



**HUBUNGAN ANTARA KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) SERUM
DENGAN
HEMATURIA MIKROSKOPIK PADA PEROKOK "SEHAT"**

oleh :
ANTHON WIYANTO PRAYOGO

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN DIPONEGORO
SEMARANG
1998**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR MALONDIALDEHIDA (MDA) SERUM
DENGAN
HEMATURIA MIKROSKOPIK PADA PEROKOK “SEHAT”**

**Karya Ilmiah Akhir
Untuk memenuhi persyaratan Program Pendidikan
Dokter Spesialis Patologi Klinik**

**PADA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
1998**

**oleh :
ANTHON WIYANTO PRAYOGO**

Karya ilmiah ini telah disetujui untuk dipertahankan dihadapan Tim Penguji
PPDS I Patologi Klinik FK UNDIP

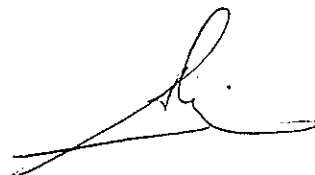
Telah disetujui

Pembimbing II



Dr. Tjahjati DM Sp PK
NIP 130 704 307

Pembimbing I



Dr. Lisvani Suromo Sp PK(K)
NIP 130 354 869

Ketua PPDS I
Patologi Klinik FK UNDIP



Dr. Lisvani Suromo Sp PK(K)
NIP 130 354 869

RINGKASAN

Dampak kebiasaan merokok pada seseorang masih merupakan salah satu permasalahan kesehatan dunia dan khususnya Indonesia.

Salah satu bahan dalam asap rokok adalah radikal bebas yang dapat mempengaruhi proses oksidasi lipid dalam tubuh dan menghasilkan produk aldehid Malondialdehida (MDA) yang mempunyai peran penting dalam merusak sel dan endotel pembuluh darah. Proses ini berjalan sistemik serta asimtomatik sehingga tanpa disadari organ dalam tubuh menjadi rusak.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh radikal bebas (MDA) terhadap kerusakan anatomi pada ginjal perokok "sehat" yang ditunjukkan dengan penemuan Hematuria Mikroskopik. Rancangan penelitian adalah penelitian penjelasan. Lokasi kotamadya Salatiga Universitas Kristen Satya Wacana (UKSW) diambil 46 sampel urin dan serum sukarelawan perokok dan 30 sampel urin dan serum sukarelawan bukan perokok sebagai kontrol secara "Purposive Sampling".

Diperoleh rerata kadar MDA serum perokok $0,5 (\pm 0,2 \text{ mg/ml})$ dan rerata kadar MDA serum bukan perokok $0,4 (\pm 0,1 \text{ mg/ml})$, secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Rerata Hematuria Mikroskopik perokok $4,24 (\pm 2,09 \text{ sdm/lpb})$ dan rerata Hematuria Mikroskopik bukan perokok $1,30 (\pm 0,47 \text{ sdm/lpb})$, secara statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$), antara kadar MDA serum dengan Hematuria Mikroskopik pada perokok secara statistik didapat hubungan searah ($r = 0,6, p = 0,001, \alpha = 0,05$).

SUMMARY

The effect of smoking is still one of the world's major health problems particularly in Indonesia.

One of the materials in a cigarette smoke is a free radical that influences the lipid oxidation process in the body and produces Malondialdehyde (MDA) which plays an important role in damaging cells especially the endothelium of blood vessels. This is a systemic and asymptomatic process which could damage the organs silently.

The purpose of this research is to study the relation of MDA Serum and Hematuria Microscopic in healthy smokers kidney. This is an explanatory research and the location of population is Satya Wacana Christian University Salatiga.

Forty six urine and serum samples were taken from volunteer smokers as the subject group and 30 urine and serum samples were taken from non smoking volunteers as the control group using a "purposive sampling" methods.

The result shown :

- The average level of MDA serum of smokers were $0,5 (\pm 0,2 \text{ mg/ml})$ and the average level of MDA serum in non smokers were $0,4 (\pm 0,1 \text{ mg/ml})$.
- The average Hematuria Microscopic of smokers were $4,24 (\pm 2,09 \text{ sdm/lpb})$ and average for non smokers $1,30 (\pm 0,47 \text{ sdm/lpb})$.

Statistically there were :

- No significant difference between MDA Serum smokers and non smokers ($p > 0,05$).
- A significant difference between Hematuria Microscopic smokers and non smokers ($p < 0,05$).
- A strong relation between MDA Serum and Hematuria Microscopic in healthy smokers ($r = 0,6$, $p = 0,001$, $\alpha = 0,05$).

RIWAYAT HIDUP

Nama : Anthon Wiyanto Prayogo

Alamat : Perum. Griya Mustika No. 8
Jl. Singomanggoro - Sinoman
Salatiga

Tempat dan tanggal lahir : Kediri 16 September 1959

Agama : Kristen Protestan

Nama Orang tua : Soeparlan dan Sihari

Status perkawinan : Kawin

Nama istri : Dra. Wati H. Daewangga Entoh

Nama Anak : 1. Gabriella Wenda Prayogo Daewangga
2. Grace Stevie Prayogo Daewangga

Pangkat/Golongan : Penata/III C

Jabatan : -

NIP : 140 226 066

Riwayat pendidikan : Lulus SD di Surabaya , 1971
Lulus SMP di Surabaya, 1974
Lulus SMA di Surabaya, 1977
Lulus FK UNDIP di Semarang 1988

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kami panjatkan kehadiratMu ya Tuhan, atas berkat kasih dan karuniaMu karya ilmiah dengan judul “Hubungan antara kadar Malondialdehida (MDA) dengan Hematuria Mikroskopik pada perokok ‘sehat’.” Sebagai salah satu syarat menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Spesialis I Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang dapat kami selesaikan.

Kami menyadari banyak pengorbanan, pengertian, bantuan dan dorongan serta doa dari istri, anak-anak dan orang tua tercinta. Tidak lupa juga peran serta teman-teman yang selalu membantu kelancaran penyelesaian karya tulis ini.

Khusus kepada Dr. Lisyani Suromo Sp PK(K) dan Dr. Tjahjati DM Sp PK sebagai dosen pembimbing ucapan terima kasih serta rasa hormat kami atas segala bimbingan, sumbangan pemikiran, waktu, serta dorongan semangat dalam menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Dalam kesempatan ini juga kami menghaturkan rasa terimakasih kepada yang terhormat :

- Dr. Anggoro DB Sachro DTMH Sp A(K) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberi kesempatan kepada kami dalam mengikuti pendidikan PPDS I Patologi klinik serta Dr. M. Sulaiman Sp A MM Mkes, Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberi kesempatan untuk bekerja dan belajar di Laboratorium Patologi Klinik.

- Segenap penguji karya ilmiah ini.
- Alm. Dr. Bambang Sutrisno JS Sp PK(K), Dr. Sabardiman Sp PK(K), Dr. Affandi Ichsan Sp PK(K) sebagai guru atas perhatian, tuntunan dan motivasinya.
- Dr. Purwanto AP Sp PK selaku Kepala Bagian Patologi Klinik FK UNDIP beserta staf, Dr. Latiyani Djamil Sp PK(K) selaku Kepala Instalasi Laboratorium Patologi klinik RSUP Dr. Kariadi beserta staf, Sdr. Supardi, Sdri. Ana, Sdri. Ina, Sdri. Farida dari laboratorium GAKI UNDIP serta sesama teman residen yang telah membantu kami dalam kegiatan penelitian karya akhir ini.
- Dr. Wahyu Rochadi Msc dari bagian Gizi FK UNDIP, yang telah membantu dan membimbing mengenai statistik dan metodologi penelitian.
- Ibu Justini Hidadjat beserta staf Laboratorium Klinik Prodia Semarang, Sdri. Maria, Sdri. Eva, Sdri. Indar di Prodia Salatiga yang telah membantu fasilitas dalam kegiatan penelitian ini.
- Kel. John J.O.I. Ihalauw, SE, Ph.D, Kel. Prof. DR. Willi Toisuta, SPd, Ph.D, Kel. Otniel Moeda SE, Kel. Dharma Palekahelu, SPd., Jones Hattu dan Rolly atas segala bantuan dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan karya akhir ini.
- Semua pihak dan sukarelawan peserta penelitian yang dengan tulus membantu dalam mewujudkan karya tulis ini.

Akhirnya kami yakin bahwa tulisan ini masih banyak kekurangan, karenanya sangat diharapkan saran serta kritik demi kesempurnaan tulisan ini. Harapan kami semoga karya ini dapat bermanfaat bagi para pembaca semua.

Salatiga, Juli 1998

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
RINGKASAN	iii
SUMMARY	iv
RIWAYAT HIDUP	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Perumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3

BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1.	Kebiasaan Merokok	5
2.2.	Faktor-faktor yang Menyebabkan Seseorang Merokok	6
2.2.1.	Faktor Farmakologis	6
2.2.2.	Faktor Sosial	7
2.2.3.	Faktor Psikologis	7
2.3.	Jenis Rokok	8
2.3.1.	Rokok Tradisional	8
2.3.1.1.	Bidi	8
2.3.1.2.	Chutta	8
2.3.1.3.	Chilum dan Sulpa	9
2.3.1.4.	Hookah dan Goza	9
2.3.2.	Rokok Non Tradisional	9
2.3.2.1	Sigaret	10
2.3.2.2.	Cerutu	10
2.3.2.3.	Rokok Pipa	10
2.4.	Unsur/Bahan-bahan dalam Asap Rokok	10
2.4.1.	Bahan Rokok Berupa Gas	11
2.4.2.	Bahan Rokok Berupa Partikel	12
2.4.3.	Bahan Rokok Berupa Radikal Bebas	13
2.5.	Malondialdehida (MDA)	16
2.6.	Sedimen Urin	18

2.6.1.	Sel Darah Merah Dalam Urin	20
2.6.1.1.	PH	21
2.6.1.2.	Berat Jenis	21
2.6.1.3.	Sampel	21
2.6.2.	Batasan, Patogenesis dan Arti Klinik	
	Hematuria Mikroskopik	22
2.6.2.1.	Hematuria Mikroskopik Dengan Arti Klinik Fisiologik	23
2.6.2.2.	Hematuria Mikroskopik Dengan Arti Klinik Patologik	23
2.6.2.3.	Hematuria Mikroskopik Dengan Arti Klinik Esensial/Idiopatik	24
2.7.	Pemeriksaan Laboratorium	24
2.7.1.	Pemeriksaan Malondialdehida (MDA)	24
a.	Spektrofotometri	25
b.	Spektrofluorometri	27
c.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	27
2.7.2.	Pemeriksaan Sel Darah Merah Dalam Urin	28
2.7.2.1.	Cara Rutin Atau Konvensional	29
2.7.2.2.	“Reagent Test Strip” Atau Carik Celup ...	29
2.7.2.3.	Pengecatan Khusus	31

a.	Pengecatan Wright/Diff Quick	31
b.	Pengecatan Papanicolau	31
c.	Pengecatan Giemsa	31
2.8.	Kerangka Teori	32
2.9.	Kerangka Konsep	32
2.10.	Pernyataan Hipotesis	33
2.11.	Definisi Operasional	33
2.11.1.	Variabel Pengaruh	33
2.11.2.	Variabel Perantara	34
2.11.3.	Variabel Terpengaruh	34
BAB III.	METODE PENELITIAN	35
3.1.	Ruang Lingkup	35
3.1.1.	Keilmuan	35
3.1.2.	Tempat	35
3.1.3.	Waktu	35
3.2.	Jenis Penelitian	35
3.3.	Strategi Penelitian	36
3.4.	Populasi dan Sampel	36
3.5.	Pemeriksaan Malondialdehida (MDA) Serum	38
3.5.1.	Alat-alat yang Dibutuhkan	38
3.5.2.	Reagen yang Dibutuhkan	39
3.5.3.	Bahan Pemeriksaan	39

3.5.4. Cara Kerja	40
3.6. Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik	40
3.6.1. Alat yang Dibutuhkan	40
3.6.2. Reagen yang Dibutuhkan	41
3.6.3. Bahan Pemeriksaan	42
3.6.4. Cara Kerja	42
3.7. Pengumpulan Data	43
3.8. Pengolahan dan Analisa Data	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
4.1. Hasil Pemeriksaan MDA Serum	44
4.2. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik	47
4.3. Hubungan Kadar MDA Serum Dengan Hematuria Mikroskopik	49
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1. Kesimpulan	51
5.2. Saran	51
KEPUSTAKAAN	52

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 1. Peroksidasi Lipid (<i>Gramer, Mayer, Rodwell, 1993</i>)	18
Gambar 2. Pemecahan Hidroperoksida Lipid Menjadi MDA	25
Gambar 3. Reaksi antara MDA dengan Asam Tiobarbiturat (TBA)	26

DAFTAR TABEL DAN DIAGRAM

	halaman
Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA Serum Bukan Perokok “Sehat”	44
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA Serum Perokok “Sehat”	44
Tabel 3. Perbedaan Kadar MDA Serum Perokok dan Bukan Perokok	45
Tabel 4. Kadar MDA, Jumlah Batang Rokok dan Lama Menghisap	47
Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik Bukan Perokok	47
Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik Perokok	48
Tabel 7. Perbedaan Hematuria Mikroskopik Pada Perokok Dan Bukan Perokok	48
Diagram I. Korelasi Kadar MDA Serum dan Hematuria Mikroskopik Pada Perokok	49

DAFTAR LAMPIRAN

	halaman
Lampiran 1. Kuesioner Penelitian Hubungan Kadar Malondialdehida (MDA) Dengan Hematuria Mikroskopik Pada Perokok “Sehat”	56
Lampiran 2. Tabel Hasil Pemeriksaan dan Laboratorium Sukarelawan Bukan Perokok (Umur, Merokok, Tanda Vital, Kimia Darah)	60
Lampiran 3. Tabel Hasil Pemeriksaan dan Laboratorium Sukarelawan Bukan Perokok (Urinalisa)	62
Lampiran 4. Tabel Hasil Pemeriksaan dan Laboratorium Sukarelawan Perokok (Umur, Merokok, Tanda Vital, Kimia Darah)	64
Lampiran 5. Tabel Hasil Pemeriksaan dan Laboratorium Sukarelawan Perokok (Urinalisa)	66
Lampiran 6. Tabel Umur, Kebiasaan Merokok, Sel Darah Merah Urin/LPB, Kadar MDA Serum Sukarelawan Bukan Perokok “Sehat”	68
Lampiran 7. Tabel Umur, Kebiasaan Merokok, Sel Darah Merah Urin/LPB, Kadar MDA Serum, Keterangan Sukarelawan Perokok “Sehat”	70

Lampiran 8.	Dokumentasi Kegiatan Penelitian	73
Lampiran 9.	Perhitungan Statistik	77

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Kebiasaan merokok di Indonesia cenderung semakin meningkat. World Health Organization (WHO) tahun 1988 menyebutkan sebanyak 75% pria di Indonesia adalah perokok dengan kecenderungan meningkat 2,1% per tahun (*Aditama, 1991*). Dampak dari merokok tersebut demikian luas serta dapat memberikan pengaruh sistemik yang mungkin berlangsung lambat dan asimtomatik sebelum secara nyata merusak organ. Menurut *Freni dkk. 1977* disebutkan adanya hubungan bermakna antara merokok/asap rokok yang diisap dengan terjadinya Hematuria Mikroskopik yang dijumpai dalam sedimen urin (*Graff, 1983*).

Pada penelitian terdahulu yang dilakukan terhadap 30 sampel urin pria perokok di lingkungan Universitas Kristen Satya Wacana (UKSW) Salatiga didapatkan hasil sebagai berikut : 30 % tanpa kelainan, 13,3 % dengan kelainan berupa Hematuria Mikroskopik, 23,3 % dengan kelainan leukosituria dan 33,3 % dengan kelainan Hematuria Mikroskopik bersama Leukosituria (*Anthon & Lisyani, 1996*).

Bahan-bahan yang terkandung dalam asap rokok merupakan suatu oksidan (radikal bebas) yang dapat mempengaruhi proses oksidasi lipid dalam tubuh manusia, menghasilkan produk-produk aldehid antara lain

Malondialdehida (MDA) yang bersifat sitotoksik dan mempunyai peran yang sangat penting dalam proses perusakan endotel pembuluh darah termasuk yang berlokasi pada ginjal (*Tjokroprawiro, 1993*). Pada perokok sedang (> 12 batang per hari) akan terjadi peningkatan kadar radikal bebas yang dapat dipantau dengan mengukur kadar MDA dalam serum. (*Widodo, 1996*). Tetapi, tidak dilakukan penelitian adanya hubungan MDA dengan kelainan ginjal saluran kemih atau Hematuria Mikroskopik.

1.2. PERUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang yang ada maka masalah yang akan dikaji pada penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

- 1.2.1. Apakah ada perbedaan kadar Malondialdehida (MDA) dalam serum perokok “sehat” dibanding bukan perokok “sehat”?
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan Hematuria Mikroskopik pada perokok “sehat” dibanding bukan perokok “sehat”?
- 1.2.3. Apakah ada korelasi/hubungan antara peningkatan kadar MDA serum dengan Hematuria Mikroskopik pada perokok “sehat”?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. *Tujuan Umum*

Mengetahui pengaruh radikal bebas (MDA) terhadap kerusakan anatomis pada ginjal perokok sehat yang ditunjukkan dengan penemuan Hematuria Mikroskopik.

1.3.2. *Tujuan Khusus*

- 1.3.2.1. Mendiskripsikan adanya perbedaan kadar MDA pada serum perokok "sehat" sebagai petanda peningkatan radikal bebas dibanding bukan perokok "sehat".
- 1.3.2.2. Mendiskripsikan adanya perbedaan Hematuria Mikroskopik pada sedimen urin perokok "sehat" sebagai petanda kerusakan anatomis ginjal dibanding bukan perokok "sehat".
- 1.3.2.3. Menganalisa hubungan antara kadar MDA dengan Hematuria Mikroskopik pada perokok "sehat".

1.4. MANFAAT PENELITIAN

Dengan penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

- 1.4.1. Bagi kepentingan laboratorium untuk menentukan parameter laboratorium terhadap diagnosis dini pengaruh rokok pada kerusakan organ ginjal.

- 1.4.2. Sebagai informasi balik bagi para perokok akan pengaruh rokok terhadap organ ginjal.
- 1.4.3. Sebagai informasi bagi para peneliti yang menaruh minat pada penelitian radikal bebas dan perokok.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. KEBIASAAN MEROKOK

Kebiasaan merokok sudah berlangsung sejak zaman Romawi dan Tiongkok kuno, pada zaman tersebut kebiasaan merokok dilakukan dengan tujuan untuk memperoleh kenikmatan dengan jalan mengisap asap ramuan melalui hidung dan mulut (*Moelyoto, 1991*). Kebiasaan merokok di negara Barat dimulai sejak abad 16 dari Benua Amerika (*Moelyoto, 1991, Fathoni, 1993*).

Kebiasaan merokok di Indonesia dan di negara berkembang lainnya berkembang cukup luas, diduga kebiasaan merokok ini telah meluas pada abad 19. Data survai kesehatan rumah tangga tahun 1980 dan 1986 menunjukkan bahwa pada tahun 1980 sebanyak 46,4% dan tahun 1986 sebanyak 59,9% pria Indonesia adalah perokok, pada tahun 1986 laporan WHO didapatkan sejumlah 52,9% pria Indonesia adalah perokok, sedang wanita adalah 3,6%. WHO menyatakan bahwa di negara berkembang jumlah perokok meningkat 2,1% per tahunnya dan pada tahun 1988 menyebutkan 75% pria di Indonesia dan 5% wanita Indonesia adalah perokok (*Aditama, 1991, 1993*). Di Semarang dilakukan penelitian tentang kebiasaan merokok dan diperoleh hasil bahwa jumlah perokok di antara pengemudi becak adalah 98,1%, di antara pegawai negeri 51,9% dan di

antara para dokter sebanyak 46% (*Boedhi Darmoyo, 1993*). Merokok dapat menimbulkan akibat buruk bagi kesehatan. Beberapa peneliti/penulis menyebutkan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan kebiasaan merokok antara lain : penyakit keganasan yang dapat menyerang organ paru/mulut/tenggorokan/ginjal, penyakit paru, penyakit pembuluh darah otak, penyakit lambung, penyakit jantung, kerapuhan dinding pembuluh darah, gangguan pertumbuhan janin dalam kandungan (*Aditama, 1993, Widodo dkk, 1996*).

Dewasa ini diperkirakan sebanyak 2,5 juta orang meninggal setiap tahunnya yang berarti 1 kematian setiap 13 detik diakibatkan oleh penyakit yang dihubungkan dengan kebiasaan merokok (*Aditama, 1991*).

2.2. FAKTOR-FAKTOR YANG MENYEBABKAN SESEORANG

MEROKOK

Faktor yang menyebabkan seseorang mempunyai kebiasaan merokok adalah sangat individual. Beberapa penulis menyebutkan bahwa kebiasaan merokok dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain : faktor farmakologis, faktor sosial, faktor psikologis.

2.2.1. FAKTOR FARMAKOLOGIS

Adanya nikotin dalam rokok yang merupakan suatu zat psikoaktif mempunyai efek farmakologis terhadap otak yang dapat

mempengaruhi perasaan dan atau kebiasaan seseorang. Nikotin mempunyai dua efek terhadap otak, pada dosis rendah bersifat sebagai stimulan (perangsang) pada dosis tinggi mempunyai sifat sebagai penenang sehingga nikotin dapat menimbulkan ketergantungan bagi orang yang mengisapnya (*Aditama, 1993*).

2.2.2. FAKTOR SOSIAL

Faktor sosial seperti lingkungan di rumah, di sekolah, di tempat kerja, status sosial ekonomi dan teman-teman yang merokok akan membuat seseorang merasakan lebih diterima dalam lingkungannya, kelihatan lebih dewasa dan merasa lebih nyaman (*Aditama, 1993*).

2.2.3. FAKTOR PSIKOLOGIS

Kebiasaan merokok lebih sering didapatkan pada seseorang dengan gangguan kepribadian seperti neurosis dan kecenderungan anti sosial. Selain itu merokok sering dipakai sebagai alat psikologis untuk meningkatkan penampilan atau memberikan kenyamanan bagi yang mengisapnya (*Aditama, 1993*).

2.3. JENIS ROKOK

Jenis rokok dapat dibedakan berdasarkan rokok tradisional dan rokok non tradisional (*Budipurwono, 1990*).

2.3.1. ROKOK TRADISIONAL

Jenis rokok tradisional terdiri dari :

1. Bidi
2. Chutta
3. Chilum dan Sulpa
4. Hookah dan Goza

2.3.1.1. BIDI

Merupakan jenis rokok yang terbuat dari 0,5 gram rajangan tembakau kering, dibungkus dengan daun tembuni ("*Diospyros melanoxylon*") kering dan digulung dengan tangan. Jenis rokok ini terutama banyak digunakan di Bangladesh, India dan Nepal.

2.3.1.2. CHUTTA

Merupakan jenis rokok yang berbentuk cerutu dibuat dari potongan-potongan daun tembakau, digulung dan dibungkus daun tembakau kering/daun buah-buahan sehingga terlihat kasar dan besar. Cara merokok dengan membakar salah satu ujung chutta dan

diisap melalui mulut. Banyak digunakan di pegunungan Himalaya dan Peru.

2.3.1.3. CHILUM DAN SULPA

Merupakan jenis rokok yang terbuat dari daun tembakau dan diisap dengan menggunakan pipa dari tanah liat. Chilum banyak digunakan di India, sedangkan sulpa digunakan di pedesaan Nepal.

2.3.1.4. HOOKAH DAN GOZA

Merupakan jenis rokok yang terbuat dari bahan tembakau dicampur gula cair, asap yang diisap dilewatkan dahulu ke dalam air melalui pipa air. Pipa air ini digunakan secara bergantian oleh anggota perokok tersebut. Rokok Hookah banyak digunakan di Bangladesh, India, Nepal dan Pakistan sedangkan rokok goza di Mesir dan negeri-negeri Asia Barat - Selatan.

2.3.2. ROKOK NON TRADISIONAL

Jenis rokok non tradisional terdiri dari :

1. Sigaret
2. Cerutu
3. Rokok pipa

2.3.2.1. SIGARET

Rokok sigaret pada umumnya dibuat oleh pabrik baik yang berbentuk filter maupun non filter, yang dibuat dari rajangan daun tembakau kering, cengkeh dan ramuan sebagai penyedap kemudian digulung dengan kertas baik secara manual maupun mesin.

2.3.2.2. CERUTU

Pada dasarnya jenis rokok ini sama seperti cerutu tradisional hanya kemasan dan cara pembuatannya lebih baik. Cara merokok cerutu sama dengan cara merokok sigaret yaitu dengan membakar salah satu ujung dari cerutu dan ujung yang lain diisap melalui mulut.

2.3.2.3. ROKOK PIPA

Rokok pipa ini sebenarnya tidak jauh berbeda dengan rokok pipa tradisional, baik bahan dan cara menggunakan rokok tersebut, hanya bahan pipa yang dipakai terbuat dari kayu atau gading.

2.4. UNSUR/BAHAN-BAHAN DALAM ASAP ROKOK

Tembakau merupakan zat utama dalam rokok yang mengandung sebanyak 270 ikatan organik. Pada saat rokok tersebut dibakar akan terjadi proses pirolisis, destilasi serta kondensasi dari bahan-bahan kimia yang aktif

(*Budipurwono, 1990*). Asap rokok yang terbentuk merupakan campuran antara gas, partikel-partikel dan oksidan/radikal bebas (*Hambali, 1987*).

Selain itu terdapat juga serat-serat lembut dari tembakau, kertas rokok dan langes, sedangkan pada rokok yang diberi filter akan ditemukan elemen-elemen ujung filter (*Budipurwono, 1990*). Penulis lain menyebutkan bahwa di dalam asap rokok telah dapat ditetapkan kira-kira sebanyak 1000 bahan-bahan yang mempunyai sifat berlainan, beberapa dari bahan-bahan tersebut terdapat dalam konsentrasi yang membahayakan apabila saling mengadakan interaksi (*Hambali, 1987*).

2.4.1. BAHAN ROKOK BERUPA GAS

Bahan rokok yang berupa gas antara lain gas rangsang karbonmonoksida (CO) bila diisap akan membentuk "Carboxi - Haemoglobin" bila berikatan dengan hemoglobin dalam darah. Zat tersebut dalam jumlah yang banyak dapat menyebabkan iskemia vaskuler (*Hambali, 1987*). Gas rangsang seperti nitrogen dioksida bersifat toksik. Penelitian pada hewan dan manusia memberikan kesan bahwa zat tersebut bila diisap secara kronis dapat menyebabkan bronkiolitis yang hebat dan emfisema. Demikian pula dengan hidrogen sianida merupakan bahaya potensial sebagai inhibitor enzim dalam tubuh (*Hambali, 1987*).

2.4.2. BAHAN ROKOK BERUPA PARTIKEL

Bagian partikel asap rokok meliputi: Nikotin, tar, kadmium, air, polonium 210 dan nikel (*Hambali, 1987*). Kadar nikotin dalam asap rokok bervariasi tergantung dari jenis rokok yang diisap (kadar rata-rata 1,5%). Bila seseorang mengisap 1 batang rokok maka akan menghirup 1,5 sampai 4 mg nikotin dan sekitar 25% sampai 50% akan diabsorpsi oleh mukosa mulut dan paru-paru masuk ke dalam sirkulasi dan sisanya akan dikeluarkan dari tubuh melalui hati, ginjal, paru dan air susu (*Hambali, 1987*). Nikotin mempunyai efek stimulator terhadap sistem kardiovaskuler, pembuluh darah dan susunan saraf pusat. Efek farmologis lain adalah meningkatkan tekanan darah, vasokonstriksi pembuluh darah, pengeluaran adrenalin, pelepasan anti diuretik hormon (ADH), meningkatkan asam lemak bebas dalam darah, dan meningkatkan daya mengelompokkan trombosit (*Hambali, 1987*). Sedangkan "Tar" adalah partikel total asap rokok dikurangi dengan air dan nikotin, yang meliputi banyak macam polisiklik aromatik dan bersifat karsinogenik seperti halnya zat-zat lain yaitu polonium 210, logam nikel dan elemen-elemen radio aktif. Dilaporkan bahwa sigaret filter maupun sigaret non filter tidak ada perbedaannya, sehingga pemakaian filter pada sigaret tidak dapat melindungi

perokok (*Budipurwono, 1990*). Dalam penelitian ini tidak akan dibahas secara rinci.

2.4.3. BAHAN ROKOK BERUPA RADIKAL BEBAS

Radikal bebas merupakan komponen dari oksidan, tetapi oksidan belum tentu merupakan radikal bebas. Oksidan adalah senyawa yang dapat menerima elektron (*electron acceptor*), radikal bebas merupakan atom/gugus/suatu senyawa kimia yang mempunyai satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbitalnya, bersifat tidak stabil, sangat reaktif dan punya kemampuan untuk menarik/memindahkan elektron-elektron dari berbagai molekul sehingga mengakibatkan oksidasi molekul-molekul tersebut karenanya radikal bebas dianggap “perusak” sel-sel tubuh dengan akibat-akibat yang menyertainya (*Cochrane, 1991, Tjokroprawiro, 1993, Wasyanto, Soemantri, 1994*). Radikal bebas adalah produk antara yang terbentuk dalam berbagai proses reaksi dan metabolisme sel (*Sletter, 1984, Gitawati, 1995*). Di dalam tubuh dapat diperoleh secara endogen maupun eksogen (*Tjokroprawiro, 1993*). Radikal bebas endogen adalah radikal bebas yang diperoleh dari tubuh sendiri karena adanya sistem enzim dan non enzim dalam tubuh yang merubah oksigen (O_2)

sehingga terjadi beberapa radikal bebas sebagai spesies oksigen reaktif. Antara lain sebagai berikut :

1. Radikal bebas oksigen (Anion superoksid/ O_2^-).
2. Hidrogen peroksida (H_2O_2).
3. Radikal Hidroksil (OH).
4. Radikal Alkoksil (RO).
5. Radikal Peroksil (ROO).

Sedangkan radikal bebas eksogen adalah radikal bebas yang diperoleh dari luar tubuh seperti asap rokok, polutan dan lain-lain (*Best, Haenan, Doelman, 1991, Haliwell, 1991, Tjokroprawiro, 1993*).

Sebagai akseptor elektron radikal bebas dapat merubah protein, gugus tiol enzim, lipid, dan nukleotida sehingga dapat merusak sel-sel tubuh (*Cantin, Cristal, 1985, Hambali, 1987, Gitawati, 1995*). Terhadap protein menyebabkan fragmentasi sehingga mempercepat terjadinya proteolisis. Terhadap gugus tiol enzim menyebabkan perubahan dalam aktivitas enzim tersebut. Terhadap lipid menyebabkan peroksidasi yang akan mencetuskan proses otokatalitik yang akan menjalar sampai jauh dari tempat asal reaksi semula. Terhadap nukleotida akan menyebabkan perubahan struktur DNA atau RNA sehingga terjadi mutasi atau sitotoksisitas (*Gitawati, 1995*).

Asap rokok mengandung radikal bebas sebanyak 10^{16} molekul per satu isapan. Apabila diisap asap rokok yang merupakan radikal bebas eksogen akan menyebabkan inflamasi derajat rendah yang terus-menerus di epitel jalan napas dan endotel pembuluh darah serta dapat menimbulkan kerusakan bagi sel-sel tubuh (*Best, Haenan, Doelman, 1991, Holiwell, 1991, Widodo, 1997*).

Kerusakan endotel pembuluh darah terjadi oleh karena sel endotel tersebut letaknya di permukaan bagian dalam dari pembuluh darah selalu mengalami kontak langsung dengan bahan-bahan radikal bebas tersebut. Endotel pembuluh darah disamping merupakan sel yang banyak mengandung ion ferum yang dapat memicu terbentuknya radikal hidroksil (OH) reaktif yang mengandung "polyunsaturated fatty acid (PUFA)" yang merupakan molekul paling rentan terhadap radikal bebas. Sehingga mengakibatkan dinding pembuluh darah menjadi rapuh dan sel-sel darah (eritrosit, leukosit, trombosit) akan keluar dari pembuluh darah (*Widodo, Ali, Permatasari, dkk, 1996*).

Menurut *Prerovsky dan Hladevac (1979)* dikatakan merokok sebanyak dua batang sehari akan dapat mempengaruhi peningkatan jumlah endotel dalam sirkulasi. Bahkan dalam penelitian *Widodo, dkk.* mengatakan merokok sebanyak 12 batang sehari dapat

menyebabkan peningkatan aktivitas radikal bebas dalam tubuh secara bermakna (*Widodo, Ali, Permatasari, dkk, 1996*).

Adanya radikal bebas yang merupakan produk dari peroksida lipid pada dinding endotel pembuluh darah sendiri akan memperburuk atau menambah proses perusakan dinding pembuluh darah tersebut. Peroksida lipid yang banyak ditemukan sebagai produk radikal bebas akibat merokok adalah golongan aldehida yaitu Malondialdehida (MDA). Dengan mengukur kadar MDA tersebut kita dapat mengetahui kadar radikal bebas dalam darah seorang perokok. Beberapa peneliti menyebutkan terdapat perbedaan kadar MDA serum antara non perokok dan perokok (*Widodo, 1996*).

2.5. MALONDIALDEHIDA (MDA)

Malondialdehida sering digunakan sebagai bukti yang mendukung adanya reaksi toksikologi/penyakit tertentu. Aktifitas radikal bebas pada perokok dapat diamati secara tidak langsung dengan mengukur kadar MDA sebagai indikator dari produk lipid peroksidase terhadap stress oksidatif (*Widodo, Ali, Permatasari, dkk, 1996, Favier, 1995*). Proses pembentukan MDA dapat meluas pada membran sel hidup sehingga akan menyebabkan hilangnya fluiditas, penurunan potensial membran, kerusakan dinding

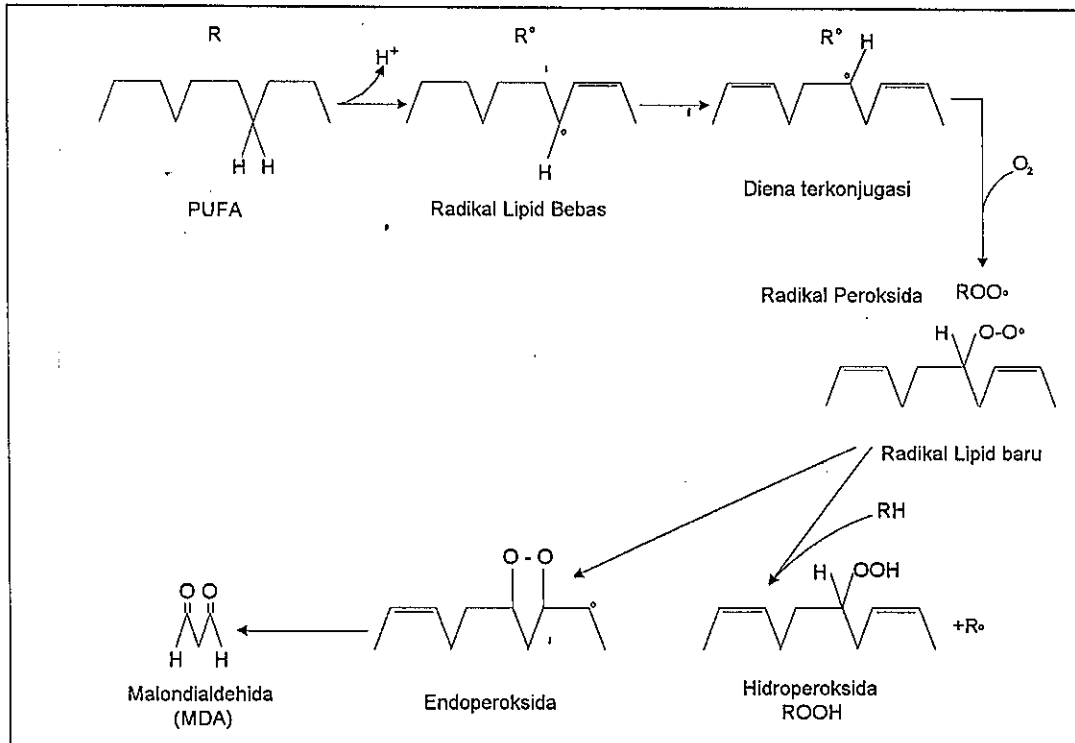
endotel dan keluarnya sel serta organel (*Widodo, Ali, Permatasari, dkk, 1996, Halliwell, Gutteriage, Cross, 1992*).

PEMBENTUKAN MALONDIALDEHIDA (MDA)

Proses pembentukan Malondialdehida (MDA) merupakan suatu proses yang melibatkan radikal bebas dan asam lemak yang punya banyak ikatan rangkap ("PUFA = Poly Unsaturated Fatty Acid") melalui suatu reaksi berantai (*Sleter, 1984*). Radikal bebas akan melepaskan ion H^+ dan asam lemak yang punya banyak ikatan rangkap dan bereaksi dengan H^+ tersebut untuk membentuk radikal lipid bebas. Radikal ini akan mengalami penyusunan kembali secara molekuler membentuk diena yang terkonjugasi. Diena terkonjugasi akan bereaksi dengan O_2 membentuk radikal peroksil yang akan melepas sebuah atom H^+ dari rantai samping asam lemak yang berdekatan untuk membentuk radikal-radikal lipid baru dan melanjutkan proses perubahan menjadi peroksida.

Sebelum terjadi peroksida lipid dapat terjadi suatu reaksi antara berupa pembentukan hidroperoksida lipid yang tidak stabil dan mengalami dekomposisi hemolitik menghasilkan produk aldehyd seperti: MDA, Etana, Pentana, dan 9 Hidroksi non enol.

Skema reaksi :



Gambar 1. Peroksidasi Lipid (Gramer, Mayer, Rodwell, 1993).

2.6. SEDIMEN URIN

Sedimen urin didefinisikan sebagai produk yang berasal dari darah serta bagian saluran kemih kelamin yang dapat diidentifikasi secara mikroskopik sebagai unsur-unsur yang terdapat dalam urin (Haber, 1978, Lisyani, 1990).

Pemeriksaan sedimen urin adalah pemeriksaan mikroskopik urin yang penting dan merupakan bagian dari pemeriksaan urin rutin. Pemeriksaan mikroskopik ini dapat membantu menegakkan diagnosis kelainan ginjal,

saluran kemih serta penyakit di luar ginjal saluran kemih atau sistemik (*Graff, 1983, Kusnandar, 1991, Weller, 1991, Oken, Schoolwerth, 1994*).

Menurut *Free* dan kawan-kawan disebutkan bahwa hasil pemeriksaan Mikroskopik urin yang cermat dapat memberikan informasi yang sama dengan biopsi ginjal (*Lisyani, 1990*).

Dalam keadaan normal sedimen urin mengandung sedikit sel, antara lain: sel epitel, sel darah merah, sel darah putih dan unsur-unsur lain seperti silinder hialin, kristal non patologik, dan spermatozoa (*Lisyani, 1990, Bradley, Schumann, 1984*).

Unsur-unsur Mikroskopik tersebut berasal dari:

- Proses deskuamasi atau penggantian normal lapisan epitel sepanjang ginjal dan saluran kemih kelamin.
- Sirkulasi darah: sel darah merah, sel darah putih.
- Bentuk di dalam tubulus ginjal: silinder dengan berbagai jenisnya.
- Unsur-unsur yang terbentuk "de novo" dari sisa metabolisme tubuh karena suasana pH urin yang memungkinkan: seperti kristal non patologik antara lain: amorf urat, asam urat, amonium biurat, tripel fosfat, amorf fosfat, kalsium karbonat.
- Cemaran saluran kelamin: spermatozoa, sel epitel gepeng, sel darah putih, sekret vagina.
- Luar tubuh atau unsur-unsur asing: bakteri, fungi, parasit, sel inklusi virus (*Lisyani, 1990, Bradley, Schumann, 1984*).

Penilaian dari unsur-unsur sedimen urin membutuhkan waktu, kesabaran, ketrampilan serta pengalaman yang cukup dan terus menerus mempelajari korelasi patofisiologi dari unsur-unsur sedimen tersebut dengan status klinik penderita (*Haber, 1978, Lisyani, 1990, Bradley, Schumann, 1984, Neely, Michael, 1980*).

Banyak peneliti mengkaitkan antara kelainan hasil pemeriksaan sedimen urin dengan kelainan ginjal, saluran kemih kelamin. Sebagai kelainan yang dapat berjalan baik secara simtomatik maupun asimtomatik. Menurut *Freni dkk. (1977)* Hematuria Mikroskopik dalam sedimen urin dapat terjadi pada orang-orang perokok (*Graff, 1983*). Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa terdapat 4 kasus Hematuria Mikroskopik atau 13,3% dan 10 kasus Hematuria Mikroskopik dengan lekosituri atau 33,3% diperoleh dari 30 kasus yang diteliti. (*Anthon, Lisyani, 1996*)

Dalam penelitian ini, pembicaraan akan terbatas pada sel darah merah dalam sedimen urin (Hematuria Mikroskopik).

2.6.1. SEL DARAH MERAH DALAM URIN

Pada keadaan normal sel darah merah ditemukan dalam jumlah sedikit pada pemeriksaan sedimen urin secara Mikroskopik (*Graff, 1983, Haber, 1978, Bradley, Schumann, 1984*). Menurut World Health Organization (WHO) dalam keadaan normal tidak ditemukan eritrosit dalam sedimen urin (*Wirawan, 1991*). Penulis

lain, mengatakan umumnya sel darah merah tidak ditemukan dalam sedimen urin orang normal dan bila ditemukan lebih dari 2 sel darah merah per lapangan pandang besar (LPB) yang menggunakan lensa obyektif pembesaran 40 kali baru dianggap abnormal (*Graff, 1983, Bradley, Schumann, 1984*).

Ukuran sel kurang lebih 6 - 7,5 mikron, tebal 2,0 mikron, berbentuk bikonkaf dan tidak mempunyai inti. (*Graff, 1993, Haber, 1978, Lisyani, 1990, Bradley, Schumann, 1984, Fagazzi, Passerani, Ponticelli, et. al, 1994*). Bentuk serta ukuran sel darah merah ini dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain :

2.6.1.1. PH

Pada PH basa/alkali sel akan tampak lebih kecil, dapat juga tidak terlihat karena lisis.

2.6.1.2. BERAT JENIS

Pada berat jenis kurang dari 1.009 akan membentuk "shadow cell/Ghost cells", sampai lisis.

2.6.1.3. SAMPEL

Yang digunakan untuk sampel pemeriksaan sel darah merah dalam urin adalah sampel urin pagi 1, dengan berat jenis minimal

1,018, harus segar sebab penundaan pemeriksaan akan menyebabkan kerusakan atau lisis dari sel darah merah tersebut.

2.6.2. BATASAN, PATOGENESIS DAN ARTI KLINIK HEMATURIA MIKROSKOPIK

Batasan dari Hematuria Mikroskopik adalah peningkatan jumlah sel darah merah dalam sedimen urin melebihi nilai rujukan yang terdeteksi secara Mikroskopik (*Graff, 1983, Lisyani, 1990, Freeman, Haber, 1983, Norman Michael, 1987*).

Peningkatan jumlah sel darah merah dalam urin dapat berasal dari pendarahan yang dapat terjadi sepanjang ginjal saluran kemih kelamin, serta pada wanita dapat terjadi karena adanya cecaran dari darah menstruasi. Secara pasti penyebab Hematuria sampai saat ini belum diketahui. Menurut *Lisyani (1990)* penyebab Hematuria Mikroskopik dapat dibedakan menjadi :

1. Fisiologi
2. Patologik
3. Esensial (Idiopatik)

2.6.2.1. HEMATURIA MIKROSKOPIK DENGAN ARTI KLINIK FISILOGIK

Hematuria Mikroskopik dengan arti klinik fisiologik dapat ditemukan pada keadaan: selama seseorang mengalami demam, seseorang melakukan aktivitas fisik berlebihan. Dalam keadaan ini Hematuria dapat berupa Mikroskopik sampai gross Hematuria dan kondisi tersebut dapat bertahan sampai dua kali 24 jam. (*Lisyani, 1990, Oken, Schoolwerth, 1994*).

2.6.2.2. HEMATURIA MIKROSKOPIK DENGAN ARTI KLINIK PATOLOGIK

Hematuria Mikroskopik dengan arti klinik patologik dapat ditemukan pada keadaan :

- inflamasi/infeksi
- Gangguan vaskuler
- Penyakit dengan gangguan pendarahan
- Efek toksik obat
- Batu saluran kemih
- Trauma ginjal/saluran kemih
- Keganasan

Hematuria dengan arti klinik patologik ini dapat berjalan asimtomatik, dan pada kebanyakan kasus patogenesis secara tepat sukar diketahui (*Norman, Michael, 1987*). Hematuria Mikroskopik dapat disebabkan oleh asap rokok yang diisap (*Freni, 1977, Bradley, Schumann, 1984; Anthon, Lisyani, 1996*).

2.6.2.3. HEMATURIA MIKROSKOPIK DENGAN ARTI KLINIK ESENSIAL/IDIOPATIK

Hematuria Mikroskopik dengan arti klinik esensial/idiopatik adalah Hematuria Mikroskopik yang tidak dapat ditemukan penyebabnya meskipun sudah dicari dengan cara-cara diagnostik yang ada, dapat ditemukan sebanyak \pm 10-15% dari kasus Hematuria Mikroskopik (*Lisyani, 1990*).

2.7. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

Parameter pemeriksaan ditujukan terhadap dua macam pemeriksaan :

- Malondialdehida (MDA) dalam serum.
- Hematuria Mikroskopik.

2.7.1. PEMERIKSAAN MALONDIALDEHIDA (MDA)

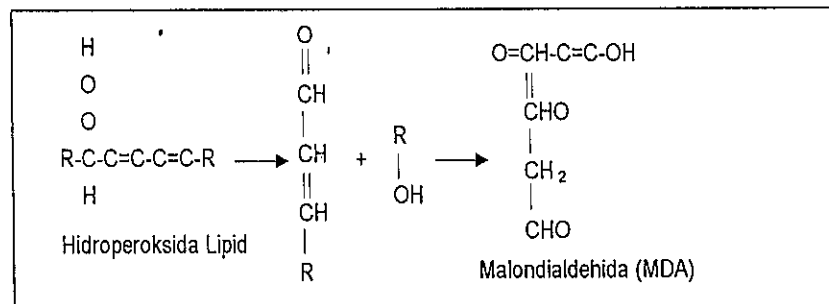
Bahan pemeriksaan yang dipakai adalah serum yang diperoleh dengan cara mengambil darah vena sebanyak kurang

lebih 10 cc dengan menggunakan spuit/tabung vakum kemudian di sentrifuge dengan kecepatan 1000 RPM selama 15 menit dengan tujuan untuk mengendapkan sel-sel darah kemudian bagian supernatan dipakai sebagai bahan pemeriksaan.

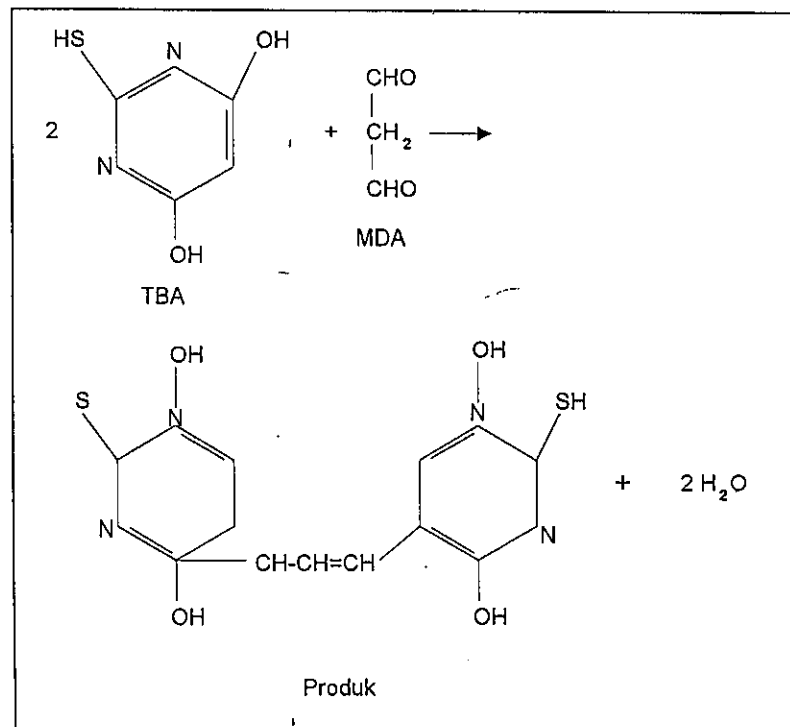
Metode pemeriksaan dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain :

a. Spektrofotometri.

Dikenal cara *Placer, Cushman* dan *Johnson*. Dengan prinsip sebagai berikut: Hidroperoksida lipid dipecah menjadi malon-dialdehid yang apabila dipanaskan dengan reagen asam tiobarbiturat membentuk warna merah muda. Warna yang terbentuk diukur serapannya. Pada panjang gelombang 548 nm. kadar malondialdehid yang terbentuk dianggap identik dengan kadar peroksida lipid.



Gambar 2. Pemecahan Hidroperoksida Lipid Menjadi MDA



Gambar 3. Reaksi antara MDA dengan Asam Tiobarbiturat (TBA).

Metode spektrofotometri memiliki kelebihan sebagai berikut:

1. Mudah dan sederhana, karena dengan spektrofotometer sudah dapat dikerjakan sehingga laboratorium di daerah diharapkan dapat melakukan pemeriksaan MDA.
2. Lebih murah dibanding dengan metode-metode lain karena reagen dan alat yang dipergunakan relatif lebih murah.
3. Sensifitas dan spesifisitas dari metode ini cukup baik.

b. Spektrofluorometri.

Dikenal cara Yagi, 1984 Metode ini merupakan metode standar untuk MDA (*Evans, 1991*). Prinsipnya adalah untuk mengatasi gangguan akibat substansi yang terlarut dalam air pada penambahan Thio Barbituric Acid (TBA) dan kemudian diukur dengan menggunakan metode spektrofluorometri. Prosedur dari cara ini adalah sebagai berikut : sampel ditambah salin dan dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm, supernatan yang diperoleh ditambah asam sulfarik, asam fosfotungstat dicampur dan dipusingkan, kemudian supernatan yang diperoleh disaring dan ditambah dengan TBA, dipanaskan 95°C selama 60 menit.

Fluoresensi dibaca dengan spektrofluorometri pada panjang gelombang 515 dan 555 nanometer. Pada metode ini, reagen yang dipakai cukup banyak serta alat yang dipakai adalah spektrofotometer khusus sehingga memberikan konsekuensi biaya dan cara kerja yang lebih rumit.

c. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Dikenal cara UV Absorbsiometri merupakan teknik yang paling diunggulkan karena sensitif dan spesifik untuk MDA (*Evans, 1991*).

Prinsipnya MDA pada pH kurang dari 4,65 akan mengalami disosiasi yang dapat diperiksa dengan UV Absorbsiometri. Prosedur sangat rumit, yaitu : sampel ditambah Tri Chloracetic Acid (TCA) 5% dan dibuat homogen dengan dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 1000 rpm. Setelah itu ditambah Thio Barbituric Acid (TBA) 1% dipanaskan pada suhu 100°C selama 30 menit, supernatan yang diperoleh dinetralkan dengan 0,15 m NaOH dalam air-metanol destilasi (1:1, v/v) dan diambil 10-20 mikroliter diinjeksikan dalam "column".

2.7.2. PEMERIKSAAN SEL DARAH MERAH DALAM URIN

Bahan pemeriksaan yang dipakai adalah sampel urin pagi segar. Urin pagi segar diperoleh dengan cara responden puasa tidak makan/minum selama 10-12 jam dimulai setelah selesai makan malam sampai keesokan harinya sebelum melakukan aktivitas dan makan/minum pagi. Urin ditampung dengan memakai botol gelas bermulut lebar diambil pancaran tengahnya artinya urin dibuang sebagian kemudian pancaran berikutnya ditampung sebanyak kurang lebih 15-20 cc. Urin segar artinya urin tidak perlu diberi pengawet dan segera diperiksa dalam waktu tidak lebih dari 3 jam setelah dikemihkan.

Untuk memeriksa sel darah merah dalam urin dapat dikerjakan dengan beberapa cara sebagai berikut :

- Rutin atau konvensional.
- Carik celup.
- Pengecatan khusus.

2.7.2.1. CARA RUTIN ATAU KONVENSIONAL

Dengan cara atau metode ini pemeriksaan sel darah merah dalam urin dikerjakan melalui sediaan basah baik secara natif/tanpa pengecatan maupun dengan pengecatan Sternheimer Malbin yang diamati secara mikroskopik. Untuk mendapatkan hasil/pembacaan unsur yang lebih baik dipakai cara pengecatan Sternheimer Malbin, karena unsur-unsur terutama sel-sel akan terlihat lebih jelas sehingga lebih mudah untuk diidentifikasi. (*Graff, 1983, Lisyani, 1990, Weller, 1991, Fagazzi, Passerini, Ponticelli, et. al, 1994*).

Pengecatan Sternheimer Malbin ini mudah, cepat, spesifisitas dan sensitifitas cukup baik (*Haber, 1978*).

2.7.2.2. "REAGENT TEST STRIP" ATAU CARIK CELUP

Carik celup merupakan pemeriksaan semikuantitatif pada umumnya dipakai untuk mendeteksi zat-zat kimia dalam urin, sel

darah merah dan sel darah putih (*Suhendra, Winarno, Muallim, 1981*).

Prinsip dari pemeriksaan sel darah merah dengan cara ini adalah kertas tes (test strip) terbuat dari batang plastik yang ditemplei dengan kertas/jala nilon yang mengandung reagensia berwarna kuning. Dengan berdasarkan pada fungsi hemoglobin dan mioglobin yang dapat mengkatalisasikan oksidasi dari indikator warna oleh hidroperoksid organik C 2,5 - Dimethyl Hexane-2,5 dihidroperoksid terjadi perubahan warna menjadi biru hijau. Sel darah merah dalam urin yang utuh dihemolisis oleh kertas tes tersebut sehingga menjadi lisis dan hemoglobin yang timbul akan direduksikan oleh reagensia pada carik celup tersebut (*Graff, 1993, Suhendra, Winarno, Muallim, 1981*).

Cara ini adalah sangat sensitif terhadap adanya darah dalam urin dengan batasan praktis 5 sel darah merah per mikro liter urin sudah dapat memberi hasil positif, namun cara ini adalah spesifik untuk hemoglobin dan mioglobin (*Suhendra, Winarno, Muallim, 1981*).

Negatif palsu dapat terjadi pada urin dengan berat jenis tinggi dan kandungan asam askorbat (vitamin C) serta metode kerja yang kurang tepat. Sedangkan positif palsu dapat terjadi bila carik celup terkontaminasi oleh zat-zat oksidasi (misalnya: Hipoklorid,

detergent), betadine, bakteri-bakteri yang menghasilkan peroksidasi (Graff, 1983).

2.7.2.3. PENGECATAN KHUSUS

Dikenal beberapa cara pengecatan khusus sebagai berikut :

a. **PENGECATAN WRIGHT/DIFF QUICK**

Cara ini sebenarnya adalah untuk mendeteksi sel eosinofil, tetapi menurut Stapleton dapat juga dipakai untuk mendeteksi sel darah merah dismorfik (Lisyani, 1990).

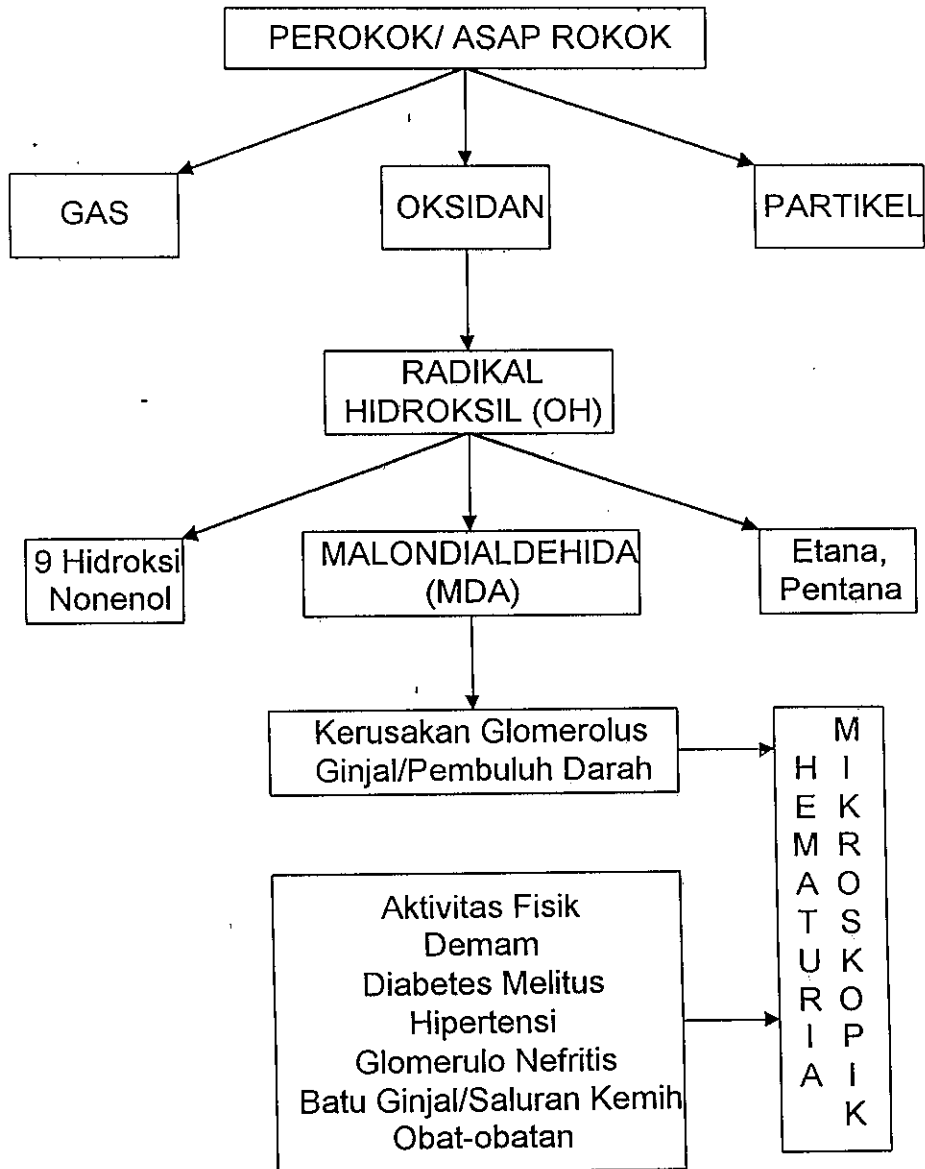
b. **PENGECATAN PAPANICOLAU**

Cara ini biasanya untuk pemeriksaan sitologi dan pada umumnya banyak digunakan dalam laboratorium Patologi Anatomi (Lisyani, 1990).

c. **PENGECATAN GIEMSA**

Dengan cara ini diperlukan pencucian sedimen urin dengan menggunakan dapar Sorensen, kemudian dibuat preparat hapus dari sedimen urin yang telah dicuci tersebut dan setelah itu dilakukan pewarnaan dengan cat Giemsa (Lisyani, 1990).

2.8. KERANGKA TEORI



2.9. KERANGKA KONSEP



2.10. PERNYATAAN HIPOTESIS

- 2.10.1. Terdapat perbedaan kadar Malondialdehida (MDA) dalam serum pada perokok “sehat” dibandingkan bukan perokok “sehat”.
- 2.10.2. Terdapat perbedaan Hematuria Mikroskopik pada perokok “sehat” dibandingkan bukan perokok “sehat”.
- 2.10.3. Terdapat hubungan antara kadar Malondialdehida (MDA) serum dengan Hematuria Mikroskopik pada perokok “sehat”.

2.11. DEFINISI OPERASIONAL

2.11.1. VARIABEL PENGARUH

Perokok sehat adalah perokok yang masih aktif merokok dengan batasan usia 20-40 tahun “berbadan sehat” yang disingkirkan dengan wawancara, pemeriksaan fisik normal meliputi tekanan darah (sistolik < 140 mmHg, diastolik < 90 mmHg), nadi (≤ 80 x/menit), suhu tubuh ($\leq 37,2^{\circ}\text{C}$), tanda-tanda penyakit diabetes melitus, tanda-tanda penyakit ginjal saluran kemih dan laboratorium dalam batas nilai rujukan meliputi gula darah sewaktu kurang dari 200 mg %, kadar ureum 10-50 mg/dl, kadar kreatinin kurang dari 1,4 mg/dl.

2.11.2. VARIABEL PERANTARA

Kadar MDA adalah kadar Malondialdehida (MDA) serum yang ditetapkan dengan metode spektrofotometer.

2.11.3. VARIABEL TERPENGARUH

Hematuria Mikroskopik adalah peningkatan jumlah sel darah merah dalam sedimen urin pagi yang diperiksa secara Mikroskopik pengecatan Sternheimer Malbin dengan batasan sel darah merah dalam urin lebih dari 2 per lapangan pandangan besar (LPB).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. RUANG LINGKUP

3.1.1. KEILMUAN

Ruang lingkup penelitian ini mencakup bidang ilmu patologi klinik, khususnya bidang kimia klinik dan urinalisa.

3.1.2. TEMPAT

Sampel diambil di masing-masing rumah responden di Kodya Salatiga dan diperiksa di laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang dan Laboratorium Klinik Prodia Salatiga.

3.1.3. WAKTU

Penelitian dilaksanakan selama 3 bulan (Februari 1998 sampai dengan Mei 1998).

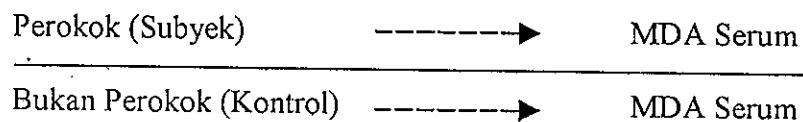
3.2. JENIS PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian penjelasan (*explanatory*) dengan pendekatan belah lintang.

3.3. STRATEGI PENELITIAN

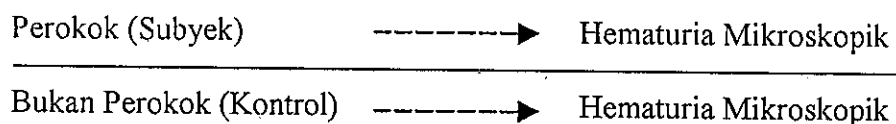
Strategi penelitian dilakukan dalam tiga tahap sebagai berikut :

Tahap I



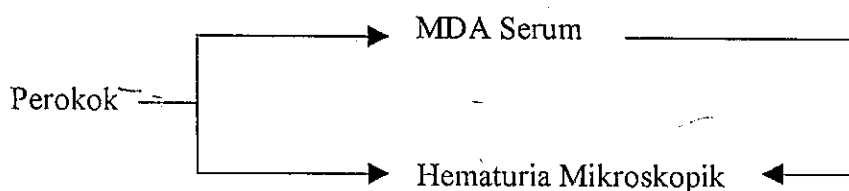
Dicari perbedaan kadar MDA serum antara subyek dan kontrol.

Tahap II



Dicari perbedaan Hematuria Mikroskopik antara subyek dan kontrol.

Tahap III



Dicari hubungan antara kadar MDA serum dengan Hematuria Mikroskopik.

3.4. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi : Pria berusia 20-40 tahun “berbadan sehat” yang diperoleh dari sekelompok mahasiswa dan karyawan di Universitas Kristen Satya Wacana Salatiga yang merokok secara aktif maupun bukan perokok (sebagai kontrol).

Sampel : Pengambilan sampel tersebut diperoleh secara "PURPOSIVE SAMPLING" dengan batasan sebagai berikut :

- Kriteria "sehat": suatu keadaan dimana seseorang tidak menderita penyakit diabetes melitus, hipertensi, penyakit ginjal-saluran kemih kelamin, demam.

Kriteria inklusif perokok "sehat" meliputi :

- Pria 20-40 tahun.
- Aktif merokok selama lebih atau sama dengan 2 tahun.
- Menghisap rokok sebanyak lebih atau sama dengan 2 batang sehari.

Kriteria eksklusif perokok "sehat" meliputi :

- Usia < dari 20 tahun, usia > 40 tahun.
- Perokok pasif.
- Leukosit uria (> 5 sdp/lpb).
- Aktivitas fisik kurang dari 3 hari pada saat diambil sampel.
- Tidak minum obat selama kurang dari 3 hari saat diambil sampel.

Kriteria inklusif non perokok "sehat" meliputi :

- Pria berusia 20-40 tahun.
- Tidak pernah merokok.

Kriteria eksklusif non perokok “sehat” meliputi :

- Usia < 20 tahun dan > 40 tahun
- Merupakan perokok pasif.
- Aktivitas fisik kurang dari 3 hari pada saat diambil sampel.
- Tidak minum obat selama kurang dari 3 hari saat diambil sampel.
- Abnormalitas hasil pemeriksaan urin rutin (makroskopik, mikroskopik, kimia).

Jumlah sampel yang diperoleh 46 untuk kelompok perokok aktif dan 30 untuk kelompok kontrol (bukan perokok).

3.5. PEMERIKSAAN MALONDIALDEHIDA (MDA) SERUM

3.5.1. ALAT-ALAT YANG DIBUTUHKAN

- Tabung Vakum/Disposable Sput.
- Tabung Sentrifuse.
- Label nama.
- Alat tulis bolpoint.
- Glass wool dan kertas saring.
- Sentrifuse merek Hettich D7200 buatan Jerman.
- “Waterbath” merek Jouan J10 buatan Perancis.

- Vorteks merek Thermolyne 37600
- Spektrofotometer Plate Rider merek SLT Laboratorium Instrumen buatan Austria.

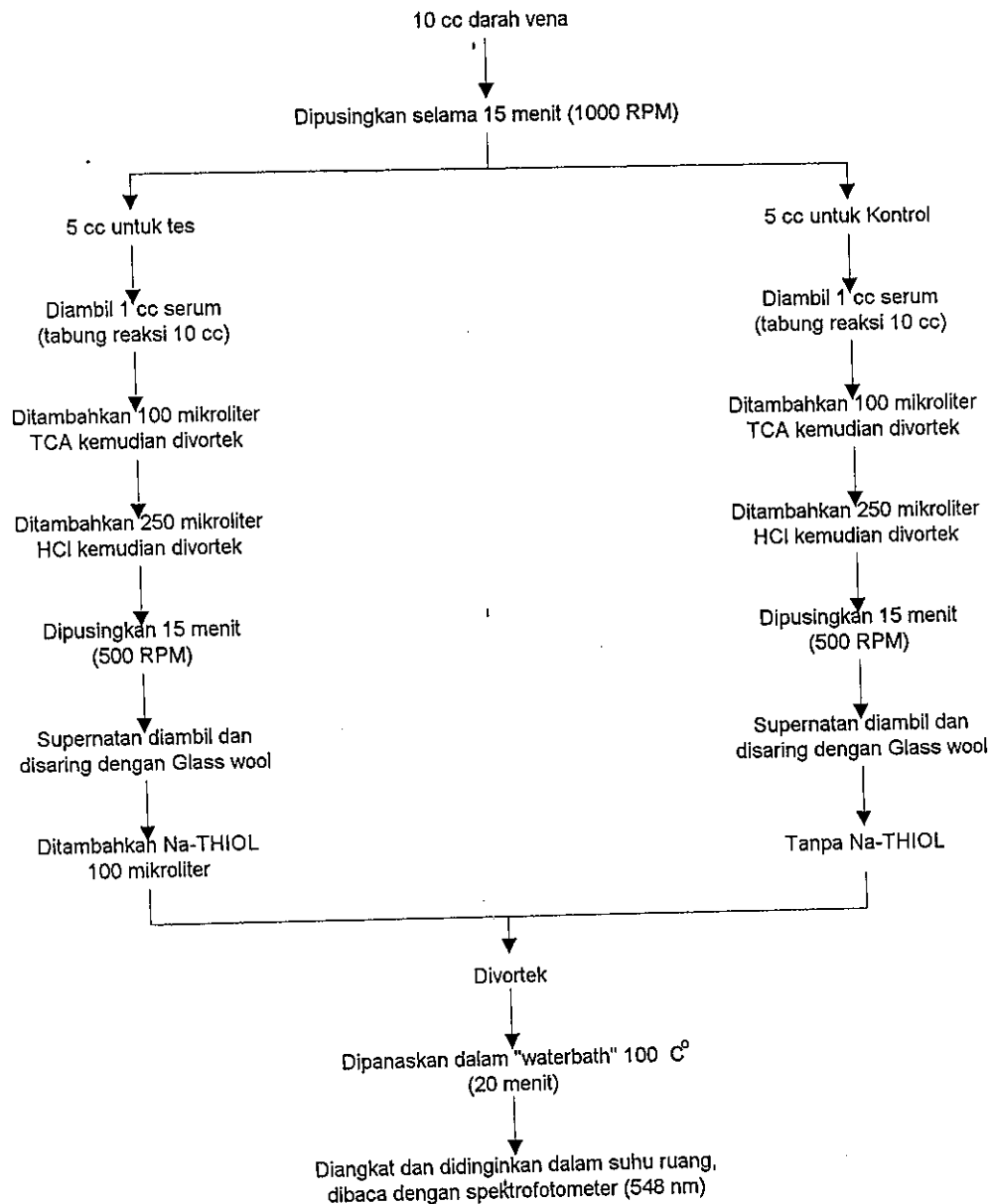
3.5.2. REAGEN YANG DIBUTUHKAN

- 100 mikroliter TCA
- 250 mikroliter HCL
- 100 mikroliter Na THIOL
- Larutan standart MDA

3.5.3. BAHAN PEMERIKSAAN

Serum yang diperoleh dari darah vena yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 10 cc dan dipisahkan dengan cara pemusingan. Responden tidak perlu berpuasa.

3.5.4. CARA KERJA



3.6. PEMERIKSAAN HEMATURIA MIKROSKOPIK

3.6.1. ALAT YANG DIBUTUHKAN

- Botol bermulut lebar dan berpenutup dengan volume minimal 20 cc.

- Label nama.
- Alat tulis bolpoin.
- Tabung sentrifus 15 cc.
- Pipet pasteur.
- Obyek gelas.
- Gelas penutup/deck glass.
- Sentrifus.
- Mikroskop.

3.6.2. REAGEN YANG DIBUTUHKAN

Cat STERNHEIMER-MALBIN yang terdiri dari :

- Larutan A terdiri dari :

Kristal violet	3 gram
Ethyl alkohol 95%	20,0 ml
Amonium oksalat	0,8 gram
Triple distilated water	80,0 ml

- Larutan B terdiri dari :

Sanfranin O	0,25 gram
Alkohol 95%	10,0 ml
Triple distilated water	100,0 ml

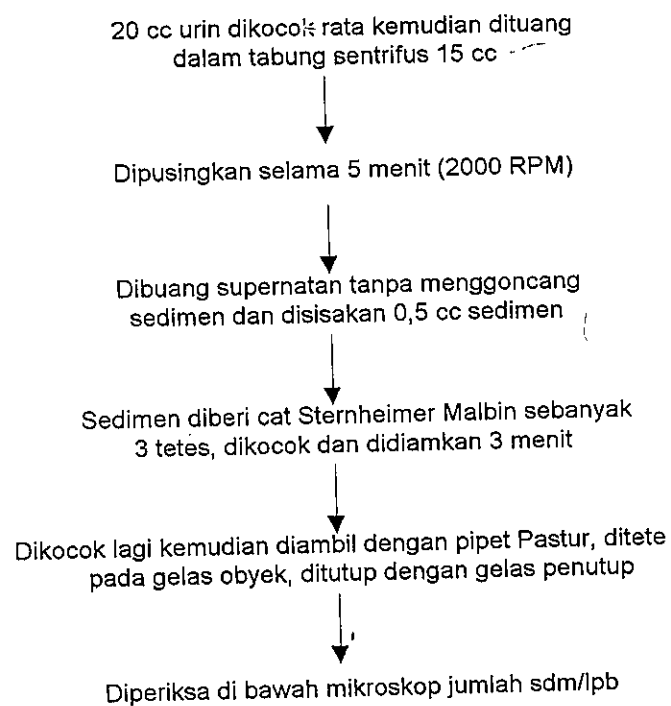
Dari kedua larutan tersebut dibuat larutan kerja sebagai berikut : 3 bagian larutan A dicampur dengan 97 bagian larutan B kemudian

disaring. Larutan kerja ini harus selalu dipakai dalam keadaan segar (tidak lebih dari satu bulan).

3.6.3. BAHAN PEMERIKSAAN

Urin pagi pertama yang diambil pancaran tengah sebanyak kurang lebih 20 cc Responden dengan batasan puasa makan minum \pm 10-12 jam, tidak melakukan aktivitas dan tidak minum obat-obatan selama 3 hari.

3.6.4. CARA KERJA



3.7. PENGUMPULAN DATA

Data yang dikumpulkan adalah data primer. Diperoleh melalui wawancara secara langsung dan tertulis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium untuk menentukan kriteria “sehat”.

3.8. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA

Pengolahan dan analisa data menggunakan komputer program SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”). Uji statistik yang dipakai adalah “Uji Beda Rata-rata (t test 2 group)” dan “Uji Korelasi Pearson”.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Pemeriksaan MDA Serum

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA Serum Bukan Perokok "Sehat"

Kadar MDA Serum Bukan Perokok					
No.	mg/ml	No.	mg/ml	No.	mg/ml
1	0,53	11	0,46	21	0,40
2	0,62	12	0,34	22	0,54
3	0,48	13	0,56	23	0,27
4	0,53	14	0,11	24	0,49
5	0,66	15	0,28	25	0,46
6	0,48	16	0,32	26	0,30
7	0,29	17	0,40	27	0,53
8	0,49	18	0,42	28	0,13
9	0,46	19	0,44	29	0,35
10	0,34	20	0,45	30	0,60

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar MDA Serum Perokok "Sehat"

Kadar MDA Serum Perokok					
No.	mg/ml	No.	mg/ml	No.	mg/ml
1	0,49	17	0,48	33	0,51
2	0,66	18	0,40	34	0,37
3	0,13	19	0,14	35	0,82
4	0,75	20	0,98	36	0,44
5	0,29	21	0,44	37	0,24
6	0,22	22	0,85	38	0,37
7	0,62	23	0,13	39	0,47
8	0,90	24	0,48	40	0,36
9	0,32	25	0,86	41	0,27
10	0,46	26	0,49	42	0,36
11	0,31	27	0,81	43	0,54
12	0,51	28	0,27	44	0,90
13	0,25	29	0,48	45	0,82
14	0,45	30	0,82	46	0,85
15	0,50	31	0,36		
16	0,75	32	0,51		

Dari hasil pemeriksaan kadar MDA serum dihitung reratanya dan diperoleh hasil rerata kadar MDA serum dari 46 sampel perokok sama

dengan $0,5 (\pm 0,2 \text{ mg/ml})$, rerata kadar MDA serum dari 30 sampel bukan perokok sama dengan $0,4 (\pm 0,1 \text{ mg/ml})$.

Tabel 3. Perbedaan Kadar MDA Serum Perokok dan Bukan Perokok.

Kadar MDA (mg/ml)	Perokok			Bukan Perokok		
	n	Rerata	SD	n	Rerata	SD
	46	0,5	0,2	30	0,4	0,1

$$t = 0,96$$

$$p = 0,17$$

Dari hasil analisis antara kadar MDA serum perokok dan bukan perokok dengan menggunakan uji beda rata-rata (t test 2 group) diketahui bahwa ada perbedaan tidak bermakna ($t = 0,96; p = 0,17$).

Jadi meskipun rerata kadar MDA serum perokok lebih tinggi dibanding dengan rerata kadar MDA serum bukan perokok, namun keduanya tidak berbeda secara statistik $p > 0,05$.

Dengan demikian H_0 yang berisi tidak ada perbedaan kadar MDA serum pada perokok dan bukan perokok diterima. H_1 yang berisi ada perbedaan kadar MDA serum perokok dan bukan perokok ditolak.

Hasil penelitian ini berbeda dengan hasil penelitian terdahulu, yang melaporkan adanya perbedaan bermakna antara kadar MDA serum perokok dan bukan perokok (Widodo, dkk, 1996). Dalam penelitian ini nilai rujukan sementara dengan menggunakan rumus ($\bar{X} \pm 2 \text{ SD}$) didapatkan hasil 0,20-

0,6 mg/ml. Sebanyak 29 sampel perokok masih memiliki kadar MDA serum dalam batas nilai rujukan, 14 sampel menunjukkan peningkatan, 3 sampel di bawah nilai rujukan (lampiran 7). Hal ini disebabkan karena :

- Kebiasaan merokok (jumlah, cara dan lamanya mengisap rokok).
- Usia sukarelawan penelitian ini 20-40 tahun, penelitian *Widodo, dkk, 1996* 30-50 tahun.
- Permasalahan sampling masih perlu dipertimbangkan, kemungkinan kadar normal dan penurunan kadar MDA serum sebagai produk radikal bebas dapat terjadi selama proses pengiriman sampel.

Apabila kita amati terhadap 14 sampel yang menunjukkan peningkatan dibanding nilai rujukan sementara, bila dihubungkan dengan banyaknya merokok dan lama merokok.

Tabel 4. Kadar MDA, Jumlah Batang Rokok dan Lama Menghisap

Kadar MDA, Jumlah Batang dan Lama Menghisap Rokok			
No Sampel	Jumlah Batang/hari	Lama Menghisap (tahun)	Kadar MDA (mg/ml)
2	15	13	0,66
4	12	9	0,75
7	10	6	0,62
8	15	15	0,90
16	10	4	0,75
20	10	9	0,98
22	10	8	0,85
25	14	15	0,86
27	10	15	0,81
30	8	8	0,82
35	5	10	0,82
44	10	5	0,90
45	10	5	0,82
46	10	10	0,85

Dari data tabel 4 tersebut dapat diperoleh :

- Merokok sebanyak lebih 10 batang sehari dapat meningkatkan kadar MDA serum.
- Merokok selama lebih 4 tahun dapat meningkatkan kadar MDA serum.

4.2. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik Bukan Perokok

Hematuria Mikroskopik Bukan Perokok					
No	SDM/LPB	No	SDM/LPB	No	SDM/LPB
1	1	11	1	21	1
2	2	12	1	22	1
3	2	13	1	23	1
4	1	14	1	24	1
5	1	15	1	25	2
6	2	16	1	26	2
7	1	17	1	27	1
8	2	18	2	28	1
9	1	19	2	29	1
10	1	20	1	30	2

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Hematuria Mikroskopik Perokok

Hematuria Mikroskopik Perokok					
No.	sdm /lp b	No.	sdm /lp b	No.	sdm /lp b
1	4	17	3	33	4
2	4	18	4	34	3
3	2	19	4	35	7
4	4	20	7	36	4
5	2	21	5	37	3
6	3	22	5	38	3
7	6	23	4	39	5
8	5	24	4	40	5
9	3	25	5	41	3
10	4	26	4	42	3
11	3	27	15	43	4
12	4	28	2	44	5
13	2	29	3	45	4
14	3	30	8	46	6
15	3	31	3		
16	4	32	4		

Dari hasil pemeriksaan sedimen urin perokok dan bukan perokok diperoleh hasil rerata Hematuria Mikroskopik pada perokok sama dengan 4,24 (\pm 2,09 sdm/lpb), rerata Hematuria Mikroskopik pada bukan perokok sama dengan 1,3 (\pm 0,47 sdm/lpb).

Tabel 7. Perbedaan Hematuria Mikroskopik Pada Perokok Dan Bukan Perokok

Hematuria Mikroskopik (sdm/lpb)	Perokok			Bukan Perokok		
	n	Rerata	SD	n	rerata	SD
	46	4,24	2,09	30	1,30	0,47

$$t = 6,04$$

$$p = 0,001$$

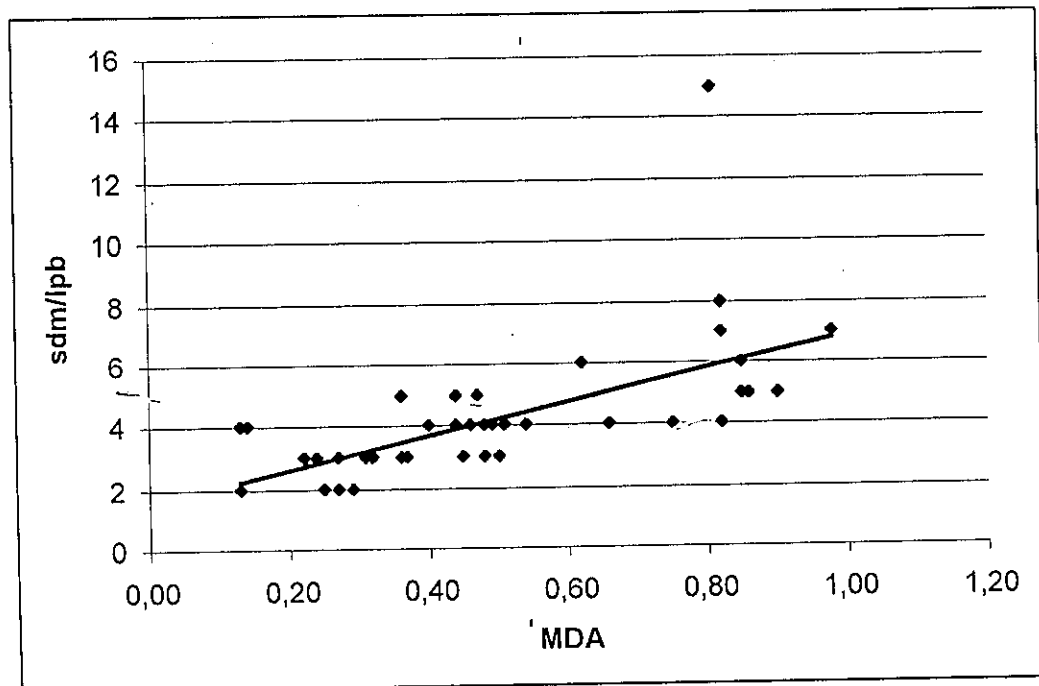
Dari hasil analisis antara Hematuria Mikroskopik perokok dan bukan perokok dengan menggunakan uji beda "pair t test" diketahui bahwa ada perbedaan bermakna ($t = 6,04; p = 0,001$).

Dengan demikian H_0 ditolak. H_1 yang berisi ada perbedaan Hematuria Mikroskopik pada perokok dan bukan perokok diterima.

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan adanya hubungan antara merokok dengan terjadinya Hematuria Mikroskopik (*Freni, 1977. Graff, 1983. Bradley, Schumann, 1984. Anthon, Lisyani, 1996*).

4.3. Hubungan Kadar MDA Serum Dengan Hematuria Mikroskopik

Diagram I. Korelasi Kadar MDA Serum Dengan Hematuria Mikroskopik



Analisis kadar MDA serum dengan terjadinya Hematuria Mikroskopik menggunakan uji “korelasi dari Pearson” didapatkan $r = 0,6$; $p = 0,001$; $\alpha = 0,05$.

Jadi ada hubungan searah yang kuat antara kadar MDA serum dengan Hematuria Mikroskopik ($r = 0,6$). Dengan demikian H_0 ditolak, H_1 yang berisi ada hubungan kadar MDA serum dan Hematuria Mikroskopik diterima.

Hal ini menunjukkan bahwa jika kadar MDA serum meningkat akan meningkatkan Hematuria Mikroskopik.

UPT-POSTAK-UNDIP

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

- 5.1.1. Terdapat perbedaan rerata terhadap kadar MDA serum pada perokok “sehat” dan bukan perokok “sehat”, tetapi secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Peningkatan kadar MDA serum dapat terjadi bila seseorang merokok lebih dari 10 batang sehari dan menghisap lebih dari 4 tahun.
- 5.1.2. Terdapat perbedaan bermakna terhadap Hematuria Mikroskopik pada perokok “sehat” dan bukan perokok “sehat” ($p < 0,05$).
- 5.1.3. Terdapat hubungan searah yang meyakinkan antara peningkatan kadar MDA serum dengan Hematuria Mikroskopik ($r = 0,6$).

5.2. SARAN

- 5.2.1. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan MDA serum dan Hematuria Mikroskopik sebagai parameter “General Check Up” laboratorik bagi para perokok.
- 5.2.2. Perlu diteliti nilai rujukan MDA untuk orang-orang di Indonesia yang bukan perokok dengan jumlah sampel yang lebih besar guna menunjang diagnosis.

UPT-POSTAK-UNDIP

KEPUSTAKAAN

- Aditama T.Y., *Proses Berhenti Merokok*, Konas VI PDPI, Solo: 3-5 Juli 1993.
- Aditama T.Y., *Situasi Rokok di Indonesia*, Medika No. 8, tahun 17, Agustus 1991.
- Anthon - W.P., Lisyani - S., *Hematuria Mikroskopik dan Leukosituria Pada Pria Perokok di Lingkungan Karyawan dan Mahasiswa UKSW Salatiga*, dalam: Kumpulan naskah Konas III PDS Patklin, Yogyakarta: 1996.
- Best A., Haenan G.R.M.M, Doelman C.J.A., *Oxidants and Antioxidants*, State of the Art, Am.J. Med. 91, Suppl 3c, 1991: 3-25.
- Boedhi Darmoyo R., *Survei Penyakit Jantung Iskemik*, dalam: Naskah lengkap KOPAPDI 11, Surabaya: 1993: 15-36.
- Bradley M., Schumann B., *Examination of Urine*, in : Henry J.B. eds. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, Philadelphia W.B., Saunders Company, 1984: 380-458.
- Budipurwono E.B., *Kebiasaan Merokok Penderita Infark Miokard Serta Hubungannya Dengan Status Emosional dan Kepribadian Tipe A*, Karya Akhir, Semarang: 1990.
- Cantin A., Chrystal R.G., *Oxidants, Antioxidants and The Pathogenesis of Emphysema*, Eur. J. Respir, Dis. vol. 66, Suppl 139, 1985: 7-17.
- Cochrane C.G., *Celular Injury by Oxidants*, Am.J. Med. 91, Suppl 3c, 1991: 3-23.
- Coundray C., Richard M.J., Favier A.E., *Determination of Primary and Secondary Lipid Peroxidation Products : Plasma Lipid Hydroperozides and Thiobarbituric Acid Reactive Substances*, in : Favier A.E. at al eds., Analisis of free radical in biological systems. Switzerland: Birkhauser verlag Basel, 1995: 185-99.
- Evans C.A.R., Diplock A.T., Symons M.C.R., *Investigation of the Consequences of Free Radical Attack on Lipids*, in : Techniques in free radical research, Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1991: 145-155.

- Fagazzi G.R., Passerini P., Ponticelly C., Ritz E., *The Urinary Sediment an Integrated View*, London-Glasgow-Weinheim-New York-Tokyo-Melbourne-Madras-Hongkong: Chapman and Hall Medical, 1994: 23-30.
- Fathoni M., *Rokok dan Kesehatan Jantung*, dalam: Kumpulan makalah simposium merokok dan kesehatan, Surakarta FK UNS, Agustus 1987.
- Favier A.E., *How to Demonstrate the Occurrence of an Oxidative Stress in Human?*, in: Favier A.E. et al eds., *Analisis of free radical in biological systems*. Switzerland: Birkhauser verlag Basel, 1995: 99-117.
- Freeman J.A., Haber M.H., *Urinalysis*, in: Freeman J.A. et al eds *laboratory medicine/urinalysis and medical microscopy 2nd eds.*, Philadelphia Lea and Febiger, 1983: 1-260.
- Gitawati R., *Radikal Bebas – Sifat dan Peran Dalam Menimbulkan Kerusakan/Kematian Sel*, Puslitbang Farmasi dan Kesehatan Depkes RI, *Cermin Dunia Kedokteran No. 12*, 1995: 33-36.
- Graff S.L., *A Handbook of Routine Urinalysis*, Philadelphia J.B. Lipincott Co, 1983.
- Gramer P.K., Mayer P.A., Rodwell U.W., *Garper Biochemistry*, 23 eds., Norwolk Conrectiont Appleton and Lange, 1993: 151.
- Greenwald R.A., *Current Approaches to the Development of Oxygen Radical Scavengers*, *Drugs of Today* 26, 1990: 299.
- Haber M.H., *A Primer of Mikroskopik Urinalysis*, California: ICL, Scientific, 1978.
- Hadi S., *Metodologi Research untuk Penulisan Paper, Skripsi, Thesis dan Disertasi*, Yogyakarta Andi Offset, Jilid III Cetakan XV, 1995: 271-275, 332-338, 359-360.
- Haliwell B., *Reactive Oxygen Species in Living System: Source, Bio Chemistry and Role in Human Disease*, *AM.J. Med.* 91, Suppl 3c: 3-14.
- Haliwell B., Gutteriage J.M.C., Cross C.E., *Free Radical Antioxidants and Human Diaseas: Where Are We Now ?*, *J. Lab. Clin Med*, 1992: 595-620.

- Hambali S., *Rokok dan PPOM*, dalam: Kumpulan makalah simposium merokok dan kesehatan, Surakarta: FK UNS, Agustus 1987.
- Kusnandar S., *Sedimen Urin*, dalam: Simposium urinalisis, Jakarta: FK UI, 17 September 1991.
- Lisyani-S., *Pengamatan Sediaan Apus Sedimen Urin Dengan Pengecatan Giemsa: Manfaat dan Arti Klinik*, Semarang: 1990.
- Machlin L.J., Beudich A., *Free Radical Tissue Damage: Protective Role of Antioxidant Nutrients*, *Fa seb.J* 1, 1987:441.
- Moelyoto H., *Pengaruh Rokok Pada Penyakit Jantung Aterosklerotik*, dalam: Kumpulan ceramah pada simposium penyakit jantung aterosklerotik, Surabaya: FK Unair, 1991.
- Mudiyono B., Moeslichan S., Sastroasmoro S., Budiman I., Purwanto S., *Perkiraan Besar Sampel*, dalam: Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, Editor: Sastroasmoro S., Ismael S., Jakarta: Binarupa Aksara, 1995: 187-212.
- Neely, Michael D.D. Mc., *Urinalysis*, in: Gradwohls clinical laboratory methods and diagnosis 8th ed., vol. 1. St. Louis-Toronto-London: The CV. Mosby CO, 1980: 428-592.
- Norman, Michael E., *An Office Approach to Hematuria and Proteinuria*; in: - - Pediatric clinic of north America vol. 34, No. 3, June 1987: 545 - 60.
- Oghusi F., Hubbard R., Feil G., Crystal R.G., *Risk Factor for Emphysema Cigarette Smoking is Associated With a Reduction in the Association Rate Constant of Lung Alfa 1 Antitripsin for Netrophylelastase*, *J. clin investigation* 87, 1991: 1060-65.
- Oken E.D., Schoolwerth C.A., *The Kidneys*, in: Laboratory medicine the selection and interpretation of clinical laboratory studies, USA:William and Wilkins, 1994: 416-20, 429-60.
- Placer Z.A., Cushman L.L., Johnson C.B., *Estimation of Product of Lipid Peroxidation (MalonDialdehyd) in Biochemical Systems*, *Analytical Biochemistry* 16, 1966: 359-64.

- Puji Rahardjo W.J., *Penentuan Sampel*, dalam: Metode penelitian dan statistik terapan, editor: Poerwadi T dkk., Surabaya: Erlangga University Press, 1993: 49-51.
- Puji Rahardjo W.J., *Pemilihan Uji Statistik*, dalam: Metode penelitian dan statistik terapan, editor: Poerwadi T dkk., Surabaya: Erlangga University Press, 1993: 61-75.
- Purnoma S., Oksidan, *Antioksidan dan Radikal Bebas*, dalam: Simposium oksidan an antioksidan, Surabaya: 28 Agustus 1983.
- Sleter T.F., *Free Radical Mechanisms in Tissue Injury*, Biochemical Journal 222, 1984: 1-15.
- Suhendra B, Winarno D., Mualim G.E., *Analisa Urin Dengan Kertas Tes*, dalam: Informasi Ilmiah Tentang Produk, Jakarta: Boehringer Mannheim, 1981: 26-9.
- Tjokroprawiro A., *Radikal Bebas Aspek Klinik dan Kemungkinan Aplikasi Terapi*, dalam: Simposium Ksidan dan Antioksidan, Surabaya: 28 Agustus 1983.
- Wasyanto T., Soemantri D., *Peran Radikal Bebas Pada Kerusakan Miokard Pasca Iskemik*, Medika No. 2 Tahun XX, 1994: 57-64.
- Weller J.M., *The Urinary System*, in: Miller S.E., Weller J.M. eds A textbook of clinical pathology 8th ed., Tokyo: Baltimore igaku sho in Ltd. the William and Wilkin CO, 1991: 528-55.
- Widodo A.M., Ali M., Permatasari N., Rudiyanto A., Nurdiana, *Reflek Otonomik (Tekanan Darah dan Frekwensi Jantung) dan Kadar MDA Pada Perokok Sedang*, Majalah Farmakologi dan Terapi Indonesia vol. 12, No. 2, 1996.
- Widodo A.M., *Xenobiotik dan Radikal Bebas pada Patogenesa Penyakit Paru*, dalam: Kumpulan makalah seminar dan lokakarya radikal bebas patogenesa penyakit, Malang: FK UNBRAW, 13-15 Maret 1987.
- Wirawan R., *Pemantapan Kualitas Intra Laboratorium Pada Pemeriksaan Urin*, dalam: Simposium urinalisis, Jakarta: FK UI, 17 September 1991.