 200 mg/kgBB/hari, hasil uji *d type effect size* menginterpretasikan bahwa kelompok dosis 100 dan 200 mg/kgBB/hari memiliki efek yang besar terhadap perubahan kadar hemoglobin (ES dosis 100 mg/kgBB/hari = 1.285714, ES dosis 200 mg/kgBB/hari = 1.714286). Nilai positif dalam *effect* yang diberikan, semakin besar pula pengaruhnya dalam menurunkan hemoglobin darah tikus bunting.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin E terhadap perubahan kadar hemoglobin tikus bunting yang dipapar asap rokok subakut. Selama proses inseminasi, keberhasilan kebuntingan tikus kelompok kontrol positif tergolong rendah. Dari 8 ekor tikus yang dimasukkan dalam kelompok kontrol positif, hanya 3 ekor tikus yang dinyatakan bunting dan darahnya

dapat diambil sebagai sampel penelitian (Gambar 1).

Tingginya tingkat kegagalan kebuntingan tikus kelompok kontrol positif diduga akibat kegagalan implantasi pada tikus yang dipicu oleh paparan asap rokok. Paparan asap rokok dapat menurunkan keberhasilan implantasi. Salah satu kandungan asap rokok yang menyebabkan kegagalan implantasi adalah nikotin.¹⁶ Nikotin yang masuk dalam darah baik secara langsung maupun tidak langsung akan menghambat proses pembelahan sel, kegagalan implantasi embrio akibat kerusakan uterus dan rusaknya sel akibat pemberian senyawa kimia yang ada dalam rokok. Kegagalan ini dapat terjadi pada awal proses implantasi, dimana zigot yang telah dibuahi tidak dapat mencapai uterus. Pada 24 jam setelah pembuahan, terjadi pembelahan sel pertama. Menjelang hari ke-2 pembuahan embrio sudah berbentuk morula 16 sel, hari ke-3 embrio masuk ke uterus, dilanjutkan pembentukan blastula. Blastula berubah menjadi blastomer, blastomer akan berimplantasi pada hari ke-4 dan berakhir pada hari ke-6 kebuntingan. Apabila dalam tahap ini terjadi gangguan maka mengakibatkan terjadinya resiko yang sangat besar pada proses perkembangan selanjutnya.²⁰

Hasil pengukuran kadar hemoglobin maternal tikus bunting menunjukkan bahwa rerata kadar hemoglobin kelompok kontrol positif lebih tinggi daripada kontrol negatif dan pada uji *post hoc* diketahui adanya perbedaan yang bermakna pada kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif ($p = 0,004$).

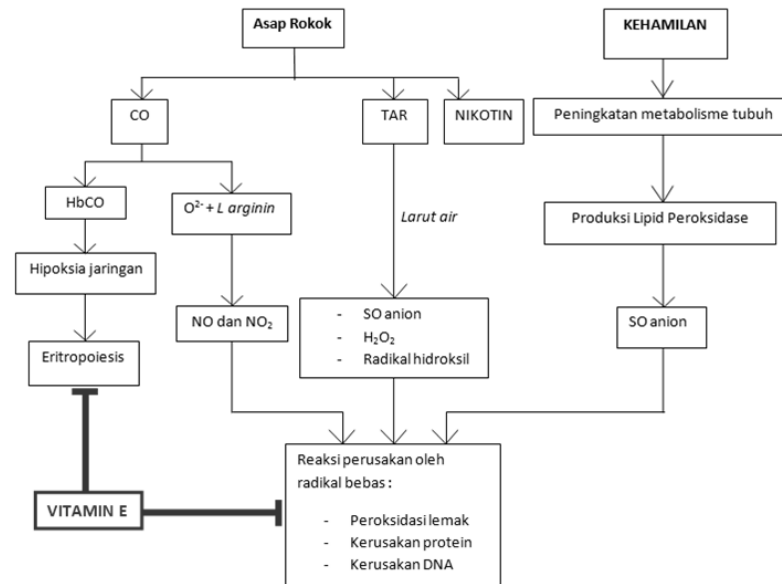
Asap rokok mengandung berbagai komponen kimia yang merugikan tubuh, salah satunya adalah karbon monoksida. Karbon monoksida merupakan produk dari pembakaran tidak sempurna materi organik rokok. Karbon monoksida yang terhirup dan masuk kedalam alveoli paru-paru berikatan dengan hemoglobin membentuk karboksihemoglobin (COHb). Keberadaan karbon monoksida menghalangi hemoglobin berikatan dengan oksigen untuk menyuplai

jaringan tubuh dan otak. Hal ini dapat menurunkan kapasitas pengangkutan oksigen yang diperlukan sel tubuh.¹⁷

Afinitas ikatan Hb-CO 200 sampai 250 kali lebih kuat dibandingkan afinitas ikatan Hb-O₂. Hal ini berarti apabila terdapat CO dalam tubuh walaupun dengan kadar yang kecil, dapat secara drastis menurunkan kemampuan hemoglobin untuk mengangkut oksigen. Bahkan dalam tubuh seorang perokok berat, 20 % *oxygen active site* pada hemoglobin terhalang oleh CO sehingga oksigen tidak dapat terangkut. Akibat menurunnya kapasitas hemoglobin dalam mengangkut oksigen, tubuh mengalami hipoksia.¹⁷

Hipoksia jaringan yang terjadi karena paparan asap rokok menginduksi produksi enzim *heme oxygenase enzymes* (HOE). Enzim ini mempengaruhi pembentukan karbon monoksida dalam tubuh melalui proses katabolisme heme.¹⁸ Keadaan ini semakin memberikan kontribusi buruk dengan meningkatkan kadar CO dalam tubuh selain dari paparan asap rokok.

Penelitian yang dilakukan oleh Rizkiawati (2012) menyimpulkan adanya hubungan yang signifikan antara kebiasaan merokok dengan peningkatan kadar hemoglobin darah.¹⁹ Peningkatan kadar hemoglobin ini terjadi akibat hipoksia jaringan yang merangsang peningkatan produksi hormon eritropoietin dan menimbulkan eritropoiesis. Peningkatan produksi eritropoietin dalam hal ini merupakan proses yang tepat sebagai kompensasi untuk memperkecil hipoksia jaringan.² Terdapat hubungan antara kehamilan, paparan asap rokok, perubahan hemoglobin dan pemberian vitamin E (Gambar 3). Selama kehamilan tubuh mengalami stres oksidatif. Aktivasi leukosit dalam kehamilan normal menghasilkan respon inflamasi yang berhubungan dengan produksi SO anion pada kehamilan trimester pertama. Stres oksidatif dianggap sebagai kejadian normal pada trimester kedua. Hal ini didukung dengan meningkatnya produksi lipid peroksidase oleh mitokondria, radikal bebas, dan vitamin E dalam plasenta selama proses gestasi.²¹



Gambar 3. Skema hubungan antara kehamilan, paparan asap rokok, hemoglobin, dan pemberian vitamin E

Ada peningkatan aktivitas glutathione peroxidase yang signifikan selama kehamilan dibandingkan dengan tikus betina nulipara usia normal. Peningkatan ini terjadi akibat adanya peningkatan metabolisme oksidatif pada hewan yang hamil. Kenaikan aktivitas glutathione peroxidase merupakan bentuk reaksi adaptasi tubuh terhadap stres oksidatif yang terjadi selama kehamilan.²² Telah banyak diketahui bahwa glutathione peroxidase merupakan salah satu antioksidan endogen tubuh bersama dengan SOD dan katalase. Antioksidan endogen juga berperan sebagai biomarker stres oksidatif dalam tubuh.²³ Dalam keadaan stres oksidatif, level peroksidasi lemak yang diukur dengan kadar MDA semakin meningkat, sedangkan pemberian vitamin E pada keadaan ini menurunkan aktivitas SOD, katalase, dan glutathione peroxidase secara signifikan.¹²

Terdapat 3 komponen dalam asap rokok yang mempengaruhi hewan coba, yaitu nikotin, tar dan karbon monoksida. Nikotin berperan sebagai zat yang mengakibatkan gangguan implantasi embrio tikus sehingga terjadi kegagalan implantasi.¹⁶

Asap rokok mengandung berbagai zat kimia beracun dan zat-zat pro oksidan yang dapat menghasilkan ROS. Fase gas pada asap rokok berisi racun dan radikal bebas. Tar yang larut air dapat membentuk ROS seperti SO (*superoxide*) anion, H₂O₂ dan radikal hidroksil. Keberadaan ROS yang berlebih

dalam tubuh dapat merusak struktur dasar sel dan DNA.²¹ Sementara karbon monoksida memiliki 2 jalur yang berkontribusi menimbulkan stres oksidatif. Jalur pertama adalah saat CO berikatan dengan hemoglobin akan membentuk ikatan karboksihemoglobin. Ikatan ini mengakibatkan hemoglobin tidak dapat mengangkut oksigen sehingga suplai oksigen dalam tubuh tidak adekuat. Kurangnya suplai oksigen menyebabkan hipoksia jaringan.¹⁷ Hipoksia jaringan memicu produksi hormon eritropoietin yang berfungsi meningkatkan eritropoiesis sebagai bentuk mekanisme kompensasi untuk menangani hipoksia dan memenuhi kebutuhan oksigen tubuh.²⁰

Jalur kedua adalah akibat adanya oksigen dalam struktur kimia karbon monoksida. Karbon monoksida bukan termasuk jenis radikal bebas namun senyawa ini dapat menginisiasi proses biologis tubuh untuk menghasilkan radikal bebas. Semua senyawa yang mengandung oksigen dapat memicu pembentukan radikal bebas. Hal ini dikarenakan O₂ bersifat diradikal dan merupakan pereaksi (agen) dari radikal bebas. Oksigen yang berasal dari senyawa karbon monoksida juga dapat memicu pembentukan radikal bebas. Misalnya saat oksigen bertemu dengan L-arginin dapat membentuk radikal bebas seperti nitrit oksida (NO) dan nitrit peroksida (NO₂).^{21,24}

Vitamin E adalah vitamin larut lemak dengan aktivitas antioksidan didalamnya. Vitamin E memerankan peran utama dalam aktivitas antioksidan karena bereaksi dengan lemak radikal yang dihasilkan selama proses peroksidasi lemak. Reaksi ini menghasilkan *oxidized-tocopheroxyl radicals* yang dapat diubah kembali menjadi bentuk reduksi yang aktif dengan beraksi dengan antioksidan yang lain, seperti ascorbate, retinol, atau ubiquinol. Inilah yang menyebabkan efek antioksidan vitamin E akan lebih optimal bila dikombinasikan dengan vitamin A atau C.²⁵

Vitamin E menghambat proses peroksidasi lemak pada PUFA. Asam lemak pada PUFA berikatan dengan O₂ membentuk radikal peroksil yang mendapatkan H⁺ dari asam lemak lain sehingga menciptakan reaksi yang berkelanjutan. Vitamin E dapat memutuskan rantai ikatan ini karena kelarutannya dalam lemak dan ekor hidrofobik yang dimilikinya.²⁶

Dalam penelitian ini vitamin E melindungi melindungi tubuh dari kerusakan akibat stres oksidatif dengan mekanisme :

1. Mempengaruhi proses eritropoiesis
 - a. Sebagai faktor esensial eritropoiesis yang meningkatkan sintesis hemoglobin dan meningkatkan jumlah unit koloni prekursor eritrosit (CFU-E).¹¹ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan kadar hemoglobin akibat pemberian vitamin E pada kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Dengan pemberian vitamin E, proses eritropoiesis yang didalamnya termasuk sintesis hemoglobin akan meningkat. Peningkatan ini sebagai bentuk kompensasi tubuh terhadap hipoksia jaringan akibat paparan asap rokok. Hal inilah yang menjadi penjelasan adanya kecenderungan yang meningkat antara rerata kadar hemoglobin kelompok kontrol negatif dengan dosis 100, 200, dan 400 mg/kgBB/hari.
 - b. Stabilisasi proses metabolisme eritrosit yang mencegah perkembangan proses stress oksidatif dan hipoksia.²⁷ Dengan adanya peningkatan sirkulasi antioksidan dalam tubuh, maka tubuh mampu meregulasi seberapa banyak tubuh memerlukan peningkatan produksi hemoglobin. Dalam penelitian ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan rerata

kadar hemoglobin pada ketiga dosis kelompok perlakuan yang menandakan mekanisme kompensasi tubuh tidak sama terkait ada tidaknya sirkulasi antioksidan

c. Vitamin E meningkatkan kadar oksihemoglobin darah.¹² Hal ini menandakan bahwa konsentrasi oksigen dalam tubuh meningkat sehingga tubuh tidak perlu lagi melakukan kompensasi dengan meningkatkan produksi hemoglobin. Inilah yang diduga menjadi alasan terjadinya penurunan kadar hemoglobin pada sampel darah setelah pemberian vitamin E dengan berbagai dosis.

2. Mencegah reaksi perusakan oleh radikal bebas

a. Mengatur kadar antioksidan dalam tubuh mendekati level normal sehingga sel tubuh selalu terproteksi dari serangan radikal bebas.^{28,29}

b. Vitamin E sebagai penangkap radikal bebas dan berubah menjadi tokoferil radikal yang dapat direaktivasi lagi.³⁰

Kadar hemoglobin kelompok tikus hamil yang dipapar asap rokok subakut dan diberi vitamin E dosis 400 mg/kgBB/hari berbeda secara bermakna dengan kelompok kontrol positif. Selain itu, rerata antara kadar hemoglobin kelompok tikus hamil yang dipapar asap rokok subakut dan diberi vitamin E dosis 3 paling mendekati rerata kadar hemoglobin kelompok kontrol negatif dimana tikus hamil diperlakukan secara normal. Rerata hemoglobin kelompok kontrol negatif adalah 11,200 g/dl sedangkan rerata hemoglobin kelompok tikus hamil yang dipapar asap rokok subakut dan diberi vitamin E dosis 3 adalah 11,560 g/dl. Menurut hasil analisis *d type effect size*, dosis dengan *effect size* tertinggi adalah dosis 400 mg/kgBB/hari (ES = 2,342857) yang berarti dosis ini memiliki efek paling besar dalam mempengaruhi perubahan hemoglobin akibat pemberian pemberian vitamin E. Berdasarkan hal tersebut diatas, maka dapat disimpulkan dosis vitamin E yang paling efektif dalam penelitian ini adalah dosis ke-3 yaitu 400 mg/kgBB/hari.

KESIMPULAN

1. Pemaparan asap rokok subakut pada tikus hamil mempengaruhi kenaikan kadar hemoglobin.

2. Pemberian vitamin E mempengaruhi penurunan kadar hemoglobin maternal tikus hamil yang dipapar asap rokok subakut.
3. Vitamin E telah terbukti mampu berperan sebagai antioksidan dalam proses stres oksidatif akibat paparan asap rokok subakut.
4. Dosis optimal vitamin E dalam penelitian ini adalah dosis 400 mg/kgBB/hari.

SARAN

1. Waktu pemaparan asap rokok sebaiknya dimulai setelah selesainya proses implantasi embrio tikus untuk menghindari kegagalan implantasi.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian vitamin E terhadap kadar hemoglobin maternal tikus bunting yang dipapar asap rokok dengan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu paparan yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riskesdas. Konsumsi rokok dan prevalensi merokok. 2007. (online). www.riskesdas.litbang.depkes.go.id.
2. Gondodiputro S. Bahaya Tembakau dan Bentuk-Bentuk Sediaan Tembakau. Bandung : Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. 2007.
3. Goel P, Radotra A, Singh I, Aggarwal A, Dua D. 2004. Effects of Passive Smoking on Outcome in Pregnancy. *J of Postgraduate Medicine*. 50:12–16.
4. Alberg A. The Influence of Cigarette Smoking on Circulating Concentrations of Antioxidant Micronutrients. (Abstract). *Toxicology*. 2002.180(2):121–137.
5. Chelchowska M, Laskowska KT, Leibschang J. The Effect of Tobacco Smoking During Pregnancy on Concentration of Vitamin E in Blood of Mothers and Their Newborns in Umbilical Cord Blood. (Abstract). *Ginekol Pol*. 2006. 77(44):263–268.
6. Hippeli S, Dornisch K, Brink M, Lorenz R, Jeschke D, Elstner EF. Attenuation of Blood Parameters in Smokers and Non-Smokers After Intake of A Complex Food Additive. (Abstract). *Z Naturforsch C*. 2003; 58(1-2): 119–127.
7. Waggiallah H, Alzohairy M. The Effect of Oxidative Stress Ion Human Red Cells Glutathione Peroxidase, Glutathione Reductase Level and Prevalence Of Anemia Among Diabetics. *N Am J Med*. 2011;3(7):3447.doi:10.4297/najms.2011.3344.
8. Fibach E, Rachmilewitz E. The Role of Oxidative Stress In Hemolytic Anemia. (Abstract). *Curr Mol Med*. 2008;8(7):609–619.
9. Subramoney S, Gupta PC. Anemia in Pregnant Woman Who Use Smokeless Tobacco. (Abstract). *Nicotin Tob Res*. 2008;10(5): 917–920.
10. Manuaba, IBG. *Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan & Keluarga Berencana untuk Pendidikan Bidan*. Jakarta: EGC. 2010.
11. Cherdyntseva N, Shishkina A, Butorin I, Murase H, Gervas P, Kagiya TV. Effect of Tocopherol Monoglucoside (Tmg) : A Water-Soluble Glycosylated Derivate of Vitamin E, on Hematopoietic Recovery In Irradiated Mice. *J Radiant Res*. 2005; 6:37–41.
12. Hassan NS, Awad SM. Reverse Effect of Vitamin E on Oxidative Stress, Derivatives and Conductivity Change of Hemoglobin Induced by Exposure to Cadmium. *Journal of Applied Science Research*. 2007;3(6):437–443.
13. Tome AR, Feng D, Freitas RM. The Effect of Alpha-Tocopherol on Hippocampal Oxidative Stress Prior to in Pilocarpine-Induced Seizure. (Abstract). *Biomedical and Life Sciences*. 2010;35(4):580–587.
14. Olejnik S, Algina J. Generalized Eta and Omega Squared Statistics: Measures Effect Size for Some Common Research Designs. *Psychological Methods*. 2003;8(4):434–447.
15. Kain ZN, MacLaren JP. Less Than .05: What Does It Really Mean?. *Pediatrics*. 2007; 119(3):608–610.
16. Samsuria. Efek Asap Rokok pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Bunting Terhadap Tampilan Fisiologis Induk dan Anaknya Setelah Dilahirkan. Tesis. Bogor : Sekolah

- Pasca Sarjana Institut Pertanian Bogor. 2009.
17. Vukomanovic P, Jokanovic M, Radosavljevic Z. The Effect of Tobacco Smoke from Cigarette Exposed to Pulsed Electromagnetic Field in The Rat. *Afr J Pharm Pharmacol*. 2011; 5(6):726–730.
 18. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, et al. Free Radical Biology : It's A Gas, Man!. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 291:491–511.
 19. Rizkiawati A. Faktor – Faktor yang Berhubungan dengan Kadar Hemoglobin (Hb) Dalam Darah pada Tukang Becak di Pasar Mranggen Demak. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2012; 1(2):663 – 669.
 20. Alvientiasari R. Pengaruh Pemberian Dosis Bertingkat Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Terhadap Jumlah Eritrosit Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diberi Paparan Asap Rokok. Tugas Akhir. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. 2012.
 21. Agarwal A, Mellado AA, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The Effects of Oxidative Stress on Female Reproduction: A Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012; 10–49.
 22. Gallo G, Martino G. Red Blood Cell Glutathione Peroxide Activity in Female Nulligravid and Pregnant Rats. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2009; 7:7.
 23. Sadighara P. RBC: Tool for Oxidant Agents Screening Test. *Australian Journal of Basic and Applied Science*. 2009; 3(3):2970– 2973.
 24. Revianti S. Pengaruh Radikal Bebas pada Rokok Terhadap Timbulnya Kelainan di Rongga Mulut. *Denta J Ked Gigi FKG UHT*. 2007; 1(2).
 25. Behrman HR, Kodaman PH, Preston SL, Gao S. Oxidative Stress and The Ovary. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8:40–42.
 26. Burton GJ, Jaunlaux E. Oxidative Stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010; 25(3):287–299.
 27. Ersteniuk HM. Effect of Selenium on Metabolic Processes in Erythrocytes During Cadmium Intoxication. *Lik Sprava*. 2004; 2:65-7.
 28. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. *Chem Biol Interact*. 2006; 160:1-40.
 29. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH. Cadmium-Induced Changes in Lipid Peroxidation, Blood Hematology, Biochemical Parameters and Semen Quality of Male Rats: Protective Role of Vitamin E and B-Carotene. *Food Chem Toxic*. 2004; 42:1563–1571.
 30. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. *Int. J Biochem Cell Biol*. 2007; 39:44-84